



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

DISEÑO DE UNA FORMULACION EN TABLETAS DE NIMESULIDE

T E S I S

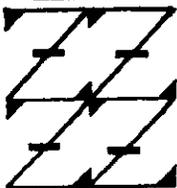
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

GARCIA PEREZ MARIA GUADALUPE

UNAM FES ZARAGOZA



LO HUMANO ES DE NUESTRA REFLEXION

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1999

277970



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVANZADA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

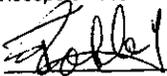
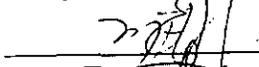
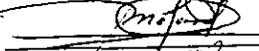
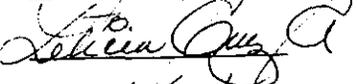
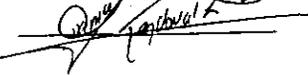
La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

GARCIA PEREZ MARIA GUADALUPE

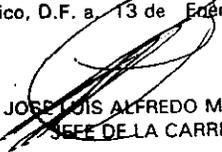
para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: DISEÑO DE UNA FORMULACION EN TABLETAS DE NIMESULIDE.

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ	
VOCAL	Q.F.B. MA. ESTHER HERNANDEZ JIMENEZ	
SECRETARIO	Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTINEZ	
SUPLENTE	M. EN C. LETICIA CRUZ ANTONIO	
SUPLENTE	Q.F.B. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ	

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
México, D.F. a 13 de Enero de 1999.


Q.F.B. JOSE LOIS ALFREDO MORA GUEVARA
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados
c.c.p. Interesado



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

***DISEÑO DE UNA FORMULACION
EN TABLETAS DE NIMESULIDE***

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

PRESENTA:

GARCIA PEREZ MARIA GUADALUPE

AGRADECIMIENTOS

Gracias PAPA DIOS, por permitirme concluir una de las metas más preciadas.

A MIS PADRES:

Que a lo largo de mi vida, con amor, cariño y comprensión me enseñaron a confiar en mi, a soñar, a trazarme metas y a luchar por conseguirlas.

Gracias por motivarme a seguir adelante, su ayuda y confianza, han sido indispensables en mi formación, sé que siempre estarán conmigo.

Me siento dichosa de que sean mis padres, ustedes han sido mi mayor ejemplo de dedicación, honestidad y fortaleza.

LOS AMO.

A ANGELES:

Gracias por los consejos y apoyo, que me has brindado a lo largo de mi camino, en todos los momentos y aspectos. Gracias por haber depositado tu confianza en mi, porque con tu forma de ser y honestidad has sido para mi un ejemplo a seguir, eres mucho más que una hermana.

Te quiero.

A MIS HERMANAS ANA Y ROSA:

Gracias por todos los momentos que hemos compartido juntas en especial por ese cariño que nos mantiene unidas.

ADRIAN:

Gracias por llenarnos la vida de ilusión.

Te quiero.

A MIS SOBRINOS FER, J. PABLO, A. ELIZABETH, FABIOLA Y KAREN:

Los quiero.

A MI HEROE:

Gracias por permitirme conocer el amor, los momentos que he vivido a tu lado han sido los mejores de mi vida. Eres mucho más que el amor mismo.

Tu presencia siempre estará en mi corazón.

Te amo.

A MIS GRANDES AMIGOS, JESUS y ADRIANA:

Porque ustedes me han demostrado que la amistad si existe.

Gracias por todas las locuras que hemos compartido. Por la amistad sincera que me han brindado en todos los momentos de felicidad, pero sobre todo porque han estado conmigo en momentos difíciles. Sé que siempre podré contar con ustedes.

Los quiero.

Mi agradecimiento al GRUPO INDUSTRIAL FARMEX.

Muy especialmente a:

Q.F.B. MA. ESTHER HERNÁNDEZ: Por darme la oportunidad de realizar un trabajo honesto. Agradezco sinceramente tu ayuda. Espero nunca defraudarte.

Q.F.B. J. SERGIO DÍAZ: Por compartir conmigo tus conocimientos. Te agradezco tu sinceridad , consejos y paciencia.

Un agradecimiento especial a: Q.B.F FRANCISCA ROBLES LÓPEZ por su ayuda para la realización de este trabajo y a mis compañeros: OLIVIA, ROSALBA, ALFREDO, ALICIA y SARA.

Finalmente a todos aquellos quienes contribuyeron en mi formación.

GUADALUPE

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION	1
Capítulo I : Fundamentación del Tema	4
1. Fundamentación del Tema	5
1.1 Generalidades	5
1.1.1 Inflamación aguda	7
1.1.2 Inflamación crónica	8
1.2 Acciones Farmacológicas	9
1.3 Mecanismo de Acción	12
1.4 Tabletas	14
1.4.1 Tabletas comprimidas	15
1.4.2 Composición general	15
1.4.3 Requerimientos básicos del polvo para obtener una buena tableta	20
1.4.4 Métodos de preparación	21
1.4.5 Características de las tabletas	25
1.4.6 Uniformidad de las formas farmacéuticas	27
1.5 Estudio de Preformulación	29
1.6 Estudio de Formulación	31
1.7 Estudio de Estabilidad Acelerada	33
1.8 Análisis del Principio Activo	34
Capítulo II : Planteamiento del Problema	42
2. Planteamiento del Problema	43
Capítulo III : Objetivos	44
3. Objetivos	45
3.1 Objetivo General	45
3.2 Objetivos Particulares	45
Capítulo IV : Hipótesis	46
4. Hipótesis	47

<i>Capítulo V : Metodología</i>	48
<i>5.1 Material y Métodos</i>	49
5.1 Material	49
5.1.1 Material de Vidrio	49
5.1.2 Equipo e Instrumentos	49
5.1.3 Reactivos	50
<i>5.2 Preformulación</i>	51
5.2.1 Análisis del Principio Activo	49
5.2.2 Caracterización Reológica	52
5.2.3 Degradación del Principio Activo	56
5.2.4 Compatibilidad con excipientes	57
<i>5.3 Formulación</i>	58
5.3.1 Especificaciones internas para el producto terminado	60
<i>5.4 Protocolo de Estabilidad acelerada</i>	62
<i>Capítulo VI : Resultados</i>	63
<i>6. Resultados</i>	64
<i>Capítulo VII : Análisis de Resultados</i>	71
<i>7. Análisis de Resultados</i>	76
<i>Capítulo VIII : Conclusiones</i>	76
<i>8. Conclusiones</i>	82
<i>Capítulo IX : Anexos</i>	83
<i>Anexo 1</i>	84
<i>Anexo 2</i>	97
<i>Capítulo X: Referencias Bibliográficas</i>	111
<i>10. Referencias Bibliográficas</i>	112

INTRODUCCION

INTRODUCCION

La inflamación es una respuesta fisiopatológica fundamental cuyo objetivo es la eliminación de cualquier estímulo nocivo introducido en el huésped. Estos estímulos nocivos incluyen agentes radiantes, químicos, físicos, infecciosos e inmunes. La reacción antiinflamatoria se divide en una respuesta aguda y una respuesta crónica.

La reacción aguda, se caracteriza por rubor, calor, tumor y dolor, con la pérdida acompañante de la función.

La reacción crónica se caracteriza por dolor persistente, tumefacción y proliferación celular como una pérdida crónica e importante de la función.

Posteriormente el organismo entra en un período de regeneración total del tejido con cicatrización vascular y epitelial. (1)

Cuando un proceso inflamatorio se prolonga, este puede causar un daño aún mayor que el provocado por el agente iniciador del proceso, por lo que se hace necesario el uso de la quimioterapia antiinflamatoria, con el fin de evitar tal daño.

La quimioterapia antiinflamatoria tiene un gran auge en la actualidad y dado que en el mercado existe una gran variedad de antiinflamatorios estos se encuentran clasificados principalmente en dos clases:

1. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
2. Fármacos antiinflamatorios esteroideos (AIE)

Estos fármacos también poseen propiedades analgésicas y antipiréticas. Dentro de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos se encuentra el NIMESULIDE, el cual posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, este es de reciente descubrimiento e incorporación al mercado, ya que posee una elevada actividad antiinflamatoria y posee un mínimo de efectos secundarios; debido a esto se desarrollo una formulación en tabletas de NIMESULIDE la cual es estable física y químicamente.

