



24/8

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
‘ ‘ Z A R A G O Z A ’ ’

Desarrollo de
una formulación para
Tabletas de Cimetidina

T E S I S

Que para obtener el título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Presenta
CESAR SALVADOR ESCAMILLA FLORES

México D. F.

Agosto de 1987



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 está 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.

C O N T E N I D O

I	INTRODUCCION	1
II	FUNDAMENTACION DEL TEMA	2
	1.El desarrollo farmacéutico en México ..	3
	2.La tableta como forma farmacéutica	5
III	PERFIL FISICOQUIMICO Y FARMACOLOGICO	
	DE LA CIMETIDINA	10
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
	1.Objetivos	20
	2.Hipótesis de trabajo	20
	3.Material y métodos	21
V	DESARROLLO EXPERIMENTAL	23
	1.Preformulación	23
	2.Formulación	32
	3.Desarrollo analítico	43
	4.Estabilidad acelerada	60
VI	DISCUSION DE RESULTADOS	76
VII	CONCLUSIONES	84
VIII	BIBLIOGRAFIA	85

I. INTRODUCCION

En el presente trabajo se muestra la metodología empleada para desarrollar una formulación de tabletas de cimetidina, un antagonista de los receptores histamínicos₂(H₂) de las células parietales del estómago empleada en el tratamiento de úlcera péptica y gástrica, así como en otros trastornos causados por la hipersecreción de ácido clorhídrico.

Con el fin de obtener una tableta fisicoquímicamente estable, se cubrieron los siguientes puntos:

- Preformulación
- Formulación
- Desarrollo analítico
- Estabilidad acelerada.

Los estudios de preformulación comprendieron principalmente: compatibilidad con excipientes y estabilidad del principio activo.

Respecto a formulación, se trabajó en la selección de un aglutinante, diluyente, desintegrante y un sistema lubricante en las proporciones más adecuadas. Cabe destacar que siendo la disolución una prueba crítica en el desarrollo de tabletas de cimetidina -

se hizo énfasis en cuidar este aspecto.

La parte correspondiente a los estudios de estabilidad acelerada, se delineó en base a dos temperaturas: 37° C y 45° C, así como humedad relativa (80%), luz negra y luz blanca.

El desarrollo analítico se realizó simultáneamente - con las otras etapas del desarrollo y consistió en - la validación de los métodos analíticos empleados - para disolución y estabilidad acelerada.

II. FUNDAMENTACION DE LA ELECCION DEL TEMA

El desarrollo farmacéutico tiene un papel muy importante en el crecimiento de la industria farmacéutica mexicana. El formular nuevos medicamentos o reformular algunos ya existentes, se ha hecho cada vez más necesario en los últimos años.

La difícil adquisición de excipientes de importación, por ejemplo plantea la necesidad de sustituirlos por aquellos existentes en el país, sin disminuir por - ello la calidad del producto.

En México se ha establecido un cuadro básico de medicamentos, mediante un estudio de las necesidades del

país en cuanto a medicamentos se refiere; este cuadro básico es manejado por el Sector Salud. (1)

Por esta razón el desarrollo farmacéutico debe dirigirse principalmente a medicamentos que se encuentren contemplados en el cuadro básico del Sector Salud, ya que de esta manera se tiene la seguridad que el medicamento es requerido verdaderamente por la población.

En la actualidad solamente los grandes laboratorios - farmacéuticos cuentan con departamentos dedicados exclusivamente a desarrollar nuevos productos, debido - principalmente a que ello representa una seria inversión que los laboratorios pequeños no son capaces de solventar.

II.1 El desarrollo farmacéutico en México

El desarrollo de un nuevo producto farmacéutico implica un largo camino por recorrer, el cual conlleva - riesgos que aumentan la necesidad del capital y propician el incremento del costo del producto final.

Generalmente la investigación y desarrollo en una empresa van asociados al crecimiento de la misma.

En México en los últimos años solamente los grandes - laboratorios transnacionales contaban con departamentos de desarrollo farmacéutico, los cuales les permiten obtener productos con mejor calidad y a bajo costos; esto repercute en un aumento considerable de las utilidades de dichas empresas.

Para ilustrar lo anterior citaremos que el 30% del - volumen total de las ganancias de la industria farmacéutica mundial, se destinan a la investigación y - desarrollo de nuevos productos (2).

Sin embargo esto redunda a su vez en un incremento - impresionante de las ventas; gracias a la investigación farmacéutica, en los últimos 30 años la producción de la industria farmacéutica, se elevó del 8.2% al 12% y de 1970 a 1980 se calcula que las ventas - aumentaron de 22500 millones de dólares a 200 mil - millones de dólares en todo el mundo, casi un 900% - (2).

En México el desarrollo farmacéutico está siendo impulsado indirectamente, debido a la inclusión de nuevas especificaciones oficiales, tanto internacionales como de parte del Sector Salud lo que obliga a - la mayoría de los laboratorios a invertir en las me-

didas de sus posibilidades, en la creación de departamentos de desarrollo farmacéutico.

Por todo lo anterior expuesto se hace necesario impulsar el desarrollo farmacéutico, al nivel de los laboratorios mexicanos; implementando metodologías y trabajando con los recursos existentes, para obtener productos de buena calidad y al alcance de la población.

II.2 La tableta como forma farmacéutica

II.2.1 Definiciones

- a) La Farmacopea Nacional de los Estados Unidos - Mexicanos (4a. Edición, 1974), define a los comprimidos o tabletas como sólidos de forma generalmente cilíndrica, aplanada, biconvexa u otra, que son administrados por vía oral.

- b) The United States Pharmacopeia (21 Edition), define a los comprimidos o tabletas como formas - sólidas dosificadas que contienen sustancias medicinales, mezcladas con excipientes, los cuales pueden ser útiles a la formulación.

II.2.2 Excipientes comúnmente empleados en la formulación de tabletas

II.2.2.1 Aglutinante

Son agentes que se utilizan para dar cohesividad al material en polvo, ocasionando con esto granulos de dureza y tamaño considerable. Se usan - en rangos de 2 a 15%.

Materiales frecuentemente utilizados como aglutinantes son: fécula de maíz, gernetina, sacarosa, gomas naturales, gomas sintéticas tales como la - polivinilpirrolidona, alginato de sodio y carboxi metilcelulosa (3).

II.2.2.2 Desintegrante

Son sustancias que se adicionan a la formulación para facilitar la ruptura o desintegración de la tableta, los cuales funcionan hinchándose al absorber humedad (4).

Materiales usados como desintegrantes son: fécula de maíz, alginatos, agar, derivados de celulosa - como la carboximetilcelulosa y la celulosa microcristalina (avicel). Se emplean generalmente en un rango del 5 al 20% (4).

II.2.2.3 Lubricante

El lubricante tiene varias funciones importantes:

Asegura la fluidez de los granulos (efecto deslizante), previene la adhesión del material en la superficie de la matriz, punzones y tolva alimentadora (efecto antiadherente); reduce la fricción interpartícula y facilita la salida de la tableta de la matriz.

Se emplean en un rango del 0.1% al 5%.

Como lubricantes se emplean las siguientes sustancias o mezclas de ellas: estearato de magnesio, - ácido esteárico, talco, almidón, glicina, ácido - bórico y polietilenglicol (3) (4)

II.2.2.4 Diluyente

Los diluentes son sustancias que se utilizan para ajustar el peso de la tableta, como ejemplo de diluentes tenemos: lactosa, almidones, sacarosa, - glucosa, cloruro de amonio, celulosa microcristalina, carbonato de calcio y sulfato de calcio - (3) (4).

II.2.3 Fabricación de tabletas

Las tabletas como todas las demás formas farmacéuticas requieren de procedimientos de fabricación - confiables, los cuales no ocasionen variaciones o -

pérdidas en la actividad del medicamento, no obstante las elevadas velocidades de producción de éste.

Existen tres procedimientos de fabricación de tabletas: granulación húmeda, doble compresión y compresión directa. Los dos primeros procedimientos requieren de un tratamiento previo, para poder lograr la formación de la tableta; el tratamiento previo - al que se someten esos métodos de producción, se conoce como granulación.

II.2.3.1 Granulación húmeda

Es el procedimiento de fabricación más utilizado. Consiste en preparar una mezcla de principio activo y diluyente, la cual se humedece con suficiente cantidad de fluido granulante (solución o pasta aglutinante), hasta formar una pasta consistente.

Al pasar la masa por un tamiz adecuado, adquiere la forma de granulado. Después de obtener el granulado, se mete a un horno para secarse a baja temperatura el tiempo necesario.

Ya seco el granulado se pasa por un tamiz más cerrado, adicionándose posteriormente el desintegrante y lubricante, quedando así la mezcla lista

para la compresión.

II.2.3.2 Doble compresión

La precompresión se utiliza como método preliminar en los casos en que la granulación húmeda no es conveniente, por ejemplo: cuando el principio activo se descompone con la humedad o las temperaturas de secado.

La preparación del granulado se efectúa bajo condiciones secas. Se mezcla el principio activo con el aglutinante, desintegrante, lubricante y diluyente; posteriormente la mezcla se comprime en una máquina de compresión de gran potencia, formándose así tabletas de gran tamaño. Estas son molidas y pasadas por un tamiz apropiado al tamaño final de la tableta. Finalmente se adiciona más lubricante al granulado, se mezclan y se comprime la mezcla.

