



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



**“Evaluación comparativa del aglutinante para una
formulación de tabletas de Naproxeno Sódico por
disolución in vitro”.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTAN:

ALAIN CARLÍN SANDOVAL
RICARDO RAMÍREZ JARAMILLO

DIRECTORA DE TESIS: M. EN F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ

ASESORA DE TESIS: DRA. LETICIA CRUZ ANTONIO

AGRADECIMIENTOS AL PROYECTO PAPIME PE 206214



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos:

En estas hojas hay invertidas muchas cosas: tiempo, fuerza, confianza, horas de sueño, frustraciones, aventuras, desventuras algunas lágrimas, un suspiro y muchas cosas más; pero no podría haber puesto si quiera el título si no fuera por la presencia de muchas personas, gracias a quienes soy quien soy hoy en día.

A mi madre, Cirenia, que me ha enseñado el valor de la perseverancia, la honestidad y la sensibilidad. Quien siempre ha estado para mí en altas y bajas, sin temer reprenderme cuando fue necesario y felicitarme cuando lo merecí.

A mi padre, Jorge, que me enseñó a ser fuerte sin ser duro, a pensar antes de actuar, a esperar el momento adecuado pero sin dejar pasar una oportunidad. Quien ha tenido siempre a calidez más pura, aunque en ocasiones impetuosa para educarme y quererme.

A mi hermano, Axel, y mi hermana, Teresa; quienes me enseñaron a tener paciencia, a no dejar de soñar y que cada día es una aventura esperando.

A mis abuelos, Mario y Jorge, y abuelas, Conchis y Martha; que han compartido conmigo su experiencia, que han estado siempre ahí para mí. A mis tías, Mari Juana, Martha y Kikis; y tíos, Luis y Mario, que me han acompañado todo el camino.

Alain Carlín Sandoval

El presente trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda de muchas personas e instituciones; por lo que nos permitimos esta página para agradecer a ASHLAND, COLORCON y FMC; pues sin sus apreciadas donaciones de material la presente empresa hubiera resultado mucho más difícil.

También agradecemos al proyecto PAPIME PE 206214 por su respaldo y financiamiento en este proyecto y por creer en él; que en el futuro siga apoyando y dando oportunidades como la nuestra a más personas.

Y finalmente, pero definitivamente la más importante, agradecemos a la UNAM que nos ha dado todas las posibilidades para cumplir un sueño; y más específicamente a la F.E.S. Zaragoza, nuestra segunda casa.

Muchas gracias.

I gotta fly higher

M. Prower

Tabla de contenido

1) Introducción.....	1
2) Marco Teórico.....	3
2.1) Desarrollo Farmacéutico	3
2.1.1) Estudios de Preformulación.....	4
2.1.2) Formulaci3n.....	6
2.1.3) Espacio de dise1o, QbD y PAT.....	7
2.1.4) Estadística en el dise1o farmacéutico.....	8
2.1.5) Software y automatizaci3n de procesos.....	10
2.2) Tabletas.....	11
2.2.1) Ventajas y desventajas.....	12
2.2.2) Características de las tabletas.....	13
2.2.3) Aspectos que se deben de considerar al formular una tableta.....	13
2.2.4) Excipientes o Aditivos.....	14
2.2.4.1) Características de los excipientes.....	14
2.2.4.2) Diluyentes	15
2.2.4.3) Desintegrantes.....	15
2.2.4.4) Lubricantes	16
2.2.4.5) Colorantes.....	17
2.2.4.6) Saborizantes y edulcorantes.....	17
2.2.4.7) Aglutinantes	17
2.2.5) Métodos de fabricaci3n de tabletas.....	19
2.2.5.1) Granulaci3n vía seca	19
2.2.5.2) Granulaci3n vía húmeda.....	20
2.2.5.2.1) Mecanismo de crecimiento de granulados.....	22

2.3) Naproxeno Sódico	25
2.3.1) Propiedades físicas y químicas	25
2.3.2) Propiedades farmacológicas	25
2.3.3) Marcas comerciales	26
2.4) Disolución	27
2.4.1) Factores que afectan la disolución	28
2.4.2) Clasificación biofarmacéutica	29
3) Planteamiento del problema y justificación	31
4) Hipótesis	33
5) Objetivo general y objetivos particulares	34
6) Material, equipos y reactivos	35
7) Método	38
7.1) Preformulación	39
7.1.1) Caracterización del principio activo	39
7.1.2) Reología del principio activo	40
7.1.3) Estabilidad intrínseca	42
7.1.3.1) Estabilidad del fármaco sólido	42
7.1.3.2) Estabilidad del fármaco en solución	43
7.1.4) Compatibilidad fármaco-excipiente	44
7.2) Formulación	45
7.3) Producción de granulados	46
7.3.1) Producción de granulados de escala piloto	48
7.3.1.1) Mezclado de granulados de almidón	48
7.3.1.2) Mezclado de granulados de hidroxipropilcelulosa	49
7.3.1.3) Mezclado de granulados de polivinilpirrolidona	49
7.4) Determinación del tiempo de mezclado de polvos	50
7.5) Producción de granulados piloto	50

7.6) Pruebas reológicas	51
7.7) Compresión de tabletas	52
7.7.1) Muestreo de lotes piloto	52
7.8) Control de calidad de tabletas	53
7.8.1) Valoración del principio activo	53
7.8.2) Dureza	54
7.8.3) Friabilidad	54
7.8.4) Desintegración	54
7.9) Validación del método de disolución	54
7.10) Disolución	55
7.10.1) Preparación del medio de disolución	55
7.10.2) Toma de muestras y tratamiento	55
8) Resultados	57
8.1) Caracterización del Naproxeno sódico	57
8.1.1) Distribución del tamaño de partícula	58
8.2) Estabilidad intrínseca del Naproxeno sódico	58
8.3) Compatibilidad fármaco-excipientes	59
8.4) Formulaciones	59
8.4.1) Reología de granulados	60
8.4.2) Distribución del tamaño de partícula para las formulaciones	63
8.5) Control de calidad de las tabletas	65
8.6) Disolución	67
8.6.1) Descriptores para perfiles de disolución	69
9) Discusión de resultados	70
9.1) Estabilidad	70
9.2) Formulación	71
9.3) Granulación	71

9.4) Tabletas	73
9.5) Disolución	74
10) Conclusiones	80
11) Bibliografía	81
12) Anexos	84

Índice de figuras

1) Estructuras de aglomeración dependientes de la saturación de líquido	21
2) Fases de la aglomeración	23
3) Granulación vía húmeda	24
4) Fórmula desarrollada del Naproxeno Sódico	25
5) Diagrama de metodología general	38
6) Densitometro "ELECTROLAB"	41
7) Proceso de manufactura de tabletas de naproxeno sódico	47
8) Puntos de muestreo en mezclador de corazas gemelas	50
9) Diluciones para valoración	53

Índice de tablas

1) Diseño factorial 2 ²	9
2) Aglutinantes de origen natural	18
3) Aglutinantes sintéticos	18
4) Aglutinantes semisintéticos	19
5) Marcas comerciales de Naproxeno Sódico tabletas en México	26
6) Aparatos de disolución para formas farmacéuticas	28
7) Condiciones del estudio	43
8) Condiciones del estudio	44
9) Condiciones del estudio	45
10) Combinación de excipientes	45
11) Aplicación de un diseño factorial 3 ²	46
12) Parámetros que se validaron	55
13) Control de calidad del Naproxeno Sódico	57
14) Estabilidad en solución	58
15) Estabilidad del fármaco solo	58
16) Compatibilidad fármaco-excipiente	59
17) Formulaciones propuestas	60
18) Pruebas reológicas a lotes piloto	60
19) Pruebas de control de calidad a tabletas	65
20) Eficiencia de disolución para los perfiles de disolución	75
21) Variables para la prueba	75
22) Resultados para las medias de los grupos	75
23) Cálculo del modelo de ajuste	77
24) Curva de mezclado 1	88
25) Curva de mezclado 2	89

Índice de gráficos

1) Naproxeno Sódico, tamaño de partícula.....	58
2) Densidad aparente.....	61
3) Densidad compactada.....	61
4) Índice de Carr.....	61
5) Índice de Hausner.....	62
6) Velocidad de flujo.....	62
7) Ángulo de reposo.....	62
8) Aglutinantes al 3%.....	63
9) Aglutinantes al 6%.....	63
10) Almidón 3% y 6%.....	63
11) HPC EXF 3% y 6%.....	64
12) PVP 3% y 6%.....	64
13) Tiempo de desintegración.....	65
14) Dureza promedio.....	65
15) Friabilidad.....	66
16) Peso promedio.....	66
17) Valoración.....	66
18) Almidón 1500 3%.....	67
19) Almidón 1500 6%.....	67
20) PVP 3%.....	67
21) PVP 6%.....	68
22) HPC EXF 3%.....	68
23) HPC EXF 6%.....	68
24) Q 45 promedio.....	69
25) TMD promedio.....	69

26) Eficiencia de disolución promedio	69
27) Inverso de valores promedio	76
28) Ln de valores promedio	76
26) Curva de mezclado 1	89
26) Curva de mezclado 2	89

1) Introducción

En la actualidad el auge de medicamentos genéricos representa un gran porcentaje de ganancias para la industria farmacéutica, por ello no es de extrañar que gran cantidad de laboratorios estén dirigiendo esfuerzo y capital al desarrollo de los mismos. Sin embargo, a diferencia de la creencia popular de que un medicamento genérico es de menor calidad al de patente, ambos medicamentos deben cumplir con la misma normatividad en cuanto a su proceso de fabricación, calidad de la materia prima, y control de calidad del producto final; además el producto genérico debe comprobar que es bioequivalente al de patente mediante pruebas de bioequivalencia. Todo lo anterior se conjunta para asegurar que la calidad de un medicamento genérico sea la misma a la del medicamento innovador.(1)

Desarrollar un medicamento genérico no es algo sencillo pues debe ajustarse exactamente al innovador, si se desarrollaran por ensayo y error tomaría demasiado tiempo y dinero por lo que es necesario dar un enfoque científico para seleccionar tanto materias primas y procesos que sean lo más eficientes y baratos posibles sin comprometer nunca la calidad del producto final, esta aproximación científica a los problemas, es la “Calidad por diseño” (Quality by design QbD).(2)

El enfoque de calidad por diseño permite no solo resolver problemas sino mejorar y abaratar procesos, para poder ofrecer algo nuevo a pesar de ser un producto que ya existió por varios años; y esto es algo muy importante cuando se toma en cuenta que puede haber

varios laboratorios más trabajando en el desarrollo del mismo principio activo.

Por ejemplo las tabletas de naproxeno sódico, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), que se ha consumido por varios años en el país, con las marcas “FLANAX®” y “ANALGEN®” como medicamentos de referencia diferenciadas por la dosis que utilizan. Y a pesar de que estas dos grandes marcas existen también hay gran cantidad de medicamentos genéricos, porque ofrecieron algo nuevo, por ejemplo un menor precio.

El presente trabajo tuvo como objetivo tomar el enfoque de “Calidad por diseño” para comparar dentro de una formulación de tabletas de naproxeno sódico el impacto que tienen diferentes aglutinantes y su concentración en la prueba de disolución, para conocer cuál de ellos tendría una menor interferencia en esta prueba. Pues uno de los requisitos para que un medicamento genérico obtenga su registro es tener un perfil de disolución igual al del producto innovador, por lo que un excipiente con las mejores capacidades de aglutinante pero con la menor interferencia en la disgregación de la forma farmacéutica y la posterior disolución del principio activo será la opción más acertada.

2) Marco Teórico

2.1) Desarrollo Farmacéutico.

El objetivo del desarrollo e investigación en la industria Farmacéutica es el de diseñar un producto de calidad, así como su proceso de fabricación; para satisfacer de la mejor manera la necesidad de un cliente. La información y los conocimientos adquiridos en el desarrollo de la industria farmacéutica, los estudios y la experiencia en fabricación proporcionan conocimiento científico para apoyar la creación del espacio de diseño, especificaciones y controles de fabricación que permitan garantizar la integridad final del producto.(3)

La información que se obtiene durante los estudios de desarrollo en la industria Farmacéutica es la base de la calidad, pues los datos obtenidos se aplican a otras áreas, como la gestión de riesgos, control de procesos, productividad, entre otras. Dado que la calidad no puede ser probada dentro de los productos, un buen producto no es resultado de la corrección de errores, sino de la planeación de los aciertos; es decir, la calidad debe ser construida sobre el diseño. Los cambios en la formulación y los procesos de fabricación durante el desarrollo y la gestión del ciclo de vida, deben ser considerados como oportunidades para ganar conocimientos adicionales, apoyo a la creación del espacio de diseño y el mejoramiento general del producto final.

Toda la información obtenida debe fundamentar las razones por las cuales una forma de dosificación se ha seleccionado, y que la formulación propuesta es adecuada para su uso en función de la población objetivo; debe existir documentación que incluya información suficiente sobre cada una de las decisiones que se han tomado para facilitar la comprensión de la evolución del producto y de su proceso de fabricación; resúmenes,

cuadros y gráficos, que provean claridad y facilidad a su examinación.(4)

2.1.1) Estudios de Preformulación.

Los estudios de Preformulación son el conjunto de estudios de las propiedades químicas y físicas del API (Active pharmaceutical ingredient -Ingrediente farmacéuticamente activo-) que se hacen previo al proceso de formulación. El propósito de éstos es el de entender la naturaleza de cada posible componente que estará relacionado con el fármaco dentro de la formulación.

Las interacciones entre el API y los excipientes usados en la formulación son generalmente incluidas en esta fase del desarrollo, resultando en una selección inteligente de los excipientes. Los perfiles de degradación del principio activo también son incluidos, dando una idea de su estabilidad. Y por último son incluidas características analíticas del componente, es decir la identificación de puntos particulares del fármaco que permitan cuantificarlo, o controlarlo, durante un proceso de fabricación.

Las guías técnicas Norteamericanas para productos nuevos y en investigación; IND (Investigational new drug application) y NDA (New drug applications), publicadas por la FDA y la ICH recomiendan los estudios de Preformulación. Este marco regulatorio puede expandirse dentro de la comprensión de la preformulación, basado en conocimiento científico, experiencia de la industria y la necesidad de calidad; considerado para proveer la información a un desarrollo óptimo de la formulación, y la extensión del producto⁸.

Algunas justificaciones científicas y regulatorias para adquirir información de la preformulación son:

- Establecimiento de las especificaciones del API, relacionados con su estabilidad en

condiciones de almacenaje.

- Formulación de suministros clínicos y establecimiento de las especificaciones preliminares.
- Proveer de información científica que de soporte al desarrollo de la forma farmacéutica y evaluación de la eficacia, calidad, estabilidad, y biodisponibilidad del producto.
- Evaluación de la estabilidad de las formas de dosificación.

Parámetros a evaluar en los estudios de Preformulación. (5)

a) Propiedades termodinámicas y fisicoquímicas:

- Constante de disociación (pKa).
- Solubilidad.
- Detección específica (UV, Fotometría visible y calorimetría, IR, Difracción de rayos X, RMN para sólidos o líquidos, espectrometría de masas, análisis de metales, absorción atómica).

b) Propiedades farmacéuticas y mecánicas:

- Características del polvo (densidades, ángulo de reposo, propiedades de compresión, uniformidad de mezclado).
- Higroscopicidad y absorción/desorción de humedad.

c) Propiedades del estado sólido:

- Polimorfismo.
- Hidratos y solvatos (pseudomorfismo).
- Polvos amorfos.
- Morfología, tamaño, superficie de área.

d) Propiedades biofarmacéuticas.

- Coeficiente de partición.
- Permeabilidad en el tracto gastrointestinal.
- Rango de disolución y correlaciones in vivo-in vitro.

e) Compatibilidad con excipientes.

f) Propiedades de Estabilidad:

- Identificación de posibles productos de degradación.
- Degradación forzada.
- Aislamiento y caracterización de los productos de degradación.
- Desarrollo de un método indicativo de estabilidad.
- Programas de estabilidad acelerada: Almacenaje y tiempos de muestreo.
- Estabilidad física de las formas sólidas.
- Cinética de estabilidad y fecha de caducidad.
- Estabilidad fisicoquímica de los productos.

2.1.2) Formulación.

La formulación es la serie de operaciones que apuntan al desarrollo de formas farmacéuticas que contengan al API, además de que otorguen un sistema de calidad y aseguren la eficacia y características de seguridad del API.

En el pasado, el arte de formular tuvo como objetivo principal la administración del API de manera fácil y agradable, actualmente las formas farmacéuticas facilitan la liberación del API y le otorgan estabilidad, siempre asegurando una adecuada biodisponibilidad. Además, debe permitir la reproducibilidad a gran escala y que se ajusten a las especificaciones requeridas para la fabricación; utilizando la preformulación como punto

de partida y la biofarmacia como apoyo, sin descuidar aspectos normativos. En la actualidad formular consiste en la selección de excipientes y el proceso de fabricación, para posteriormente evaluar las formulaciones obtenidas. Estas pruebas nos ayudarán a seleccionar, optimizar y evaluar las preparaciones farmacéuticas basadas en las especificaciones preestablecidas. La formulación, por muchos años ha sido un arte, pero empezó a perder ese estatus en favor del diseño científico, basado en un enfoque que controla un factor a la vez.

Hoy en día varios formuladores saben las desventajas del diseño de control de un factor a la vez y reconocen las ventajas del diseño estadístico (diseño de experimentos) en la formulación.

2.1.3) Espacio de diseño, QbD y PAT.

El espacio de diseño es la combinación e interacción de múltiples variables de entrada de manera simultánea (p. ej., atributos de un material), y los parámetros del proceso (p. ej., fuerza de compresión). Es un área donde se pueden controlar las variables del proceso tan consistentemente que se tiene la certeza que el producto final cumplirá con las especificaciones de calidad. Este espacio está limitado por la capacidad de la maquinaria, por el API y por los excipientes.

Mientras que el sistema denominado como “Tecnología Analítica de Proceso” o PAT (por sus siglas en inglés Process analytical technology) es un sistema para diseñar, analizar, y controlar la fabricación a través de mediciones oportunas (es decir durante el proceso) de las especificaciones de calidad críticas y atributos de rendimiento de la materia prima y procesos; con el objetivo de asegurar la calidad del producto final. (6)

El concepto de la “calidad por diseño” o QbD (por sus siglas en inglés Quality by Design) no es nuevo, proviene del desarrollo de la ingeniería de calidad a partir de la segunda mitad del siglo XX y se centra en la idea de que la calidad no se consigue mediante la inspección, sino que es intrínseca al producto y al proceso de fabricación del mismo. El sector farmacéutico ha comprendido que garantizar la calidad de sus productos en base a inspección y control final es caro e ineficiente.(6)

Hoy en día la competitividad en el sector está en juego; los medicamentos desarrollados con moléculas “pequeñas” encuentran pocos caminos para la innovación, las patentes caducan y los genéricos compiten. En este escenario recortar costos de producción es una excelente vía para aumentar la competitividad.

Los desarrollos QbD están orientados a:

- Conocer a fondo la formulación del producto y las características de calidad que ofrece.
- Diseñar procesos de fabricación “robustos” que mantengan las propiedades de calidad del producto de manera consistente.
- Poner en las líneas de fabricación procesos que funcionan “right the first time” (desde la primera vez) y que por tanto minimizan los costes de la carencia de calidad.
- Crear en la empresa una cultura de “gestión del conocimiento” que permita especialmente la colaboración entre los departamentos de desarrollo y producción.

2.1.4) Estadística en el diseño farmacéutico.

Ya que se ha aclarado como ha cambiado la producción farmacéutica, de una mentalidad

donde se corrigen los errores a otra donde se previenen dichos errores es necesario mencionar como se ha logrado eso; pues si se va a prevenir una situación es necesario poder predecirla, y para eso se utiliza la estadística.

Con ella es posible identificar tendencias, que se usan para tener mayor control sobre procesos y tomar decisiones; con la estadística no solo se mira hacia adelante, también al presente, la estadística descriptiva como su nombre lo dice nos muestra cómo se está desarrollando algo. Además como ya se ha mencionado la estadística sirve para diseñar experimentos, con los que de manera sistemática se puede identificar variables en un experimento, no solo para procesos.

Entre las herramientas estadísticas se encuentran los diseños factoriales; en este diseño experimental se investigan todas las combinaciones posibles entre las variables o factores, en el experimento. Por ejemplo, si el factor A tiene a niveles y el factor B tiene b niveles cada replica tiene todas las ab combinaciones de los tratamientos, cuando los factores se incluyen en un diseño factorial, se dice que son factores cruzados.

Tabla 1. Diseño factorial 2²

Factores		B	
		b	b'
A	a	ab	ab'
	a'	a'b	a'b'

A diferencia de los experimentos donde se varía un factor a la vez, el diseño factorial permite la identificación de interacciones entre los dos factores con lo que se puede observar cuando un resultado varía por la combinación de los factores en algún nivel específico. Posteriormente se escribe un modelo que se adecue a las variables del experimento, por ejemplo un modelo de efectos, modelo de medias, modelo de regresión;

también pueden probarse hipótesis acerca de la igualdad entre los tratamientos de renglones o columnas; o un análisis de varianza entre los promedios de los tratamientos.(34)

2.1.5) Software y automatización de procesos

En la era moderna se requieren medicamentos a gran escala a toda hora, y la única manera de seguir ese ritmo de manera consistente sin comprometer la calidad es a través del uso de nuevas tecnologías y sistemas.

Sistemas como el MES (sistema de ejecución de manufactura), que permite comunicar todos los procesos de la fabricación de manera trazable; sistemas de control de proceso, que aseguran la reproducibilidad de resultados y la documentación electrónica, que permite una mayor flexibilidad de comunicación en planta; son algunas de las herramientas aplicables para acelerar la producción, mantener la calidad y disminuir tanto riesgos como costos.

Y dado que todos estos sistemas tienen una base computacional, es obvio que requerirán de un software. Todo software que se utiliza en la industria farmacéutica; ya sea para documentación, estadística o control de equipos, debe estar diseñado específicamente para el propósito que se tiene planeado; o en caso que se adquiriera un programa de computadora multipropósito como Excel o Minitab; el responsable en planta debe de realizar una validación para asegurar que el programa cumple con las especificaciones requeridas para su uso. De la misma manera que cualquier otro elemento en planta son susceptibles a revalidaciones, calificaciones y en caso necesario reinstalación, siempre documentando lo realizado.

2.2) Tabletas

Las tabletas son la forma farmacéutica sólida que contiene el o los fármacos y aditivos, obtenida por compresión, de forma y de tamaño variable.

Puede estar recubierta por una película compuesta por mezclas de diversas sustancias tales como: polímeros, colorantes, ceras, y plastificantes, entre otros; este recubrimiento no modifica su forma y no incrementa significativamente su peso (generalmente del 2 al 5 por ciento).

También puede estar recubierta con varias capas de una preparación compuesta principalmente por azúcares y otros aditivos como colorantes saborizantes, ceras, entre otros; que incrementan significativamente el peso del núcleo.⁽⁷⁾

Las partículas están constituidas por uno o más principios activos, a los que se ha añadido o no excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, colorantes autorizados por la autoridad competente y aromatizantes; sustancias capaces de modificar el comportamiento del preparado en el tracto digestivo.

Los comprimidos son generalmente cilindros compactos cuyos extremos son planos o convexos y cuyos bordes pueden ser biselados. Pueden llevar hendiduras para su división, símbolo u otras marcas de identificación².

Pueden distinguirse varios tipos de comprimidos para uso oral:

- Comprimidos no recubiertos,
- comprimidos recubiertos,

- comprimidos efervescentes,
- comprimidos solubles,
- comprimidos dispersables,
- comprimidos gastroresistentes,
- comprimidos de liberación modificada,
- comprimidos para utilizar en la cavidad bucal.

2.2.1) Ventajas y Desventajas.

Ventajas para el paciente:

- Exactitud de dosis,
- fácil transporte,
- fácil administración,
- fácil compra,
- fácil identificación.

Ventajas para el fabricante:

- Sencillez en su manufactura (procesos y maquinaria conocida),
- Estabilidad,
- fácil manejo,
- fácil transportación,
- fácil venta,
- susceptibles de fabricación a gran escala con rapidez,
- costo de fabricación relativamente bajo,
- es posible elaborarlas con elegancia debido a la diversidad de formas que pueden obtenerse.

Desventajas:

- No pueden administrarse a pacientes: inconscientes, bebés, o aquellos que sufren de trastornos en el tracto gástrico,
- algunos principios activos pueden presentar problemas de biodisponibilidad,
- es difícil hacer una presentación en tableta de fármacos con presentación líquida,
- fármacos que tienen una dosis alta o muy baja se dificulta la uniformidad de contenido o la compresión,
- fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletas.

2.2.2) Características de las tabletas.