Para lograr el desarrollo de esta formulación se realizó primero un estudio de preformulación, con la finalidad de evaluar la compatibilidad del principio activo con diferentes excipientes, una vez obtenidos estos resultados se procedió a realizar un estudio de formulación en el cual se propusieron y evaluaron varias formulaciones. Seleccionándose la formulación que cumple con las especificaciones establecidas. Por último la fórmula propuesta se evaluó mediante un estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a las normas oficiales.

CAPITULO I:

FUNDAMENTACION DEL TEMA

1. FUNDAMENTACION DEL TEMA

1.1 GENERALIDADES

La inflamación es una respuesta fisiopatológica fundamental cuyo objetivo es la eliminación de cualquier estímulo nocivo introducido en el huésped. Estos estímulos nocivos incluyen agentes radiantes, químicos, físicos, infecciosos e inmunes. La reacción antiinflamatoria se divide en una respuesta aguda y una respuesta crónica. La reacción aguda, descrita por Celsus en el siglo I se caracteriza por rubor, calor, tumor y dolor, con la pérdida acompañante de la función. Debe recordarse que la respuesta del dolor puede estar caracterizada por hiperalgisia o prurito, los cuales son expresiones submáximas del fenómeno del dolor.(1)

La reacción aguda se observa de forma óptima en la piel, donde estímulos provocadores, tales como sustancias activas cáusticas, quemaduras y heridas, infecciones y alérgenos provocan los cuatro componentes clásicos de la respuesta inflamatoria.(1)

La respuesta crónica se caracteriza por dolor persistente, tumefacción y proliferación celular con una pérdida crónica e importante de la función, como la observada en la artritis reumatoide. En este caso el rubor y el calor pueden estar claramente ausentes. Las dos clases más importantes de agentes farmacológicos que inhiben la respuesta inflamatoria aguda o crónica son:

1. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, típicamente los derivados de los ácidos orgánicos).

2. Las hormonas glucocorticoideas suprarrenales (antiinflamatorios esteroides, AIE), cuyo prototipo es la hidrocortisona.(1)

Los mecanismos de las reacciones inflamatorias agudas y crónicas son complejos, varían de un tejido a otro y dependen del agente etiológico. Los mecanismos comunes incluyen los estímulos quimiotácticos, la fagocitosis y la liberación de enzimas lisosomales, así como la activación de las vías de la coagulación fibrinolítica, de las quininas y del complemento. La liberación de la histamina parece ocurrir tempranamente en los estadios iniciales de la inflamación. La bradiquinina, un nonapéptido, se forma a partir de α_2 -globulinas por la liberación de proteasas a partir de los leucocitos polimorfonucleares después que migran hacia una área de inflamación. Las lipasas activan muchos productos intermedios del ácido araquidónico, como las prostaglandinas (PG), los tromboxanos (TX) o los leucotrienos (LT). También se liberan factores activadores de plaquetas y radicales libres de oxígeno como mediadores químicos de la inflamación.

Los pasos iniciales de estas reacciones involucran diferentes tipos celulares e interacciones celulares. La mayor parte de estos mediadores químicos parecen tener efectos similares por cuanto dilatan los capilares en el área de inflamación, aumentan la permeabilidad capilar provocando mayor trasudación e incrementan la adherencia intracapilar y la diapédesis de los leucocitos hacia el intersticio donde se produce la fagocitosis activa. Se ha descubierto que los monocitos de la sangre y los macrófagos tisulares son fuentes primarias de muchas citoquinas. Una de las citoquinas es la hormona polipéptica denominada *interleucina-1*, que sólo tiene un potente efecto sobre la respuesta

inflamatoria sino que también incrementa la respuesta inmune por medio del sostén de la proliferación de linfocitos B y la producción de anticuerpos, así como la producción de linfocinas por parte de los linfocitos T.(1,2)

1.1.1 Inflamación aguda.

La contribución de los diversos mediadores químicos conocidos a la respuesta inflamatoria aguda es oscura. Esto es principalmente el resultado de la incapacidad para aislar las actividades de un agente de otro o para excluir interacciones complejas entre todos los agentes. Así la resultante mezcla exudativa que contiene gran cantidad de mediadores inflamatorios químicos se ha denominado de forma apropiada, la "sopa" farmacológica. (1,2,3)

Sin embargo, en los últimos 30 años han surgido ciertos hechos que han llevado a la aceptación general de que las PG y los LT pueden desempeñar papeles centrales en la respuesta inflamatoria aguda. En primer lugar, ciertas PG como la PGE₁, la PGE₂, y la PG_I₁, son capaces de inducir o incrementar los cuatro signos clásicos de la infección. Si bien se cree que la histamina y la serotonina median la fase inicial de la inflamación (1 a 1.5 horas) , y las quininas la segunda fase (1.5 a 2 horas), es probable que la PG ejerzan sus efectos antiinflamatorios en las últimas fases de la inflamación (2.5 a 6 horas). Debe recalarse que si bien las PG provocan los cuatro signos clásicos de la inflamación, la intensidad y la duración del calor, el rubor, el edema y el dolor inducidos por las PG están condicionadas por la presencia de muchos otros mediadores químicos ya mencionados. Por lo tanto la permeabilidad capilar y la exudación plasmática provocadas por la bradiquinina y la histamina se observan solo de la forma mínima con la administración de la PGE₂.

probablemente como resultado de la actividad vasodilatadora de esta última.

1.1.2 Inflamación crónica

En general, las reacciones inflamatorias agudas se caracterizan por la presencia de efectos exudativos localizados en el órgano blanco, como la piel y los pulmones, mientras que las reacciones inflamatorias crónicas son de naturaleza sistémica y se caracterizan por la presencia de marcados procesos proliferativos celulares dolorosos sin rubor ni calor. La formación del pannus articular sinovial en la artritis reumatoidea es un ejemplo de este tipo de proceso. El papel de los factores quimiotácticos en la promoción de la proliferación celular migratoria y local no se conoce. Si bien las PG y los TX clásicos no parecen estar involucrados de forma importante en la migración quimiotáctica de los leucocitos hacia los sitios de inflamación, se ha demostrado claramente que uno de los productos de la cascada del ácido araquidónico, el LT B₄, es extremadamente quimiotáctico y puede estar involucrado de manera significativa en la respuesta inflamatoria crónica, así como aguda. (2)

Una manifestación de una inflamación subaguda o crónica es la presencia de fiebre, a menudo observada con las infecciones virales o bacterianas sistémicas. En el caso de las PG pueden ser agentes etiológicos muy importantes porque producen fiebre cuando se infunden por vía intravenosa a los seres humanos. Más aún, la fiebre inducida por pirógenos se asocia con la liberación de PGE₂ y PGF_{2α} en los ventrículos cerebrales, y se produce por inhibición de la fiebre y de la liberación de PG por la inhibición de la síntesis de las PG.

Dado que se cree que estos pirógenos son liberados por endotoxinas bacterianas durante los procesos infecciosos, se afirma que la hipertermia puede ser resultado directo de la liberación hipotalámica de las PG provocada por el ingreso de las endotoxinas al sistema nervioso central.(2)

1.2 ACCIONES FARMACOLOGICAS

Los AINE comprenden una gran variedad de agentes de especies químicas diferentes. La mayoría de estos fármacos poseen tres tipos de efectos principales:

- *Efecto antipirético*: Disminuyen la fiebre.
- *Efecto analgésico*: Mitigan determinados tipos de dolor.
- *Efectos antiinflamatorios*: Modifican la reacción inflamatoria. (3)

Efecto antipirético

La temperatura corporal normal está regulada por un centro en el hipotálamo e implica un control sensible del equilibrio entre la pérdida y la producción de calor. La fiebre aparece cuando se produce una alteración de este termostato hipotalámico, permitiendo el aumento en el centro de control de la temperatura corporal. Durante un proceso inflamatorio, las endotoxinas bacterianas provocan la liberación de un pirógeno procedente de los macrófagos. Existen datos que muestran que este pirógeno provoca la generación de prostaglandinas de la serie E en el hipotálamo y que estos causan la elevación del punto de control de la temperatura. Si esto es así, la acción de los AINE que promueve la vuelta

al punto de control hormonal para la temperatura podría explicarse como consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Una vez que se ha vuelto al punto de control normal, los mecanismos reguladores de la temperatura (la dilatación de los vasos sanguíneos superficiales, la sudoración, etc.) operan para reducir la temperatura corporal. La temperatura normal no se ve afectada por los AINE. (2)