II.2.3.3 Compresión directa

La compresión directa es un procedimiento de fabricación que puede proporcionar grandes ventajas en muchos sentidos, aunque es necesario contar con un material que reúna determinadas características específicas químicas y físicas.

La estructura cristalina de estos materiales es un factor determinante para que la sustancia - pueda comprimirse directamente. La estructura cúbica cristalina, por ejemplo se presta a la - compresión directa, ya que su molécula no requi- ere de orientación específica para realizar la unión iónica o de Vander Walls entre las partí- culas.

Algunas otras características físicas que debe poseer el material son: uniformidad de tamaño - de partícula, cohesión, buen flujo entre otras.

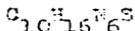
El procedimiento de fabricación por compresión directa consiste únicamente en tamizar y mez- clar todos los componentes, para finalmente rea- lizar la compresión.

III. PERFIL FISICOQUIMICO Y FARMACOLOGICO DE LA CIMETIDINA

III.1 Nombres químicos

- a) N"-ciano-N-metil-N'- [2- [[(5-metil-1H-imidazol-4-yl) metil] tio] etil] guanidina. (5)
(7)
- b) 2-ciano-1-metil-3 [2-(5-metilimidazol-4-ilme- tiltio) etil] -guanidina. (6)
- c) 1-ciano-2metil-3- [2- [[(5metilimidazol-4-il) metil] tio] etil] guanidina. (5)

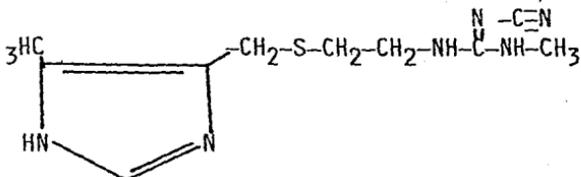
III.2 Fórmula condensada



III.3 Peso molecular

252.34

III.4 Fórmula desarrollada



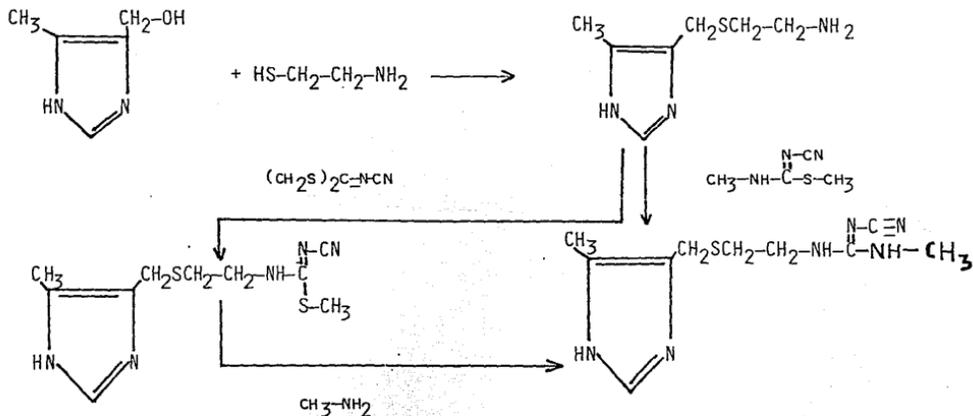
III.5 Propiedades Físicas y Fisicoquímicas

Polvo blanco cristalino, inodoro o con suave olor a mercaptano; sabor amargo. Solubilidad 20° C - (mg/ml): agua 5, etanol 58, cloroformo 1, isopropanol 13.2, metanol 122. (5)

Presenta varios máximos de absorción en la región ultravioleta: en ácido sulfúrico 0.1 N a 218 nm; en etanol a 95% a 220 nm; en ácido clorhídrico - 0.1 N a 216 nm. La cimetidina tiene un pka = 6.8 (8).

III.6 Síntesis

A continuación se muestra una ruta de síntesis, - la cual fue propuesta por Durant G. et al. (8)

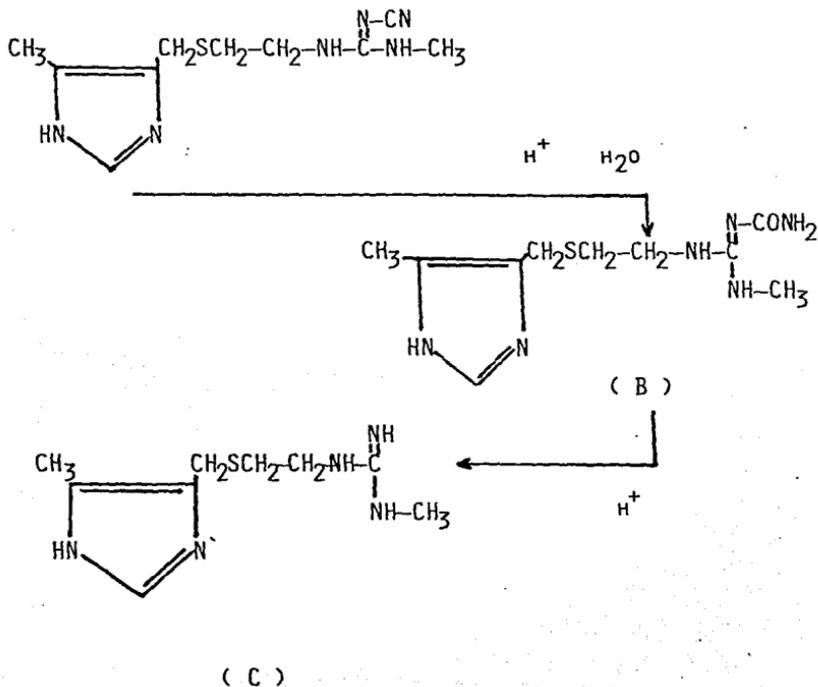


ROTA DE SINTESIS PARACIMETIDINA PROPOSTA POR DURANT (8).

III.7 Vías degradativas

III.7.1 Hidrólisis ácida

La cimetidina sufre una hidrólisis ácida, según el siguiente esquema:



III.8 Usos

La cimetidina es un antagonista de los receptores histamínicos de las células parietales del estómago (9). Como consecuencia produce inhibición de las secreciones ácidas en el estómago; esta inhibición se presenta en otros procesos donde existen de por medio receptores para la histamina.

Debido a estas propiedades, la cimetidina es empleada en el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal, así como en algunos otros procesos donde la inhibición de la secreción ácida del estómago pueda resultar benéfica; tal es el caso del síndrome de Zollinger-Ellison, esofagitis péptica y úlcera causada por tensiones.

III.9 Farmacocinética

La farmacocinética de la cimetidina ha sido estudiada y revisada por varios autores (10).

El compuesto se absorbe rápidamente después de una administración oral; cerca del 15-20% aparece ligado a proteínas plasmáticas, lo cual no tiene ninguna significancia farmacológica.

En ratas y perros presenta una vida media de 90 a -

120 minutos; en humanos se ha establecido una vida media de 123 minutos \pm 12. La cimetidina presenta una biodisponibilidad promedio de 70% cuando es comparada con una inyección intravenosa. Una pequeña porción es metabolizada por efecto del primer paso en el hígado; su distribución en todos los tejidos es uniforme de donde es rápidamente eliminada con excepción del hígado, riñón y corteza adrenal.

Estudios por cromatografía de líquidos de alta resolución indican que del 56 al 85% de la cimetidina es excretada sin cambios; 30% es excretada como sulfóxido; de 5 a 8% como hidroximetil y un 2% como guanilurea.

III.10 Efectos adversos

Ocasionalmente pueden ocurrir erupciones cutáneas, diarrea y disnea; asimismo se pueden presentar confusión mental, sobretodo en pacientes de edad avanzada. Algunos otros efectos adversos reportados, incluyen ginecomastia, cambios reversibles en el funcionamiento del hígado, fiebre, arritmias cardíacas entre otros. En ciertos casos se ha reportado neutropenia, aún cuando se ha establecido superficialmente las causas de este efecto adverso. (9)

III.11 Dosis y presentaciones

La dosis usual por vía oral para adultos es de -
300 mg, 4 veces al día y se ha establecido un -
rango de dosis de 1.2 a 2.4 g diariamente.

Por vía intravenosa es administrada comúnmente -
en soluciones de 300 mg de cimetidina en 20 ml -
de cloruro de sodio 0.9 M o por infusión en 100
ml de dextrosa al 5%.

Las presentaciones comerciales comprenden: table
tas de 200 y 300 mg; inyectables de 2 ml (100 mg
por ml); jarabe con 200 mg por cada 5 ml.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años, el enfoque del tratamiento de
los procesos ulcerosos ha evolucionado considerable
mente, habiendo quedado relegados los antiácidos -
tradicionales de una manera considerable, para pasar
a otros antiácidos con mecanismos de acción muy di-
ferentes.

En 1972, Black y cols. (11), describieron la exis-
tencia de receptores H_2 de la histamina y con ello
el primer antagonista específico de esos receptores.
Con este hallazgo se inició una nueva era en el tra

tamiento de la enfermedad péptica. Al primer antagonista reconocido, la BURINAMIDA, siguieron muchos - otros derivados, de los cuales los más conocidos han sido la METIAMIDA, CIMETIDINA y la RANITIDINA.