- Resistentes a los golpes o abrasión que podrían llegar a sufrir durante su manufactura, empaque, embalaje y uso. Esta característica es medida por pruebas como: dureza y friabilidad.
- El contenido de fármaco y del peso de la tableta debe de ser uniforme. Esto medido por la determinación de variación de peso y uniformidad de peso y contenido.
- El contenido del fármaco debe ser biodisponible, para verificar esto se debe realizar la determinación del % disuelto y el tiempo de desintegración.
- Las tabletas deben mantenerse estables durante toda su vida útil. (8)

2.2.3) Aspectos que debemos considerar al formular una tableta.

- Dosis o cantidad del principio activo.
- Estabilidad del principio activo.
- Solubilidad del principio activo.

- Densidad real del principio activo.
- Compresibilidad del principio activo.
- Selección de excipientes.
- Método de granulación.
- Característica de la granulación.
- Capacidad, dimensiones y tipo de tableteadora por emplear.
- Condiciones ambientales (humedad relativa y temperatura).
- Estabilidad final del producto.
- Biodisponibilidad del principio activo.

2.2.4) Excipientes.

Son los componentes de la forma farmacéutica que no tienen actividad farmacológica, y cuya función es la de proveer de estabilidad física, química y/o biológica al fármaco; así como favorecer su dosificación (presentación). Influyen determinantemente en la biodisponibilidad del fármaco, así como en los parámetros a evaluar en las tabletas.(19)

2.2.4.1) Características de los excipientes.

- Inertes.
- Fáciles de adquirir.
- Sin sabor u olor.
- Calidad consistente.
- No sensibilizantes.
- Compatibles con los componentes de la formulación.
- Estables a las mismas condiciones que el API.

- No deben de interferir con la biodisponibilidad del fármaco y en caso de que lo haga que sea para beneficiar esta característica.
- No tóxicos.

2.2.4.2) Diluyentes.

Se utilizan para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir, preferentemente deben de ser hidrófilos; pero eso dependerá del objetivo de la forma farmacéutica, ya sea de liberación inmediata o modificada; algunos son el almidón (ya sea de papa, maíz trigo o arroz), lactosa, celulosa microcristalina, manitol y sales como el fosfato dibásico de calcio.

Con la necesidad de reducir tiempos de proceso y mejorar la reproducibilidad del mezclado de polvos, surgieron los coprocesados, que son mezclas íntimas de excipientes; lo que significa que además de mezclar la materia prima, se someten a procesos de granulación o esferonización que mejoran su homogeneidad, características reológicas y de compresión. En estos materiales ya se incluye un diluyente, un desintegrante y un deslizante, es decir solo es necesario agregar el principio activo y pasar a la próxima operación unitaria, como encapsulado o tableteado. Algunos ejemplos son: Ludipress (lactosa, kollidon 30, kollidon CL); Prosolv Easytab SP (celulosa microcristalina, dióxido de silicio, glicolato de sodio y almidón, fumarato de sodio y estearilo); ForMax (carbonato de calcio y sorbitol).

2.2.4.3) Desintegrantes

Facilitan la desintegración o disgregación de la tableta en agua o en jugo gástrico, con el

fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta; esto se logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta; su incorporación puede ser en la fase externa o interna - externa del granulado para garantizar que los gránulos se desintegren. Es importante aclarar que en la disgregación de las tabletas también influyen otros parámetros y excipientes.

Los desintegrantes se pueden adicionar en un margen que del 1-15% algunos ejemplos son almidones, derivados de celulosas, crospovidona, croscarmelosa hidroxipropilmetil-celulosa.

Una mejora lógica para los desintegrantes fue la capacidad de disgregar una forma farmacéutica con muy poca cantidad de agua en muy poco tiempo, dichos materiales se nombraron superdesintegrantes, y se usan principalmente en la formulación de ODT's (tabletas de desintegración oral); su mecanismo puede ser el inchamiento, la absorción y la capilaridad. Algunos ejemplos son el glicolato sódico de almidón, la crospovidona, la croscarmelosa y la goma xantana.(19)

2.2.4.4) Lubricantes

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

1. Deslizantes.- Permiten el flujo granulo-granulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz (dióxido de silicio, almidón de maíz, talco y estearatos de magnesio, de calcio o de zinc).
2. Lubricantes.- Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta. Los más empleados son Estearato de magnesio, ácido esteárico, talco,

polietilenglicoles, acetato y benzoato de sodio.

3. Antiadherentes.- Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones (talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio).

2.2.4.5) Colorantes.

Se utilizan con la finalidad de eliminar colores desagradables; medio de identificación de productos y/o para mejorar la elegancia de los productos; los más utilizados son FD&C y D&C en toda su gama de colores, estos son incorporados en solución con el líquido granulante o en polvo premezclado para el caso de la compresión directa; se les utiliza en un nivel aproximado al 0.05%.

2.2.4.6) Saborizantes y edulcorantes.

Su uso no es limitado a tabletas masticables; son materiales que se pueden incorporar en la solución aglutinante, o en seco; los más usados son la sacarina y el aspartame, y en algunos casos la sacarosa.

2.2.4.7) Aglutinantes.

Son materiales cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos con un contenido mínimo de finos, e idealmente producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Estos materiales pueden ser incorporados en polvo seco en un intervalo de 1 a 5%, o en solución en un intervalo de 10 a 20%.⁽¹⁸⁾

Dado que existen diferentes fuentes de aglutinantes pueden dividirse en las siguientes clasificaciones:

Naturales. Como su nombre lo dice, son sustancias que provienen de fuentes naturales y que su materia prima solo ha atravesado unas cuantas operaciones para extraer el aglutinante, sin mayor modificación a la molécula original más que su purificación para el uso farmacéutico. Generalmente tienen la ventaja de ser solubles en agua. Ejemplos de estos aglutinantes son:

Tabla 2. Aglutinantes de origen natural

Excipiente	Nombre comercial
Almidones de maíz, papa y arroz	Melojel Paygel Almidón 1500
Goma acacia	E414 Goma arábica
Goma tragacanto	E413 Goma dragón

Sintéticos y semisintéticos. Son aglutinantes que no se encuentran en la naturaleza y han sido diseñados en el laboratorio, algunos requieren de disolventes orgánicos o disoluciones hidro-alcohólicas para su aplicación. En cambio los semisintéticos son aglutinantes que inicialmente provienen de una fuente natural pero posteriormente se someten a una modificación de su molécula para alterar sus propiedades finales.

Tabla 3. Aglutinantes sintéticos

Excipiente	Nombre comercial
Polivinilpirrolidona	Plasdone Kollidon Povidona
Polietilenglicol	Carbowax Lipoxol Lutrol E
Alcoholes polivinilicos	Arivol Alcotex Celvol

Tabla 4. Aglutinantes semisintéticos

Excipiente	Nombre comercial
Metilcelulosa	Methocel Metolose E461
Etilcelulosa	Aquacoat Surelease Ethocel
Hidroxipropilcelulosa	Klucel EXF (baja viscosidad) Klucel LXF (alta viscosidad)

2.2.5) Métodos de fabricación de tabletas.

Para obtener tabletas de calidad es indispensable contar con un granulado que cumpla con las siguientes características: (30)

- Buena fluidez y lubricación.
- Presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad;
- Debe desintegrarse de acuerdo a la especificación de diseño de la tableta.
- Presentar un grado de dispersión o de tamaño de gránulo lo más estrecho posible y no contener más del 10% de polvo libre.
- Poseer una humedad residual de 1 a 5%

2.2.5.1) Granulación Vía Seca.

Se emplea cuando los fármacos poseen buenas características de compresibilidad, así como cuando son sensibles al proceso de secado y al empleo de solventes.

El método para obtener gránulos es mediante la compactación de los polvos con el uso de rodillos que forman aglomerados grandes; los cuales se someterán a una operación de molienda y un subsecuente tamizado para controlar el tamaño de partícula.

En resumen el proceso involucra:

1. Pesado de materias primas
2. Tamizado
3. Mezclado
4. Precompresión
5. Molienda
6. Tamizado
7. compresión.

2.2.5.2) Granulación Vía Húmeda.

Es el proceso más tradicional y el más usado por las industrias farmacéuticas para la fabricación de tabletas; este método presenta inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales, pero permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para la compresión directa. La granulación húmeda es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos.

Para que puedan obtenerse gránulos que cumplan las especificaciones requeridas es necesario conocer en qué punto detener la humectación del granulo, por lo que es importante mencionar cuales son las diferentes fases en la humectación de un granulo con aglutinante líquido. (23,24)



Figura 1. Estructuras de aglomeración dependientes de la saturación de líquido (24)

1. Estado pendular. En esta primera fase de aglomeración el líquido ha empezado a formar puentes entre las partículas de polvo, es un estado muy frágil pues las fuerzas que unen a las partículas aún son débiles.
2. Estado funicular. La saturación de agua es más alta que en el estado pendular, además se empieza a notar una resistencia en el mezclado por la presencia del líquido en el polvo. Aún existen espacios con aire entre las partículas de polvo.
3. Estado capilar. En este punto ya no hay espacios vacíos entre las partículas de polvo, se ha saturado la mezcla con líquido. La resistencia en el mezclado es la máxima que se alcanza; es el estado ideal para detener la humectación del granulado.
4. Estado de gota. Se ha sobresaturado de líquido la mezcla de polvos, el aglutinante disuelto envuelve por completo los polvos; puede notarse que se empieza a formar una masa y no los gránulos que se tenían en la fase anterior; la resistencia al mezclado disminuye por la cantidad de humedad en la mezcla.
5. Estado de pseudo-gota. Cuando se ha sobresaturado de líquido la mezcla de

polvos pero se tiene un mezclado demasiado vigoroso; puede introducirse aire en la mezcla; el cual puede quedar atrapado dentro de los granulos formados; sin embargo es un estado de corta duración pues al existir tanto liquido en la mezcla el aire puede salir del granulo con poca resistencia.

2.2.5.2.1) Mecanismo de crecimiento de los gránulos

Ya se ha explicado cómo es que se clasifica a los gránulos dependiendo de su contenido de líquido, ahora se ahondará en las diferentes fases que atraviesa un conjunto de polvos para formar el granulado.(29)

Humectación y nucleación

El primer paso es poner en contacto el aglutinante con las partículas de polvo, y distribuir este líquido de manera uniforme en toda la mezcla; posteriormente a causa del líquido en la superficie de las partículas y a su constante impacto por la agitación, comienzan a formarse puentes pendulares (puentes líquidos) entre las partículas, lo que provoca la agregación de las primeras partículas de polvo.

Crecimiento del gránulo y coalescencia

El crecimiento del gránulo ocurre cuando partículas húmedas chocan y se adhieren permanentemente. La diferencia entre los términos nucleación y coalescencia radica en el tamaño de partícula; nucleación se aplica a las partículas finas y coalescencia a las de mayor tamaño.

Rompimiento y abrasión del gránulo

En el último paso de la granulación, los aglomerados son demasiado grandes para resistir

la fuerza de agitación; por lo que el gránulo se fractura o se desgasta su superficie al chocar contra otros gránulos. Pero esta fase puede entenderse como dinámica; pues las partes rotas se unen de nuevo para formar una vez más los gránulos; siempre y cuando se mantenga la humedad, pues conforme el líquido se evapora de las uniones entre partículas, solo queda atrás el aglutinante seco y sólido, formando los gránulos finales. (25)

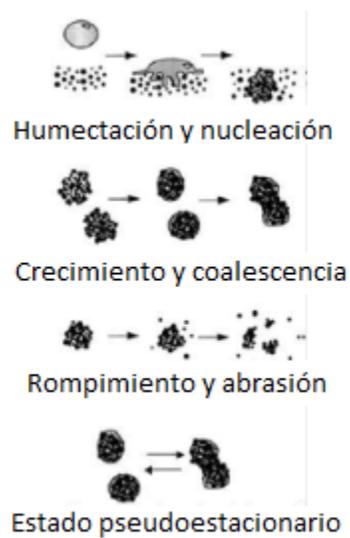


Figura 2. Fases de la aglomeración (25)

El proceso de granulación húmeda involucra básicamente las siguientes operaciones; las cuales llevan una secuencia como se observa en la figura 3.

1. Pesado de materias primas
2. Tamizado
3. Mezclado
4. Humectación
5. Granulación
6. Secado
7. Compresión

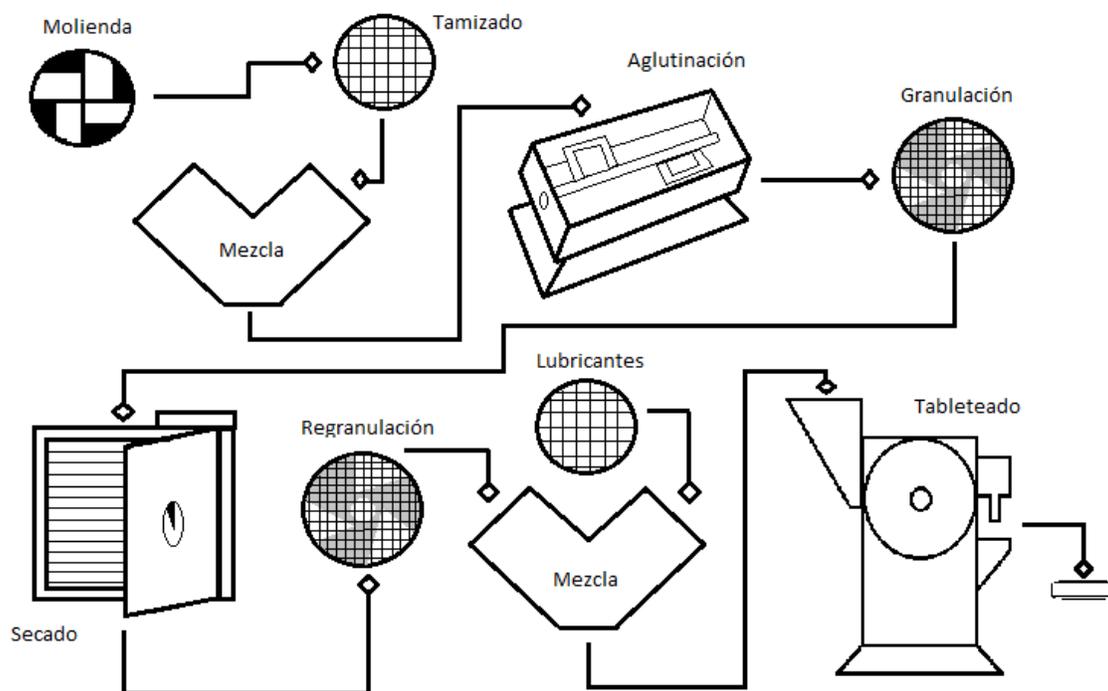


Figura 3. - Granulación Vía Húmeda (24)

2.3) Naproxeno Sódico.

2.3.1) Propiedades Físicas y Químicas.

Forma estructural

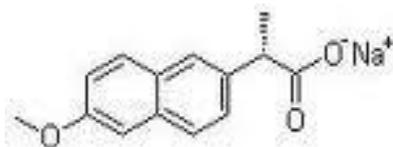


Figura 4. Fórmula desarrollada de Naproxeno sódico

Nombre químico: (S) -6-Metoxi-alfa-metil-2-Naftalenacetato (-)-Sódico

Fórmula molecular: $C_{14}H_{13}NaO_3$

Peso molecular: 252,24.

Rotación específica: $-15,3^\circ - 17,0^\circ$

Punto de fusión: 255°C con descomposición.

El Naproxeno Sódico es un polvo cristalino blanco a ligeramente cremoso, soluble en agua y metanol, ligeramente soluble en alcohol y ligeramente soluble en acetona y prácticamente insoluble en cloroformo y tolueno. BCS (por sus siglas en inglés Biopharmaceutics Classification System): Clase I.

2.3.2) Propiedades Farmacológicas.

El Naproxeno Sódico es un miembro de la familia de los AINES con un grupo ácido arilacético, actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, pero su mecanismo exacto de actuación es desconocido. Por ser muy soluble en agua, es rápida y completamente absorbido en el tracto gastrointestinal luego de su administración oral y por ello se obtienen niveles plasmáticos adecuados que permiten iniciar el alivio del dolor dentro de

20 minutos de su administración oral. Los niveles plasmáticos se obtienen dentro de 1 a 2 horas dependiendo de su administración con alimentos. Se une muy bien a la albúmina por lo tanto tiene una vida media más larga en sangre que otros analgésicos, llegando hasta 12 horas por dosis, la máxima concentración en la sangre tiene lugar el tratamiento a las 2-4 horas tras la ingestión. (9)

El Naproxeno Sódico no deprime el sistema nervioso central, por no ser narcótico ni inductor del metabolismo enzimático. Es empleado en el dolor suave a moderado, la fiebre, la inflamación; entre otras afecciones. El Naproxeno Sódico se metaboliza completamente en el hígado a 6-O dimetilnaproxeno, se elimina aproximadamente el 95 % de la dosis de Naproxeno por la orina como Naproxeno inactivado. La excreción renal tiene correlación estrecha con la disminución de las concentraciones plasmáticas. Con las heces se excreta tan solo el 3 % o menos.

2.3.3) Marcas comerciales.

Tabla 5. Marcas comerciales de Naproxeno sódico tabletas en México.

Denominación genérica	Marca	Dosis	Laboratorio
Naproxeno sódico	Flanax	100mg 275mg 550mg	Bayer de México
Naproxeno sódico		550mg	Induquímica
Naproxeno sódico	Diferbes	550mg	Farmacias Similares
Naproxeno sódico	Analgen	220mg	Liomont
Naproxeno sódico / paracetamol	Daflofen	275mg / 300mg	Liomont

2.4) Disolución

La absorción de una forma farmacéutica sólida tras su administración por vía oral depende de la liberación del principio activo de la forma farmacéutica, de la disolución o solubilización del principio activo bajo condiciones fisiológicas, y de la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal.

Las pruebas de disolución son usadas para evaluar la calidad lote a lote de un producto farmacéutico; una guía para el desarrollo de nuevas formulaciones y asegurar la continua calidad y rendimiento del producto tras cambios, así como cambios en la formulación, el proceso de manufactura, y el escalamiento del proceso de fabricación. (10)

Pueden aplicarse diferentes metodologías de disolución dependiendo del propósito de la prueba:

- Comparación de un solo punto. Este método se utiliza como prueba rutinaria del control de calidad.
- Comparación por 2 puntos. Se utiliza para caracterizar la calidad de un producto y como prueba de rutina para fármacos de lenta o pobre disolución, como la carbamazepina.
- Comparación de perfiles de disolución. Para conocer la forma en que se disuelve un fármaco y como prueba de intercambiabilidad.

En nuestro caso nos concentramos en los perfiles de disolución. Un perfil de disolución es la descripción gráfica de la manera en que un fármaco se disuelve de su forma farmacéutica; comparando la cantidad que se disuelve contra el tiempo que le toma disolverse. Se eligió la comparación por perfiles precisamente porque se buscaba conocer

la forma en que se desempeñaban diferentes formulaciones de tabletas.

La existencia de diferentes formas farmacéuticas hace necesaria la existencia de varios métodos para evaluar la manera en que se disuelve un principio activo; por esta razón existen una serie de aparatos que tienen la finalidad de adaptarse al diseño de las variadas formas de administrar un fármaco.

Tabla 6. Aparatos de disolución para formas farmacéuticas (FF)

Aparato	Descripción	Usos
Aparato 1	Canastilla	FF sólidas
Aparato 2	Paleta	FF sólidas
Aparato 3	Cilindro reciprocante	FF sólidas, entéricos.
Aparato 4	Celda de flujo continuo	Parches transdérmicos, tabletas, supositorios, cápsulas de gelatina blanda, polvos, gránulos, implantes.
Aparato 5	Paleta sobre disco	Parches transdérmicos
Aparato 6	Cilindro rotante	Parches transdérmicos
Aparato 7	Disco reciprocante	Formas de liberación modificada, parches transdérmicos.

La prueba de disolución está considerada dentro de la norma NOM-177-SSA1-2013; en su punto número 7 “Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación inmediata”; donde se hace referencia a las consideraciones mínimas que deben tenerse para el diseño, aplicación y evaluación de perfiles de disolución.(12)

2.4.1) Factores que afectan la disolución

Dado que un producto farmacéutico es el resultado de investigación, selección de excipientes; diseño y validación de procesos, métodos, áreas, etc.; muchos son los elementos que pueden afectar el desempeño final del medicamento, algunos serían:

- Propiedades fisicoquímicas del principio activo.
- Factores de la formulación del producto.
- Factores del proceso.
- Factores relacionados al aparato de disolución
- Factores relacionados a los parámetros de la disolución.

2.4.2) Clasificación Biofarmacéutica.

Basada en la solubilidad y permeabilidad del principio activo, siguiendo el sistema de clasificación biofarmacéutica recomendada en la literatura:

- Clase 1: Alta solubilidad, Alta permeabilidad.
- Clase 2: Baja solubilidad, Alta permeabilidad.
- Clase 3: Alta solubilidad, Baja permeabilidad
- Clase 4: Baja solubilidad, Baja permeabilidad.

Considerando esta clasificación, el naproxeno sódico se denominaría como clase 1; pues es un principio activo con alta solubilidad y con una alta permeabilidad. La solubilidad de un fármaco es determinado por la mayor unidad de dosificación disuelta en 250mL de una solución buffer ajustada entre un pH 1.0 y 8.0. Una sustancia activa es considerada altamente soluble cuando la dosis/solubilidad es menor o igual a 250mL. Una alta permeabilidad es la absorción del 90% o mayor a este porcentaje. La BCS sugiere que para la alta solubilidad, alta permeabilidad (clase1) o en otro caso como el de alta solubilidad, baja permeabilidad (Clase 3) el 85% de disolución en una solución 0.1N HCl en 15 minutos puede asegurar la biodisponibilidad del principio activo y éste no está limitado a la disolución, en este caso la limitante es el vaciado gástrico.

El tiempo promedio del vaciado gástrico es de 15-20min bajo condiciones de ayuno. Si la disolución es menor al vaciado gástrico, el perfil de disolución recomendado es el de múltiples puntos de medios múltiples.

En el caso de baja solubilidad, alta permeabilidad (Clase 2), la disolución puede limitarse en el paso de absorción. Un perfil de disolución en múltiples medios es recomendado para principios activos en esta categoría. En el caso de alta solubilidad baja permeabilidad (Clase 3), la permeabilidad es el paso a controlar en la mayor medida posible, dependiendo de diferentes rangos de disolución y tránsito intestinal. Principios activos en clase 4 Baja solubilidad, baja permeabilidad presentan problemas a la hora de formularse por vía oral. (10)

3) Planteamiento del problema y justificación

Actualmente los medicamentos genéricos están tomando gran importancia en la industria Farmacéutica mexicana por lo que es necesario garantizar la calidad de los productos que se generan. La mejor forma de alcanzar un alto grado de calidad es planear de manera correcta desde la fase de diseño por lo que la selección de los excipientes es una parte crítica del proceso de desarrollo.

Dado que las tabletas son la forma farmacéutica más utilizada, por su facilidad de transporte estabilidad y uniformidad, suele ser difícil crear mejoras en un producto genérico; por lo que se busca tener no solo un producto de calidad sino también lo más barato posible; la mejor forma de abaratar un producto es mejorar y hacer más eficiente el proceso de manufactura, en el caso de las tabletas buscar los excipientes que presenten la menor cantidad de problemas tanto como producto intermedio y producto final, es una manera de mejorar y hacer más atractivo un producto.

Si bien es cierto que dentro de los procesos de fabricación de tabletas la compresión directa es la ideal, no en todos los casos es factible llevarla a cabo dada la naturaleza de las propiedades tecnológicas de los principios activos; por lo tanto, la granulación húmeda sigue siendo la alternativa para modificar las partículas de los polvos y proporcionarles características adecuadas para la compresión.

Con base en lo anterior, el presente trabajo está enfocado a estudiar el impacto del aglutinante en un producto final (Tabletas de Naproxeno sódico) variando el tipo y concentración de aglutinante tomando como punto crítico la evaluación de los perfiles de disolución de las formulaciones propuestas, utilizando el proceso de granulación húmeda, mejorando también las características reológicas del principio activo en estudio.

4) Hipótesis

La disolución se verá afectada tras la variación del tipo y la concentración del agente aglutinante empleado en las diferentes formulaciones para tabletas de naproxeno sódico debido a la naturaleza del excipiente. Las formulaciones a base de almidón parcialmente pregelatinizado liberarán el principio activo de una manera más rápida que aquellas formuladas con otros aglutinantes, ya que el primero es soluble en agua, además de que posee propiedades desintegrantes.

5) Objetivo general

Analizar el impacto en los perfiles de disolución de tabletas de naproxeno sódico cuando se varía el tipo y concentración del aglutinante dentro de la formulación, así como el cambio en otras características como la reología del gránulo, la dureza de las tabletas, y el tiempo de desintegración.