Efecto analgésico

Varias prostaglandinas sensibilizan las terminaciones nerviosas aferentes nociceptivas para mediadores como la bradicinina. De esta forma, en presencia de PGE₁ o PGE₂, se sentirá dolor incluso con concentración de mediadores inflamatorios, como la 5-hidroxitriptamina o bradicinina, que son demasiado bajas para provocar dolor por sí mismas.(2)

Los AINE son, por consiguiente, especialmente eficaces frente a determinados tipos de dolor: aquellos en los que las prostaglandinas amplifican los mecanismos de dolor básicos. Por lo tanto, serán eficaces sobre todo en el dolor asociado a procesos inflamatorios. Son útiles contra el dolor de intensidad media o moderada, en especial el debido a la bursitis o la artritis y el dolor de origen muscular o vascular. Los AINE alivian algunos tipos de dolor de cabeza, hecho que puede estar relacionado con la inhibición inducida por los AINE del efecto vasodilatador de las prostaglandinas sobre la vascularización cerebral. Los AINE son normalmente eficaces en el dolor dentario y también disminuyen el dolor del postparto, la dismenorrea y el dolor de la metástasis en tumores óseos, es decir todas las situaciones que pueden estar asociadas con un incremento en la síntesis de prostaglandinas. (4)

Efectos antiinflamatorios

Existen muchos tipos de mediadores químicos de la respuesta antiinflamatoria y alérgica. Cada faceta de la respuesta -la vasodilatación, el incremento en la permeabilidad vascular, la acumulación celular, etc.- puede ser producida por distintos mecanismos y, además, mediadores diferentes pueden ser de especial importancia en situaciones antiinflamatorias y alérgicas diferentes. Los fármacos como los AINE, cuya principal acción es la inhibición de la ciclooxigenasa y, por tanto, de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, efectuará sobre todo, y probablemente en exclusiva, a aquellos aspectos de la inflamación en los que estos agentes se desempeñen un papel significativo. Como resultado del descenso de la generación de PGE_2 , y PGI_2 , disminuirán en especial la vasodilatación y el eritema. La reducción de la vasodilatación también tendrá un efecto indirecto sobre la formación del edema local a causa del efecto sinérgico que la vasodilatación inducida por las prostaglandinas tienen sobre otros mecanismos que incrementan la permeabilidad vascular. Estos efectos sobre los vasos, junto con el efecto analgésico producido en las zonas de la inflamación, significan que los AINE pueden reducir muchos de los signos y los síntomas locales de la inflamación -el enrojecimiento, el calor, el dolor, y la sudoración-.(4, 5)

Sin embargo, los fármacos cuya única acción es la inhibición del ácido araquidónico-ciclooxigenasa, no tiene efectos apreciables sobre la acumulación cerebral en la inflamación aguda o crónica. De hecho, es posible que mediante la desviación del metabolismo del araquinodato de la vía de la ciclooxigenasa a la vía de la lipooxigenasa, estos fármacos pudieran incrementar la producción de la quimiotaquina LTB_4 y

la generación de los espasmogénos, LTC₄, LTD₄, y LTE₄. Además, los inhibidores de la ciclooxigenasa no tienen efecto sobre los procesos responsables del daño hístico. (5)

1.3 MECANISMO DE ACCIÓN

La acción principal de los AINE es, según se explicó anteriormente, la inhibición de la ciclooxigenasa del ácido araquidónico. La naturaleza ha ideado un sistema de complejidad bizantina para la modulación de esta enzima, según indican los siguientes puntos:

Un mecanismo autocatalítico está implicado en la acción de la ciclooxigenasa en el que el producto peróxido lipídico, PGG₂, posee un efecto de retroalimentación positivo sobre su propia síntesis. En ausencia de suficiente peróxido lipídico, se produce una pequeña síntesis de prostaglandinas, aunque se disponga de grandes cantidades de sustrato y de enzima.

Sin embargo la eliminación continua del peróxido lipídico por la activación de la peroxidasa asegura que sólo se produce una actividad moderada de ciclooxigenasa en el tejido normal.

Pero, en una zona de inflamación, el hidróperóxido generado por los leucocitos activados puede aumentar la eliminación de peróxido, y de hecho conduce a un *incremento* en la síntesis de prostanoideos.

Por otro lado las concentraciones muy elevadas de peróxidos inactivan a la enzima. Esto significa que existe una "ventana" de peróxido relativamente restringida dentro de la cual la ciclooxigenasa funciona

con normalidad; este hecho es relevante para la acción de los fármacos antiinflamatorios. (5)

La inhibición de esta exigente enzima puede producirse por mecanismos diferentes.

- La inactivación irreversible de la enzima.
- La rápida inhibición competitiva reversible.
- La rápida inhibición no competitiva reversible.

La aspirina es el principal ejemplo de un fármaco que actúa a través de una *inactivación irreversible de la enzima*. Acetila el grupo α -amino de la serina terminal de la enzima, formando un enlace covalente. La síntesis posterior de prostanoïdes requiere la síntesis de una nueva enzima. Esto quiere decir que el efecto del fármaco haya sido aparentemente eliminado del tejido. (4)

Los AINE del ácido propiónico, como el ibuprofen, ejercen una *acción competitiva reversible rápida*. Este fármaco se une de forma reversible a la enzima compitiendo con el sustrato natural, el ácido araquidónico. Las fuerzas hidrofóbicas son importantes en esta interacción. (4)

Una *inhibición no competitiva reversible rápida* implica las propiedades bloqueantes de los radicales libres o los antioxidantes. Este efecto es importante, ya que reduce los hiperóxidos, que se cree que tienen un papel esencial en la activación ciclooxigenasa. Esta acción es abolida por los hidroperóxidos generados por los leucocitos. (4,5)

1.4 TABLETAS

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas de dosificación que contienen fármacos junto con diluyentes apropiados o sin ellos. Las tabletas se usan mucho desde fines del siglo XIX y su popularidad persiste. El término tableta habría sido utilizado por primera vez por John Wyeth and Brother de Filadelfia. En este mismo período se introdujeron las tabletas moldeadas para usarse con tabletas "hipodérmicas" para preparación extemporánea de las soluciones para inyección. Las tabletas continúan siendo una forma farmacéutica popular por las ventajas que ofrece al fabricante (sencillez, economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, transportar y expedir) y al paciente (exactitud en la dosis, compactación, facilidad de transporte, sabor suave y administración fácil). (6)

Aunque el enfoque mecánico básico para producir tabletas no ha variado, la tecnología de esta forma farmacéutica ha mejorado mucho porque se desarrollan esfuerzos incesantes para elucidar mejor las características físicas de la compresión de las tabletas y los factores que inciden sobre la disponibilidad del fármaco a partir de la forma farmacéutica tras la administración oral. Los equipos compresores continúan mejorando en cuanto a velocidad de producción y uniformidad de las tabletas. (6)

Aunque la mayoría de las veces las tabletas son discoidales, también pueden ser redondas, ovales, cilíndricas o triangulares. Pueden diferir mucho en el tamaño y peso según la cantidad de fármaco que contienen y el método de administración. (6)

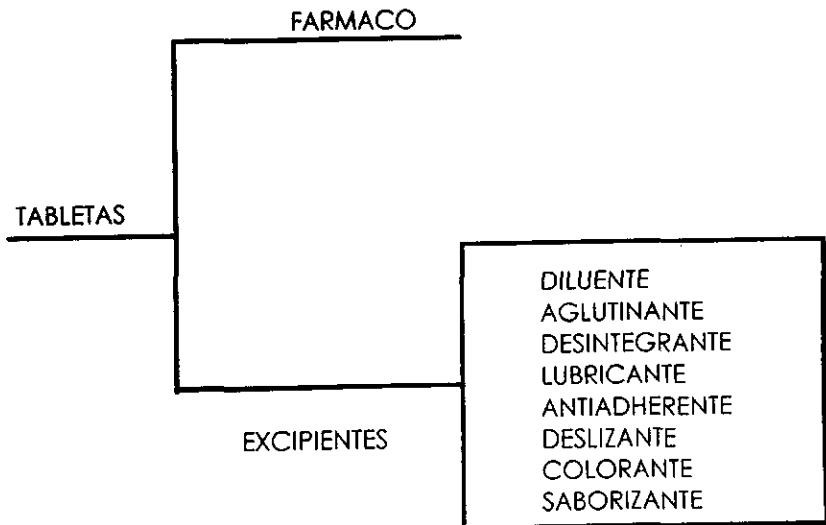
1.4.1 *Tabletas comprimidas*

Para poder hacer formas farmacéuticas sólidas de sustancias medicinales, con diluyentes o sin ellos, mediante compresión con los equipos disponibles, es necesario que el material, sea cristalino o en polvo, posea ciertas características físicas. Estas características comprenden la aptitud para fluir libremente, cohesividad y lubricación. Como la mayoría de los materiales no tiene ninguna de estas propiedades o sólo algunas, se han desarrollado métodos para formular y preparar tabletas que imparten estas características deseables al material que se ha de comprimir. (6)

1.4.2 *Composición general*

Las tabletas son formadas por compresión de principios activos en polvo, cristales o gránulos, los cuales se han combinado con materiales inertes ó excipientes. En la siguiente figura (1) se muestran los principales componentes de las tabletas:

Figura 1. Principales componentes de las tabletas.