Finalmente fueron descubiertos otros fármacos antiulcerosos, con mecanismos de acción diferentes a los - ya mencionados, pero con una eficacia comparable. - Tal es el caso de la PIRENZEPINA y el SUCRALFATO; de esta manera la clasificación de los medicamentos antiulcerosos se encuentra de la siguiente manera:

- 1) Antiácidos comunes: Bicarbonato de sodio
Carbonato sódico
Hidróxido de aluminio
Hidróxido de magnesio

- 2) Antagonistas de los receptores H_2 de la histamina:
Cimetidina
Ranitidina

- 3) Antagonistas de receptores muscarínicos:
Pirenzepina

- 4) Protectores de la mucosa gástrica:
Sucralfato

En México la tensión emocional producida por la vida agitada característica de las grandes ciudades, es una de las causas del alto índice de trastornos ulcero-rosos tales como la úlcera gástrica, úlcera duodenal y esofagitis péptica (9).

Existen en nuestro país contadas formulaciones de tabletas de cimetidina (12), las cuales cubren aparentemente el mercado; sin embargo algunas de estas formulaciones se enfrentan al problema de cumplir con las especificaciones de disolución. Cabe mencionar que este problema lo enfrenta la mayoría de las formulaciones de tabletas, debido al hecho de que la prueba de disolución no se exigió oficialmente hasta hace 2 ó 3 años, por lo que los laboratorios se han visto en la necesidad de reformular sus productos.

Si comparamos el tiempo de disolución establecida para cimetidina el cual es de 15 minutos (13), con el de otros productos como el metronidazol (60 minutos), acetaminofén (30 minutos), concluiremos que uno de los puntos críticos en el desarrollo de tabletas de cimetidina, es además de obtener una tableta fisicoquímicamente estable, que esta tableta cumpla con las especificaciones establecidas para la prueba de disolución.

IV.1 Objetivos

1. Preformulación:

- Establecer posibles vías degradativas para cimetidina.
- Realizar estudios de compatibilidad con excipientes.

2. Formulación:

- Llevar a cabo estudios de formulación para obtener tabletas que cumplan con las especificaciones oficiales.

3. Desarrollo analítico:

- Establecer y validar los métodos analíticos necesarios para la etapa de estabilidad acelerada y para disolución del producto.

4. Estabilidad acelerada:

- Verificar la estabilidad de la formulación obtenida mediante estudios de estabilidad acelerada.

IV.2 Hipótesis de trabajo

La aplicación correcta de la metodología establecida para los procesos de desarrollo, nos conducirá a obtener una formulación para tabletas de cimetidina - que cumpla con las especificaciones oficiales, primordialmente la prueba de disolución.

IV.3 Material y métodos

IV.3.1 Material de vidrio: matraces volumétricos, pipetas volumétricas, pipetas - graduadas, probetas, vasos - de precipitados, buretas, embudos y agitadores de vidrio.

IV.3.2 Equipo: Estufas de secado marca Kinet
Estufas para estabilidad marca Kinet
Espectrofotómetro ultravioleta-visible - marca Phillips, Modelo SP8-400
Tableteadora monopunzónica marca Stokes
Tableteadora rotativa de 16 estaciones - marca Stokes
Disolutor marca ELECSA
Desintegrador marca ELECSA
Durómetro marca Stokes
Friabilizador marca ELECSA
Balanza analítica marca Sartorius
Equipo Karl Fischer para determinar humedad marca ELECSA
Mezclador horizontal de listón
Horno de lecho fluidizado marca GLATT
Mezclador de corazas gemelas

IV.3.3 Métodos: Tiempo de desintegración para tabletas (14)
Determinación de humedad en tabletas - (15)
Variación de peso (15)
Método I para disolución en tabletas - (14)
Determinación de dureza en tabletas - (3)
Determinación de friabilidad en tabletas (3)
Método cromatográfico para determinar contaminantes y productos de degradación (8).

V. DESARROLLO EXPERIMENTAL

V.1 Preformulación

V.1.1 Estudio de estabilidad del principio activo

Para este estudio se sometió a la cimetidina a condiciones extremas de pH, temperatura, luz blanca, - luz negra, humedad y oxidación con peróxido de hidrógeno.

Procedimiento

Se prepararon soluciones de cimetidina al 0.1% en agua y se sometieron a las siguientes condiciones - durante 15 días:

Acido clorhídrico 0.1 N (pH = 1)	60° C
Hidróxido de sodio 0.1 N (pH = 14)	60° C
Peróxido de hidrógeno al 10%	60° C

Luz blanca	Temperatura ambiente
Luz negra	Temperatura ambiente

Las muestras se colocaron en ampollitas cerradas. Transcurridos los 15 días, las muestras se evaluaron mediante un análisis por cromatografía en capa fina (8), bajo las siguientes condiciones:

Sistema de elución	Acetato de etilo: metanol: hidróxido de amonio (10:1:1)
Cromatoplaca	10 x 20 cm con Silica Gel GF ₂₅₄
Tiempo de elución	15 minutos
Sistema de revelado	Yodo-luz ultravioleta de onda corta
Tiempo de revelado	10 minutos
Concentración de la muestra	10 mcg/ml
Cantidad aplicada	50 mcg = 5 ml

Asimismo se realizó una evaluación visual contra un testigo, el cual fué conservado en refrigeración durante los 15 días.

RESULTADOS

La tabla I muestra los resultados obtenidos.

CONDICION	CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA	EVALUACION VISUAL
ACIDO CLORHIDRICO 0.1 N	DEGRADACION PARCIAL	NORMAL
HIDROXIDO DE SODIO 0.1 N	DEGRADACION PARCIAL	CAMBIO DE COLOR
PEROXIDO DE HIDROGENO	DEGRADACION TOTAL	NORMAL
LUZ BLANCA	NO EXISTIO DEGRADACION	NORMAL
LUZ NEGRA	NO EXISTIO DEGRADACION	CAMBIO DE COLOR

TABLA. I. ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN DIFERENTES CONDICIONES.

V.1.2 Reología

En el presente estudio se evaluaron las propiedades de flujo de algunas mezclas propuestas cimetidina-excipientes. Los excipientes propuestos fueron aquellos que se emplean comúnmente en procesos de compresión directa, por sus buenas propiedades de flujo y compresión.

A continuación se muestra una descripción de las mezclas realizadas:

Cimetidina	60%	60%	60%
Aerosil	1%	2%	3%
Avicel pH 101	5%	10%	15%
Tabletose	33.5%	27.5%	21.5%
Estearato de magnesio	0.5%	0.5%	0.5%

Procedimiento

Se tamizaron los componentes por malla 20 y se mezclaron durante 15 minutos en bolsas de polietileno.

Una cantidad exactamente pesada de la mezcla, - se deposita en un embudo de acero inoxidable; - éste a su vez se colocó a 20 cm de altura de la

mesa de trabajo. La salida del embudo se bloqueó con un tapón de hule latex, hasta el momento de - cronometrar el tiempo.

La velocidad de flujo está dada por la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{cantidad pesada}}{\text{tiempo empleado en vaciar el embudo}} = \text{velocidad de flujo (g/seg)}$$

Del cúmulo de polvo formado sobre la superficie, se calcula el ángulo de reposo mediante la siguiente relación:

$$\tan \theta = \frac{\text{Cat opuesto}}{\text{Cat adyacente}} \quad \text{arc tan } \theta = \text{ángulo de reposo}$$

RESULTADOS

Ninguna de las 3 mezclas propuestas fluyó, permaneciendo la mayor parte de ellas en el embudo.

V.1.3 Compatibilidad con excipientes

Para realizar este estudio se seleccionaron 14 - excipientes, tomando como criterios principales de selección:

- a) La existencia del excipiente en el laboratorio de trabajo o en su defecto, aquellos de fácil adquisición; b) El menor costo económico; c) - Aquellos reportados en la bibliografía (4).

En la tabla II se muestra una lista de los excipientes confrontados con cimetidina, así como los usos más comunes de la misma.

Procedimiento

Para evaluar los excipientes que pudiesen funcionar como diluentes, se prepararon mezclas 5:1 de excipiente-activo, las cuales fueron colocadas en frascos ampula, sellados y sometidos a 60° C por un periodo de 15 días. (3)

Respecto a los excipientes denominados aditivos, tales como los lubricantes, se prepararon mezclas 20:1 activo-excipiente y se procedió de la misma manera que para los diluentes. (3)

Transcurridos los 15 días, se procedió a elaborar una evaluación visual de las muestras, tomando como base el aspecto inicial.

EXCIPIENTE	USOS FRECUENTES
Ac-disol	Desintegrante
Acido-esteárico	Antiadherente
Alginato de Sodio	Desintegrante
Fécula de Maíz	Diluyente, aglutinante y desintegrante
Avicel pH 101	Desintegrante y dilu- ente
Carbonato de Calcio	Diluyente
Estearato de Magnesio	Antiadherente
Lactosa	Diluyente
Polietilenglicol 4000	Deslizante
Fosfato de calcio	Diluyente
Polivinilpirrolidona	Aglutinante
Grenetina	Aglutinante
Talco	Deslizante y antiadhe- rente
Carboximetilcelulosa	Aglutinante y desinte- grante

TABLA II. Lista de excipientes comúnmente usados en formulación de tabletas.

Asimismo se realizó un análisis por cromatografía en capa fina, empleando el método descrito en - V.1.1.