Objetivos Particulares

- Estudio de interacciones fármaco-excipientes.
- Propuesta de formulaciones de Tabletadas de Naproxen Sódico con base al estudio de interacción.
- Evaluación de la factibilidad de las formulaciones propuestas.
- Selección de las formulaciones para la aplicación del diseño factorial.
- Aplicación del diseño factorial bajo la prueba de disolución.
- Obtención de la formulación final.

6) Material, equipos y reactivos

Material de Laboratorio

Vasos de precipitado de diversas capacidades (25 ml, 100 ml, 250 ml, 500 ml, 1L, 4 L)

Matraces aforados de diversas capacidades (10 ml, 25 ml, 50 ml, 100ml)

Pipetas graduadas

Pipetas volumétricas

Embudo de metal

Soporte universal

Portaobjetos de vidrio

Tubos de ensayo

Gradillas metálicas

Equipo

Mezclador de corazas gemelas (Motor universal; ERWEKA, AR 400; con accesorios)

Mezclador planetario (Motor universal; ERWEKA, AR 400; con accesorios)

Granulador oscilatorio (Motor universal; ERWEKA, AR 400; con accesorios)

Tableteadora (Picola, RIVA; modelo: B No. 148 T. 10)

Friabilizador (PRECISA; L52200C)

Desintegrador (Tecnica Especializada Maya)

Estufa de calentamiento (SHEL-LAB, CE3F & CE5F)

Estufas de estabilidad (CAISA, Estufa estandarizada, INC242TR)

Disolutor (VARIAN, 705 DS)

Placa de calentamiento y agitación (IKA, C-MAG, HS7)

Lámpara U.V.

Campana de extracción

Tamizador mecánico (ROTAP, RX-29)

Instrumentos

Espectrofotómetro (Perkin Elmer, Lambda XLS+)

Densitómetro (ELECTROLAB, ETD-1020)

Balanza granataria (Sartorius, CP622)

Balanza analítica (Mettler, Toledo)

Reactivos y disolventes (grado analítico)

Ácido perclórico

Fenolftaleina

Hidróxido de sodio

p-naftolbenzeina

Biftalato de potasio

Agua destilada

Etanol

Tolueno

Tetrahidrofurano

Ácido acético

Fosfato de sodio monobásico

Fosfato de sodio dibásico

Materia prima

Naproxeno sódico (MATRIX Laboratories)

Celulosa microcristalina (FLOCEL 101, JRS Pharma)

Almidón pregelatinizado (STARCH 1500, COLORCON)

Polivinil pirrolidona (PVP)(PLASDONE K-29/32, ISP Technologies)

Hidroxipropil celulosa (HPC) (KLUCEL EXF, alta viscosidad; KLUCEL LXF, baja viscosidad)

Estearil fumarato sódico (ALUBRA; FMC BioPolymer)

Croscarmelosa (VIVASOL, JRS Pharma)

7) Método

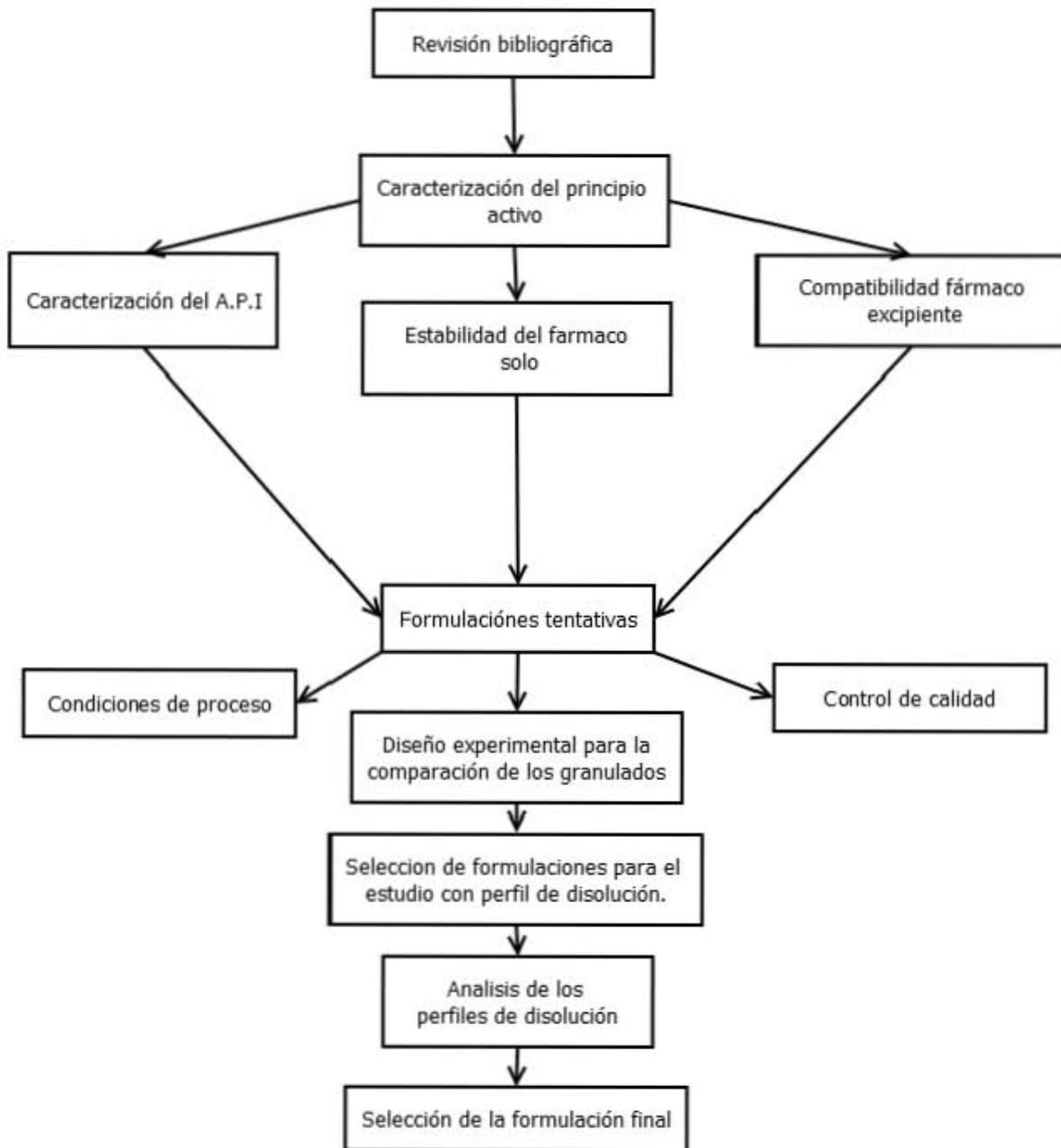


Figura 5. Diagrama de metodología general

7.1) Preformulación.

7.1.1) Caracterización del principio activo.

Descripción. Examen visual de una muestra de Naproxeno sódico, registrando color y apariencia de la materia prima.

Solubilidad. Se disolvió una muestra de Naproxeno sódico en la menor cantidad posible de agua, metanol y etanol, con el fin de comprobar que cumplía con lo descrito por su monografía en la FEUM 10ªed. Se prueba la solubilidad del polvo a 25°C por 30 minutos, en cada disolvente con agitaciones vigorosas de 30 segundos, cada 5 minutos.

MGA 0351. Se realizó un espectro IR de una muestra de API; corresponde al obtenido con una preparación similar a una muestra de referencia de naproxeno sódico.

MGA 0361. Se realizó un barrido UV de una muestra de naproxeno sódico en metanol; corresponde al obtenido con una solución de referencia de naproxeno sódico, además sus respectivas absorptividades calculadas sobre sustancia seca a la longitud de onda máxima de 272 nm no difieren en más de 3 %.

MGA 0771. Rotación óptica; Se determinó en solución de hidróxido de sodio 0.1 N conteniendo 500 mg de muestra en cada 10 mL; el ángulo obtenido debe estar entre -15.3° y -17.0°.

MGA 0671. Pérdida por secado. Se secó a 105°C por 3 horas, No se pierde más de 1% en peso.

MGA 0241. Sustancias relacionadas por cromatografía en capa fina; Los valores R_f de la muestra y la sustancia de referencia corresponden entre si.

MGA 0991. Valoración por titulación no acuosa. Contiene no menos de 98% y no mas del 102% de naproxeno sódico.

7.1.2) Reología del principio activo

Las pruebas reológicas se realizaron de la misma forma para todos los granulados con el fin de comparar el desempeño de los mismos; también ayudó como parámetro para seleccionar cuál de los dos tipos disponibles de HPC se utilizaría en el resto del estudio.

- Índice de Carr ó Índice de compresibilidad
- Índice de Hausner o Relación de Hausner
- Densidad compactada ó densidad por asentamiento
- Densidad aparente
- Ángulo de reposo
- Velocidad de flujo
- Distribución del tamaño de partícula

Para las primeras cuatro pruebas se disponía de un densitómetro (Figura 6) y probetas calibradas de 100 mL, en las cuales se vertía el polvo hasta la marca de 100 mL, después se programaba el equipo con el peso del polvo y el volumen a fin de obtener las mediciones después de que la probeta recibiera el número de golpes marcados en la farmacopea estadounidense.



Figura 6. Densitómetro “ELECTROLAB”

El ángulo de reposo y la velocidad de flujo se evaluaron de la siguiente manera.

1. Se armó un sistema que consiste de anillo de acero para sostener un embudo de metal en un soporte universal, por debajo una placa de vidrio sobre un papel milimétrico.
2. Se llenó el embudo de metal hasta rasar la orilla del mismo, mientras se tapaba el extremo inferior.
3. Con cronómetro en mano se destapó el extremo inferior del embudo y se tomó el tiempo que tarda en caer todo el polvo; de no fluir el polvo no debe forzarse su caída, simplemente se anota este resultado.
4. La placa de vidrio sobre la que cae el polvo se pesó antes y después de que se dejara caer el polvo para que al pesar antes y después se conozca la masa del polvo por diferencia entre las pesadas.

Con los datos de peso y tiempo se calculó la velocidad de flujo. Para el ángulo de reposo se prosiguió de la forma siguiente:

Una vez el polvo formó un montículo después de caer, debe medirse el diámetro del mismo con ayuda del papel milimétrico que está bajo el vidrio; la siguiente medición es la altura del montículo formado; con la fórmula siguiente y los datos obtenidos, se calcula el ángulo de reposo. Siendo “h” la altura, “r” el radio del cono.

$$\text{Ecuación 1.} \quad \tan \alpha = h / r$$

$$\text{Ecuación 2.} \quad \text{Índice de Compresibilidad} = 100 \times \left(\frac{\rho_{\text{por asentamiento}} - \rho_{\text{aparente}}}{\rho_{\text{por asentamiento}}} \right)$$

$$\text{Ecuación 3.} \quad \text{Relación de Hausner} = \left(\frac{\rho_{\text{por asentamiento}}}{\rho_{\text{aparente}}} \right)$$

Con la distribución del tamaño de partícula se tiene la finalidad de conocer los tamaños de las partículas de un material y también en que porcentaje se encuentran. Se llevó a cabo en un tamizador oscilatorio con mallas de los números 60, 80, 100, 200 y 250, con una muestra de polvo de 50 g; agitando durante 20 minutos. Se considera fino, a toda partícula que logra pasar por la malla 100, con 0.149 mm de apertura. Siendo “p” la densidad, ya sea aparente o por asentamiento.

7.1.3) Estabilidad intrínseca

7.1.3.1) Estabilidad del fármaco sólido

Para la estabilidad del fármaco solo en forma sólida se realizó un estudio de estabilidad que duró 42 días; durante este tiempo se tomaron muestras cada 7 evaluando por cromatografía en capa fina; para establecer las condiciones a las que era más sensible el fármaco. En la tabla 7 se presentan las condiciones a las cuales fue sometido el principio activo.

Tabla 7. Condiciones del estudio

Condición		# de muestras	Frecuencia de analisis
Temp. (°C)	25°C	6	Semanal
	60°C	6	Semanal
Luz blanca		6	Semanal
Humedad relativa (80%)		6	Semanal
Higroscopicidad		2	Semanal

7.1.3.2) Estabilidad del fármaco en solución

Este estudio tuvo la finalidad de determinar las reacciones de degradación en las que el naproxeno sódico es propenso. Las pruebas se realizaron en el laboratorio de la siguiente manera:

- Hidrólisis ácida. Se pesaron 100 mg de principio activo, que se depositaron en un tubo de ensayo con perlas de ebullición y 5 mL de HCl al 10 %; se cubrió con un tapón de baquelita sin cerrar completamente y se calentó en baño María a 80 °C por 5 horas. Cada hora se tomó una alícuota que se comparaba contra materia prima en cromatografía de placa fina.
- Hidrólisis básica. Se pesaron 100 mg de principio activo, que se depositaron en un tubo de ensayo con perlas de ebullición y 5 mL de NaOH al 10 %; se cubrió con un tapón de baquelita sin cerrar completamente y se calentó en baño María a 80 °C por 5 horas. Cada hora se tomó una alícuota que se comparaba contra materia prima en cromatografía de placa fina.
- Oxidación. Se pesaron 100 mg de principio activo, que se depositaron en un tubo de ensayo con perlas de ebullición y 5 mL de H₂O₂ al 10 %; se cubrió con un tapón de baquelita sin cerrar completamente y se calentó en baño María a 80 °C por 5

horas. Cada hora se tomó una alícuota que se comparaba contra materia prima en cromatografía de placa fina.

- Reducción. . Se pesaron 100 mg de principio activo, que se depositaron en un tubo de ensayo con perlas de ebullición y 5 mL de HCl al 10 % con 10 mg de zinc metálico; se cubrió con un tapón de baquelita sin cerrar completamente y se calentó en baño María a 80 °C por 5 horas. Cada hora se tomó una alícuota que se comparaba contra materia prima en cromatografía de placa fina.

En la tabla 8 se resumen las condiciones a las que se sometió el fármaco; todas las preparaciones anteriores se realizaron para asegurar la fiabilidad de los resultados.

Tabla 8. Condiciones del estudio

Condición de estres	Solución degradativa
Hidrólisis ácida	HCl 10%
Hidrólisis básica	NaOH 10%
Oxidación	H ₂ O ₂ 30%
Reducción	Zn ⁺ en medio ácido

7.1.4) Compatibilidad fármaco-excipientes

Se prepararon mezclas binarias de proporciones 1:1 con pesos totales de 200mg en viales de vidrio, para identificar la presencia de interacciones; se expusieron a condiciones de 20°C, 40°C y 40°C con 75% H.R. El estudio duró 6 semanas con tomas de muestra cada 2 semanas, analizándolas por cromatografía en capa fina usando como fase móvil tolueno: tetrahidrofurano: ácido acético (30:3:1).

Tabla 9. Condiciones del estudio

Mezclas (1:1)	Condiciones de estrés		
CMC + Naproxeno Sódico	20°C	40°C	40°C, 75% H.R.
HPC LXF + Naproxeno Sódico	20°C	40°C	40°C, 75% H.R.
HPC EXF + Naproxeno Sódico	20°C	40°C	40°C, 75% H.R.
PVP + Naproxeno Sódico	20°C	40°C	40°C, 75% H.R.
Almidón 1500 + Naproxeno Sódico	20°C	40°C	40°C, 75% H.R.
Croscarmelosa + Naproxeno Sódico	20°C	40°C	40°C, 75% H.R.
Estearil fumarato sódico + Naproxeno Sódico	20°C	40°C	40°C, 75% H.R.

7.2) Formulación

A partir del estudio de estabilidad y compatibilidad se propusieron las siguientes combinaciones de excipientes para la formulación de las tabletas:

Tabla 10. Combinación de excipientes

Excipiente	F1	F2	F3
Naproxeno Sódico	X	X	X
CMC	X	X	X
PVP	3% y 6%		
HPC EXF		3% y 6%	
Almidón			3% y 6%
Croscarmelosa	X	X	X
Estearil fumarato sódico	X	X	X

Como se puede observar, hasta este punto, solo se ha tomado en cuenta las proporciones de aglutinante que se desean comparar; las formulaciones completas pueden consultarse en la tabla 17. Para ejemplificar de mejor manera el modelo factorial a utilizar en la comparación de los tres aglutinantes, a continuación se han reorganizado los datos más importantes de la tabla anterior:

Tabla 11. Aplicación de un diseño factorial 3²

Aglutinantes	Concentración de aglutinante en formulación	
	3%	6%
PVP	PVP 3%	PVP 6%
HPC EXF	HPC EXF 3%	HPC EXF 6%
Almidón 1500	Almidón 1500 3%	Almidón 1500 6%

Los datos en la tabla 11 se organizan en 6 combinaciones de aglutinante y concentración, al elaborar cada combinación por duplicado se obtiene el diseño factorial 3² que se utilizó para la fabricación de las tabletas a comparar.

7.3) Producción de granulados

La figura 7 contiene un diagrama de flujo y una tabla en la cual se resume el proceso de producción desde el surtido de las materias primas hasta el tableado de los granulados, incluyendo además una somera comparación entre los equipos requeridos para la producción en tamaño laboratorio y piloto.

Proceso de manufactura de tabletas de naproxeno sódico.

Equipo y/o material		Proceso
Escala laboratorio	Escala piloto	
Bolsas de plástico Etiquetas	Bolsas de plástico Etiqueta	Surtido de materias primas
Marco con mallas #60 Bolsas de plástico	Marco con mallas #60 Mascarillas Charolas de acero inoxidable	Tamizado de materias primas
Bolsas de plástico	Mezclador de pantalón Charolas de acero	Mezclado de diluyente y Principio activo
Vasos de precipitado Espátula Pipetas	Mezclador planetario Piseta Probeta	Granulación del polvo seco
Marco con mallas #18	Granulador oscilatorio con mallas #18	Homogeneización del tamaño del gránulo
Horno Charolas de acero inoxidable	Horno Charolas de acero inoxidable	Secado del granulado húmedo
Marco con mallas # 20	Granulador oscilatorio Con mallas #20	Homogeneización del granulado seco.
Densitómetro Probetas Embudo de metal Cronómetro,etc.	Densitómetro Probetas Embudo de metal Cronómetro,etc.	Realización de Pruebas reológicas
Bolsas de plástico	Mezclador de pantalón Charolas de acero inoxidable	Mezclado de los gránulos con deslizante y desintegrante
Tableteadora Bolsas de plástico	Tableteadora Bolsas de plástico	Tableteado de los granulados

Figura 7.

7.3.1) Producción de Granulados de escala laboratorio

Los granulados a escala laboratorio no se produjeron en la planta piloto por su reducido tamaño (200 g cada uno), por lo que se realizaron con material de laboratorio. El método de producción varió un poco dependiendo de cada aglutinante, pues los tres se agregan en la mezcla de polvos de formas diferentes.

Primero se surtió y tamizó cada una de las materias primas, se tamizaron por malla No. 60, se guardaron en bolsas y se etiquetaron para su fácil identificación. Posteriormente se agruparon las bolsas de materia prima para hacer los grupos con los que se fabricarían los granulados.

Se mezclaron con su correspondiente aglutinante y se humectaron hasta que se obtuvo el punto óptimo para la granulación, de acuerdo con lo siguiente:

7.3.1.1) Mezclado de granulados de almidón.

Para el mezclado se agregaron el diluyente (celulosa microcristalina), el principio activo, y el almidón 1500. Se realizó un mezclado manual de 10 minutos en bolsas de plástico con un movimiento que trataba de ser similar al que se observa en el mezclador planetario.

Terminado el mezclado se trasladó el polvo a un vaso de precipitado de 1 litro en el que se humectó con agua a la vez que se mezclaba. En esta fase de la producción se determinó la cantidad de disolvente que sería necesario agregar para cada aglutinante, de manera que pudiese respetarse la proporción de disolvente en la mezcla al escalar el proceso.

7.3.1.2) Mezclado de granulados de hidroxipropilcelulosa.

Para el mezclado se agregó solamente el diluyente y el principio activo, en un mezclado de 10 minutos; después del mezclado se trasladó el polvo a un vaso de precipitado de 1 Litro donde se mezcló mientras se agregaba una solución de hidroxipropil celulosa en agua, después de haber agregado todo el aglutinante se agregó más agua hasta alcanzar la humectación adecuada.

7.3.1.3) Mezclado de granulados de polivinilpirrolidona.

En este caso el mezclado también consistió únicamente del diluyente y el principio activo por el mismo tiempo, 10 minutos; posteriormente al trasvasarlo al vaso de precipitado se mezcló con la polivinilpirrolidona en solución usando como disolvente una mezcla hidroalcohólica 7:3 alcohol-agua. Después de agregar todo el aglutinante se hidrató la mezcla al punto deseado con el mismo disolvente, la solución hidroalcohólica.

Posteriormente se pasaron los granulados húmedos por malla para homogeneizar el tamaño de los gránulos; una vez que se tenía un granulado homogéneo húmedo, se trasladó a charolas de aluminio para secarlo en las estufas del laboratorio a 60°C por 2 horas, posterior a este tiempo se determinó la humedad de los granulados con termobalanza, se estableció como parámetro de humedad para los granulados un valor entre 2% y 3%; después de las 2 horas de secado si el granulado no cumplía con la humedad, se secaba durante 2 horas más.

Después de haber alcanzado una humedad óptima, nuevamente se pasaron los granulados por mallas; y a este último material se le realizaron las pruebas reológicas para su caracterización.

7.4) Determinación del tiempo de mezclado de polvos.

Como parte integral en este estudio, surgió la necesidad de saber cuál era el tiempo óptimo de mezclado, por lo que se decidió realizar una curva de mezclado en el equipo a utilizar en el proceso a escala piloto. Lo primero que se hizo fue buscar en la literatura cual es la densidad de los materiales que se mezclarían.

Posteriormente se realizaron solo dos curvas de mezclado; una con naproxeno sódico y celulosa microcristalina y otra con naproxeno sódico, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado. En cada caso se tomarían muestras de 3 puntos del mezclador de corazas gemelas cada 5 minutos; y luego con los resultados se calculó cuál de los tiempos tenía un coeficiente de variación menor entre los tres puntos, ver figura 8. El desarrollo completo de este estudio se puede consultar en el **Anexo C**.

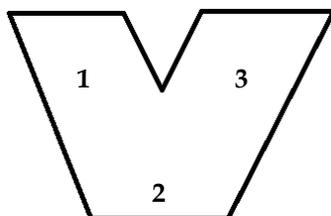


Figura 8. Puntos de muestreo en mezclador de corazas gemelas

7.5) Producción de granulados piloto.

Los granulados de escala piloto se realizaron respetando los tiempos y cantidades establecidas durante la realización del proceso a escala laboratorio; el tamaño de estos lotes fue de 650 gramos, cantidad mínima para utilizar el equipo de la planta piloto.

Inicialmente se identificaron los lotes usando una clave en cada cada lote; después se surtió cada una de las materias primas y se tamizó por malla No. 60 para homogeneizar el tamaño de partícula.

Se mezclaron los polvos en un mezclador de corazas gemelas por 10 minutos a 30rpm, agregando cada aglutinante según sus requerimientos; los cuales ya se explicaron en la producción de escala laboratorio.

En todos los casos, después de tener un granulado húmedo, se procedió de la misma manera. Se llevó el granulado húmedo al granulador oscilatorio donde se homogeneizaría el tamaño de partícula. Una vez terminada esta operación se secaron los granulados en estufa utilizando charolas de acero inoxidable, a una temperatura de 60°C por cuatro horas. Al final del secado se midió la humedad para controlarla y tener un valor menor al 3%; de no ser así se procedía a secar por una hora más.

En el momento que se tenía la humedad establecida, se llevaba el granulado al granulador oscilatorio por segunda vez para darle el tamaño final al granulado.

7.6) Pruebas reológicas.

Se realizaron las siguientes pruebas a los granulados:

- Índice de Carr ó Índice de compresibilidad
- Índice de Hausner
- Densidad compactada
- Densidad aparente
- Ángulo de reposo
- Velocidad de flujo
- Distribución del tamaño de partícula

La metodología utilizada en la determinación de las pruebas anteriores se encuentra descrita en el punto 7.2.

7.7) Compresión de tabletas

El tableteado de los lotes se aborda en una sola sección pues se tabletearon bajo las mismas condiciones, la diferencia radicó en la toma de muestras para la elaboración de las cartas de control.

Una vez se realizaron las pruebas reológicas, se mezclaron los granulados con el desintegrante y el deslizante por 5 minutos; en el caso de los granulados de escala laboratorio, en bolsas usando la misma técnica que en el primer mezclado; y en el caso de los granulados de tamaño piloto en el mezclador de corazas gemelas a 30 rpm.

Ya mezclados los polvos, se tabletearon a una velocidad de 60 tabletas por minuto, número 2 en la escala del panel de control de la tableteadora. La forma de toma de muestra para los lotes fue la siguiente.