No todos estos ingredientes se usarán para hacer una tableta; los tres últimos son opcionales y los demás dependerán de las características físico-químicas del fármaco y de los excipientes usados, puesto que algunos cumplen con varias funciones. (7)

Aunque a estos materiales añadidos se les clasificaba de *inertes* cada vez es más evidente que existe una relación importante entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen. Los estudios de preformulación revelan que influyen sobre la estabilidad, biodisponibilidad y los procesos en los cuales se prepararon las formas de dosificación. (6,7)

Diluyentes Muchas veces la dosis única del constituyente activo es pequeña y se agrega una sustancia inerte para aumentar el peso con la finalidad de que la tableta tenga un tamaño práctico para comprimirla. Los diluyentes que se usan para este fin comprenden: fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, y azúcar en polvo.

La mayoría de los formuladores de tabletas tienden a usar siempre uno o dos diluyentes elegidos del grupo precedente en sus formulaciones de tabletas. Aunque por lo general los han elegido basándose en su experiencia y en el costo, al formular agentes terapéuticos nuevos hay que considerar la compatibilidad del diluyente con el principio activo. (7)

Cohesivos Los agentes para impartir cohesión al material en polvo se llaman cohesivos o granuladores. Estos imparten a la formulación cohesividad y mejoran las cualidades de fluidez. Los materiales que

suelen usarse como cohesivos son almidón, gelatina y azúcares como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa.

Entre las gomas naturales y sintéticas que se han utilizado figuran acacia, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, veegum arabogalactán. (6,7)

Lubricantes: Los lubricantes cumplen varias funciones en la elaboración de tabletas. Impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación de las tabletas. Los lubricantes de uso común comprenden talco, estearato de magnesio y aceites vegetales hidrogenados. La mayoría de los lubricantes, con excepción del talco, se usan con concentraciones menores del 1%. Cuando se usa solo, el talco puede requerir concentraciones de hasta el 5%. En la mayoría de los casos, los lubricantes son materiales hidrófobos. Su mala elección o las cantidades excesivas pueden hacer que las tabletas se "impermeabilicen", de modo que se desintegran mal y el fármaco no se disuelve bien. (6,7)

Deslizantes: Deslizante es toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en estado seco justo antes de la compresión (es decir en el paso de la lubricación).

El dióxido de silicio coloidal [Cab-o-sil (Cabot)] es el deslizante que más se usa, por lo general en concentraciones del 1% o menos. También se usa talco (libre de amianto), que puede servir tanto de lubricante como de deslizante al mismo tiempo. (6,7)

Desintegrantes: Desintegrante es toda sustancia o mezcla de sustancias que se añade a una tableta para facilitar su disgregación o desintegración después de administrarla. El constituyente activo debe liberarse de la matriz de la tableta con la mayor eficiencia posible para permitir su rápida disolución. (6,8)

Los materiales que sirven como desintegrantes han sido clasificados como almidones, arcillas, celulosa, algunas gomas y polímeros con enlaces cruzados.

Los desintegrantes más antiguos, que siguen siendo los más populares, son el almidón de maíz y de papa bien seco y pulverizado. (9)

Agentes colorantes: Los colores de las tabletas comprimidas cumplen otras funciones, además de mejorar el aspecto de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a mantener el control del producto durante su preparación y también sirve de identificación para el usuario.

La amplia diversidad en el uso de colores para las formas farmacéuticas sólidas permite emplear el color como una categoría importante para establecer la identidad de una tableta comprimida desconocida en situaciones de envenenamiento.

Todos los colorantes que se usan en productos farmacéuticos deben ser aprobados y certificados por la FDA (Food Drug Administration).

Por varias décadas, los colorantes estuvieron sometidos a estrictas normas de toxicidad y como consecuencia de esto se prescribieron varios colorantes y se agregaron otros.

Los colorantes aprobados en Estados Unidos en la actualidad comprenden Rojo FD&C (Food Drug and Cosmetics) N° 3, Rojo FD&C N° 40, Amarillo FD&C N° 5, Amarillo FD&C N°6, Azul FD&C N°1; Azul FD&C N°2, Verde FD&C N° 3, una limitada cantidad de colorantes D&C y los óxidos de hierro. Cada país tiene su lista de colorantes aprobados y los formuladores deben tener esto en cuenta al planificar productos para el mercado internacional. (6)

Agentes edulcorantes: Además de la dulzura que puede conferir el diluyente de la tableta masticable, como manitol o lactosa pueden incluirse edulcorantes artificiales. Anteriormente se usaban mucho los ciclamatos, solos o en combinación con sacarina, pero con la prohibición de los ciclamatos y en vista del estado incierto de la sacarina se buscaron nuevos edulcorantes naturales. El aspartame, aparecido recientemente, podría hallar aplicaciones en formulaciones farmacéuticas. Los edulcorantes que no son azúcar tienen la ventaja que reducen el volumen del producto, considerando la cantidad de sacarosa necesaria para producir el mismo grado de dulzura. Como existen en pequeñas cantidades, no influyen mayormente sobre las características físicas de la granulación de la tableta. (6,8)

1.4.3 Requerimientos básicos del polvo para obtener una buena tableta:

1. Adecuado flujo de la mezcla desde la tolva al llenado uniforme de las matrices.
2. Suficientes propiedades cohesivas para formar tabletas firmes y fuertes.
3. Propiedades lubricantes para prevenir que se peguen a los punzones y matrices.
4. Uniformidad en la dosis del fármaco en cada tableta.
5. Satisfactoria entrega del fármaco después de la administración.
6. Capaz de ser procesada en máquinas de alta producción.

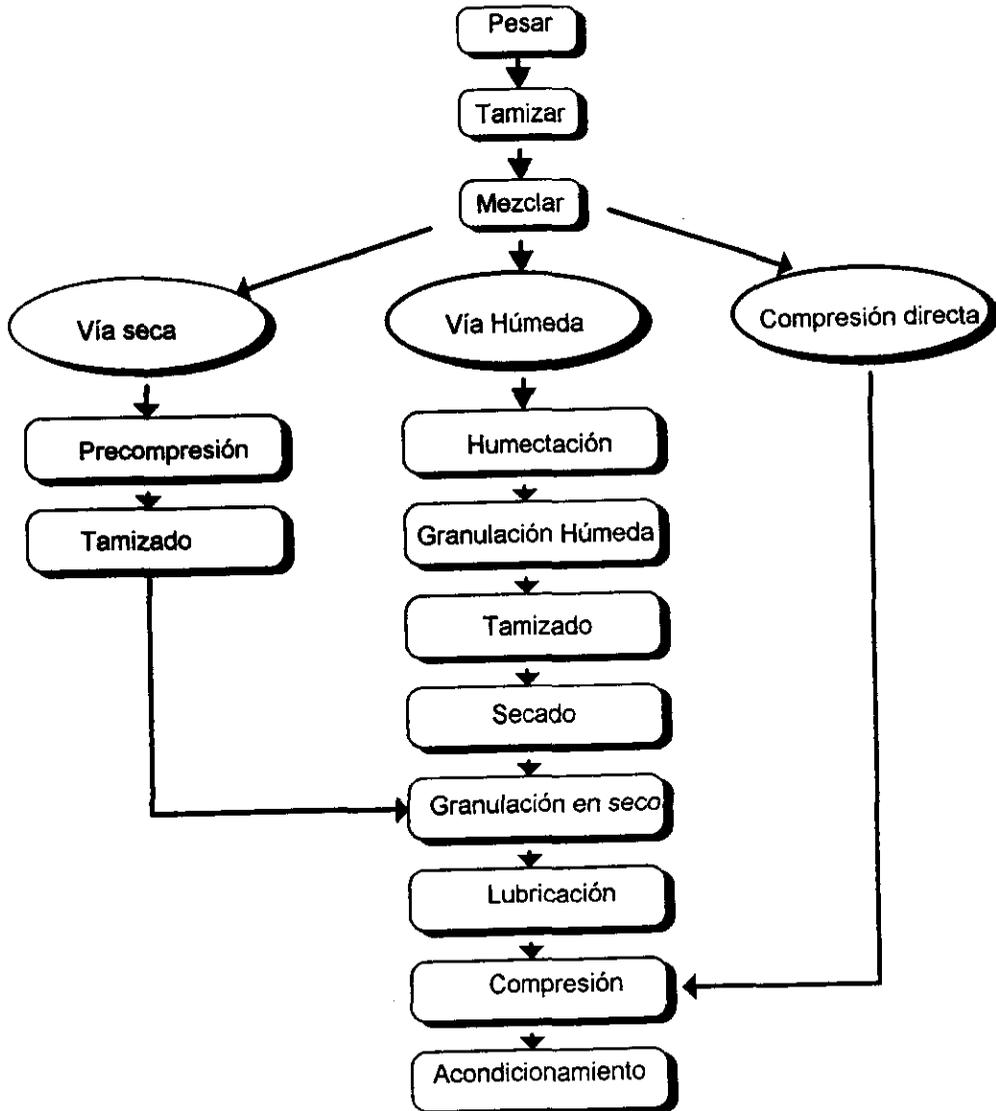
No todos los ingredientes activos poseen las cualidades mencionadas; éstas regularmente son dadas por los ingredientes inertes ó excipientes.