La tabla III muestra los resultados obtenidos, - tanto de la evaluación final como por cromatografía en capa fina. En la evaluación visual el término "normal" se consideró con base a un testigo inicial de la muestra; en la cromatografía en - capa fina se consideró compatibilidad ante la ausencia de alguna otra mancha, que no fuese la del patrón de referencia.

Excipiente Confrontado	Cromatografía en capa fina	Evaluación Visual
Ac-disol	compatible	normal
Acido-esteárico	compatible	cambio de coloración
Alginato de Sodio	compatible	normal
Fécula de Maíz	compatible	normal
Avicel pH 101	compatible	normal
Carbonato de Calcio	compatible	normal
Estearato de Magnesio	compatible	normal
Lactosa	incompatible	cambio de coloración
Polietilenglicol 4000	compatible	normal
Fosfato de calcio	compatible	normal
Polivinilpirrolidona	compatible	normal
Grenetina	compatible	normal
Talco	compatible	normal
Carboximetilcelulosa	compatible	normal

TABLA III. Resultados obtenidos para compatibilidad con excipientes.

V.2 Formulación

Siguiendo la política establecida en el laboratorio donde fue realizado el presente trabajo, en esta etapa de formulación se denominaron a los excipientes mediante letras, lo que constituye una clave para cada excipiente. Asimismo a cada lote fabricado se le asignó un número progresivo antecedido de las iniciales DEM.

V.2.1 Selección del aglutinante y diluyente

Para realizar la selección del aglutinante y del diluyente, se tomaron como base los resultados obtenidos en la etapa de preformulación.

Para el diseño experimental se planteó la siguiente matriz de tratamientos:

Diluyente A

0%	10%	15%	
	2		7%
1			8.5%
		3	10%

Aglutinante P

La matriz anterior dió origen a las 3 primeras - formulaciones propuestas, en las cuales el porcentaje de principio activo permanece constante, - de acuerdo a la dosis establecida (300 mg); así - también el desintegrante y el lubricante permanecieron constantes.

Las variables de respuesta fueron: dureza, friabilidad y desintegración. Asimismo se evaluó la variación de peso como un control interno.

Formulaciones	DEM 1	DEM 2	DEM 3
Cimetidina	60%	60%	60%
Diluyente A	0%	10%	15%
Diluyente B	24.4%	15.9%	7.9%
Aglutinante P	8.5%	7%	10%
Desintegrante V	5%	5%	5%
Lubricante	<u>2.1%</u>	<u>2.1%</u>	<u>2.1%</u>
	100%	100%	100%

RESULTADOS

En la tabla IV se muestran los resultados obtenidos para los 3 diferentes niveles propuestos del aglutinante.

NIVEL DEL AGLUTINANTE			
	7%	8.5%	10%
Dureza (kg)	$\bar{X} = 7.8$ S = 0.32	$\bar{X} = 8.8$ S = 0.70	$\bar{X} = 6.4$ S = 0.41
Friabilidad (%)	0.634	0.524	0.965
Desintegración (min)	14.75 9.50	24.25 25.75	18.00 18.50
Variación de peso (mg)	$\bar{X} = 502.05$ S = 4.71	$\bar{X} = 522.45$ S = 3.98	$\bar{X} = 497.40$ S = 6.81

TABLA IV. Resultados obtenidos para los 3 niveles probados del aglutinante P.

Para establecer si existe algún efecto significativo del nivel del aglutinante, sobre las propiedades de las 3 formulaciones, hacemos uso de la - distribución F para un análisis de varianza. La tabla V muestra dicho análisis de varianza, - en donde el asterisco indica un efecto significativo.

	FRIABILIDAD	DUREZA
SUMA DE CUADRADOS DEL ERROR	0.0126	81.90
SUMA DE CUADRADOS POR TRATAMIENTO	0.185	43.60
MEDIA CUADRATICA DEL ERROR	4.2×10^{-3}	1.45
MEDIA CUADRATICA POR TRATAMIENTO	0.0927	21.80
"F" CALCULADA	22.117	11.170

TABLA V. Análisis de varianza para los resultados obtenidos en la selección del aglutinante.

V.2.2 Selección del desintegrante

Para este punto se propuso la siguiente matriz de tratamientos:

	DESINTEGRANTE	
	V	M
5%	4	5
7%	6	7

Las variables de respuesta que se evaluaron fueron: tiempo de desintegración y % de disolución. La matriz anterior da origen a las siguientes formulaciones:

Formulaciones	DEM 4	DEM 5	DEM 6	DEM 7
Cimetidina	60%	60%	60%	60%
Diluyente A	25.9%	25.9%	23.9%	23.9%
Aglutinante P	7%	7%	7%	7%
Desintegrante V	5%	0%	7%	0%
Desintegrante M	0%	5%	0%	7%
Lubricante E	<u>2.1%</u>	<u>2.1%</u>	<u>2.1%</u>	<u>2.1%</u>
	100%	100%	100%	100%

RESULTADOS

En la tabla VI, se encuentran reportados los resultados obtenidos para tiempo de desintegración y porcentaje disuelto.

	DESINTEGRANTE "V"		DESINTEGRANTE "M"	
	5%	7%	5%	7%
TIEMPO DE DESINTEGRACION (MINUTOS)	11.75	9.50	6.50	8.00
PORCIENTO DISUELTO (EN 15 MINUTOS) MEDIA Y DESVIACION STANDARD	96.50 s=1.30	84.70 s=4.60	98.38 s=0.97	95.67 s=1.72

TABLA VI. TIEMPO DE DESINTEGRACION Y PORCIENTO DISUELTO DE LAS FORMULACIONES PRONADAS PARA LA SELECCION DEL DESINTEGRANTE.

V.2.3 Selección del sistema lubricante

La propuesta inicial del sistema lubricante funcio
nó adecuadamente en las formulaciones planteadas -
para la selección del aglutinante y desintegrante.

Por tanto, se consideró innecesario sugerir una -
nueva matriz de tratamientos para evaluarlos.

V.2.4 Producción de lotes piloto

El siguiente diagrama de flujo ilustra el procedi-
miento seguido para la fabricación de todos los lo
tes piloto.

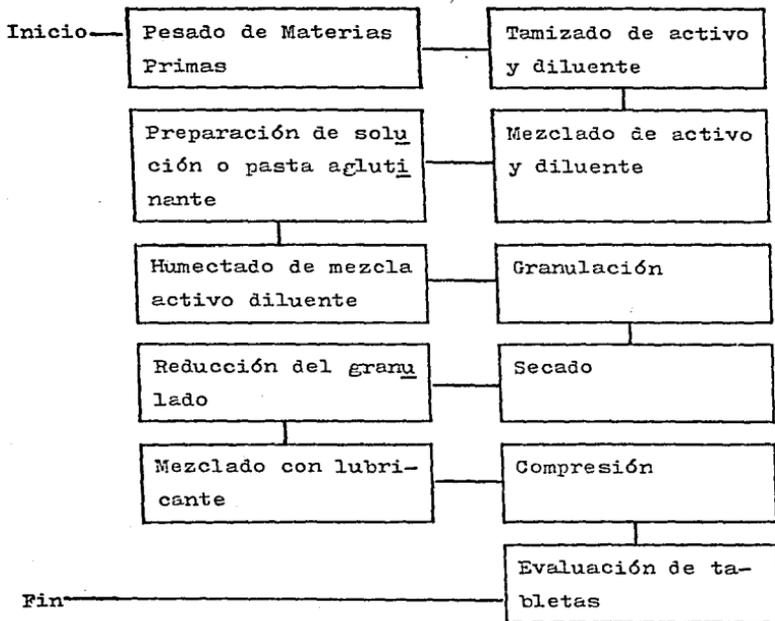


Fig. 1 Procedimiento para la fabricación de lotes piloto en la etapa de formulación.

En seguida se describe el procedimiento de fabricación:

1. Pesar los componentes de la formulación.
2. Tamizar la cimetidina, el desintegrante, el aglutinante y el diluyente por malla 20. El lubricante se tamiza por malla 60.
3. Mezclar el principio activo con el diluyente.
4. Preparar la solución o pasta aglutinante, empleando como solvente agua desmineralizada.
5. Humectar con la solución o pasta aglutinante, la mezcla activo-diluyente, hasta punto de granulación.
6. Granular la masa húmeda, empleando malla 8 y - recibiendo el granulado en charolas.
7. Secar el granulado durante el tiempo conveniente.
8. Reducir el tamaño del granulado, empleando malla 16.
9. Mezclar el granulado con el sistema lubricante.
10. Comprimir la mezcla.
11. Evaluar las propiedades de las tabletas obtenidas.

En la tabla VII, se muestran los controles del proceso de fabricación, que se consideraron críticos.

CONTROLES DEL PROCESO DE FABRICACION

<u>Etapa del Proceso</u>	<u>Variable Controlada</u>
Mezclado	Tiempo de mezclado Velocidad de mezclado
Secado	Tiempo de secado Temperatura de secado
Mezclado con lubricantes	Tiempo de mezclado Velocidad de mezclado
Compresión	Velocidad de compresión Fuerza de compresión Peso de la tableta

TABLA VII. Controles del proceso de fabricación.

V.2.5 Evaluación del producto terminado

Todos los lotes producidos para las diferentes formulaciones, fueron sometidos a las siguientes evaluaciones:

Friabilidad (3)
Dureza (3)
Variación de peso (15)
Desintegración (14)
Disolución (13)
Valoración (16)

De acuerdo a la matriz de tratamientos planteada - para cada caso, algunas de estas evaluaciones corresponden a la variable de respuesta; sin embargo la evaluación completa del lote complementó la información del mismo.