7.7.1) Muestreo de lotes de tamaño piloto

El granulado seco se mezcló en el mezclador de corazas gemelas con el deslizante y el desintegrante, por 5 minutos a 30 revoluciones por minuto durante 5 minutos. Después de este mezclado se tableteó el granulado a una velocidad de 60 tabletas por minuto. Se tomaron muestras durante el proceso para asegurar que se encontraba dentro de los parámetros establecidos; 400 mg de peso y 10 Kg fuerza de dureza.

Durante la producción también se tomaron muestras para la elaboración de las cartas de control, tomando muestras cada 2 minutos hasta el final de la producción.

7.8) Control de calidad de las tabletas

Después de la fabricación de las tabletas se prosiguió con la realización del control de calidad para asegurar que las tabletas se realizaron conforme a lo establecido en la normatividad mexicana. Para el control de calidad se realizaron las siguientes pruebas:

- Valoración de principio activo
- Dureza
- Friabilidad
- Desintegración
- Variación de masa

7.8.1) Valoración de principio activo

Se realizó utilizando un método de espectrofotometría U.V., por comparación con un estándar. Para cada lote se molieron 20 tabletas con mortero, luego se tomó una muestra de polvo de 28 mg que teóricamente contiene 13.68 mg de activo; a la que se le realizaron las diluciones del diagrama siguiente; para el estándar de comparación se realizaron las mismas diluciones, pero con un peso de 14 mg.

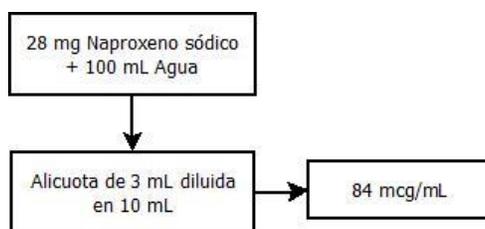


Figura 9. Diluciones para valoración.

El parámetro de contenido establecido en la FEUM es del 90 al 110% a una longitud de onda de 272 nm.

7.8.2) Dureza

Para la dureza se tomó una muestra de 6 tabletas a las cuales se les midió la dureza en un durómetro y se promedió el valor obtenido como forma de caracterizar los lotes.

7.8.3) Friabilidad

Dado que las tabletas tienen un peso unitario menor a 650 mg, se tomó una muestra de cada lote lo más aproximada posible a 6.5 g, se colocaron en el contenedor del friabilizador y se hizo girar 100 veces; después se pesaron las tabletas, al calcular la diferencia entre antes y después de friabilizar las tabletas no debía existir una diferencia mayor al 1%. De no ser satisfactoria la prueba debía de repetirse dos veces más y promediar el resultado de las tres pruebas, en este caso no fue necesario.

7.8.4) Desintegración

Para la desintegración se tomaron muestras de 6 tabletas, las cuales se sometieron al desintegrador usando agua como disolvente a una temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. En caso de que alguna de las tabletas no se desintegrara en el tiempo establecido, la prueba tendría que repetirse dos veces más y del total de 18 tabletas, al menos 16 tendrían que satisfacer el tiempo necesario. El tiempo límite recomendado para tabletas sin recubrimiento es de 15 minutos.

7.9) Validación del método de disolución

Para la validación del método se analizaron los parámetros de validación marcados por la norma NOM-177-SSA1-2013; este desarrollo completo puede consultarse en el **Anexo E**. Se validaron los siguientes parámetros:

Tabla 12. Parámetros que se validaron

Validación para el fármaco	Validación para el medicamento
<ul style="list-style-type: none">• Especificidad• Linealidad• Precisión• Estabilidad de la muestra• Influencia del filtro	<ul style="list-style-type: none">• Linealidad• Exactitud• Precisión• Repetibilidad

Tanto para el principio activo como para el medicamento, se realizó utilizando el mismo medio para los perfiles de disolución, buffer de fosfatos a un pH de 7.4. También se realizó una estimación de la concentración a la que la lectura de la muestra sería óptima; y un estudio de precisión intermedia para conocer si existió diferencia entre los dos analistas.

7.10) Disolución

Las condiciones para la disolución fueron las recomendadas por la FEUM 10 °Ed. Para tabletas de Naproxeno; se utilizó el aparato número 2 (paletas); con una agitación de 50 rpm; a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Se realizaron 6 repeticiones para cada formulación de tabletas.

7.10.1) Preparación del medio de disolución

Por cada litro de agua destilada se pesó 2,62 g de fosfato monobásico de sodio y 11,50 g de fosfato dibásico de sodio; se agregaron a un litro de agua y posteriormente se agitó hasta que no se observara ningún cristal sin disolver. Finalmente se sonicó el medio durante 15 minutos antes de utilizarse.

7.10.2) Toma de muestras y tratamiento

Para la toma de muestras se siguió el procedimiento marcado en la monografía de disolución del Naproxeno base, agregando un tiempo de muestreo más. Se tomó una

alícuota de 5 ml a los 10, 20, 30, 45 y 60 minutos; los cuales se filtraban utilizando portafiltros.

Las muestras se valoraron por espectrofotometría U.V. a 332nm, haciendo las diluciones necesarias a las muestras que estuvieran demasiado concentradas para leerlas. Posteriormente se graficaron los resultados de los perfiles de disolución, se calcularon parámetros de desempeño y se ordenaron para su comparación.

8) Resultados.

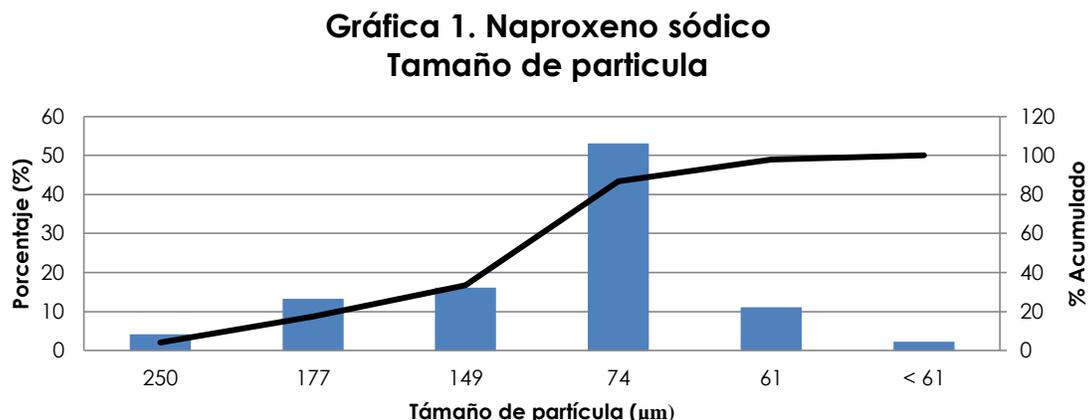
8.1) Caracterización del Naproxeno sódico

La caracterización fisicoquímica y reológica del naproxeno sódico se presentan en la tabla 13 y gráfica 1.

Tabla 13. Control de calidad de Naproxeno sódico

Prueba	Especificación	Resultado
Apariencia	Polvo cristalino blanco o color crema	Conforme
Solubilidad	Soluble en agua y en metanol, poco soluble en alcohol, muy ligeramente soluble en acetona, casi insoluble en cloroformo y en tolueno.	Conforme
Perdida por secado	No más del 1,0%	Conforme 0,5%
Valoración	98,0% -102,0%	Conforme 98.09%
Espectro infrarojo	Sustancia de referencia	Conforme Anexo B
Densidad aparente	Sin especificar	0,457 g/mL
Densidad compactada	Sin especificar	0,671 g/mL
Índice de Hausner	Sin especificar	1.471 Muy pobre
Índice de Carr	Sin especificar	32% Muy pobre
Ángulo de reposo	Sin especificar	No hay flujo
Velocidad de flujo	Sin especificar	No hay flujo

8.1.1) Distribución del tamaño de partícula



En la gráfica 1 se indica el porcentaje de cada tamaño de partícula presente en el granulado (gráfica de barras) y el porcentaje acumulado de todos los tamaños de partículas (gráfica de línea).

8.2) Estabilidad intrínseca del Naproxeno sódico

Tabla 14. Estabilidad en solución

Condición	Resultado
Hidrólisis básica	Sin cambios
Hidrólisis ácida	Inestable
Oxidación	Sin cambios
Reducción	Sin cambios

Tabla 15. Estabilidad del fármaco solo

Condición		Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
		15 días	30 días	45 días
Temp.	25°C	X	X	X
	60°C	X	X	X
Luz blanca		X	X	X
H.R. 80%		X	X	X
Higroscopicidad		19%	---	---

X- sin cambios O- cambios presentes

La estabilidad del principio activo evaluado en estado sólido y solución (tablas 14 y 15) solo mostró inestabilidad en condiciones de hidrólisis ácida (tabla 14).

8.3) Compatibilidad fármaco-excipiente

Tabla 16. Compatibilidad fármaco-excipiente

Mezclas	Condiciones	Resultados		
		15 días	30 días	45 días
CMC + Naproxeno Sódico	20°C	C	C	C
	40°C	C	C	C
	40°C, 75% H.R.	C	C	C
HPC LXF + Naproxeno Sódico	20°C	C	C	C
	40°C	C	C	C
	40°C, 75% H.R.	C	C	C
HPC EXF + Naproxeno Sódico	20°C	C	C	C
	40°C	C	C	C
	40°C, 75% H.R.	C	C	C
PVP + Naproxeno Sódico	20°C	C	C	C
	40°C	C	C	C
	40°C, 75% H.R.	C	C	C
Almidón 1500 + Naproxeno Sódico	20°C	C	C	C
	40°C	C	C	C
	40°C, 75% H.R.	C	C	C
Croscarmelosa + Naproxeno Sódico	20°C	C	C	C
	40°C	C	C	C
	40°C, 75% H.R.	C	C	C
Estearil fumarato sódico + Naproxeno Sódico	20°C	C	C	C
	40°C	C	C	C
	40°C, 75% H.R.	C	C	C

C- compatibles I- incompatibles

La compatibilidad fármaco-excipiente, evaluada con 7 excipientes diferentes, no mostró incompatibilidad con el principio activo, puede observarse en la tabla 16 y el anexo B.

8.4) Formulaciones

Las formulaciones finales estudiadas a escala laboratorio y piloto se presentan en la tabla 17. Con un tamaño de lote de 200g para escala laboratorio, y 650g para tamaño piloto.

Tabla 17. Formulaciones propuestas

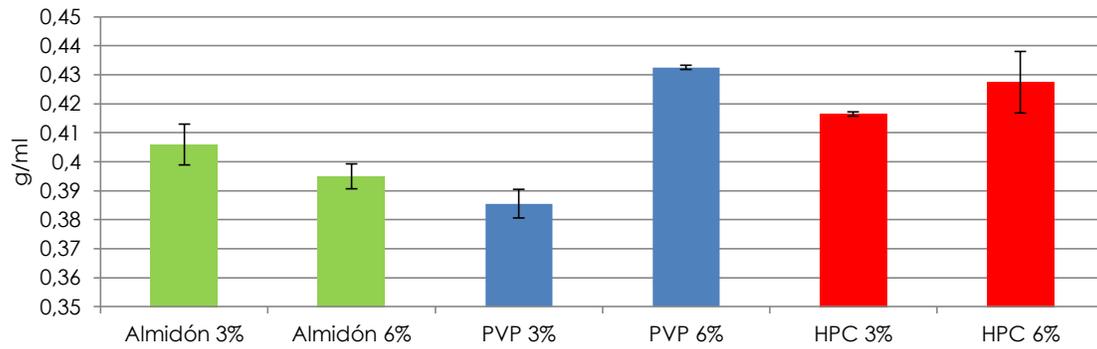
Materia prima	Formulaciones					
	PVP		HPC		Almidón	
	I	II	III	IV	V	VI
Naproxeno Sódico	48.88%	48.88%	48.88%	48.88%	48.88%	48.88%
CMC	42.62%	39.62%	42.62%	39.62%	42.62%	39.62%
PVP	3%	6%				
HPC EXF			3%	6%		
Almidón					3%	6%
Croscarmelosa	4%	4%	4%	4%	4%	4%
Estearil fumarato sódico	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%

8.4.1) Reología de granulados

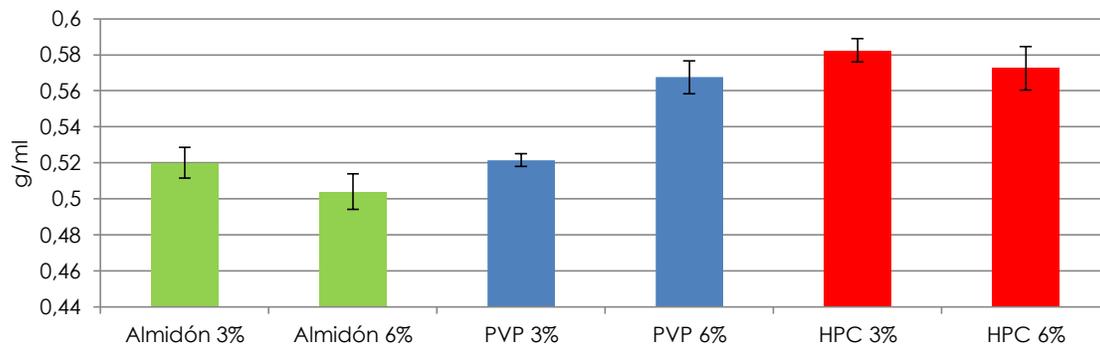
Tabla 18. Pruebas reológicas a lotes piloto

Formulación		Pruebas reológicas					
		Densidad aparente	Densidad compacta	Indice de Carr	Indice de Hausner	Velocidad de flujo(g/s)	Angulo de reposo
PVP 3%	I	0.389g/mL	0.519g/mL	25% Pobre	1.333 Aceptable	5.81g/s	32.36° Bueno
	II	0.382g/mL	0.524g/mL	27% Pobre	1.37 Pobre	5.78g/s	33.14° Bueno
PVP 6%	I	0.433g/mL	0.574g/mL	24% Aceptable	1.333 Aceptable	5.09g/s	33.96° Bueno
	II	0.432g/mL	0.561g/mL	23% Aceptable	1.299 Aceptable	5.29g/s	32.31° Bueno
HPC 3%	I	0.416g/mL	0.578g/mL	28% Pobre	1.389 Pobre	4.32g/s	37.45° Adecuado
	II	0.417g/mL	0.587g/mL	29% Pobre	1.408 Pobre	3.95g/s	37.26° Adecuado
HPC 6%	I	0.420g/mL	0.564g/mL	25% Pobre	1.342 Aceptable	4.32g/s	35.31° Bueno
	II	0.435g/mL	0.581g/mL	25% Pobre	1.333 Aceptable	4.87g/s	35.88° Bueno
Almidón 3%	I	0.401g/mL	0.514g/mL	22% Aceptable	1.282 Aceptable	5.21g/seg	32° Bueno
	II	0.411g/mL	0.526g/mL	22% Aceptable	1.282 Aceptable	4.79g/seg	31.47° Bueno
Almidón 6%	I	0.392g/mL	0.497g/mL	21% Aceptable	1.266 Aceptable	4.99g/seg	32.31° Bueno
	II	0.398g/mL	0.511g/mL	22% Aceptable	1.282 Aceptable	5.82g/seg	33.69° Bueno

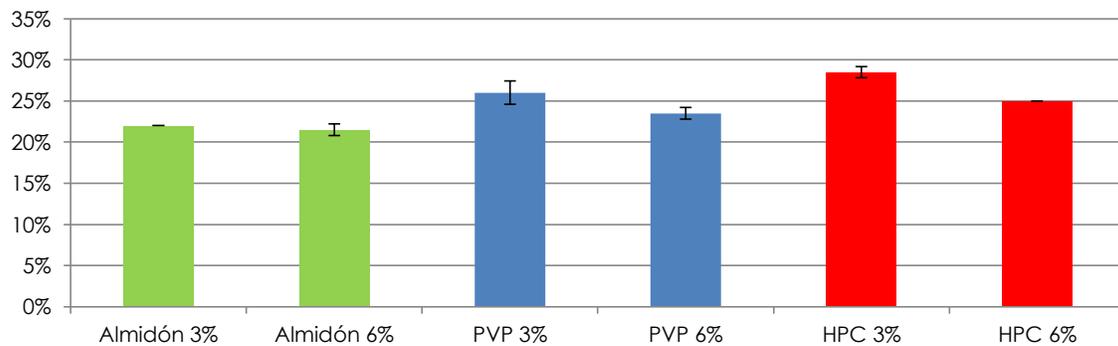
Gráfica 2. Densidad aparente para los granulados de tamaño piloto.



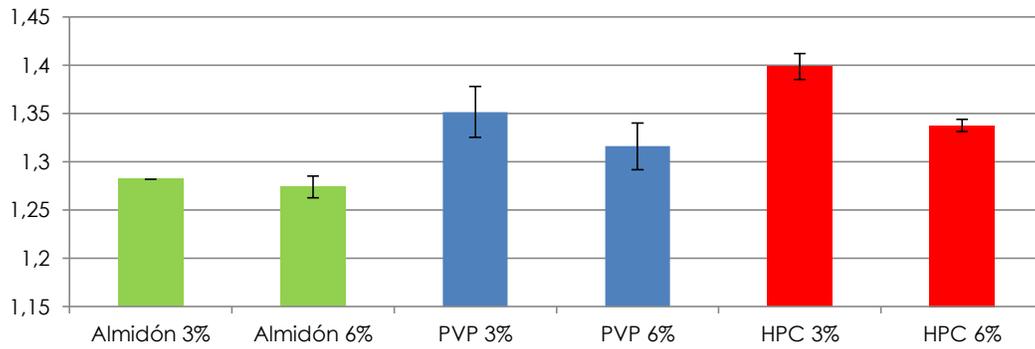
Gráfica 3. Densidad compactada para los granulados de tamaño piloto.



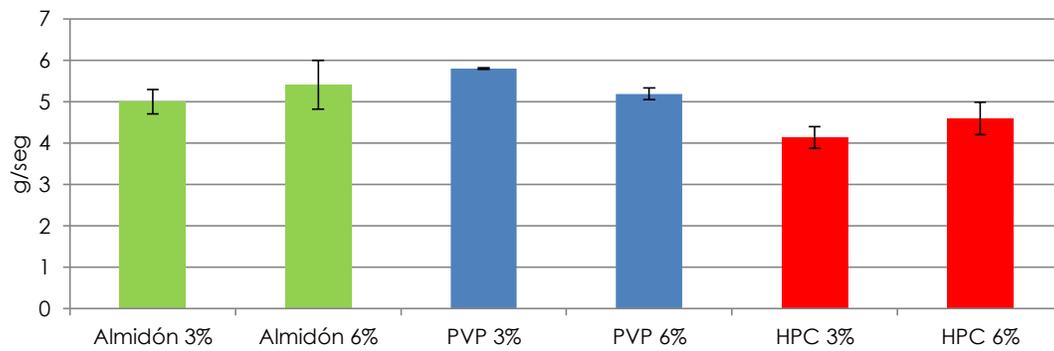
Gráfica 4. Índice de Carr para los granulados de tamaño piloto.



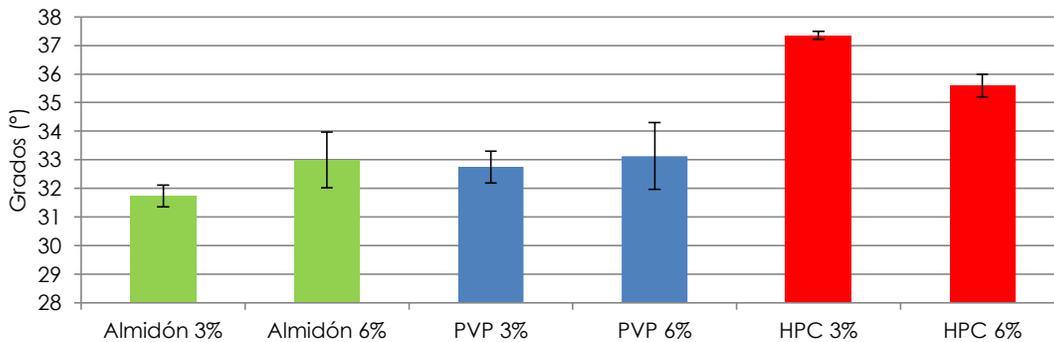
Gráfica 5. Índice de Hausner para los granulados de tamaño piloto.



Gráfica 6. Velocidad de flujo para los granulados de tamaño piloto.

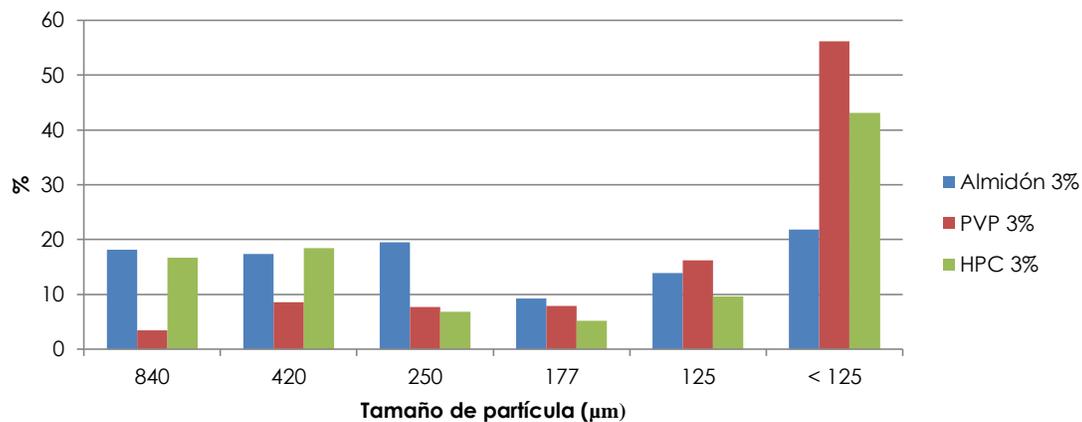


Gráfica 7. Ángulo de reposo para los granulados de tamaño piloto.