(9)

1.4.4 Métodos de preparación

En la siguiente figura (2) se presentan los tres métodos generales para la preparación de tabletas:

Figura 2. Métodos generales para la preparación de tabletas



Via Seca: Cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas, puede usarse el baleado para formar gránulos. Este método se conoce como granulación seca o doble compresión. (9)

Via húmeda: Es el método más usado y tradicional de hacer tabletas, como su nombre lo indica, un líquido, usualmente agua, es agregado al principio activo para convertir el polvo, en una masa que se hará pasar a través de una malla.

Se seca en hornos, que pueden ser de circulación de aire con el material colocado en bandejas o los de lecho fluido, donde el granulado se mantiene en suspensión constante y por lo tanto el secado es más rápido; una vez secado el gránulo, se pasa a través de una malla que tendrá una abertura adecuada para cada tamaño de tableta. A estos gránulos se les agrega un lubricante y se mezclan. Estos gránulos lubricados son colocados en la tolva de la máquina tableteadora donde se producen tabletas por compresión. (9)

Ventajas:

1. Las características físicas del fármaco y de los excipientes no son importantes.
2. Gran variedad de materiales polvorientos pueden ser procesados.
3. Incremento del tamaño de partícula; mejor flujo, compresibilidad y densidad.
4. Reducción de la segregación.(9)

Desventajas:

1. Proceso más caro y complejo.
2. Muchas etapas de producción.
3. Más equipos, mayor espacio, mayor tiempo de proceso y mayor costo energético.
4. Menor estabilidad de fármacos sensibles a la humedad ó al calor
5. Puede cambiar la morfología de los materiales de estructuras cristalinas a amorfas debido a la granulación.
6. Formación de masas duras, puede impedir la liberación del fármaco.
7. Pueden aumentar los tiempos de disolución y las concentraciones en la disolución pueden decrecer con el tiempo.
8. Alta probabilidad de contaminación cruzada.
9. Difícil la validación del proceso.
10. Costo de mano de obra elevada.
11. Pérdidas durante el proceso, por lo menos del 5%.
12. Mayor costo de equipamiento. (9)

Compresión directa: La compresión directa consiste en comprimir directamente a partir del material en polvo sin modificar la índole física de éste; antes, la compresión directa se reservaba para un pequeño grupo de productos químicos cristalinos que poseían todas las características físicas necesarias para la formación de una buena tableta. Actualmente, existen excipientes, los cuales le proporcionan al principio activo las características físicas requeridas para ser comprimidos por esta ruta.(9)

Ventajas:

1. Proceso más simple y económico
2. Eliminación de sensibilidad al calor ya a la humedad.
3. Estabilidad física y química.
4. Desintegración de tabletas en las partículas primarias del fármaco
5. Eliminación de solventes orgánicos.
6. Reducción del número de operaciones.
7. Menos equipos, menor espacio, menor requerimiento energético.
8. Capacidad de producción alta.
9. Mayor flexibilidad de producción.
10. Reproducibilidad de proceso y reducción de tiempos de limpieza.
11. Fácil validación de proceso.
12. Muy bajo riesgo de contaminación.
13. Reducción de costos del proceso. (8,9)

Desventajas:

1. Deben ser conocidas la granulometría y la forma cristalina del fármaco y los excipientes.
2. Tal vez se deba realizar precompresión cuando el fármaco se encuentra en concentraciones muy altas, tienen propiedades de flujo, compatibilidad y/o densidades desfavorables.
3. Cuando el fármaco se encuentra en concentraciones muy bajas tal vez sea necesario realizar premezclas.
4. Por diferencia de densidad, puede ocurrir segregación.
5. Es muy importante la consistencia física de fármaco-excipiente. (8,9)

1.4.5 Características de las tabletas

Las tabletas pueden caracterizarse o describirse como una cantidad de especificaciones, como diámetro, forma, espesor, peso, dureza, tiempo de desintegración y características de disolución. El diámetro y la forma dependen de la matriz y los punzones elegidos para comprimir la tableta. Por lo general, las tabletas son discoides, aunque pueden ser ovales, oblongas, redondas, cilíndricas o triangulares. Sus superficies superior e inferior pueden ser planas, redondas, cóncavas o biconvexas en diversos grados. Los punzones cóncavos (para preparar tabletas convexas) se conocen como en copa superficial, estándar y profunda, según el grado de concavidad. Las tabletas pueden ranurarse en mitades o cuadrantes para facilitar su fractura si se desea una dosis más pequeña. La superficie inferior y superior puede ser resaltada o detallada con un símbolo o letras que sirven de medio adicional para verificar la procedencia de las tabletas. Estas características, junto con el color, tienden a hacer que las tabletas sean distintivas e identificables con el componente activo que contienen. (6)

Las especificaciones remanentes aseguran al fabricante que las tabletas no varían de un lote de producción a otro. En el caso de formulaciones nuevas de tabletas su eficacia terapéutica se demuestra mediante ensayos clínicos y el fabricante procura reproducir la misma tableta con las mismas características que las que se usaron en la evaluación clínica de la forma farmacéutica. Por lo tanto, desde el punto de vista del control, estas especificaciones son importantes por motivos ajenos al aspecto físico. (6,7)

Dureza: La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso, dependen de su dureza. Una regla común dice que una tableta tiene una dureza apropiada si es lo suficientemente firme como para romperse con un chasquido seco al quebrarla entre los dedos segundo y tercero sobre el pulgar como punto de apoyo, pero no se rompe si se pone al piso. Con fines de control de hicieron varios intentos encaminados a cuantificar el grado de dureza. Los medidores de dureza son: Monsanto o Stokes, Strong y el Pfizer. Estos instrumentos miden la fuerza requerida para romper la tableta al aplicar una fuerza diametralmente en ella la fuerza generada por un resorte. La fuerza se mide en kilogramos y cuando se usa en la producción, se considera que la mínima para una tableta satisfactoria es una dureza de 4 kg. Una propiedad relacionada con la dureza es la *friabilidad* de la tableta, que se mide con un aparato de Roche. En vez de medir la fuerza requerida para aplastar una tableta este instrumento está diseñado para evaluar la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte. Se pesan varias tabletas y se les coloca en el aparato volteador, donde están expuestas a rodadas y a choques reiterados por caídas libres dentro del aparato. Luego de una determinada cantidad de rotaciones se pesan las tabletas y la pérdida de peso indica su capacidad para soportar este tipo de desgastes. (6,8)

Espesor: El espesor de la tableta se controla cuidadosamente en cada lote de producción. El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de la granulación y en la

presión aplicada sobre las tabletas, así como en la velocidad de compresión. No sólo el espesor de la tableta es importante para reproducir tabletas de aspecto idéntico, sino también para asegurar que cada lote de producción, se pueda usar con determinados componentes de envasado. (6)

1.4.6 Uniformidad de las formas farmacéuticas

Peso de la tableta: El lleno volumétrico de la cavidad de la matriz determina el peso de la tableta. Al calibrar la máquina tableteadora se ajusta al llenado para obtener tabletas del peso que se desea. El peso de la tableta es la cantidad de gránulo o polvo que contiene la cantidad rotulada del componente terapéutico. En la tabla 1 se especifica la diferencia porcentual especificada de acuerdo al peso promedio de la tableta.(6)

Tabla 1. Diferencia porcentual con relación al peso de la tableta.