V.3 Desarrollo Analítico

Consistió principalmente en la validación de los métodos analíticos propuestos para disolución de tabletas de cimetidina (13), y estabilidad acelerada (16). Ambos métodos están basados en la absorción que presenta la cimetidina al ultravioleta (216-220 nm) en medio ácido.

El protocolo de validación utilizado, se basa en el método del placebo adicionado, cubriendo los siguientes puntos:

1. Linealidad del sistema de medición
2. Especificidad del método
3. Exactitud del método
4. Linealidad del método
5. Estabilidad de la muestra
6. Precisión del método

V.3.1 Linealidad del sistema de medición

Se prepararon muestras por triplicado, al 60%, - 80%, 100% y 120%, con respecto al contenido de cimetidina por tableta.

RESULTADOS

En la tabla VIII se encuentran los resultados obtenidos para un análisis de regresión.

	Estabilidad Acelerada	Disolución
b =	0.0040	-2.8×10^{-3}
m =	0.7790	5.3×10^{-3}
r ² =	0.9998	0.999
S _{y/x} =	3.4×10^{-3}	1.4×10^{-3}
IC _b	-0.0087 a 0.0008	0.007904 a 0.013437
IC _m	0.7720 a 0.7870	5.17×10^{-3} a 5.41×10^{-3}
F calculada (regresión)	58772	22640

TABLA VIII Resultados obtenidos para el análisis de regresión en la Linealidad del sistema de medición. En la hoja siguiente se muestra la gráfica obtenida.

V.3.2 Especificidad del método

Se sometió la cimetidina a condiciones severas de degradación, en condiciones ácidas (HCl 0.1 N) y condiciones alcalinas (NaOH 0.1 N) durante 6 horas a 90° C. Las muestras fueron evaluadas por cromatografía en capa fina y leídas al ultravioleta a 218 nm.

Fig. 2. LINEALIDAD DEL SISTEMA DE MEDICION
METODO ESPECTROFOTOMETRICO AL U.V. A 218 NM PARA ESTABILIDAD ACCELERADA

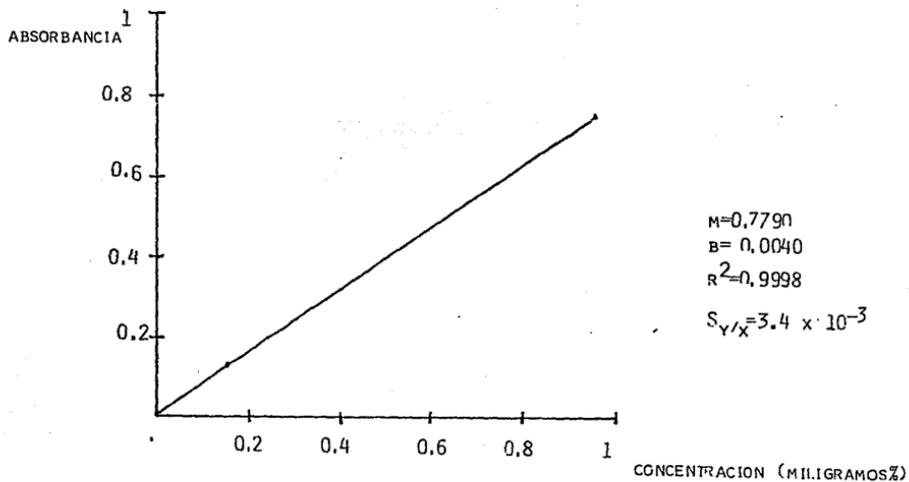
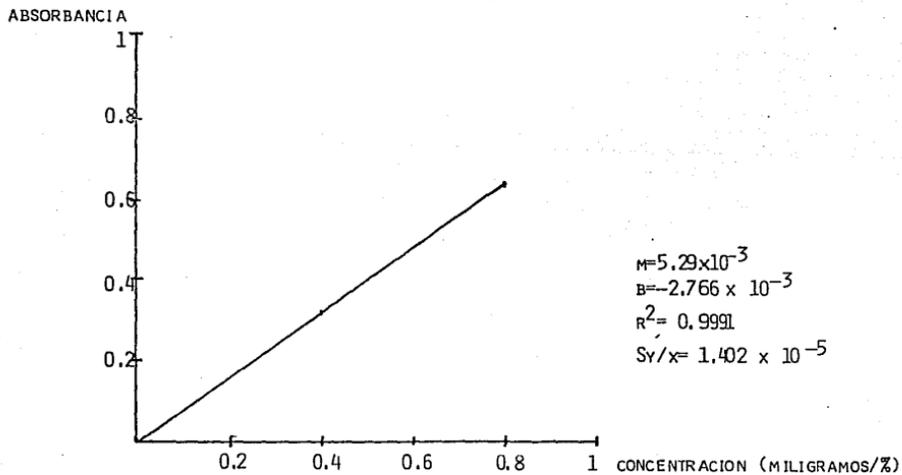


Fig. 3. LINEALIDAD DEL SISTEMA DE MEDICION

METODO PARA DISOLUCION DE TABLETAS DE CIMETIDINA
ESPECTROFOTOMETRIA AL U.V. A 218 NM



RESULTADOS

En medio ácido se obtuvo un sólo producto de degradación con un $fr^+ = 0.25$ contra un $fr = 0.75$ de la cimetidina; también se obtuvo un poco de cimetidina no degradada. Se observó una disminución en la absorbancia de la muestra y no se presentó ningún máximo o mínimo diferente al de la cimetidina.

En medio alcalino se degradó totalmente la cimetidina, obteniéndose dos productos de degradación - con $fr = 0.25$ y $fr = 0.52$. La muestra presentó - cero absorbancia en el rango ultravioleta probado.

V.3.3 Exactitud del método

Se efectuaron diez determinaciones independientes de recobro al 100% de contenido de cimetidina por tableta, aplicando los métodos.

RESULTADOS

En la tabla IX se muestran los resultados obtenidos mediante una "t" de student, para la exactitud del método.

+ factor de retención

	Estabilidad Acelerada	Disolución
\bar{Y} =	100.162	100.561
S =	0.463	1.098
cv =	0.462	1.092
IC =	99.831 a 100.493	99.776 a 101.346
t _{calc} =	1.106	1.616
t _{tablas} =	2.262	2.262

TABLA IX. Exactitud de los métodos de disolución y estabilidad acelerada.

V.3.4 Linealidad del método

Se efectuaron por triplicado de manera independiente, recobros al 60%, 80%, 100% y 120% del contenido de cimetidina por tableta, aplicando los métodos.

RESULTADOS

En la tabla X aparecen los resultados obtenidos para la Linealidad del método y a continuación se muestra la gráfica correspondiente.

	Estabilidad Acelerada	Disolución
$b =$	-0.2175	-8.8285
$m =$	1.0073	1.0099
$r^2 =$	0.9998	0.9988
$S_{y/x} =$	0.3691	0.9169
$IC_b =$	-1.202 a 0.7670	-11.270 a -6.380
$IC_m =$	0.997 a 1.0179	1.126 a 1.073

TABLA X. Linealidad del método.

Fig.4. LINEALIDAD DEL METODO, ESPECTROFOTOMETRIA AL U.V. 218 mμ
METODO PARA ESTABILIDAD, TABLETAS DE CIMETIDIM
ACCELERADA

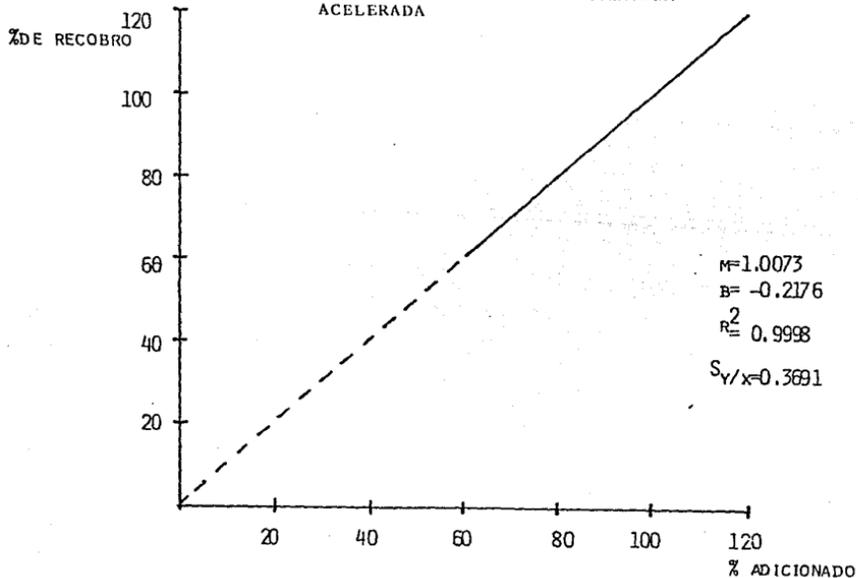
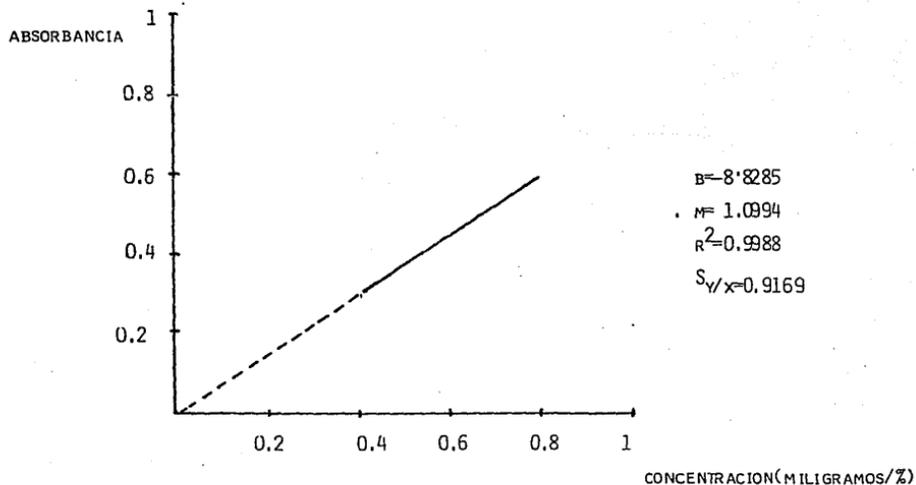