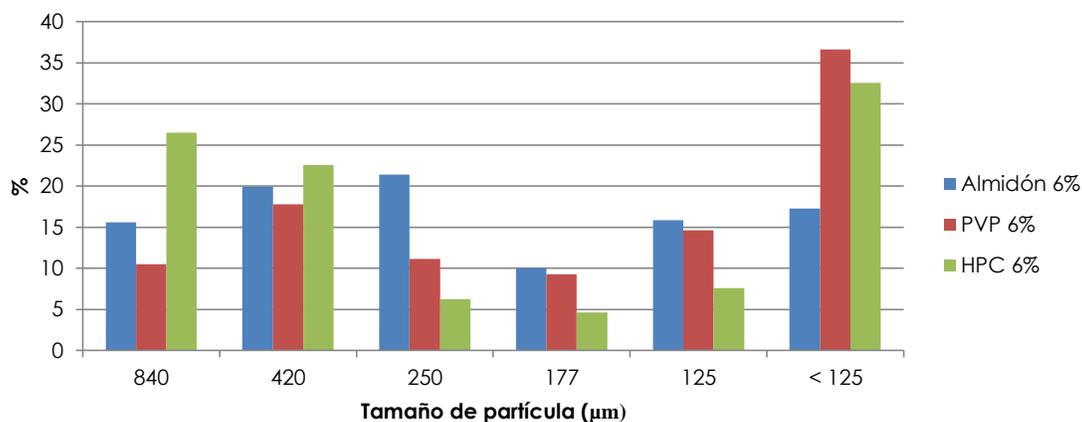


8.4.2) Distribución del tamaño de partícula para las formulaciones

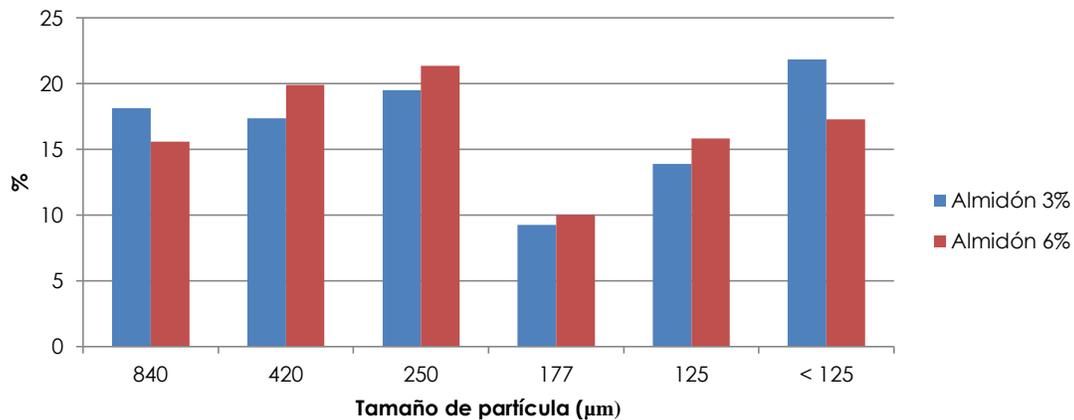
Gráfica 8. Aglutinantes al 3%



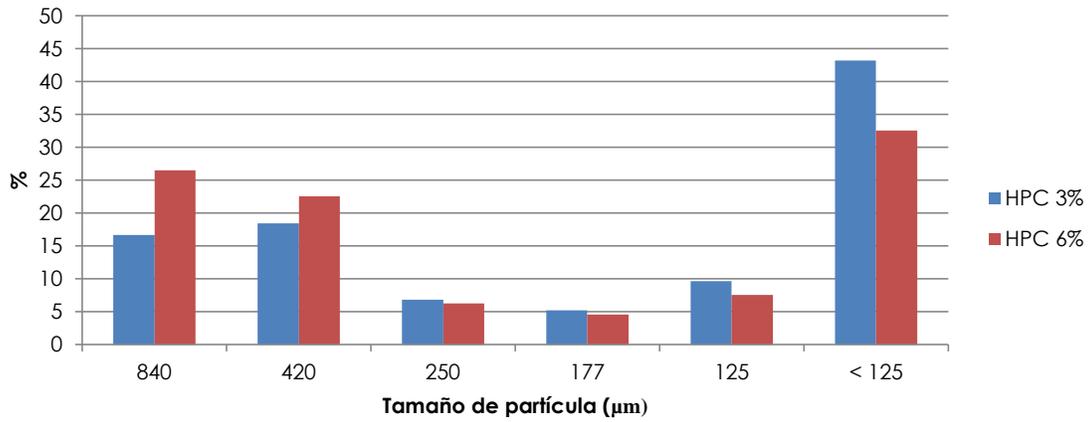
Gráfica 9. Aglutinantes al 6%



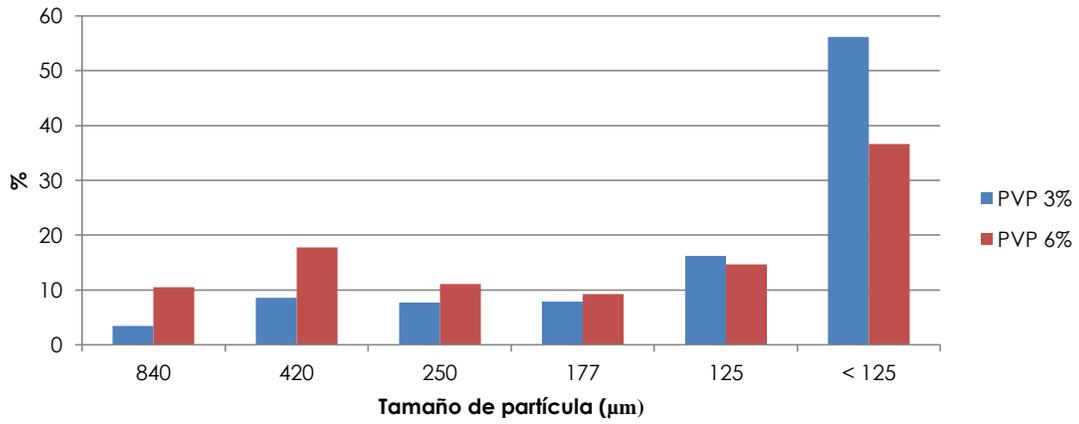
Gráfica 10. Almidón 3% y 6%



Gráfica 11. HPC EXF 3% y 6%



Gráfica 12. PVP 3% y 6%

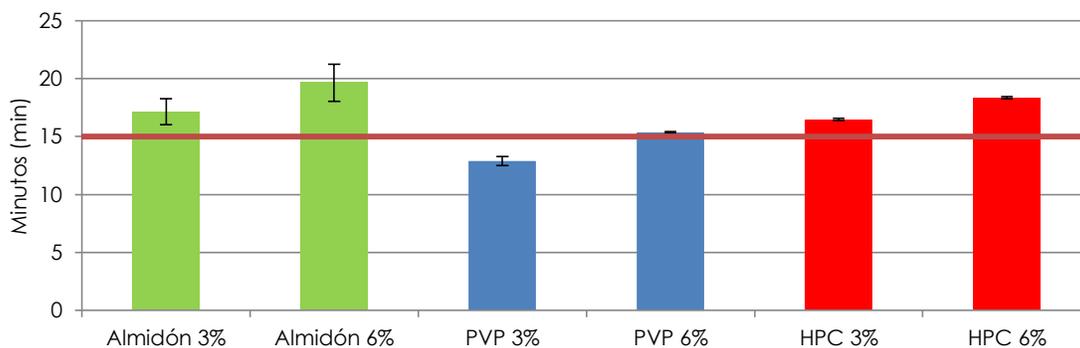


8.5) Control de Calidad de las tabletas

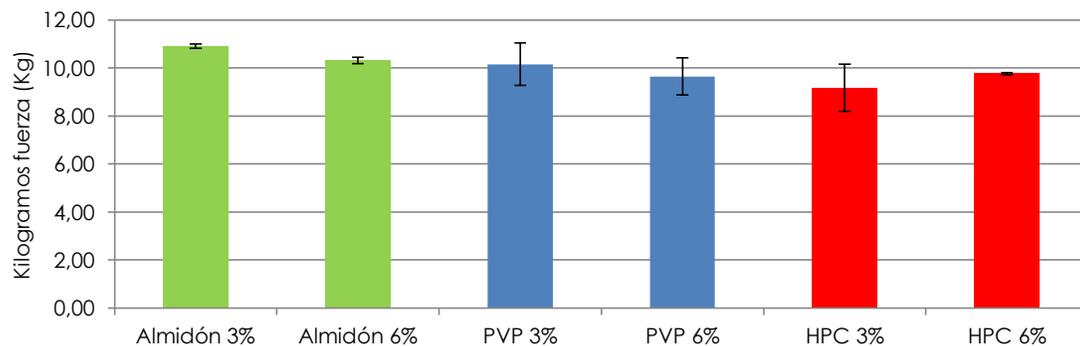
Tabla 19. Pruebas de control de calidad a tabletas

Formulación		Pruebas de control de calidad				
		Desintegración	Dureza promedio	Friabilidad	Peso promedio	Valoración
PVP 3%	I	13 min 9 seg	9.53 Kg	0.14	408 mg	101,79%
	II	12 min 38 seg	10.78 Kg	0.15	404 mg	101,39%
PVP 6%	I	15 min 25 seg	10.19 Kg	0.30	410 mg	102,27%
	II	15 min 18 seg	9.10 Kg	0.43	412 mg	103,92%
HPC 3%	I	16 min 32 seg	9.88 Kg	0.15	409 mg	103,14%
	II	16 min 24 seg	8.49 Kg	0.15	408 mg	104,03%
HPC 6%	I	18 min 17 seg	9.73 Kg	0.15	416 mg	100,64%
	II	18 min 25 seg	9.80 .Kg	0.15	417 mg	92.23%
Almidón 3%	I	16 min 21 seg	10.85 Kg	0.36	392 mg	94,12%
	II	17 min 56 seg	10.98 Kg	0.44	399 mg	89.21%
Almidón 6%	I	18 min 30 seg	10.40 Kg	0.15	410 mg	94,18%
	II	20 min 47 seg	10.21 Kg	0.20	409 mg	92.38%

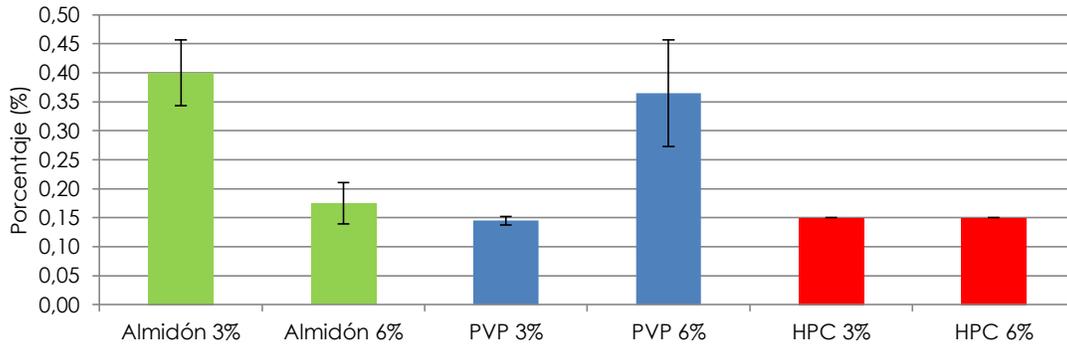
Gráfica 13. Tiempo de desintegración para las tabletas de lotes piloto.



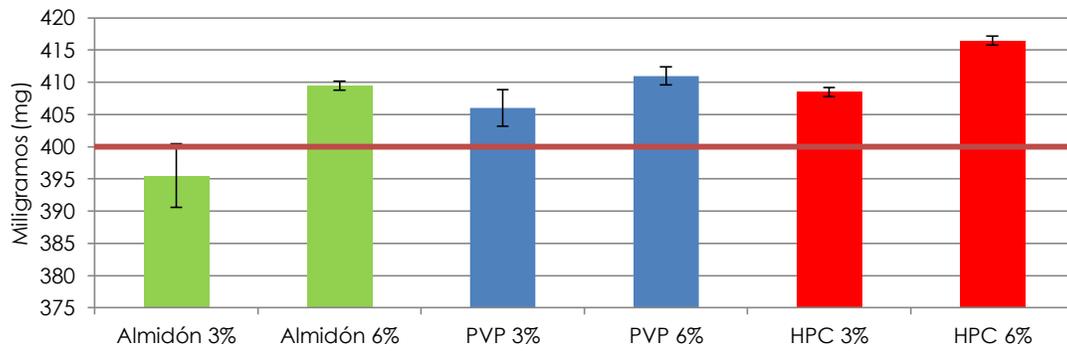
Gráfica 14. Dureza promedio para las tabletas de lotes piloto.



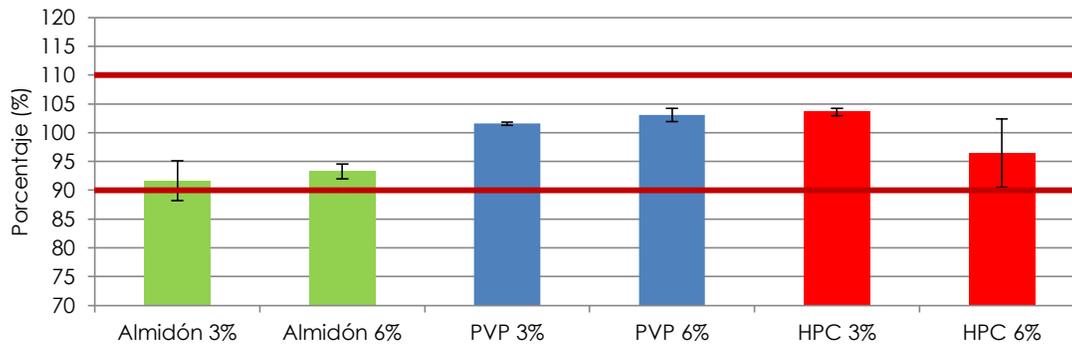
Gráfica 15. Friabilidad para las tabletas de lotes piloto.



Grafica 16. Peso promedio para las tabletas de lotes piloto.

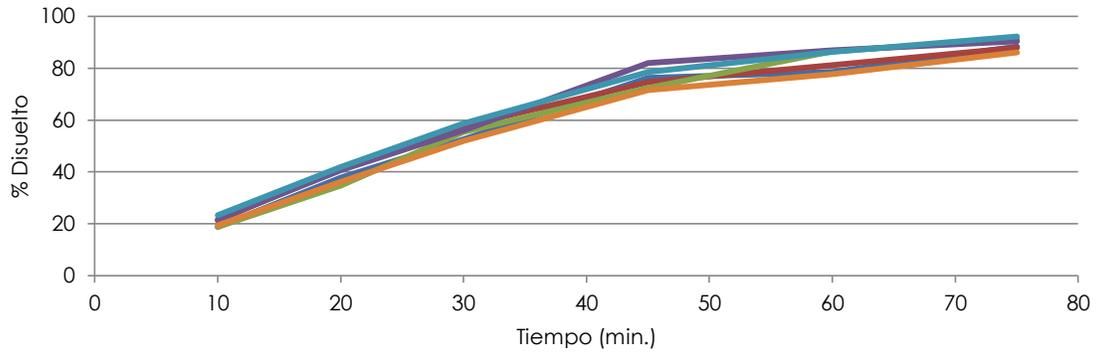


Gráfica 17. Valoración para las tabletas de lotes piloto.

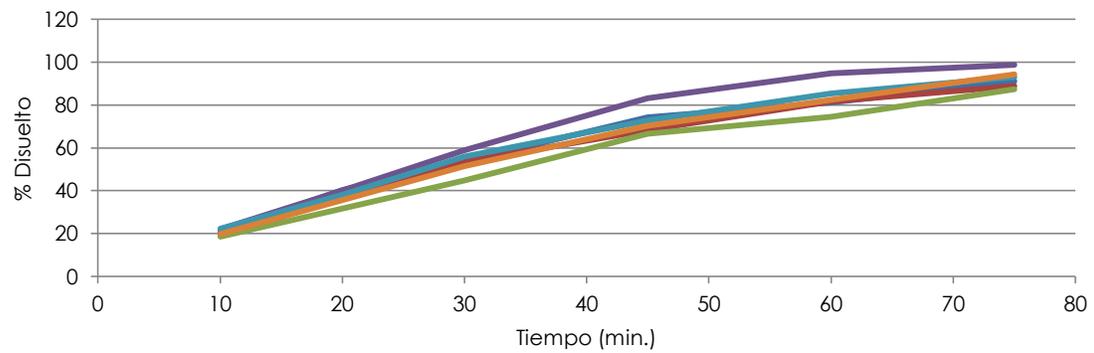


8.6) Disolución

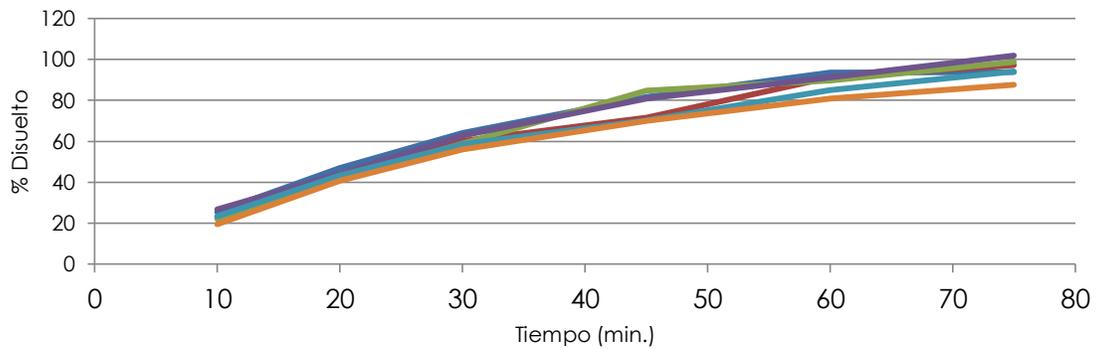
Gráfica 18. Almidón 1500 3%



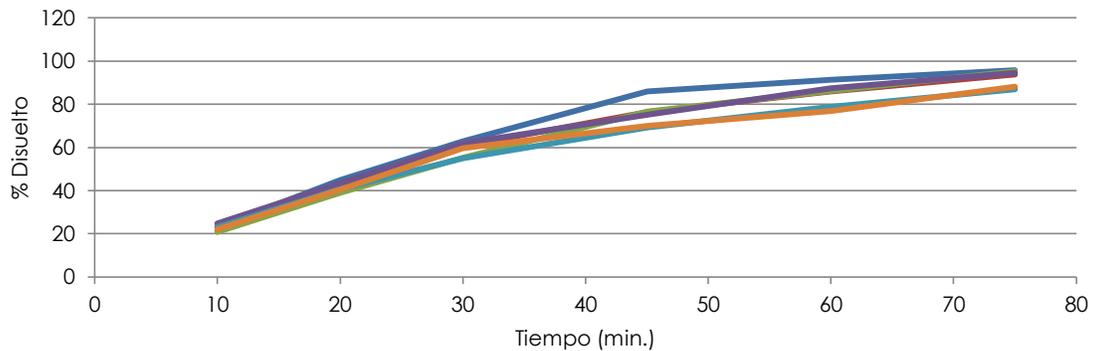
Gráfica 19. Almidón 1500 6%



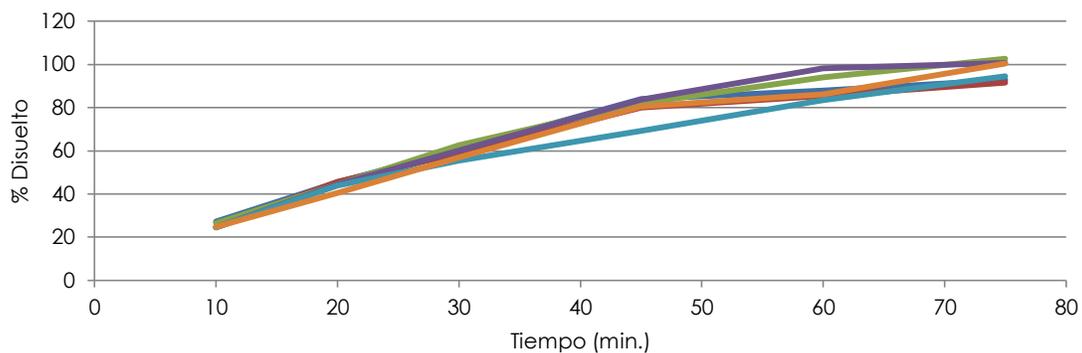
Gráfica 20. PVP 3%



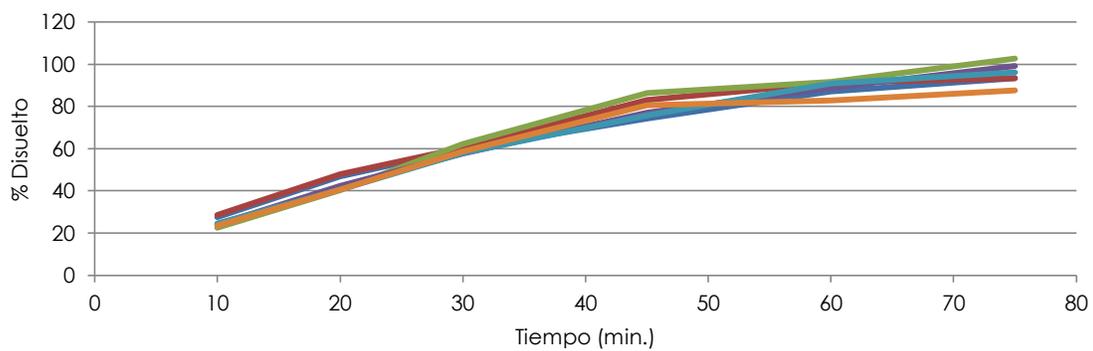
Gráfica 21. PVP 6%



Gráfica 22. HPC EXF 3%

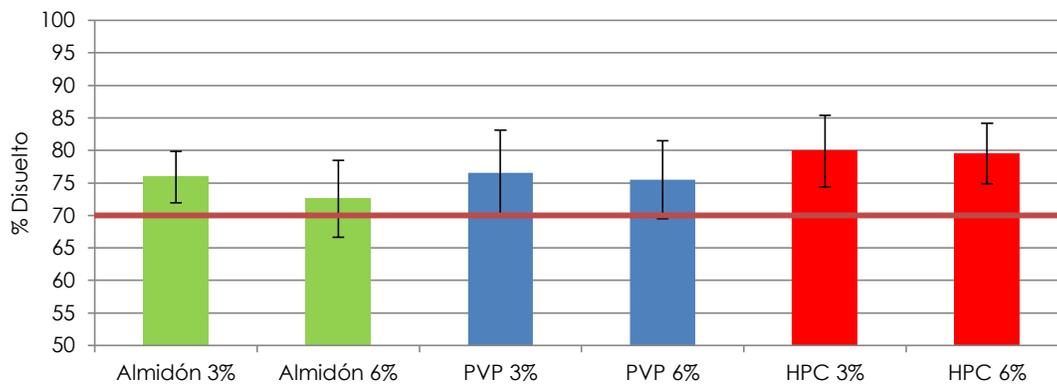


Gráfica 23. HPC EXF 6%

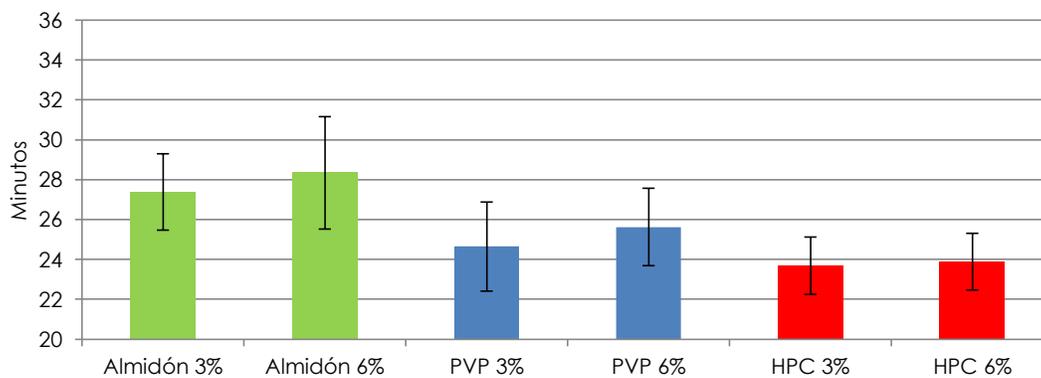


8.6.1) Descriptores para perfiles de disolución

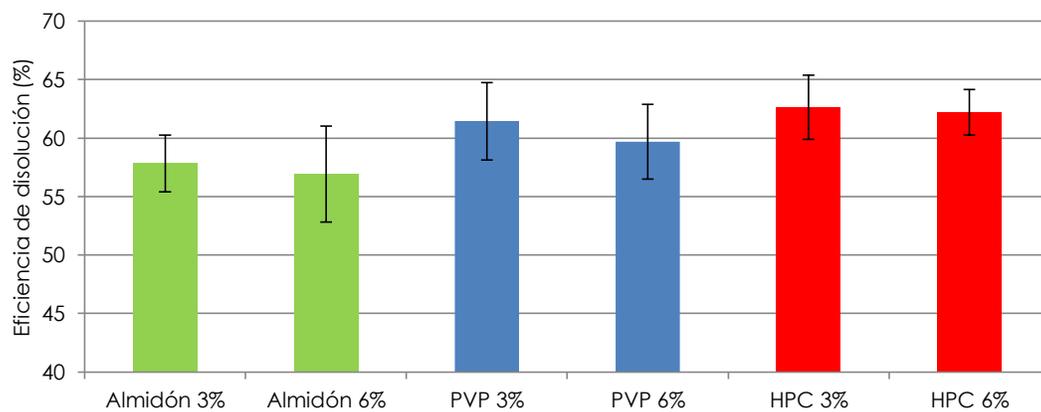
Gráfica 24. Q 45 promedio



Gráfica 25. TMD promedio



Gráfica 26. Eficiencia de disolución promedio



9) Discusión de resultados

9.1) Caracterización del Naproxeno sólido

El estudio de estabilidad como parte de la preformulación tuvo como finalidad identificar la existencia de interacciones entre el principio activo y los diferentes excipientes propuestos para la formulación, las condiciones ambientales que podrían afectar al principio activo y el sometimiento a las reacciones de degradación más comunes.

La primera parte del estudio, la estabilidad del fármaco en forma sólida, se empleó para probar las fuentes ambientales de descomposición más comunes: luz, humedad y temperatura. No se encontró ninguna variación en las muestras analizadas por lo que se concluyó que el fármaco era estable en las condiciones a las que había sido sometido; posteriormente con el ensayo de estabilidad intrínseca se buscaba identificar las rutas de descomposición más comunes para el naproxeno sódico, solamente se encontró descomposición en las condiciones de hidrólisis ácida, consistente con lo encontrado en la literatura (Tabla 14 y 15).

Las mezclas binarias utilizadas para comprobar la estabilidad del fármaco en compañía de los excipientes tampoco mostraron cambios a lo largo del estudio, se tomó en cuenta la apariencia física de las mezclas, y el resultado de comparar muestras y referencias utilizando cromatografía de capa fina (Tabla 16), estas imágenes pueden consultarse en el **Anexo A**.

Dado que no se encontró ninguna interacción fármaco-excipiente, se tuvo la libertad de usar todos los excipientes probados para proponer diferentes formulaciones; la selección

de aquellas que se utilizarían para la producción de lotes de tamaño piloto se haría con base a los resultados obtenidos en los lotes de tamaño laboratorio; a fin de probar su factibilidad considerando resultados de pruebas reológicas y de calidad.