<i>Peso promedio</i>	<i>Diferencia porcentual</i>
130 mg o menos	10.0
Más de 130 mg, hasta 324 mg	7.5
Más de 324 mg	5.0

Uniformidad de contenido: Para cerciorarse de que cada tableta contiene la cantidad de principio activo especificada y con esa variación entre las tabletas de un lote, la USP (United States Pharmacopeia) establece la prueba de uniformidad de contenido para ciertas tabletas. Dada la mayor conciencia de la disponibilidad fisiológica, la prueba de la uniformidad del contenido se ha extendido a monografías sobre todas

las tabletas convencionales, las recubiertas y a todas las cápsulas para administración oral en la que la gama de tamaños de la forma farmacéutica comprende 50 mg o menos, en cuyo caso la prueba debe hacerse para todos los tamaños (50 mg, más grandes y más pequeños) de esa tableta o cápsula. (7)

Desintegración: En general se reconoce que la prueba de desintegración de tabletas *in vitro* no guarda necesariamente una relación con la acción *in vivo* de una forma farmacéutica sólida. Para absorberse el fármaco debe estar en solución y la prueba de la desintegración sólo mide el tiempo requerido, en un juego dado de condiciones, para que un grupo de tabletas se desintegre en partículas. En la prueba de desintegración actual las partículas son las que pasan por una pantalla de malla 10. La prueba de desintegración se usa para controlar tabletas que se han de administrar por boca, salvo cuando se les debe masticar antes de deglutirlas o cuando están destinadas a liberar el fármaco en un período dado.

Se han establecido especificaciones exactas para el aparato de prueba porque toda modificación en éste puede introducir un cambio en los resultados de la prueba. (6)

Prueba de disolución: Para ciertas tabletas, las monografías disponen el cumplimiento de límites de disolución y no de desintegración. Como la absorción y la disponibilidad fisiológica del fármaco dependen de que la sustancia este disuelta, las características de disolución apropiadas son una propiedad importante para que una tableta cumpla con las especificaciones requeridas. Lo mismo que la prueba de desintegración,

la prueba de la disolución se utiliza para medir el tiempo que un porcentaje dado del fármaco de una tableta tarda en entrar en solución, es una prueba *in vitro*. Se hace con miras a evaluar la disponibilidad fisiológica de la sustancia, pero la manera en la que se le describe en la actualidad no es para medir la inocuidad o eficacia de la tableta ensayada. La inocuidad y la eficacia de una forma farmacéutica en particular debe demostrarse de entrada realizando estudios *in vivo* apropiados y evaluaciones clínicas. (9)

1.5 ESTUDIO DE PREFORMULACION

La preformulación, es el primer paso que debe hacerse para el desarrollo de un producto, no importa en que forma farmacéutica, y puede ser definida como la investigación de las propiedades físicas y químicas de un fármaco solo o cuando se combina con excipientes.

El principal objetivo de la preformulación es recopilar la información necesaria sobre un principio activo en estudio que facilite el desarrollo de una formulación, asegurando su estabilidad, seguridad y calidad, desde su fabricación hasta el momento de su administración. De igual forma la preformulación comprende una serie de estudios que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de ayudar a establecer los estándares de calidad. (9)

En el estudio de preformulación se realiza la Caracterización fisicoquímica del principio activo, y en base a los resultados establecer la forma farmacéutica adecuada para este principio activo.

Durante el estudio de preformulación deberán de considerarse varios parámetros, que conllevan a la selección de la presentación química y física mas conveniente, estos parámetros son:

- Caracterización del principio activo.
- Parámetros fisicoquímicos que afectan la biodisponibilidad del principio activo.
- Estabilidad y compatibilidad del principio activo en los excipientes.

Dentro de este estudio farmacéutico deberán de cumplirse varios parámetros durante la selección de excipientes y que son:

- Deberán de ser sustancias químicamente definidas.
 - Disponibilidad a nivel comercial. Calidad adecuada y uniforme (química, física y biológica).
 - Aceptabilidad legal y sanitaria
 - Costo reducido y alta calidad
 - Existencia en cantidad adecuada.
 - De preferencia disponible y usado en otros productos de la compañía.
- (11)

Estabilidad:

- Compatible entre principios activos .(2 o mas)
- Compatibilidad principio activo-excipientes.
- Compatibilidad con material de empaque primario. (11)

1.6 ESTUDIO DE FORMULACION

Antes de comenzar con el desarrollo de una formulación deberán considerarse una serie de directrices que ayudarán en la optimización de este proceso, estos son:

A. El formulador debe conocer los resultados analíticos del principio activo.

Es esencial que cuando se diseñe la fórmula se tengan en cuenta los siguientes datos específicos del principio activo: (10,11,12)

- Fórmula estructural.
- Pureza del principio activo.
- Rutas y productos de degradación.
- Características organolépticas.
- pH, pKa.
- Densidad.
- Punto de fusión.
- Solubilidad
- Sensibilidad del principio activo.
- Propiedades farmacológicas.
- Toxicología del principio activo.
- Métodos analíticos.

B. Compatibilidad del principio activo con los excipientes de una formulación típica de tabletas. (12)

Durante el desarrollo de la formulación de tabletas deberán de establecerse varios prototipos de formulaciones, dentro de las que se encuentran:

- Prototipo de una formulación sencilla y económica.
- Prototipo de una formulación factible y costosa.
- Prototipo de una formulación funcional.

Este tipo de formulaciones deberán cumplir con todos los parámetros de control preestablecidos, además de asegurar la calidad física, química y fisicoquímica. (12)

De igual forma deberán de considerarse varios puntos:

- Determinar las características probables del producto (variables dependientes).
- Determinar la factibilidad del uso de un proceso y de ciertos excipientes (variables independientes).
- Seleccionar variables de respuesta.

1.7 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

Una vez cumplidos los puntos que engloban todo el proceso de formulación se desarrolla el producto para someterlo a una estabilidad acelerada en material de empaque primario y secundario.

Estudios de estabilidad : Son pruebas que se efectúan para determinar la forma en que se modifican las características físicas, químicas, microbiológicas, biológicas y terapéuticas de un fármaco o un medicamento, bajo la influencia de varios factores ambientales como temperatura, humedad y luz, con el objeto de establecer las condiciones de conservación y los períodos de reevaluación y de caducidad correspondientes (14).

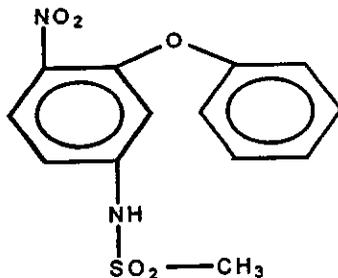
Estabilidad acelerada : Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un fármaco o medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenaje. (14)

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas y biológicas de un medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales, tales como temperatura, humedad y luz; y de esta forma establecer condiciones de almacenamiento adecuadas así como el período de caducidad.

Todos los análisis realizados durante el estudio de estabilidad acelerada deberá realizarse con métodos analíticos confiables (Métodos indicadores de estabilidad). Los estudios de estabilidad deben presentarse en forma acelerada, durante un periodo de tres meses y en el cual que el producto no pierde mas de un 10% de la potencia mostrada en el análisis inicial.