Fig. 5. LINEALIDAD DEL METODO
METODO DE DISOLUCION PARA CIMETIDINA TABLETAS
ESPECTROFOTOMETRIA AL U.V. A 218 NM



V.3.5 Estabilidad de la muestra

Se determinó la estabilidad de la muestra de un - recobro al 100% antes de efectuar la lectura de - absorbancia, por duplicado y de manera indepen- diente. Las muestras se sometieron a condiciones de oscuridad, refrigeración y radiaciones de luz blanca, con tiempos de muestreo de 1?, 24 y 72 - horas.

RESULTADOS

En las tablas XI y XII se reportan los análisis de varianza obtenidos para ambos métodos.

Puesto que los análisis de varianza nos detectan efectos significativos para condición y tiempo, - hacemos uso de una "t" de Dunnet (17) para locali- zar el tiempo y la condición crítica.

La tabla XIII muestra las condiciones y los tiem- pos para los cuales hubo efectos significativos - en la disminución de la valoración inicial.

ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F _{CALC}
TIEMPO	2	27.082	13.541	88.503*
CONDICION	2	7.040	3.520	23.000*
TIEMPO-CONDICION	4	2.915	0.729	4.765
ERROR	18	2.746	0.153	

TABLA XI. ANALISIS DE VARIANZA PARA DATOS OBTENIDOS PARA LA ESTABILIDAD DE LA MUESTRA, METODO PARA ESTABILIDAD ACELERADA.

* Altamente significativo.

ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIACUADRATICA	F _{CALC}
TIEMPO	2	4,590	2,290	5,780*
CONDICION	2	12,830	6,411	16,120*
TIEMPO-CONDICION	4	4,920	1,230	3,1
ERROR	18	7,158	0,398	

TABLA XII. ANALISIS DE VARIANZA PARA DATOS OBTENIDOS PARA LA ESTABILIDAD DE LA MUESTRA, METODO ANALITICO PARA DISOLUCION DE TABLETAS DE CIMETIDINA.

* Altamente significativo.

TIEMPO (HORAS)						
CONDICIONES	6	9	24	6	9	24
LUZ BLANCA	-0.003	--0.415	-9.417	-1.390	1.970	3.760
OSCURIDAD	1.200	--0.666	-6.270	1.050	1.200	4.140
REFRIGERACION	2.058	1.839	2.145	1.400	1.610	0.460
	METODO PARAESTABILIDAD ACELERADA			METODO PARADISOLUCION DE TABLETAS DE CIMETIDINA		

TABLA XIII. VALORES PARA "T" DE DUNET OBTENIDOS DE LOS DATOS DE ESTABILIDAD DE LA MUESTRA PARA METODO DE ESTABILIDAD Y DISOLUCION DE TABLETAS DE CIMETIDINA.

V.3.6 Precisión del método

- a) Repetibilidad. Se obtuvo a partir de los resultados de exactitud y linealidad del método.
- b) Reproducibilidad. Se evaluó igualmente en base a la información obtenida de linealidad y exactitud del método, en donde la exactitud fué realizada por un analista diferente.

RESULTADOS

En la tabla XIV aparecen los resultados obtenidos para la repetibilidad de los métodos. El estadístico de contraste empleado fué χ^2 .

En las tablas XV y XVI se muestran los análisis - de varianza obtenidos para la reproducibilidad de ambos métodos.

Estabilidad Acelerada	Disolución
$\bar{y} = 100.47$ $S^2 = 0.201$ X_i^2 calculada = 2.211 X_i^2 (0.05,11) = 19.675 Intervalo de confianza 0.318-0.429-0.761	$\bar{y} = 100.57$ $S^2 = 1.059$ X_i^2 calculada = 11.652 X_i^2 (0.05,11) = 19.675 Intervalo de confianza 0.793-0.985-1.747

TABLA XIV. Repetibilidad del método.

ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F _{calc}
ANALISTA	1	0.180	0.180	0.827
DIA	1	0.212	0.212	0.975
ANALISTA- DIA	1	0.469	0.469	2.156
ERROR	8	1.738	0.217	

TABLA .XV. ANALISIS DE VARIANZA PARA LA REPRODUCIBILIDAD DEL METODO ANALITICO PARA ESTABILIDAD ACELERADA.

ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F _{CALC.}
ANALISTA	1	0.450	0.450	2.857
DIA	1	0.160	0.160	1.016
ANALISTA-DIA	1	0.350	0.350	2.222
ERROR	8	1.260	0.158	

TABLA XVI. ANALISIS DE VARIANZA PARA LA REPRODUCIBILIDAD DEL METODO DE DISOLUCION PARA CIMETIDINA TABLETAS.

V.4 Estabilidad Acelerada

En base a los resultados obtenidos en la etapa de -
formulación, se propone la siguiente formulación -
para realizar los estudios de estabilidad acelerada:

Cimetidina	60%
Diluyente A	25.9%
Aglutinante P	7%
Desintegrante M	5%
Lubricante E	2.1%

Se llevó a cabo un estudio de estabilidad acelerada, en el cual se investigó la influencia de la temperatura, humedad y radiaciones de luz blanca y negra, - en las propiedades físicas y químicas de 3 lotes de producto terminado. El material de empaque propuesto fue frasco de polietileno de alta densidad, por así convenir a los intereses de la empresa donde se realizó el trabajo.

La tabla XVII muestra la cédula de estabilidad propuesta para llevar a cabo el estudio. Los tiempos - de muestreo fueron 1, 2 y 3 meses y las condiciones fueron 2 temperaturas, luz blanca, luz negra y humedad relativa.

TIEMPO DE MESTREO	CONDICIONES					LN	LB
	37°C	45°C	37°C HR	70A HR			
1 MES	(1)(2) (3)(4) (5)	(1)(2) (3)(4) (5)	(1)(2) (3)(4) (5)	(1)(2) (3)(4) (5)			
2 MESES	(1)(2) (3)(4) (5)	(1)(2) (3)(4) (5)	(1)(2) (3)(4) (5)	(1)(2) (3)(4) (5)			
3 MESES	(1)(2)(3) (4)(5)(6) (7)	(1)(2)(3) (4)(5)(6) (7)	(1)(2)(3) (4)(5)(6) (7)	(1)(2)(3) (4)(5)(6) (7)	(1) (2)	(1) (2)	

TABLA XVII. CEDULA DE ESTABILIDAD ACELERADA
 HR=HUMEDAD RELATIVA TOA HR=TEMPERATURA AMBIENTE HUMEDAD RELATIVA 80%
 LN=LUZ NEGRA(360 m) LB= LUZ BLANCA

LOS NUMEROS ENTRE PARENTESIS INDICAN LAS SIGUIENTES EVALUACIONES

- | | |
|---|--------------------|
| (1)=DETECCION DE PRODUCTOS DE DEGRADACION | (5)=DESINTEGRACION |
| (2)=VALORACION | (6)=HUMEDAD |
| (3)=DUREZA | (7)=DISOLUCION |
| (4)=HUMEDAD RELATIVA | |

V.4.1 Evaluación de productos de degradación

Se empleó el método cromatográfico descrito en -
V.1.1.

RESULTADOS

En todas las muestras correspondientes a los 3 lotes, se reveló únicamente la mancha perteneciente a la cimetidina, no revelándose ninguna otra mancha.

V.4.2 Valoración de muestras de estabilidad acelerada

Para realizar la valoración de las muestras sometidas a estabilidad acelerada, fué propuesto y validado el siguiente método analítico el cual se encuentra reportado en la norma correspondiente del - Instituto Mexicano del Seguro Social. (16)

Procedimiento

Pulverizar perfectamente 20 tabletas de cimetidina y transferir el equivalente a 40 mg de cimetidina a un matraz volumétrico de 100 ml. Adicionar 60 ml - de ácido clorhídrico 0.1 N y agitar mecánicamente - durante 5 minutos. Aforar con el mismo disolvente y filtrar desechando los primeros mililitros del - filtrado; realizar una dilución 2 en 100, empleando el mismo disolvente.

Pesar y transferir 40 mg de cimetidina patrón de - referencia a un matraz volumétrico de 100 ml; disolver y aforar con ácido clorhídrico 0.1 N. Realizar una dilución 2 en 100, empleando el mismo disolvente.