9.2) Formulación

La etapa inicial del diseño de la formulación para las tabletas de naproxeno sódico planteó una serie de combinaciones de los excipientes seleccionados para este estudio, del cual se obtuvieron 8 formulaciones; proponiéndose la fabricación a una escala de 200g.

Posterior a esto y tomando en cuenta el resultado de las pruebas de control de calidad se seleccionaron las formulaciones que se escalarían a tamaño piloto; donde se incorporarían 3 diferentes aglutinantes (Almidón 1500, HPC EXF, PVP 29/32) a 2 concentraciones diferentes (3% y 6%), a una escala piloto (Tabla 17). Con estas variables se propuso formular un diseño factorial 3^2 , que permitiera conocer el efecto de los aglutinantes en la disolución de las tabletas

9.3) Granulación

La producción de granulados de tamaño laboratorio sirvió para determinar las variables en la producción: tiempo de mezclado, tiempo de secado, volumen de disolvente en la mezcla de sólidos, para familiarizarse con los aglutinantes utilizados de manera que se notaron ventajas y desventajas en la forma de adicionar los aglutinantes a la mezcla de polvos, así como de los requerimientos y ajustes en el momento de la fabricación. Respecto a esto último para el almidón 1500 resultó ser el más fácil de manejar, ya que se agregaba éste con el resto de los polvos en la fase de mezclado, con lo que al humectar solo debía

agregarse agua, habiéndose asegurado que el aglutinante ya estaba disperso en la mezcla previa.

En cambio con el PVP y el HPC EXF se tenía que manejar una solución viscosa que dificultaba la adición uniforme y el mezclado en el mezclador planetario; pudiendo ocasionar variación en el tamaño de partícula o en la dureza por haber puntos en donde el aglutinante se concentrara en mayor cantidad; previendo esto se realizó un tiempo de “amasado” posterior a la adición del aglutinante y el disolvente requerido, con el fin de uniformizar los aglutinantes en toda la mezcla.

Al observar la Gráfica 1 se observa que más del 70% de las partículas de Naproxeno sódico sin excipientes tienen un tamaño igual o menor al de la malla 200. Mientras que después del proceso de granulación el almidón a ambas concentraciones logró que 80% de las partículas tuvieran un tamaño mayor o igual a la malla 120; el HPC EXF logró un 60% de partículas mayor o iguales a la malla 120 en ambas concentraciones; y el PVP con menor éxito en el aumento de tamaño de partículas con 40% mayores o iguales a la malla 120 con concentración de 3% y 60% de partículas mayores o iguales que malla 120 a la concentración de 6%. Esto puede consultarse en las Gráficas 8 a 12.

A pesar de haber aumentado el tamaño de partícula aun existió una gran cantidad de polvos finos en todos los granulados; esto se debió al cambio de malla en el granulador oscilatorio, como se ilustra en la Figura 7. Inicialmente este cambio de malla 18 a 20 se planeó para controlar mejor el tamaño de los gránulos y separar partículas adheridas; pero el cambio del calibre de malla fue demasiado por lo que la abrasión para ajustar el tamaño terminó generando polvos finos, en mucho menor escala que los de la materia prima, el naproxeno sódico.

El almidón es conocido por generar granulados con alta dureza, lo que explicaría porque una mayor cantidad de granulados permanecieron íntegros a mayores tamaños de partículas, posteriormente la hidroxipropilcelulosa de alta viscosidad y la polivinilpirrolidona sería el aglutinante que generó los granulados con menor resistencia a la abrasión. También se observa una tendencia, en los granulados a concentración de 6% se nota un mayor porcentaje de partículas en calibres de malla más grandes, que en sus contrapartes a concentración de 3%.

En cuanto a las propiedades de flujo; el principio activo no fluía a menos que se aplicara una fuerza externa, por lo que como se observa en la gráfica 6 los granulados fluyen con facilidad, por eso al comparar la densidad aparente y compactada de la materia prima se observa un contraste muy alto, con índices de Hausner y Carr clasificados como muy pobres. Si bien todos los granulados mejoraron sus propiedades de flujo, fueron las formulaciones de almidón las que presentaron mejores propiedades de compresión, seguido del PVP y el HPC EXF.

Finalmente en cuanto a la seguridad del proceso, el manejo del naproxeno sódico en la operación de tamizado era necesario realizarlo con mascarilla pues resultaban irritantes las partículas que lograban flotar al aire, pero posterior al proceso de granulación, por el aumento en el tamaño de partícula, ya no había partículas que se desprendieran de los lotes, por lo que su manejo fue más cómodo y seguro.

9.4) Tabletas

Todas las tabletas fabricadas en este estudio cumplieron con las pruebas de control de calidad, a excepción del tiempo de desintegración; la FEUM no marca tiempos de

desintegración, ni tampoco recomienda algún tiempo para la forma farmacéutica de tabletas, ante esta situación se utilizó el límite de 15 minutos recomendado en la farmacopea internacional de la Organización Mundial de la Salud Grafica, 24. Solo el PVP al 3% desintegró abajo de este tiempo, por lo que se suponía que sería la formulación en liberar el fármaco a mayor velocidad en la prueba de disolución.

Además se observó mucha variación en la valoración de los lotes de almidón al 3% y HPC EXF al 6%, pero no en su peso promedio.

9.5) Disolución

Para el diseño experimental se consideró un diseño 3^2 ; que contemplo el uso de 3 aglutinantes en 2 concentraciones cada uno. Pero para poder demostrar la repetibilidad del proceso de producción cada una de las combinaciones aglutinante-concentración, se produjo por duplicado.

Por lo que para analizar los resultados primero fue necesario demostrar que los lotes duplicados eran iguales entre sí; comprobando la reproducibilidad del método de producción y también que las repeticiones de cada combinación aglutinante-concentración eran iguales entre sí.

Se realizó una prueba estadística de t de Student a los valores de eficiencia de disolución de cada lote para comprobar que las medias entre ambos grupos (lote 1 y lote 2) de cada combinación aglutinante-concentración eran iguales, y podían tratarse como uno solo grupo. A continuación se muestran los datos de esta prueba:

Tabla 20. Eficiencia de disolución para los perfiles de disolución

Repeticiones	Almidón 3%		Almidón 6%		HPC 3%		HPC 6%		PVP 3%		PVP 6%	
	Lote 1	Lote 2										
1	56,08	60,50	57,27	63,60	63,40	65,63	61,44	61,58	64,75	64,51	64,55	61,35
2	57,91	60,67	55,35	58,30	61,46	58,35	64,52	61,29	60,94	59,14	60,46	55,99
3	57,32	54,51	51,09	55,92	65,37	61,54	64,62	59,73	63,01	56,24	59,28	56,47
desvest(S)	0,933	3,508	3,160	3,929	1,954	3,647	1,808	0,995	1,905	4,195	2,770	2,965
media	57,10	58,56	54,57	59,28	63,41	61,84	63,53	60,87	62,90	59,96	61,43	57,94
Gran media	57,83		56,92		62,63		62,20		61,43		59,68	

Tabla 21. Variables para la prueba

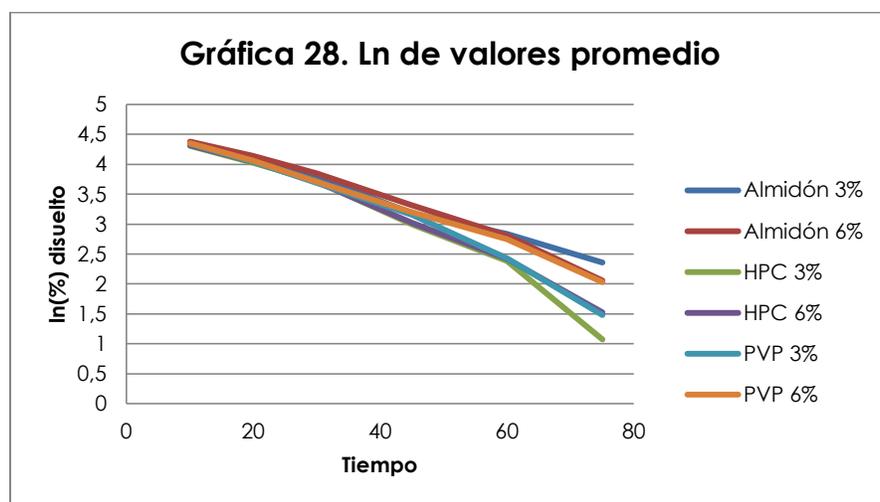
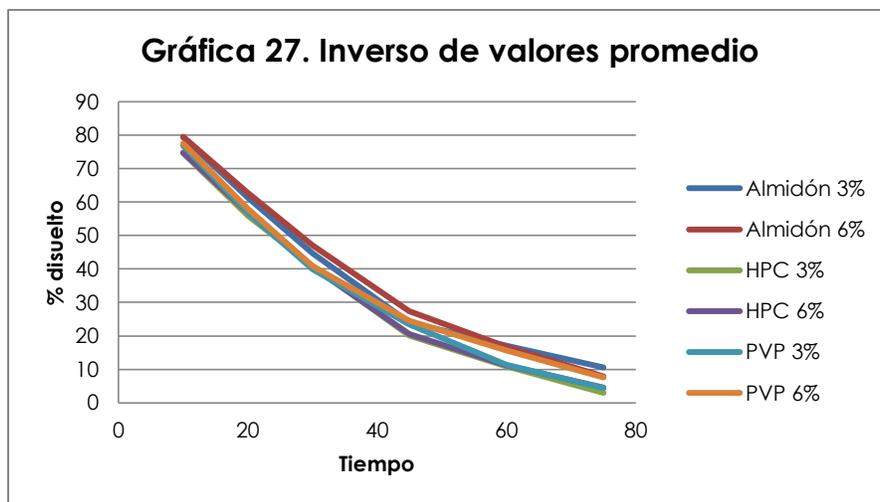
alpha	0,05
n-1	2
n	3
t tabla	-2,9199856

Tabla 22. Resultados para las medias de los grupos

	Almidón 3%	Almidón 6%	HPC 3%	HPC 6%	PVP 3%	PVP 6%
t prueba	-0,6946	-1,6166	0,6554	2,2304	1,1054	1,4896
dictamen	igual	igual	igual	igual	igual	igual

Como se puede observar en los valores anteriores, la t de tablas es menor que la t de prueba, por lo tanto no hay diferencia significativa entre los lotes 1 y 2 de cada aglutinante.

Se optó por calcular diferentes descriptores de los perfiles de disolución para realizar el análisis. De acuerdo con lo que presentan las gráficas de los perfiles de disolución, pareciera no existir mayor diferencia entre los aglutinantes o en la concentración en que fueron utilizados, por lo que se continuó el análisis calculando el inverso y el logaritmo del promedio de los valores obtenidos para saber si se notaba una diferencia.



En la gráfica 28; en que se calculó el logaritmo natural, es más fácil hacer un examen visual, se puede notar que aunque en el desarrollo de la disolución las formulaciones se comportan aparentemente igual en los últimos tiempos se distingue que la HPC al 3% tiene ligeramente mayor liberación, seguido por la PVP al 3% y la HPC al 6%; desde este momento puede inferirse que el HPC está liberando el fármaco ligeramente más rápido que los otros 2 aglutinantes. Pero al agregar la variación en cada promedio de perfiles, se observó que no existe diferencia significativa entre ellos.

Para saber si existía un mejor modelo de ajuste para los perfiles de disolución se calculó y comparó el coeficiente de determinación para los modelos más comunes, que se adaptan a las formulaciones.

Tabla 23. Cálculo del modelo de ajuste.

	Almidón 3%	Almidón 6%	PVP 3%	PVP 6%	HPC 3%	HPC 6%
Orden 0	0,92451	0,95790	0,93914	0,93202	0,94117	0,93457
Orden 1	0,82082	0,85780	0,83147	0,82176	0,85082	0,84512
Hixson-Crowell	0,86229	0,89931	0,87451	0,86494	0,88753	0,88106
Higuchi	0,97391	0,98999	0,98256	0,98011	0,98113	0,97815

En la Tabla 23 se observa que el modelo con el mejor ajuste es el de Higuchi. El modelo de Higuchi describe la disolución de formas farmacéuticas en matrices esféricas, en las que la disolución del fármaco sigue un gradiente con respecto a la distancia en una sola dirección; y cuando existan condiciones “sink”.

En las tabletas de naproxeno sódico producidas en el laboratorio no se tiene una matriz esférica, pero al disgregarse la forma farmacéutica por acción del desintegrante se observa que el granulado forma muchas pequeñas matrices esféricas, en las que la disolución del fármaco se comporta como describe el modelo de Higuchi.

En los casos en que el porcentaje disuelto supera el 100% puede deberse a una variación en la producción de las tabletas, específicamente a la operación del mezclado.

Para la comparación de las formulaciones se tomaron los promedios de los tiempos a fin de tener una curva para cada formulación; se calculó su eficiencia de disolución y se compararon de manera estadística para determinar cuál formulación había tenido una mejor liberación del fármaco.

Para hacer esta comparación, se calcularon diversos parámetros que describen el comportamiento de los perfiles de disolución, el tiempo medio de disolución, la eficiencia de disolución y el porcentaje disuelto a los 45 minutos.

En la Grafica 21 se observa que todas las formulaciones cumplen con el 70% mínimo a los 45 minutos marcados por farmacopea, sin que haya diferencias significativas entre ellas, por lo que se puede decir que todas las formulaciones disuelven cantidades similares de fármaco a los 45 minutos.

La eficiencia de disolución también es bastante similar en todas las formulaciones, es decir todas están liberando cantidades similares de naproxeno sódico para el final del perfil de disolución Grafica 23.

La poca diferencia entre los perfiles de disolución pudiera deberse a la proporción de diluyente utilizado, pues la celulosa microcristalina es un material muy flexible que a pesar de hincharse por la acción del agua y el desintegrante, mantenía la forma de la tableta, provocando que se superara el efecto de los aglutinantes, por lo que sería una buena observación disminuir la proporción de la celulosa microcristalina para observar mejor el efecto de la concentración y tipo de aglutinante.

El almidón fue el aglutinante que generó los granulados más duros, y se observó una dependencia entre la concentración del aglutinante y el porcentaje de polvos finos.

En la disolución que el almidón tenga el mismo Q_{45} y una eficiencia de disolución similar, pero con un tiempo de medio de disolución diferente quiere decir que inicialmente se disuelve el fármaco más lento que con los otros aglutinantes, pero posteriormente hay un cambio en la pendiente del perfil de disolución que hace que la disolución se acelere, lo

que coincide con lo observado en la disolución, pues para el almidón se observaba que después de un tiempo, se desprendían algunos gránulos de la tableta que flotaban alrededor de la misma, a diferencia de los otros aglutinantes, donde la tableta solo se hinchaba y desgastaba. Este efecto podría causar el aumento de la superficie de contacto y con ello la aceleración de la disolución para las tabletas de almidón.

Es en el tiempo medio de disolución Grafica 22, donde la diferencia entre los niveles de concentración de los aglutinantes fue más evidente, al observarse que la PVP se comporta de manera similar a la HPC y el almidón, pero entre estos dos últimos el almidón en ambas concentraciones tiene un mayor tiempo medio de disolución que la HPC.

10) Conclusiones

La granulación por vía húmeda, como vía de fabricación de las tabletas de naproxeno sódico efectivamente mejoró las propiedades intrínsecas de flujo y compresión, gracias al aumento y control del tamaño de partícula.

De los perfiles de disolución obtenidos se observa que no hay diferencia significativa entre las formulaciones con PVP, almidón 1500 y HPC EXF, utilizados como aglutinantes en concentraciones del 3% y del 6%.

En cuanto a la información obtenida de las propiedades reológicas de los granulados en estudio, se denota que el almidón fue el aglutinante que generó granulados con mayor dureza y por ende con menos finos, observándose que este efecto depende de las características y concentración del aglutinante, 3% y 6%.

11) Bibliografía

1. Funsalud Fundación Mexicana para la salud A.C. Descripción del sector farmacéutico, 2012. Mexico D.F. 2013
2. Bauchner H, Fontanarosa PB. Restoring Confidence in the Pharmaceutical Industry. JAMA. 2013;309(6):607-609. doi:10.1001/jama.2013.58.
3. James Swarbrick, *Drugs and the pharmaceutical sciences. Generic drug product development. Solid oral dosage forms*. Marcel dekker Inc. USA, New York 2005.
4. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development (Q8) R2. 2009.
5. Satinder Ahuja, Stephen Seypinski, *Modern Pharmaceutical Analysis*, Satinder Ahuja Volume 3, 2012.
6. Development Team Consulting (dTC), *¿Qué es Quality by Design?* España, Consulta en: <http://www.dtc.es/qbd.asp>, 30/01/2014, 07:11p.m.
7. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10° Edición. Mexico, 2011.
8. 44th Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. World Health Organization. Revision of monograph on tablets final text for addition to The International Pharmacopeia. Document QAS/09.324/Final. 2011. pp 5-7.
9. Bertran G. Katzung, *farmacología básica y clínica*, editorial el manual moderno. S.A; 8° edición; pag 682-684; México DF 2002.
10. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Reserch (CDER), Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. August, 1997.
11. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Pharmaceutical Press. Martindale the complete drug reference. 36th edition. RPS Publishing, London, 2009.
12. Convención de la farmacopea de los estados unidos de america. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 34/NF 29. Port City Press, 2010, USA.
13. COFEPRIS. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Diario Oficial de la Federación. Mexico, 2013

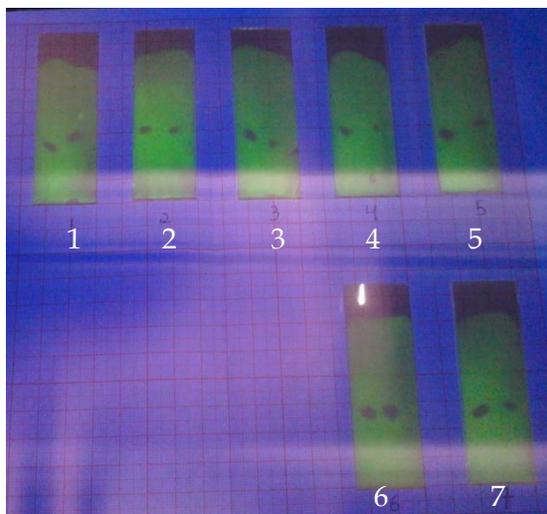
14. COFEPRIS. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. Diario Oficial de la Federación. Mexico, 2006
15. COFEPRIS. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos 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 Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Diario Oficial de la Federación. Mexico, 2013.
16. Secretaria de salud, *Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables*. Consultado el día 3 de febrero de 2014 en :
<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/catmedgi.html>
17. Consejo de salubridad general, Comisión interinstitucional del cuadro básico y catálogo de insumos del sector salud, *Cuadro básico y catálogo de medicamentos*. México 2011.
18. Troy D. Remington the science and practice of pharmacy. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 21° ed. USA; 2005.
19. Villafuerte L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 2011, 42(1): 18-36.
20. Sarfaraz K. Handbook of preformulation, chemical, biological and botanical drugs. Informa healthcare. USA; New York. 2007.
21. American Pharmacist Association, Pharmaceutical Press. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th edition. RPS Publishing, USA, 2009.
22. Wells J. Pharmaceutical preformulation, the physicochemical properties of drug substances. Ellis Horwood, England, 1993.
23. Dilip M, *Drugs and the pharmaceutical sciences. Handbook of pharmaceutical granulation technology*. Marcel dekker Inc. USA, New York 2005.
24. Dybdahl P. Advanced granulation theory at particle level. Ventus Publishing ApS. 2006.
25. Michaels J. Steady states in granulation of pharmaceutical powders with application to scale-up. *Powder technology*, 2008, 189(2): 295:303.

26. Yadav P. Chauhan J.; A review: On scale-up factor determination of rapid mixer granulator. *Der Pharmacia Lettre*, 2010, 2(5): 23-38.
27. Méndez F. Factores granulométricos. *Enfarma especial de manufactura y control de calidad*, 2014, 22-30.
28. Sakr W. Upgrading wet granulation monitoring from hand squeeze test to mixing torque rheometry. *Saudi pharmaceutical journal*, 2012, 20(1): 9-19.
29. Stepanek F. Distribution and accessibility of binder in wet granules. *Powder technology*, 2009, 189(2): 376-384.
30. M.S. Alpízar Ramos, E. Hernández Baltazar, *Formas farmacéuticas sólidas*. 2° Edición. México: Facultad de Química UNAM, 2009.
31. Sousa e Silva JP, *Pharmaceutical Formulation*, Laboratorio of Pharmaceutical Technology, faculty of Pharmacy, Department of drug science, University of Porlo, Portugal. 2013 Editorial Pharmaceutica Analytica Acta.
32. Chowdary K. Comparative evaluation of binders and disintegrants by formulating lomefloxacin tablets. *Der Pharmacia Lettre*, 2010, 2(2): 231-236
33. Costa P. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European journal of pharmaceutical sciences*, 2001, 13(2): 123-133.
34. Martínez E. Evaluación in-vitro de doce marcas de comprimidos de ciprofloxacino que se comercializan en el Mercado mexicano, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2010 41(4): 43-49
35. Montgomery D. *Diseño y análisis de experimentos*. 2° Edición. Limusa Wiley. Mexico D.F. 2004.

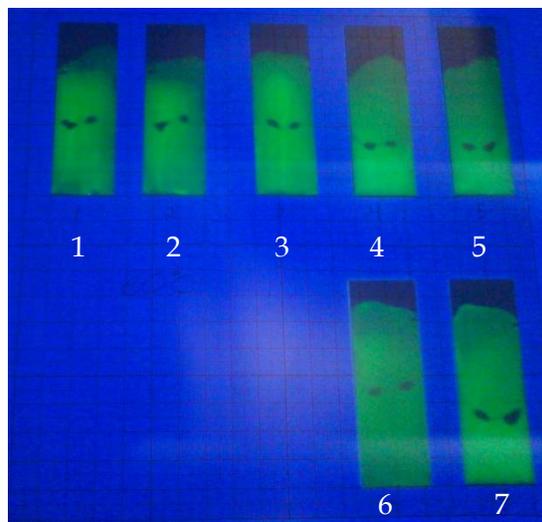
12) Anexos

ANEXO A . Imágenes de cromatografía en capa fina para la estabilidad fármaco excipiente.

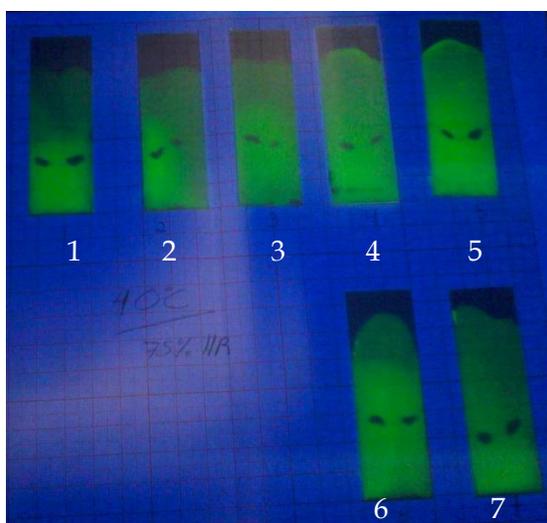
Primer muestreo.



Mezclas binarias 20°C



Mezclas binarias 40 °C



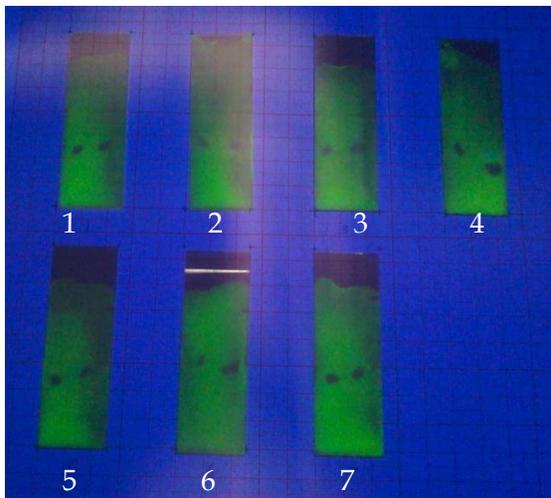
Mezclas binarias 40°C 75% H.R.