1.8 ANALISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO

Fórmula Estructural:



Nombre Genérico: Nimesulide

Fórmula Condensada: C₁₃H₁₂N₂O₅S (17) **Peso molecular:** 308.31 g/mol

Nombre químico:

- N-(4-Nitro-fenoxifenil) metasulfonamida.
- 4-Nitro-2-fenoximetanosulfonamida. (17)

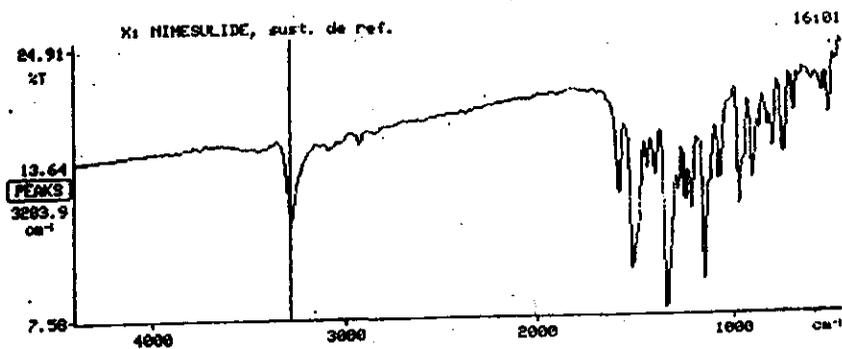
Descripción: Polvo fino de color amarillo claro, inodoro, insaboro. (17)

Rango de fusión: 147-151°C (17)

Espectro de Absorción al infrarrojo: El Nimesulide preparado en una dispersión de bromuro de potasio al 1% presenta picos máximos de absorbancia a las siguientes longitudes de onda:

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| A. 3284 cm^{-1} | F. 973 cm^{-1} |
| B. 1593 cm^{-1} | G. 906 cm^{-1} |
| C. 1518 cm^{-1} | H. 749 cm^{-1} |
| D. 1341 cm^{-1} | I. 515 cm^{-1} |
| E. 1152 cm^{-1} | |

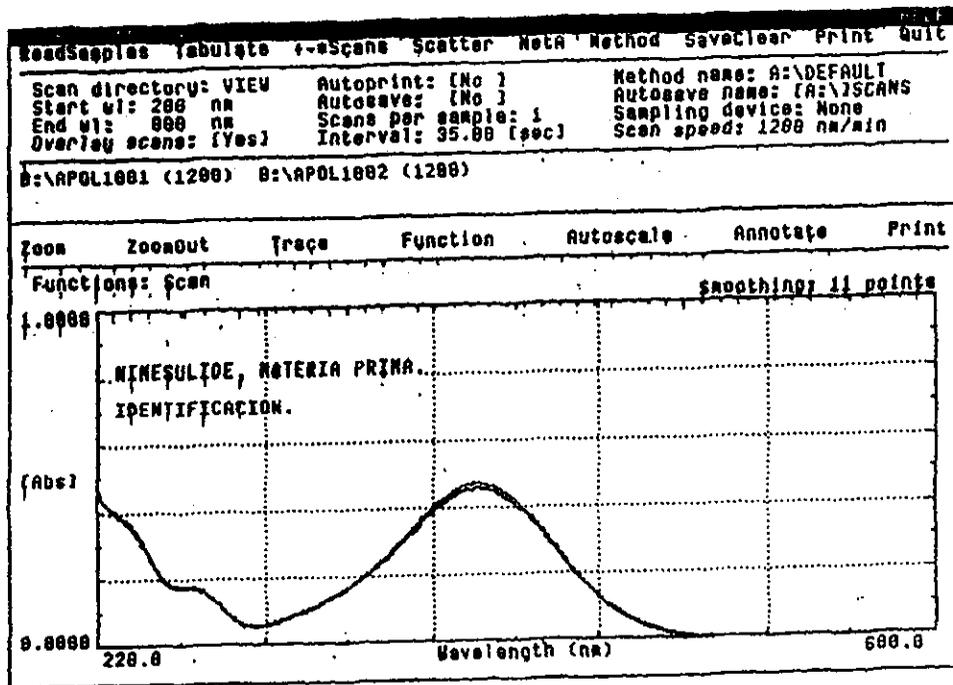
Figura 3. Espectro Infrarrojo del Nimesulide (18)



Espectro de absorción al ultravioleta: Una solución de la muestra con una concentración de 0.01 mg/ml de Nimesulide en NaOH 0.01N, presenta el mismo pico a una longitud de onda de 392 nm que la solución de referencia preparada de la misma forma y con la misma concentración.

(18)

Figura 4. Espectro Ultravioleta-Visible del Nimesulide



Cromatografía en capa fina:

Soporte: Placas de silicagel 60 F254

Fase móvil: Acetato de etilo : cloroformo (5:95)

Solución de referencia: Concentración 25 mg/ml en cloroformo.

Solución muestra: Concentración 25 mg/ml en cloroformo.

Volumen de aplicación: 4µl

Revelador: Luz ultravioleta.

No se observan manchas diferentes a las obtenidas por la referencia. (18)

Solubilidad: Muy poco soluble en agua, más soluble en alcohol, éter etílico y muy soluble en acetona. Soluble en soluciones diluidas de álcalis.

Pérdida al secado: No más de 0.5% de su peso cuando se seca a 105°C durante 2 horas. (18)

Residuo de ignición: No más de 0.1% en una muestra de 2 gramos. (18)

Valoración: No menos del 98 y no más del 102%. (18)

Indicaciones Terapéuticas: Como coadyuvante para el alivio de la inflamación, dolor y fiebre producido por las infecciones agudas de las vías respiratorias superiores. Dismenorrea primaria, inflamación, traumatismos (luxaciones, esguinces, torceduras, fracturas), artritis reumatoide, osteoartritis, bursitis. En intervenciones quirúrgicas.(19,20,21,22)

Farmacocinética y Farmacodinamia en humanos: El Nimesulide es un antiinflamatorio no esteroideo que también posee propiedades analgésicas y antipiréticas. Es un ácido débil con un pka de 6.5, difiere del resto de los AINES ya que su estructura química contiene un grupo sulfonanilida. Se absorbe bien por vía oral, casi completamente sin afectar mayormente la presencia de alimentos, se une a proteínas plasmáticas (99%), se metaboliza en el hígado. Se aprecian niveles plasmáticos a partir de 1.27 minutos posterior a su administración. La vida media está alrededor de 107.26 minutos.

El nimesulide inhibe la ciclooxigenasa, pero su elevada tasa de eficacia, no se puede correlacionar con esta acción. Las dosis eficaces para inhibir el edema causado por la carragenina no tiene efecto sobre la síntesis de las PGs gástricas o tromboxanos B₂.(19,20,21)

También se ha observado que el nimesulide bloquea las dos vías de activación del complemento, tanto la clásica como la alterna, por su efecto sobre C3 y actúa como atrapador de radicales de oxígeno libres (anión superóxido, hidroperóxido, peróxido de hidrógeno, hidroxilo y oxígeno univalente).

Nimesulide reduce eficientemente la disponibilidad del ácido hipocloroso, el más potente oxidante clorinado, generado por el sistema mieloperoxidasa de neutrófilos activados. Tal efecto fue observado a concentraciones alcanzables in-vivo, posterior a su administración por vía oral. A menores dosis, el nimesulide también redujo "la explosión respiratoria", esto detectado al medir el consumo de O₂ y la producción de anión superóxido.

Estos resultados sugieren que el nimesulide está provisto de un alto potencial para controlar eficientemente los efectos nocivos de los oxidantes producidos por los neutrófilos en los sitios de inflamación. (19,20)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, al ácido acetilsalicílico o a los otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

No se debe administrar en sujetos con hemorragia gastrointestinal activa o úlcera gastroduodenal en fase activa, ni en niños menores de 2 años. Insuficiencia cardíaca, renal y hepática, citopenias, hipertensión arterial severa.(19)

Precauciones o Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Aunque la investigación experimental con el nimesulide no ha mostrado toxicidad embrio-fetal, igual como sucede con todos los fármacos nuevos, no se recomienda su uso durante el embarazo.

Hasta el momento no se sabe si el nimesulide se excreta en la leche materna, por lo tanto no se aconseja su administración durante la lactancia. (19,20,21,22)

Reacciones Secundarias y Adversas: Normalmente a las dosis recomendadas, nimesulide es bien tolerado, ocasionalmente se observa la aparición de efectos secundarios como la pirosis, náuseas y gastralgias leves y transitorias, rara vez a tal grado que se requiera la suspensión del tratamiento. Se han observado casos raros de erupción cutánea de tipo alérgico.

Aunque durante el uso de nimesulide no se han advertido señales en este sentido, se deberá tener presente que este producto, de manera similar

a lo que sucede con otros fármacos no esteroideos, podría causar vértigo y somnolencia, aunque no al síndrome de Steven-Johnson.

El uso simultáneo de nimesulide y otros fármacos anticoagulantes hacen aumentar el efecto de estos últimos. La administración simultánea de litio conjuntamente con nimesulide provoca un aumento en los niveles plasmáticos de litio.