Determinar la absorbancia del patrón de referencia y de las muestras a 218 nm, utilizando como blanco de ajuste ácido clorhídrico 0.1 N. El porcentaje de cimetidina en la muestra se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de cimetidina} = \frac{Abm}{Abp} \times \frac{W}{40} \times Pp$$

Donde:

Abm = absorbancia de la muestra

Abp = absorbancia del patrón

W = peso del patrón

Pp = pureza del patrón

RESULTADOS

En la tabla XVIII se reporta el promedio de las valoraciones de los 3 lotes, corregido por la valoración inicial, así como su desviación estándar.

C O N D I C I O N E S

TIEMPO	37°C	45°C	TAHR	37°C _{CHR}	LN	LB
1 MES	99.35 +1.56	99.61 +1.17	99.56 +1.40	100.39 +1.14		
2 MESES	99.90 +2.63	100.60 +0.69	99.82 +1.92	100.91 +1.25		
3 MESES	99.92 +1.88	100.38 +0.78	99.73 +1.46	100.17 +1.74	100.82 +1.95	100.08 +1.26

TABLA XVIII. PROMEDIO DE LAS VALORACIONES DE 3 LOTES SOMETIDOS
A ESTABILIDAD ACELERADA.(%)
LOS VALORES ESTAN CORREGIDOS POR LA VALORACION
INICIAL.

V.4.3 Humedad

Se empleó el método de Karl Fischer (13) en todos los casos; sólo se evaluó a los 3 meses.

RESULTADOS

La tabla XIX muestra el promedio aritmético de - 3 determinaciones, para cada uno de los 3 lotes.

LOTES

	DET 1286	DET 1386	DET 1486
INICIAL	2.144%	2.131%	2.159%
37° C	1.818%	1.867%	2.050%
45° C	1.800%	1.918%	1.766%
TAHR	2.215%	2.117%	1.650%
37° C HR	1.944%	1.884%	1.866%

TABLA XIX. Porcentaje de humedad a los 3 meses en lotes de estabilidad acelerada.

Al corregir los resultados y obtener el porcentaje de la razón de humedad de cada lote, con respecto de la humedad inicial, obtenemos la tabla XX - donde se encuentran reportados los promedios de - los 3 lotes, así como su desviación estándar:

CONDICION	PORCIENTO DE HUMEDAD CON RESPECTO A LA - INICIAL A LOS 3 MESES
37° C	89.12 ± 5.24 ⚡
45° C	85.25 ± 4.25 ⚡
TAHR	93.02 ± 14.51
37° C HR	88.50 ± 2.12 ⚡⚡
<p>⚡ Disminución significativa de la humedad, con respecto de su valor inicial.</p> <p>⚡⚡ Disminución altamente significativa, con respecto de su valor inicial.</p>	

TABLA XX. Porcentaje de humedad con respecto al valor inicial a los 3 meses en estabilidad acelerada.

V.4.4 Friabilidad

Se empleó el método propuesto por Lachman (3).

RESULTADOS

Se realizaron 2 determinaciones para cada combinación tiempo-condición. La tabla XXI muestra los resultados obtenidos.

Posteriormente se obtuvo el porcentaje corregido y se promediaron los 3 lotes. La tabla XXII muestra los resultados obtenidos.

V.4.5 Tiempo de desintegración

Se empleó el método descrito en U.S.P. XXI (14).

RESULTADOS

Esta propiedad fue determinada como una variable - secundaria respecto de la disolución. Ninguno de los resultados, incluyendo los iniciales tuvo un tiempo de desintegración mayor de 3 minutos.

V.4.6 Dureza

Se empleó el método propuesto por Lachman (3).

La tabla XXIII muestra los promedios de durezas de 3 lotes a 1, 2 y 3 meses bajo las condiciones de prueba; asimismo se muestra la dureza inicial.

CONDICIONES

TIEMPO EN
MESES

	37°C	45°C	TAHR	37°C HR
1	0.187	0.133	0.142	0.135
2	0.157	0.156	0.173	0.173
3	0.158	0.152	0.165	0.225
INICIAL C.097				

TABLA XXI . Porciento de friabilidad para muestras de estabilidad acelerada. Se reporta el promedio de 3 lotes (%).

C O N D I C I O N E S

	37°C	45°C	TAHR	37°C HR
TIEMPO				
1 MES	188,85 +34,73	132,15 +46,31	148,34 +22,09	142,06 +29,39
2 MESES	162,843 +20,29	159,02 +24,37	176,58 +21,40	178,29 +62,22
3 MESES	166,89 +24,33	165,85 +70,29	206,25 +105,64	218,09 +158,86

TABLA XXII. VARIACION DE LA FRIABILIDAD EN ESTABILIDAD ACCELERADA
 LOS VALORES REPRESENTAN EL PORCIENTO DE FRIABILIDAD
 CON RESPECTO AL VALOR INICIAL (100%).

CONDICIONES

MESES	37° C	45° C	TAHR	37° C HR
1	10.05	10.62	10.30	9.45
2	10.18	9.95	9.33	9.93
3	10.08	9.97	9.62	9.70

TABLA XXIII Promedios de dureza de 3 lotes sometidos a estabilidad acelerada; el promedio de la dureza inicial es = 9.84. Los valores están reportados en kg.

Al calcular el porciento de dureza sobre la dureza inicial y posteriormente al obtener el promedio aritmético y su desviación estándar para los 3 lotes, se obtiene la tabla XXIV.

C O N D I C I O N E S

	37°C	45°C	37°C _{CHR}	TAHR
TIEMPO				
1 MES	102.26 +11.00	108.08 +10.82	104.73 + 7.92	96.17 +7.57
2 MESES	103.93 +6.44	102.04 +16.55	95.69 +14.31	101.34 +7.71
3 MESES	102.65 +2.17	101.88 +10.47	98.10 +5.36	98.53 + 8.48

TABLA XXIV. PORCIENTO DE DUREZA SOBRE LA DUREZA INICIAL
(PROMEDIO DE 3 LOTES).

V.4.7 Disolución

Se empleó el método I descrito en U.S.P. XXI (14). El método analítico usado se propuso y se validó - en base a el método reportado en la norma correspondiente del Instituto Mexicano del Seguro Social (16).

Procedimiento

Transcurridos 15 minutos de haber colocado las tabletas en el disolutor, retirar muestras de aproximadamente 20 ml. Enfriar a temperatura ambiente; filtrar desechando los primeros mililitros del filtrado. Con el filtrado realizar una dilución - 2 en 100, empleando ácido clorhídrico 0.1 N como disolvente.

Preparar una solución de cimetidina patrón de referencia que contenga 0.66 mg/%. Leer las muestras y la solución patrón de referencia a 218 nm.

El porcentaje disuelto de cimetidina se obtiene en base a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ disuelto} = \frac{A_{m}}{A_{p}} \times P_{p}$$

Donde:

A_{m} = absorbancia de la muestra

A_{p} = absorbancia del patrón

P_{p} = pureza del patrón

RESULTADOS

En la tabla XXV aparecen los valores de las medias aritméticas, del porcentaje de disolución obtenido en 6 unidades de prueba, inicialmente y a los 3 meses.

C O N D I C I O N E S

LOTES	370c	TAHR	370CHR	INICIAL
DET 1286	94,245	97,531	86,585	93,030
DET 1386	98,835	97,749	93,406	100,840
DET 1486	92,925	88,670	96,440	99,180

TABLA XXV..

PORCIENTO DISUELTO A LOS 15 MINUTOS
 LOS VALORES CORRESPONDEN A LA MEDIA
 ARITMETICA DE 6 UNIDADES,
 LOES DE ESTABILIDAD ACELERADA.

Corrigiendo el porcentaje disuelto en cada lote, -
 con respecto al porcentaje disuelto inicialmente y
 al promediar los 3 lotes para cada condición, se -
 obtiene la tabla XXVI.

37° C	TAHR	37° C HR
97.81	97.20	94.45 ≡
±3.85	±7.72	±2.42
≡ Disminución significativa del porcentaje disuelto con respecto al valor inicial.		

TABLA XXVI Porcientos corregidos de la -
 cantidad disuelta de cimetidina,
 con respecto al porcentaje di-
 suelto inicialmente.

VI. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

VI.1. Preformulación

Los resultados obtenidos en la etapa de preformulación, sirvieron como base para estructurar cada una de las siguientes etapas del desarrollo.

El estudio de estabilidad del principio activo, - mostró inestabilidad moderada de la cimetidina a - $\text{pH} = 1$ y $\text{pH} = 14$. No ocurre así en el caso del - peróxido de hidrógeno, en donde la degradación fue total.

En luz negra la cimetidina presentó un oscurecimiento, con respecto al color inicial; aunque mediante la cromatografía en capa fina no se detectó ninguna degradación, es necesario tener presente - dicho oscurecimiento del principio activo, ya que nos da una pauta a seguir en la selección del material de empaque, el cual debe proteger al producto contra radiaciones luminosas de este tipo.

Respecto al estudio de reología, de las mezclas - propuestas cimetidina-excipientes no hay mucho que decir. Es fácil deducir que la cimetidina no puede ser comprimida por vía directa.

En el estudio de compatibilidad con excipientes, - la cimetidina no mostró ninguna incompatibilidad - con los excipientes sometidos a prueba, a excepción de la lactosa en cuyo caso se detectó incompatibilidad por cromatografía en capa fina e inspección visual. Esto significa que la formulación propuesta puede contener cualquiera de los excipientes - propuestos inicialmente, exceptuando la lactosa.