Mezclas binarias realizadas

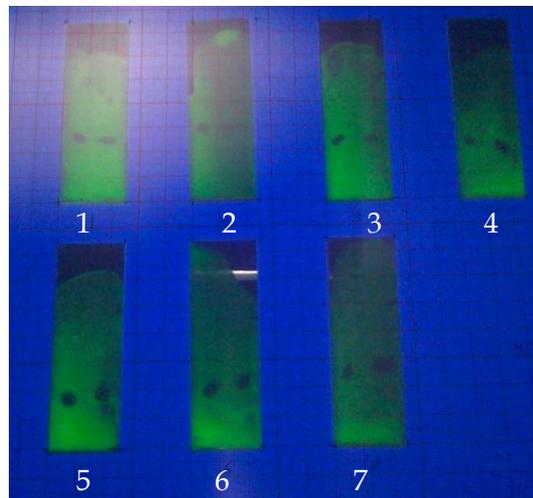
1. Naproxeno - Croscarmelosa
2. Naproxeno - Avicel
3. Naproxeno - Alubra
4. Naproxeno - PVP K 29/32
5. Naproxeno - HPC EXF
6. Naproxeno - HPC LXF
7. Naproxeno - almidón 1500

Imágenes de cromatografía en capa fina para la estabilidad fármaco excipiente.

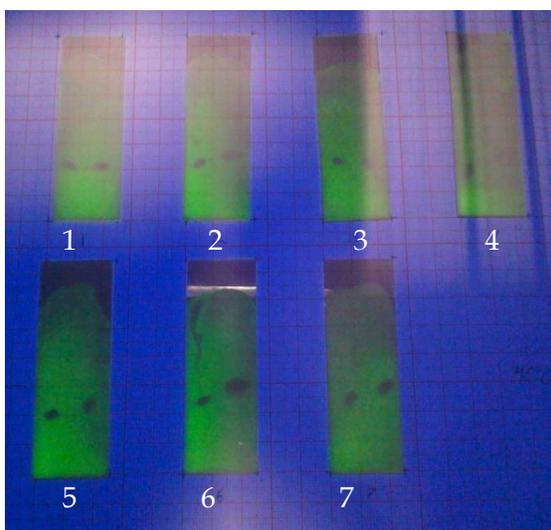
Segundo muestreo.



Mezclas binarias 20°C



Mezclas binarias 40 °C



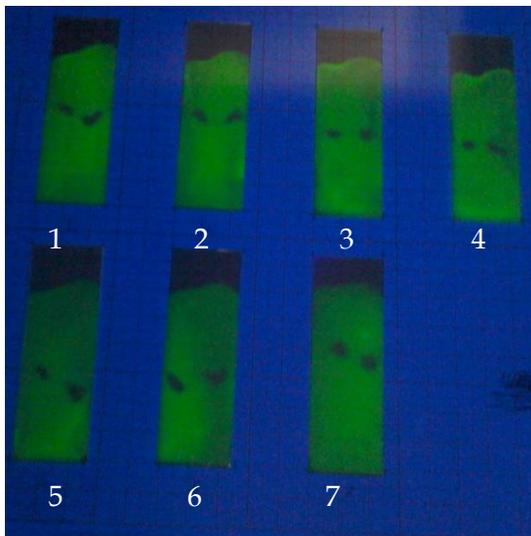
Mezclas binarias 40°C 75% H.R.

Mezclas binarias realizadas

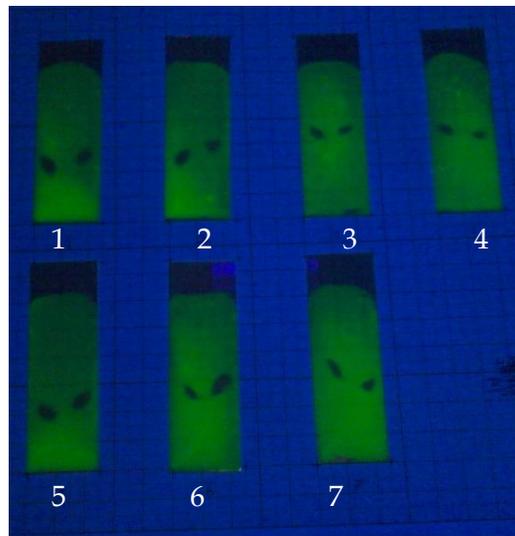
1. Naproxeno - Croscarmelosa
2. Naproxeno - Avicel
3. Naproxeno - Alubra
4. Naproxeno - PVP K 29/32
5. Naproxeno - HPC EXF
6. Naproxeno - HPC LXF
7. Naproxeno - almidón 1500

Imágenes de cromatografía en capa fina para la estabilidad fármaco excipiente.

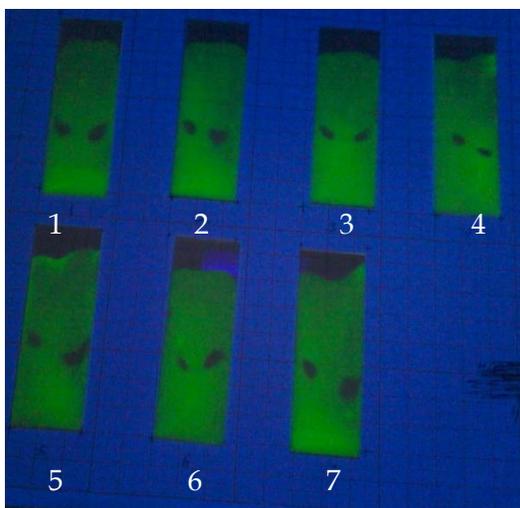
Tercer muestreo.



Mezclas binarias 20°C



Mezclas binarias 40 °C

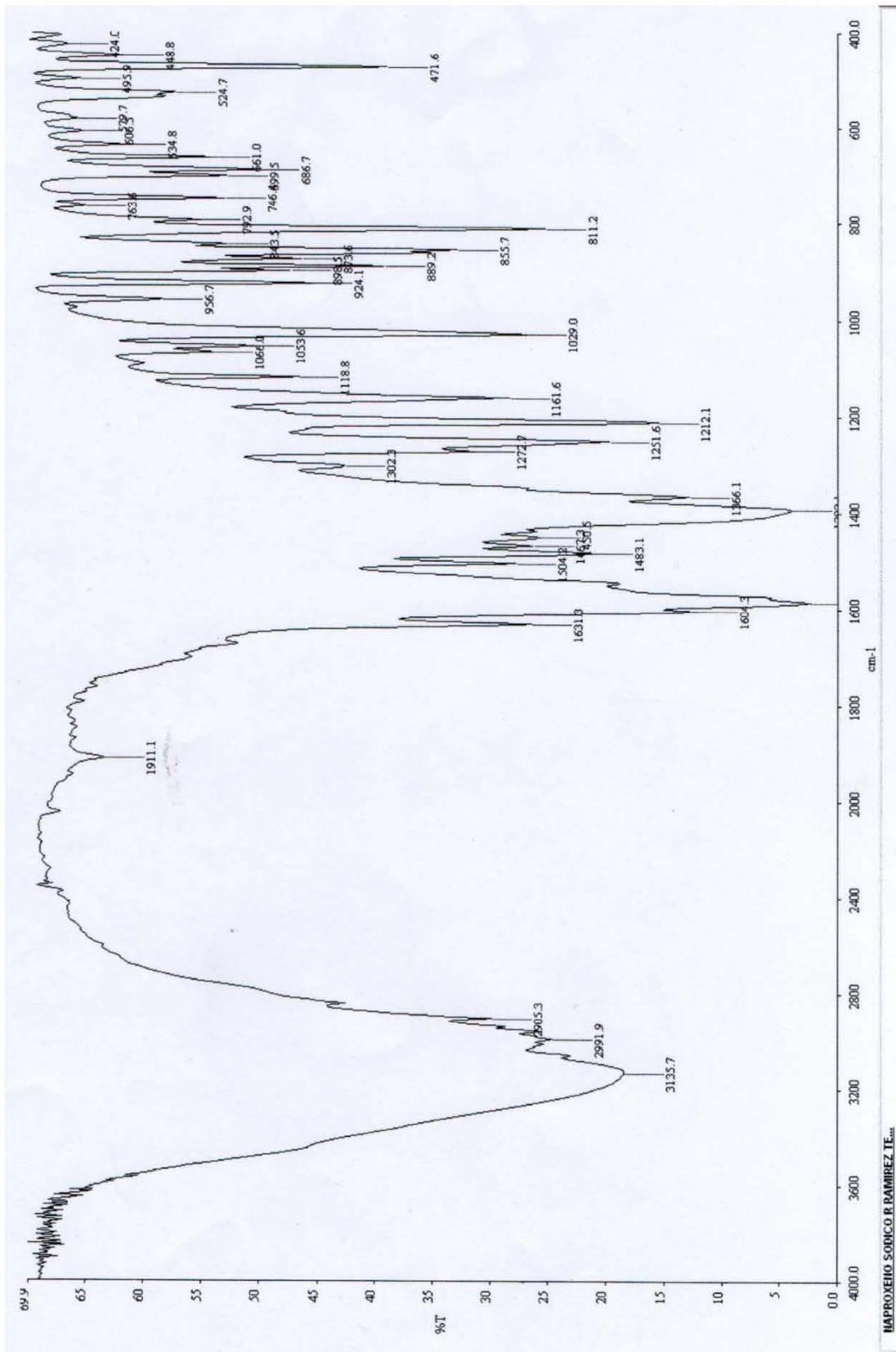


Mezclas binarias 40°C 75% H.R.

Mezclas binarias realizadas

1. Naproxeno - Croscarmelosa
2. Naproxeno - Avicel
3. Naproxeno - Alubra
4. Naproxeno - PVP K 29/32
5. Naproxeno - HPC EXF
6. Naproxeno - HPC LXF
7. Naproxeno - almidón 1500

ANEXO B . Espectro infrarojo para Ensayo de identidad del Naproxeno sódico



ANEXO C. Estudio de mezclado de polvos

El estudio de mezclado, tuvo como finalidad determinar el tiempo necesario para asegurar que la mezcla de polvos necesaria para la producción de las tabletas de naproxeno sódico fuese homogénea. Se realizó muestreando el mezclador de corazas gemelas a diferentes tiempos, dichas muestras se valorarían posteriormente; finalmente se calculó el coeficiente de variación de las valoraciones en cada tiempo.

Fue necesario hacer dos curvas de mezclado pues se hacían dos tipos de mezclados para los granulados; diluyente y principio activo para la producción de granulados de PVP y HPC EXF; y diluyente, principio activo, almidón para la producción de los granulados de este aglutinante, que requería ser mezclado en seco. Se eligió el primer tiempo en el que se observara un menor coeficiente de variación entre los tres puntos de muestreo. Para el caso de los granulados de naproxeno sódico, 10 minutos.

Tabla 24. Curva de mezclado 1

Tiempo (minutos)	Contenido (%)			Promedio (%)	Desviación estandar	CV
	A	B	C			
3	90,58	88,98	86,77	88,78	1,91	0,02
6	86,77	96,79	93,19	92,25	5,08	0,06
9	90,98	94,99	92,99	92,99	2,00	0,02
12	88,38	71,14	76,95	78,82	8,77	0,11
15	95,59	67,94	100,80	88,11	17,66	0,20
18	77,96	78,76	98,40	85,04	11,58	0,14
21	85,77	87,98	74,35	82,70	7,31	0,09
24	90,18	86,57	98,40	91,72	6,06	0,07
27	93,99	65,73	57,72	72,48	19,05	0,26
30	49,90	92,38	96,99	79,76	25,96	0,33

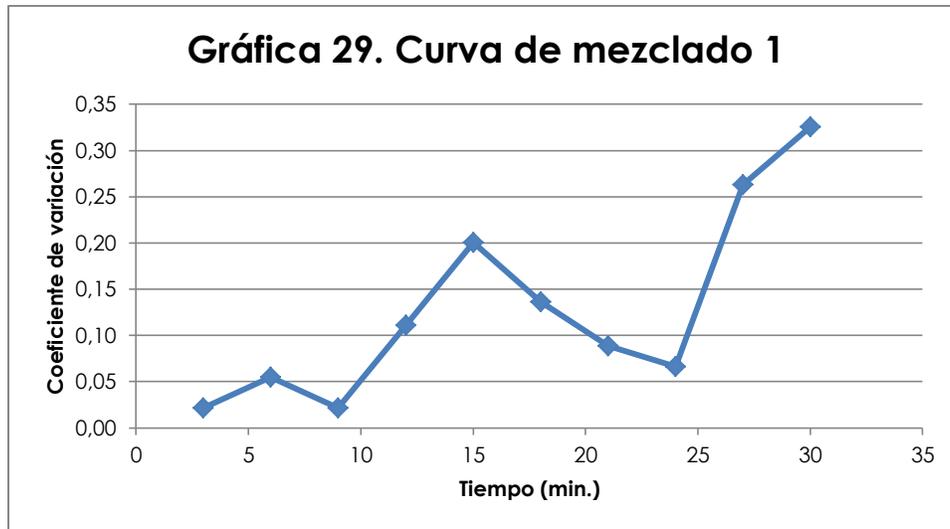
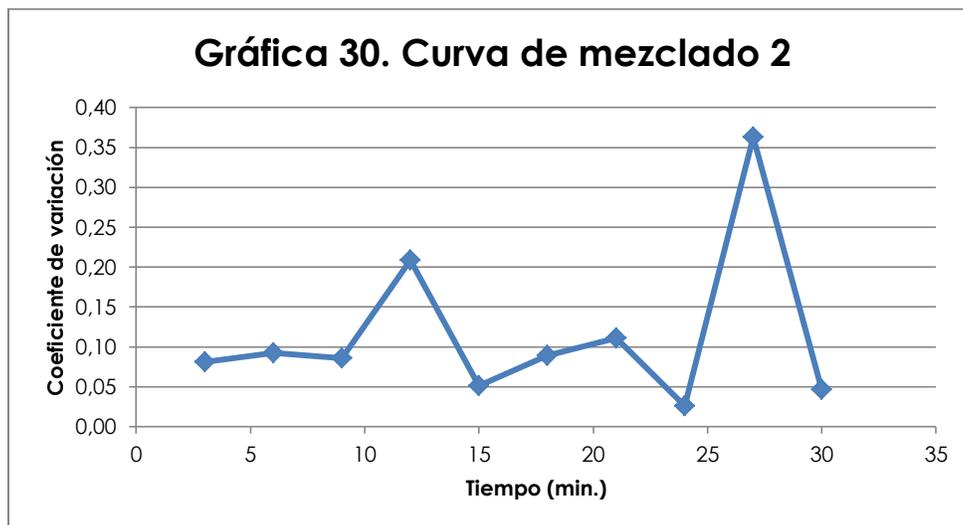


Tabla 25. Curva de mezclado 2

Tiempo (minutos)	Contenido (%)			Promedio (%)	Desviación estandar	CV
	A	B	C			
3	86,37	101,00	98,00	95,12	7,73	0,08
6	99,40	92,59	82,57	91,52	8,47	0,09
9	90,18	107,01	97,39	98,20	8,45	0,09
12	95,99	71,54	65,33	77,62	16,21	0,21
15	91,18	92,99	100,40	94,86	4,89	0,05
18	87,70	103,69	101,64	97,68	8,70	0,09
21	105,74	86,48	105,33	99,18	11,00	0,11
24	93,44	97,54	93,03	94,67	2,49	0,03
27	100,82	49,18	103,69	84,56	30,68	0,36
30	97,54	101,23	106,97	101,91	4,75	0,05



ANEXO D. Validación del método de disolución

Para la validación del método se analizaron los parámetros de validación marcados en farmacopea por la NOM-177-SSA1-2013, tanto para el principio activo como para el medicamento, se realizó utilizando el mismo medio que se utilizaría para la disolución en los perfiles de disolución, buffer de fosfatos a un pH de 7.4. Lo primero que se realizó fue el cálculo del coeficiente de absorptividad ya que era necesario conocer el rango de concentraciones en el que se encontraba una absorbancia de 0.2 a 0.8, rango en el que las mediciones son significativas. Además de que también se hizo un pequeño estudio de precisión intermedia para saber si existía diferencia considerable entre los dos analistas.

Preparación del medio de disolución.

Por cada litro de medio pesar 2,62g de fosfato monobásico de potasio y 11,50g de fosfato dibásico de potasio; agregarlos a un litro de agua destilada y agitar hasta que la solución no tenga ningún cristal sin disolver. Medir el pH de la solución, el cual debe ser de 7.4, en caso de que el pH no se ajuste a lo requerido puede añadirse hidróxido de sodio o ácido clorhídrico según sea necesario.

Cálculo del coeficiente de absorptividad.

Se realizaron diluciones de una solución stock que abarcaron concentraciones de 25 mcg a 300 mcg en el mismo medio que se utilizaría para la disolución de las tabletas. Cada una de las diluciones se realizó por triplicado, los datos se graficaron y posteriormente se calculó el coeficiente de extinción, y con este valor las concentraciones específicas con las que se obtendrían las absorbancias de 0.2 a 0.8.

Condiciones del método espectrofotométrico:

Longitud de onda = 232nm

Rango de concentración = 42-140µg/mL correspondientes a: 0.2-0.8 Absorbancia

Medio de dilución = Solución de fosfatos desgasificado pH 7.4

Preparación de la muestra:

Se toman al azar 10 comprimidos de cada tipo, se trituran en mortero de porcelana y se pesa con exactitud de ella que contenga los mg de naproxeno sódico que se precisaran como el 100%. Se llevan a matraz aforado de 50mL y se enrasa con la solución de fosfatos desgasificado pH 7.4, se mantiene en agitación durante 10 minutos en un vortex. Dejar reposar durante 10 minutos y se toma la alícuota de la parte superior del matraz. Finalmente se diluye en los casos necesarios, procediéndose a su lectura por espectrofotometría UV.

PARÁMETROS PARA LA VALIDACIÓN DEL FÁRMACO

Especificidad:

Procedimiento- Analizar placebos del producto con el método propuesto. Identificar las respuestas de los activos y si procede de los excipientes. Evaluar la respuesta. Esto se realizó haciendo barridos UV de diluciones de los diferentes componentes de la formulación, para comprobar que no tenían absorbancia a la longitud de onda a utilizar; y que por lo tanto no interferían con la cuantificación del principio activo.

Linealidad del fármaco:

Procedimiento- Construir una curva de calibración (concentración Vs respuesta) utilizando cinco niveles de concentración (80%, 90%, 100%, 110% y 120%), preparados a partir de una misma solución patrón (con estándar primario o secundario) por triplicado para cada nivel.

Precisión del fármaco:

Procedimiento- Con los datos de la linealidad del sistema calcular el CV% del factor respuesta, el cual debe ser menor al 2%.

Estabilidad de la muestra:

Procedimiento- Determinar las condiciones de temperatura entre otros, en las que el compuesto permanezca estable. La estabilidad analítica se evaluara a partir de una muestra homogénea, analizada por triplicado (contenido inicial). Simultáneamente y de la misma muestra, procesar el número de muestras necesarias para cada condición de almacenaje hasta la etapa preestablecida por triplicado, seguir el análisis de cada una de las preparaciones al término de cada condición de almacenaje utilizando una solución de referencia recientemente preparada. Posteriormente con una prueba estadística de t de Dunnet, se determinó el tiempo en que la muestra era significativamente diferente de la muestra, y por lo tanto su cuantificación acarrearía un error.

Influencia del filtro:

Procedimiento- Determinar la diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar.

PARÁMETROS PARA LA VALIDACIÓN DEL MEDICAMENTO

Linealidad del método:

Procedimiento- De la muestra preparada al 100% tomar las diluciones necesarias para preparar dos niveles por debajo y por encima; es decir, las concentraciones de la muestra deberán ser correspondientes al 80%, 90%, 100%, 110% y 120%, por triplicado para cada nivel.

Exactitud:

Procedimiento- Calcular el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad.

Precisión:

La precisión de un método analítico expresa la cercanía de una serie de mediciones obtenidas de múltiples muestreos de la misma muestra homogénea bajo condiciones predeterminadas. Esta es generalmente expresada como la varianza, desviación estándar o coeficiente de variación de una serie de mediciones. Para el cálculo se realizó un análisis de varianza con el que se comprobó que no existía diferencia entre los resultados de los dos analistas.

Repetibilidad:

Procedimiento: Con los datos de la exactitud del método, calcular el CV% del porcentaje cuantificado.

Precisión intermedia:

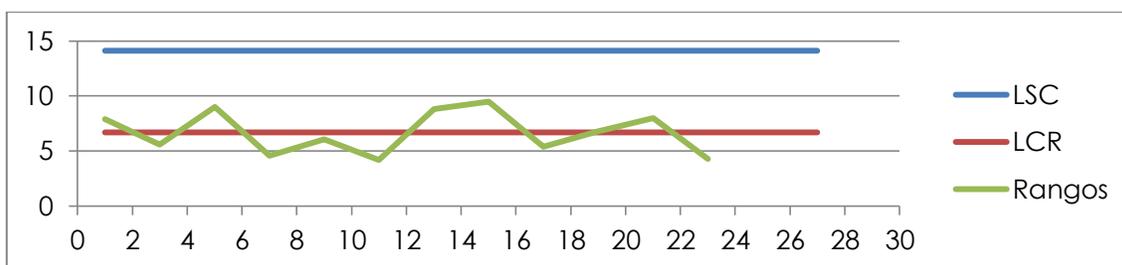
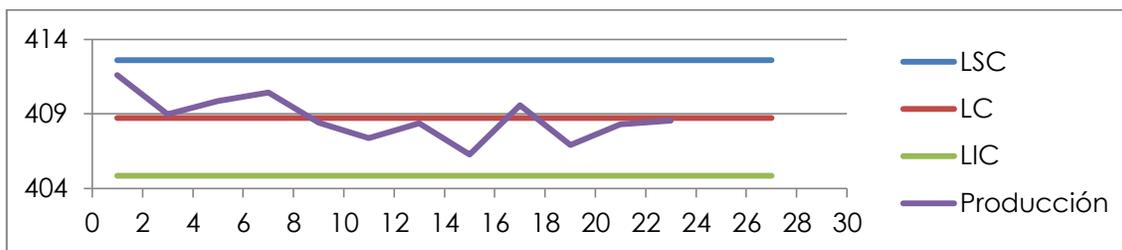
Procedimiento: Analizar repetidamente (mínimo por triplicado) una muestra homogénea del producto, cercana al 100% por lo menos por dos analistas y en dos diferentes días.

Tabla 26. Parámetros, especificaciones y repeticiones para la validación del fármaco y medicamento descritos en la NOM-177-SSA1-2013 numeral 7.4

Parámetro de Validación	Especificación y número de repeticiones	Parámetro de Validación	Especificación y número de repeticiones
Linealidad del fármaco Rango 42-140µg/mL	$r^2 > 0.99$. Error Relativo $\leq 2\%$ 3 repeticiones por nivel	Linealidad del medicamento Rango 42-140µg/mL	$r^2 > 0.99$. Error relativo $\leq 3\%$ 3 repeticiones por nivel
Precisión del sistema	CV del factor respuesta $\leq 2\%$ 3 repeticiones por nivel	Exactitud	Variación de la concentración de la recuperación $\leq 3\%$ 3 repeticiones por nivel
Estabilidad de la muestra	% Diferencia absoluta inicial y final $\leq 3\%$ 3 repeticiones por día	Precisión repetibilidad	CV% del porcentaje cuantificado debe de ser menor o igual al 3% 3 repeticiones por nivel
Influencia del filtro	Diferencia absoluta de muestras filtradas y sin filtrar debe de ser igual o menor al 2% 6 repeticiones filtradas y sin filtrar	Precisión intermedia	El CV% global $\leq 3\%$ 3 repeticiones por día durante 2 días y 2 analistas
Especificidad	No debe existir interferencia alguna		

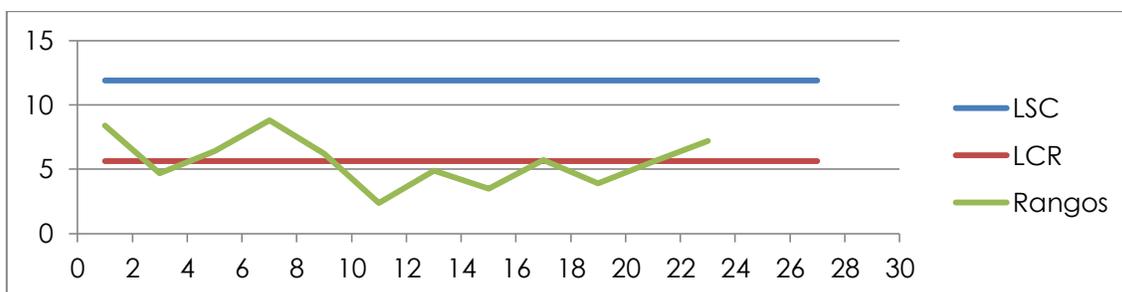
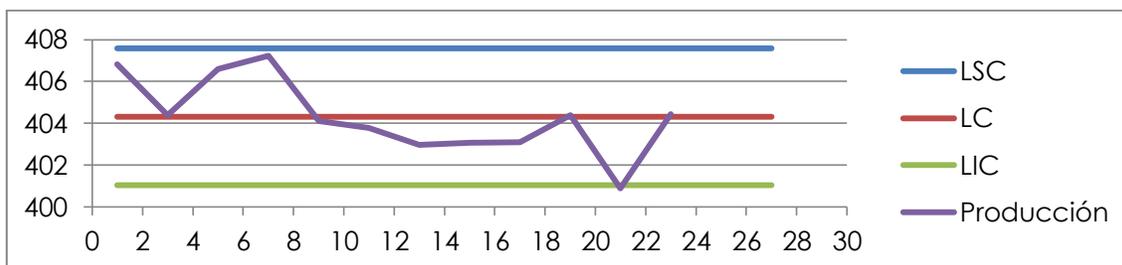
ANEXO E. Tablas de control de peso y tablas de rangos para la producción de lotes piloto.