VI.2 Formulación

Las matrices de tratamientos para la etapa de formulación, como se puede observar fueron relativamente sencillas. El aglutinante fue probado en 3 - niveles junto con una mezcla de diluentes propuestos; puesto que los resultados obtenidos para dicho aglutinante fueron satisfactorios, lo cual está indicado por el análisis estadístico para las - variables de respuesta (friabilidad y dureza), no fue necesario plantear otra matriz de tratamientos.

Para la selección del desintegrante, se tomó como base la formulación más adecuada obtenida en el paso anterior, la cual correspondió a la formulación DEM 2 (aglutinante al 7%). A esta formulación le - fue aplicada la matriz de tratamientos correspondiente.

La formulación DEM 5 (desintegrante M al 5%), proporcionó los resultados más satisfactorios, por lo que se propuso esta formulación para someterla a estudios de estabilidad acelerada.

VI.3 Desarrollo analítico

Los resultados obtenidos para la validación del método propuesto, para la disolución de tabletas de cimetidina indican lo siguiente:

- a) El sistema de medición es lineal en el intervalo probado.
- b) El método es exacto.
- c) El método es lineal.
- d) La muestra es estable en luz y refrigeración, - hasta las 12 horas después de la toma de muestra.
- e) El método es preciso.

En el caso de la validación del método propuesto - para estabilidad acelerada, encontramos que:

- a) El sistema de medición es lineal en el intervalo probado.
- b) El método es exacto.
- c) El método es lineal en el intervalo probado.
- d) Las muestras son estables una vez preparadas, -

hasta 9 horas en luz y oscuridad, y en refrigeración son estables hasta las 24 horas.

- e) El método es específico y no cuantifica a los productos de degradación.
- f) El método es preciso.

VI.4 Estabilidad acelerada

Los resultados obtenidos para los 3 lotes sometidos a estabilidad acelerada por 1, 2 y 3 meses indican que el producto bajo las condiciones de prueba, no generó productos de degradación.

Con los resultados obtenidos en las valoraciones de todas las muestras, se infiere que no es factible aplicar la ecuación de Arrhenius directamente, para lo cual se requieren degradaciones mayores del 30% (18).

Por tanto se procedió a establecer la fecha de caducidad del producto en base al procedimiento de reacciones de referencia (19) (20).

Por este procedimiento se establece el criterio para asignar una fecha de caducidad teórica (por ejemplo 3.5 años). También se establece una energía de activación máxima, en base a las reacciones

de degradación que pueda sufrir la cimetidina. Finalmente se establece un orden de reacción, generalmente de cero para disminuir la probabilidad de cometer una sobreestimación en la fecha de caducidad. En base a lo anterior y aplicando la ecuación de Arrhenius

$$k=Ae^{-E_a/RT} \text{ de donde:}$$

k=constante de velocidad
A=factor preexponencial
E_a=energía de activación
R=constante de los gases
T=temperatura en grados Kelvin

y aplicando la fórmula para una cinética de orden - cero expresada por:

$$F=F_0-kt \text{ en donde:}$$

F=cantidad de fármaco a un tiempo dado.
F₀=cantidad de fármaco inicial
k=constante de velocidad
t=tiempo

obtenemos los siguientes datos:

Para 37°C y 37°C humedad relativa (1 mes)

Si la valoración es menor a 99.323% la fecha de caducidad es menor a 3.5 años.

Si la valoración es mayor a 99.323% la fecha de caducidad es de por lo menos 3.5 años.

(2 meses)

Si la valoración es menor a 98.646% la fecha de caducidad es menor a 3.5 años.

Si la valoración es mayor a 98.646% la fecha de caducidad es de por lo menos 3.5 años.

(3 meses)

Si la valoración es menor a 97.969% la fecha de caducidad es menor a 3.5 años.

Si la valoración es mayor a 97.969% la fecha de caducidad es de por lo menos 3.5 años.

45°C (1 mes)

Si la valoración es menor a 98.700% la fecha de caducidad es menor a 3.5 años.

Si la valoración es mayor a 98.700% la fecha de caducidad es de por lo menos 3.5 años.

(2 meses)

Si la valoración es menor a 97.399% la fecha de caducidad es menor a 3.5 años.

Si la valoración es mayor a 97.399% la fecha de caducidad es de por lo menos 3.5 años.

(3 meses)

Si la valoración es menor a 96.099% la fecha de ca-

ducidad es menor a 3.5 años.

Si la valoración es mayor a 96.099% la fecha de caducidad es de por lo menos 3.5 años.

Al hablar de los resultados de humedad, se observa una disminución significativa de la misma, con respecto al valor inicial en las condiciones de 37°C y 45°C; asimismo se advierte una disminución altamente significativa a 37°C humedad relativa.

La friabilidad por su parte no presenta cambios - significativos con respecto a su valor inicial.

Desarrollando una prueba "t" de student con los datos de dureza, se observa que ésta no se ve afectada bajo las condiciones de prueba.

Finalmente los resultados reportados para los porcentajes de disolución de las muestras a 3 meses, - permiten concluir en base a una prueba "t" de student, que la disolución se ve afectada a 37° C humedad relativa, condición en la cual existe una - disminución significativa del porcentaje disuelto - con respecto de su valor inicial. Sin embargo en este caso el porcentaje disuelto cumple la especificación oficial (80%) (13).

Por todo lo anterior expuesto se establece una fecha de caducidad para el producto en envase de polietileno de alta densidad, de 3.5 años y asimismo se confirma la estabilidad física del producto.

VII. CONCLUSIONES

1. La cimetidina es moderadamente inestable en medio ácido y alcalino (pH 1 y 14 respectivamente), y es completamente inestable en condiciones de oxidación con peróxido de hidrógeno.
2. La cimetidina no posee buen flujo por lo que se descarta la fabricación de tabletas por compresión directa.
3. Los estudios de preformulación y formulación, permitieron obtener un producto fisicoquímicamente estable.
4. Se validaron los métodos analíticos de trabajo, los cuales resultaron ser confiables para los fines del presente trabajo.
5. Se estableció una fecha de caducidad mínima para el producto de 3.5 años en polietileno de alta densidad como material de empaque.
6. El producto obtenido cumple las especificaciones oficiales y las marcadas por el experimentador, respecto a la disolución del producto, con lo que se cumplieron los objetivos principales de este trabajo.

VIII.

B I B L I O G R A F I A

1. Cuadro Básico de Medicamentos, Secretaría de Salud. México 1984.
2. "Segundo Informe del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud" en selección de medicamentos, Ginebra, 1979.
3. Lachman, L., Lieberman, H. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Segunda Edición, Lea & Febiger, Philadelphia 1976. pp. 1-31, 296-319 y 321-387.
4. Banker, G., Rhodest, Ch. Modern Pharmaceutics. Marcel Dekker Inc., New York 1979. pp. 211-225, 227-261, - 359-423.
5. Remington's Pharmaceuticals Sciences. Mack Publishing Company. Pennsylvania, U.S.A., 17th. Edition, 1985. - pp. 1401-1423 y 1603-1624.
6. Martindale The Extra Pharmacopoeia. Twenty eighth Edition. The Pharmaceutical Press, London 1982. pp. 1300-1306.

7. The Merck Index. Tenth Edition, Merck & Co., Inc., -
New Jersey, USA. 1983, pp. 2257.
8. Florey, A., Analytical Profiles of Drug Substances.,
Vol. 13, Academic Press, U.S.A. 1984. pp. 128-181.
9. Goodman, A., Gilman A. Bases Farmacológicas de la -
Terapéutica. Editorial Interamericana, México 1980,
pp. 629-632.
10. Peter, V., Miller, R., "Pharmacokinetics and Bioavail-
lability of Cimetidine", Journal of Pharmaceutical -
Sciences, 69 (4), pp. 394-398 (1980).
11. Black, J. W., Nature (236), 1972. pp. 385-390.
12. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 31a. Edi-
ción, Ediciones PLM, México 1985. pp. 67, 178-179.
13. United States Pharmacopeia, 21 Rev. Mack Publishing -
Company, Easton Pa. (1984) Supplement 2, pp. 1827.
14. United States Pharmacopeia, 21 Rev. Mack Publishing -
Company, Easton Pa. (1984) pp. 1242-1246.

15. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.
4a. Edición, México 1974. pp. 90-98.
16. Norma del Instituto Mexicano del Seguro Social "Cime-
tidina Tabletas", México 1984.
17. Box, G. P., Hunter, W. G., Statistics for Experimen-
ters, Edition John Wiley & Sons, U.S.A. 1978, pp. 205.
18. Connors, K., Amidon, G. Chemical Stability of Pharma-
ceuticals. John Wiley & Sons, Inc., U.S.A. 1979, -
pp. 103-119.
19. Pope G. D., "Accelerated Stability Testing for Predic-
tion of Drug Product Stability I", Drug Cosmetic and
Industry, november, pp. 60 (1980).
20. Pope G. D., "Accelerated Stability Testing for Predic-
tion of Drug Product Stability II", Drug Cosmetic and
Industry, december, pp. 48-55 (1980).
21. Model, W. et al. Drugs of Choice. Editorial Mosby Co.
U.S.A. 1980. pp. 324-328.