PVP 3% Lote: NPv3I



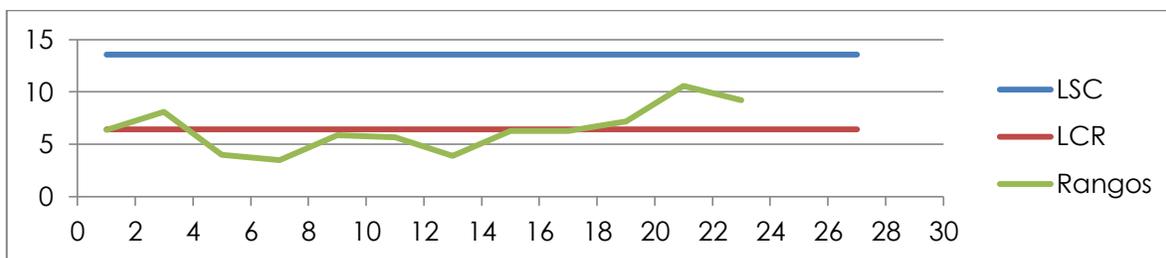
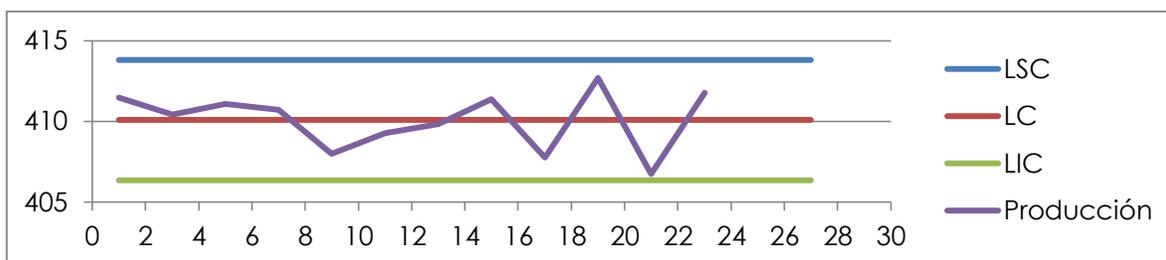
Datos de tablas de control							
Medias de peso					Rangos de Peso		
Gran Media	Rango promedio	Límite superior	Límite central	Límite inferior	Límite superior	Límite central	Límite inferior
408,72	6,6833	412,6	408,72	404,85	14,102	6,6833	0

PVP 3% Lote: NPv3II



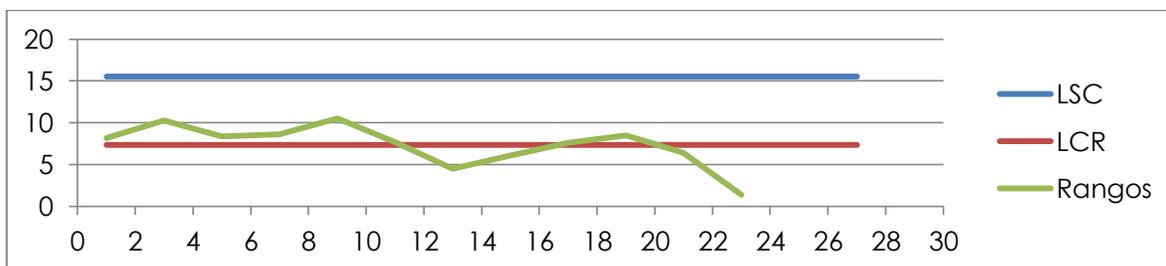
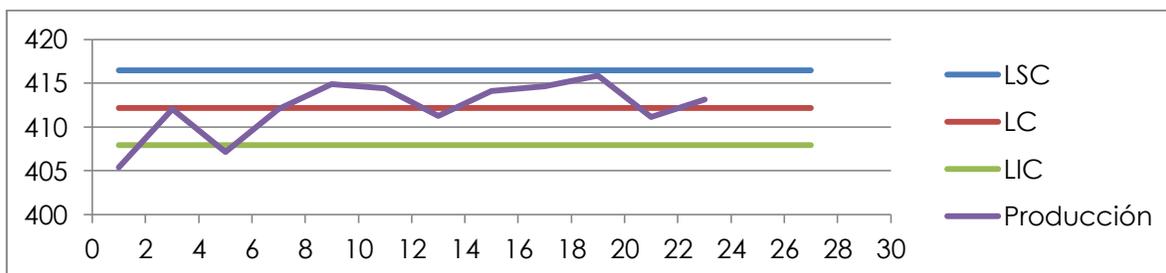
Datos de tablas de control							
Medias de peso					Rangos de Peso		
Gran Media	Rango promedio	Límite superior	Límite central	Límite inferior	Límite superior	Límite central	Límite inferior
408,72	6,6833	412,6	408,72	404,85	14,102	6,6833	0

PVP 6% Lote: NPv6I



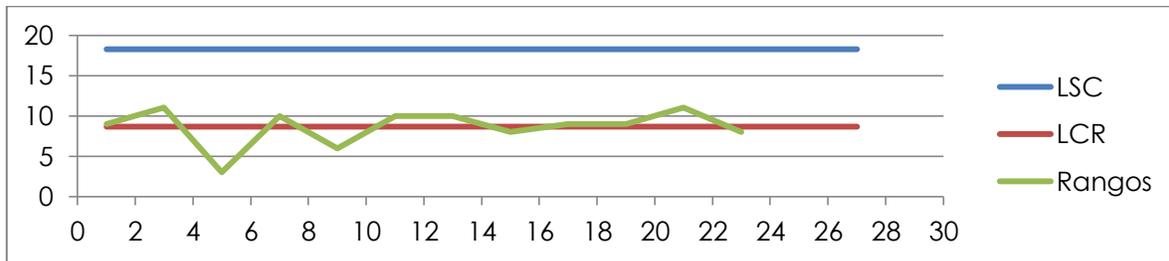
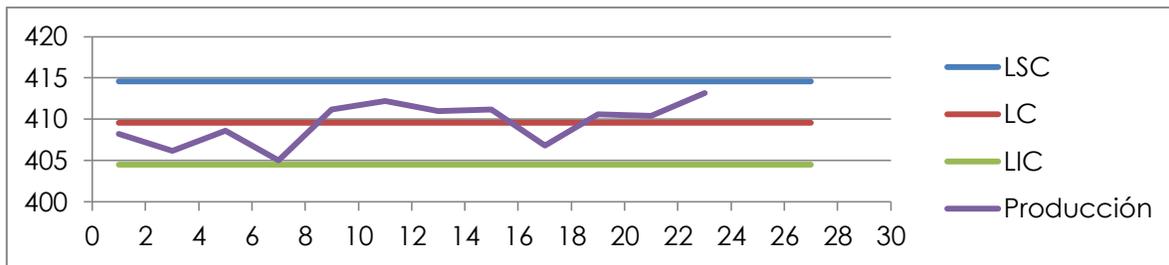
Datos de tablas de control							
Medias de peso					Rangos de Peso		
Gran Media	Rango promedio	Límite superior	Límite central	Límite inferior	Límite superior	Límite central	Límite inferior
410,08	6,425	413,81	410,08	406,36	13,557	6,425	0

PVP 6% Lote: NPv6II



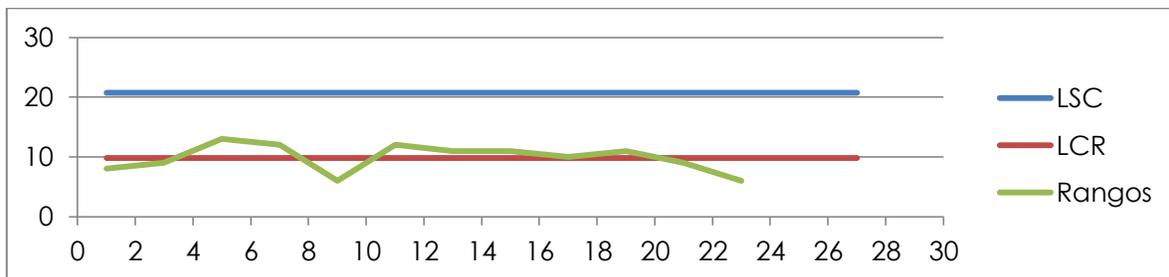
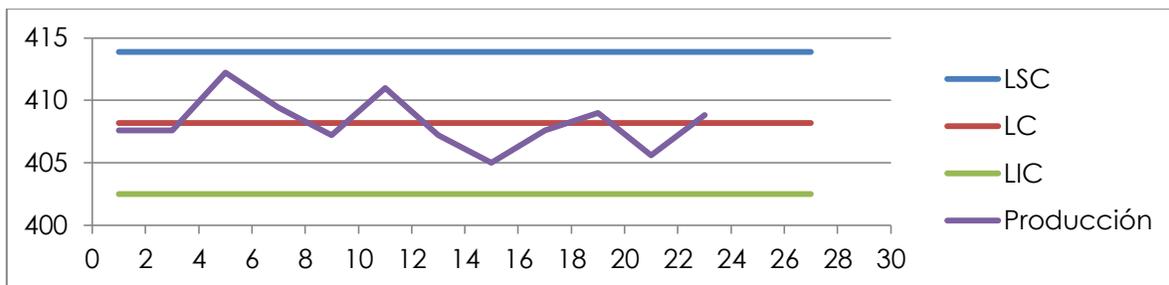
Datos de tablas de control							
Medias de peso					Rangos de Peso		
Gran Media	Rango promedio	Límite superior	Límite central	Límite inferior	Límite superior	Límite central	Límite inferior
412,17	7,35	416,43	412,17	407,91	15,509	7,35	0

HPC 3% Lote: NHp3I



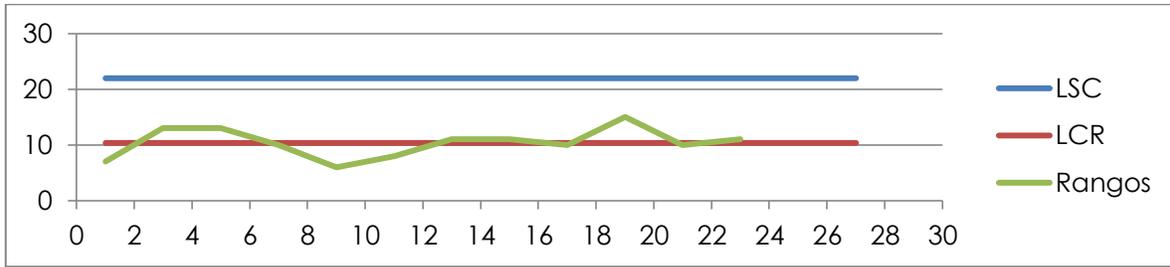
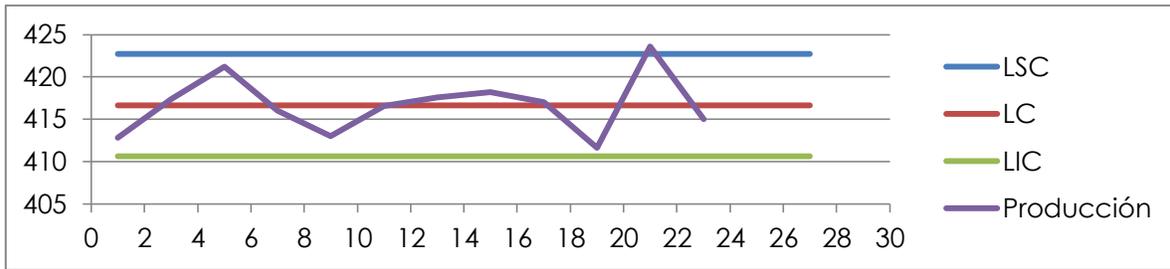
Datos de tablas de control							
Medias de peso					Rangos de Peso		
Gran Media	Rango promedio	Límite superior	Límite central	Límite inferior	Límite superior	Límite central	Límite inferior
409,55	8,6667	414,58	409,55	404,52	18,287	8,6667	0

HPC 3% Lote: NHp3II



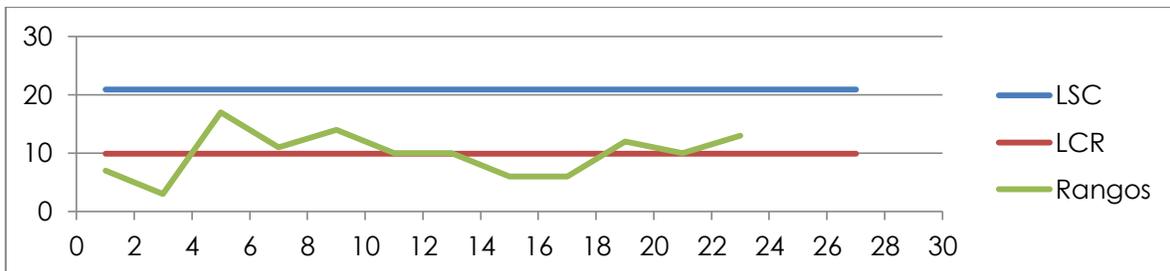
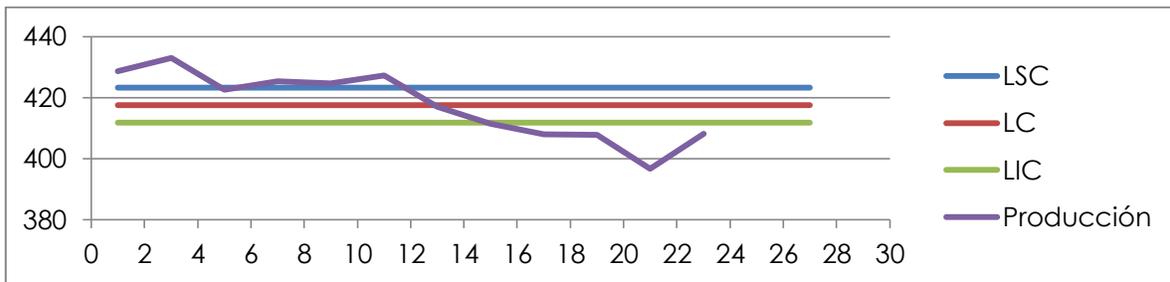
Datos de tablas de control							
Medias de peso					Rangos de Peso		
Gran Media	Rango promedio	Límite superior	Límite central	Límite inferior	Límite superior	Límite central	Límite inferior
408,18	9,8333	413,89	408,18	402,48	20,748	9,8333	0

HPC 6% Lote: NHp6I



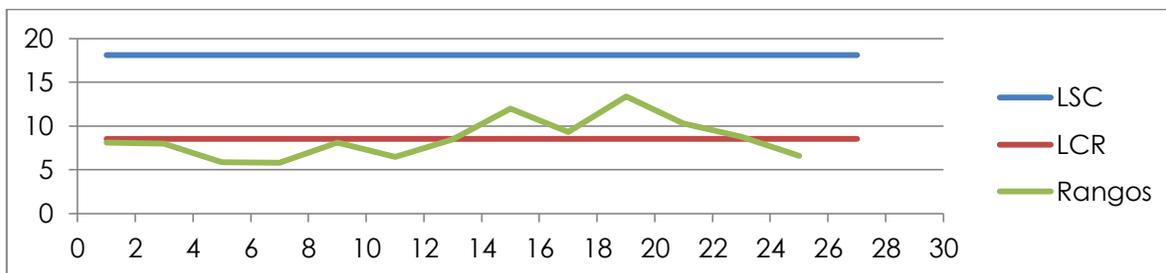
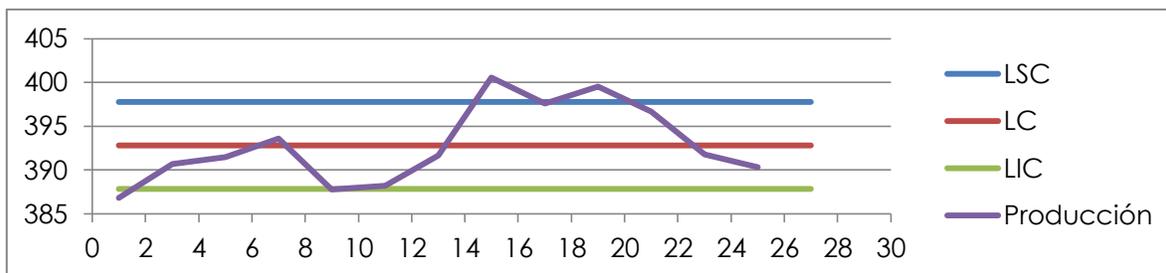
Datos de tablas de control							
Medias de peso					Rangos de Peso		
Gran Media	Rango promedio	Límite superior	Límite central	Límite inferior	Límite superior	Límite central	Límite inferior
416,67	10,417	422,71	416,67	410,63	21,979	10,417	0

HPC 6% Lote: NHp6II



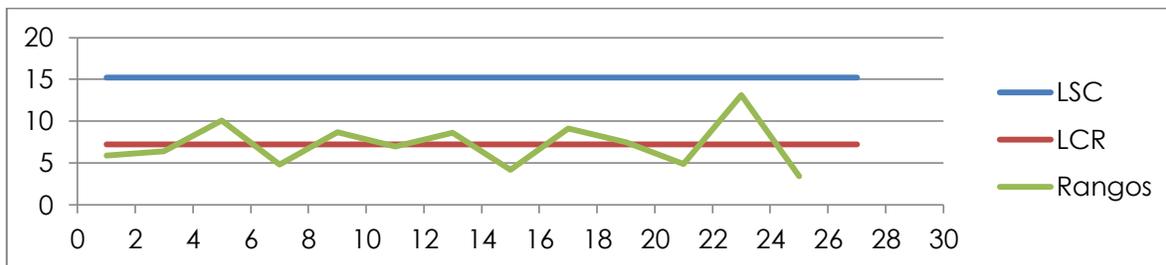
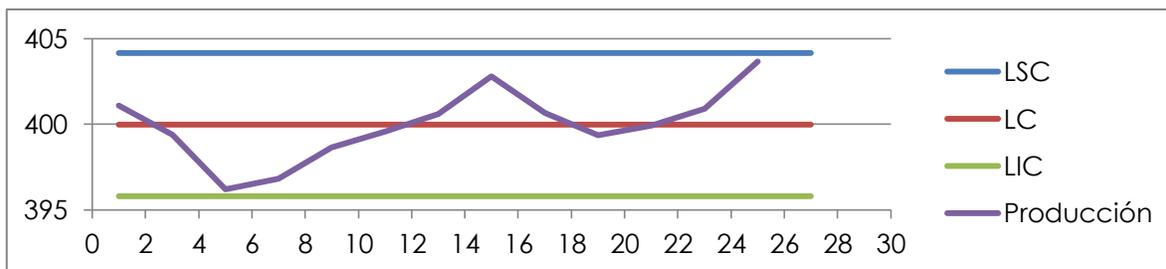
Datos de tablas de control							
Medias de peso					Rangos de Peso		
Gran Media	Rango promedio	Límite superior	Límite central	Límite inferior	Límite superior	Límite central	Límite inferior
417,53	9,9167	423,29	417,53	411,78	20,924	9,9167	0

Almidón 3% Lote: NAI3I



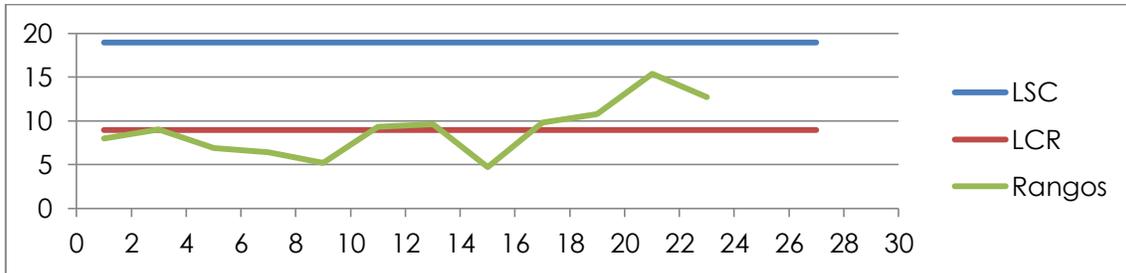
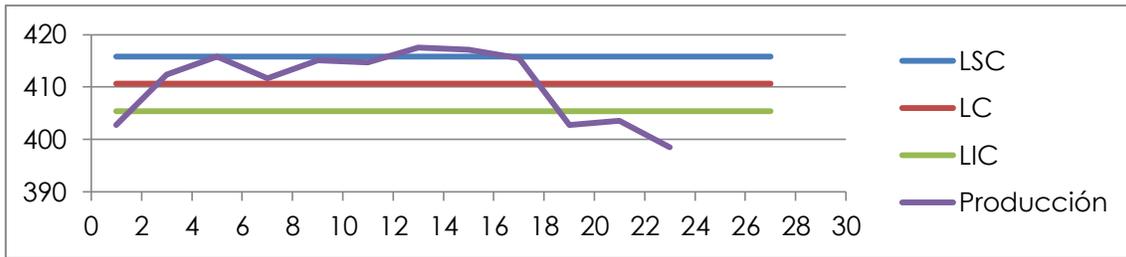
Datos de tablas de control							
Medias de peso					Rangos de Peso		
Gran Media	Rango promedio	Límite superior	Límite central	Límite inferior	Límite superior	Límite central	Límite inferior
392,82	8,5615	397,78	392,82	387,85	18,065	8,5615	0

Almidón 3% Lote: NAI3II



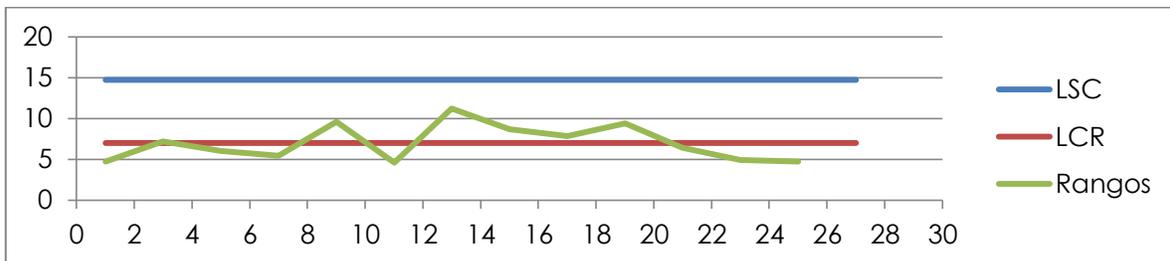
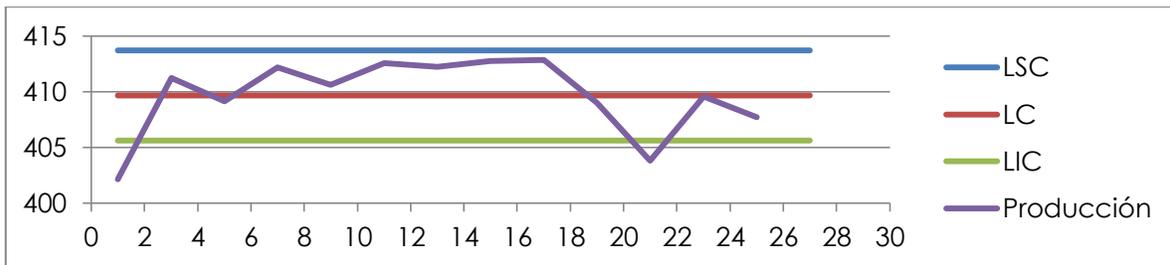
Datos de tablas de control							
Medias de peso					Rangos de Peso		
Gran Media	Rango promedio	Límite superior	Límite central	Límite inferior	Límite superior	Límite central	Límite inferior
399,96	7,2077	404,15	399,96	395,78	15,208	7,2077	0

Almidón 6% Lote: NAI6I



Datos de tablas de control							
Medias de peso					Rangos de Peso		
Gran Media	Rango promedio	Límite superior	Límite central	Límite inferior	Límite superior	Límite central	Límite inferior
410,62	8,9833	415,83	410,62	405,41	18,955	8,9833	0

Almidón 6% Lote: NAI6II



Datos de tablas de control							
Medias de peso					Rangos de Peso		
Gran Media	Rango promedio	Límite superior	Límite central	Límite inferior	Límite superior	Límite central	Límite inferior
409,67	6,9692	413,71	409,67	405,62	14,705	6,9692	0