A causa del elevado índice de unión del nimesulide con las proteínas plasmáticas, los pacientes que están recibiendo simultáneamente hidantoínas y sulfamídicos deberán ser vigilados muy rigurosamente. (20,21,22)

Alteraciones de pruebas de Laboratorio: Se debe dosificar adecuadamente y/o controlar el medicamento a los sujetos sometidos a tratamiento con anticoagulantes o fármacos que inhiben la agregación plaquetaria.(22)

Precauciones y Relación con efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre la Fertilidad: El nimesulide no ha resultado ser cancerígeno en ratas después de 21 meses de administración y no ha determinado posibilidad en las pruebas de mutagénesis llevadas a cabo in vivo e in vitro. (22,23,24)

Dosis : 100 mg 2 veces al día que se pueden aumentar según la severidad de los síntomas y la respuesta del paciente. Se recomienda administrar el fármaco después de las comidas. En el caso de los pacientes ancianos, el médico deberá establecer un régimen de tratamiento que deberá considerar una reducción de la dosificación ya mencionada. (20,21,22,23)

CAPITULO II:

PLANTEAMIENTO DEL

PROBLEMA

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad se han difundido ampliamente el uso de los fármacos antiinflamatorios, debido principalmente a la aparición de nuevos fármacos de este tipo, los que presentan un mayor efecto terapéutico, y sus efectos secundarios son menores.

La inflamación es un proceso normal dentro de un estado patológico, pero si no se atiende oportunamente puede ocasionar un daño mayor, que el provocado por el estado patológico inicial, debido a esto se hace necesaria la utilización de un agente antiinflamatorio.

El Nimesulide es un agente antiinflamatorio de reciente lanzamiento, el cual de acuerdo a estudios realizados (18,19,20) presenta una gran potencia antiinflamatoria. Debido a esto se pretende diseñar el Nimesulide en tabletas; las cuales deben ser estables física, químicamente. Esto se realiza con la finalidad de proporcionar una dosis exacta, fácil transporte y administración, con el fin de asegurar una efectividad terapéutica al consumidor.

CAPITULO III :

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

Diseñar una formulación en tabletas de Nimesulide que sea química, físicamente estable además de que cumpla con los requisitos de calidad establecidos por las normas oficiales.

3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Establecer por estudios de preformulación los excipientes compatibles con Nimesulide materia prima.
2. Proponer una formulación en base a los resultados obtenidos en el estudio de preformulación.
3. Evaluar el producto desarrollado mediante un estudio de estabilidad acelerada en el material de empaque primario y secundario.

CAPITULO IV :

HIPOTESIS

4. HIPOTESIS

Mediante el estudio de preformulación y formulación, debidamente establecido se podrá desarrollar una formulación en tabletas de Nimesulide, que cumpla con los parámetros de calidad establecidos (apariencia, dureza, friabilidad, desintegración, disolución y valoración del principio activo); además de ser física, químicamente estable.

CAPITULO V :

METODOLOGIA

5. MATERIAL Y METODOS

5.1 MATERIAL:

Barras magnéticas de 1/2 pulgada.

Espátulas de acero inoxidable.

Pinzas.

5.1.1 MATERIAL DE VIDRIO:

Probetas de 100 y 50 ml marca pyrex.

Vasos de precipitados de 50, 250, 500, 1000 y 2000 ml., marca pyrex.

Pipetas volumétricas de 2 y 10 ml., marca pyrex.

Matraces volumétricos de 100 ml., marca pyrex.

Cámara de elución.

Mortero con pistilo.

5.1.2 EQUIPO E INSTRUMENTOS:

Espectrofotómetro Bausch and Lomb Spectronic 2000.

Balanza analítica Shimadzu.

Disolutor Elecsa.

Desintegrador Elecsa.

Fragilizador Elecsa.

Estufas de estabilidad (25, 37, 40 y 65°C) Bluem

Cámara de humedad Hot Pack.

Parrillas de agitación Thermolyne.

Refrigerador kelvinator.

Lámpara de luz U.V

Balanza granataria Ohaus.

5.1.3 REACTIVOS:

Hidróxido de sodio. Lentejas J.T.Baker
Fosfato dicálcico. Helm
Almidón de maíz
Veegum HV
Propilenglicol
Dioxido de silicio 200. Degussa.
Polivinilpirrolidona XL10. ISP.
Estearato de magnesio. Helm
Dioxido de silicio micronizado. Degussa
Lauril Sulfato de Sodio
Acido estéarico. Helm.
Croscarmelosa sódica. Helm.
Carboxi metil Celulosa.
Almidón pregelatinizado. Helm.
Avicel PH 102. FMC.
Lactosa super tab. PYM.
Primogel
Polivinilpirrolidona K30. ISP.
Talco
Etanol
Almidón 1500. Colorcon Inc.
Lactosa USP. Helm.

5.2 PREFORMULACION

5.2.1 Análisis del Principio Activo:

Descripción: Se realizó una descripción visual del principio activo, enlistando color, olor y forma.

Punto de fusión: Se colocó una pequeña muestra del principio activo sobre un cubreobjetos en el aparato Fisher-Johns y se comenzó a incrementar la temperatura ajustando la perilla de calentamiento a una velocidad lenta. Se registró el intervalo de fusión de la muestra, la prueba se efectuó por triplicado.

Solubilidad: Se colocaron 50 mg de la muestra en tubos de ensaye adicionando poco a poco y con agitación continua, porciones de 0.5 ml de los disolventes seleccionados para el estudio, hasta la solubilización de la muestra.

Pérdida al secado: Se realizó de acuerdo al Método General de Análisis 0671 según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6a. edición.

Residuo de Ignición: Se realizó de acuerdo al Método General de Análisis 0751 según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6a. edición.

Metales Pesados: Se realizó de acuerdo al Método General de Análisis 0561 según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6a. edición.

Valoración:

Solución de referencia: Se pesaron aproximadamente 50 mg de Nimesulide, sustancia de referencia y se colocaron en un matraz volumétrico de 100 ml, se disolvió y llevo al aforo con NaOH 0.01 N, transfiriendo una alícuota de 2 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, se llevo al aforo y mezclo NaOH 0.01 N. Concentración final 10 µg/ ml.

Solución muestra: Se pesaron 50 mg de Nimesulide materia prima, se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 ml, se disolvió y llevo al aforo con NaOH 0.01 N, se transfirió una alícuota de 2 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, aforándose con NaOH 0.01 N. Concentración final 10 µg / ml.

Se determinaron las absorbancias de la sustancia de referencia y de la muestra a una longitud de onda de 392 nm, utilizando celdas de 1 cm y NaOH 0.01 N como blanco de ajuste.

5.2.2 Características Reológicas:**a. Determinación de la densidad aparente:**

- Se peso una probeta de 50 ml vacía.
- Se vació materia prima o granulado hasta el nivel de 20 ml.
- Se pesó la probeta con la materia prima o el granulado.
- Se calculó la densidad aparente; de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$D_a = m / V$$

Donde:

Da = Densidad aparente

m = Masa de la muestra (g)

V = Volumen (ml)

b. Determinación de la Densidad Compactada:

- Se tapó la probeta del punto anterior.
- Se colocó la probeta con el polvo a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa (sobre su base amortiguadora) y dejó caer 25, 50, 75, 100 y 125 veces, determinando el volumen cada 25 veces hasta que permaneció constante.
- Se calculó la densidad compactada; de acuerdo a:

$$D_c = m / V \text{ cte.}$$

Donde:

Dc = Densidad Compactada

m = masa de la muestra

V cte = volumen constante

c. Determinación del Índice de Carr:

Se calculó el % de compresibilidad (%C) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\%C = (D_a - D_c) / D_a \times 100$$

Y se evaluó el valor obtenido con el siguiente criterio:

Tabla 2. Relación del % Compresibilidad y Flujo

<i>% Compresibilidad</i>	<i>Flujo y Compresibilidad</i>
5-15	Excelente
12-16	Buena
*18-21	Regular
23-25	Pobre
33-38	Muy pobre
>40	Pésima

*Podría mejorar con la adición de un deslizante.

d. Determinación de la velocidad de flujo:

- Se colocó un tubo de plástico en un soporte universal con pinza para bureta, aproximadamente a 10 cm de altura de la base. Se tapó la salida.
- Con un cronómetro, se tomó el tiempo en el que fluía libremente el polvo.
- Se determinó la velocidad de flujo de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$V_f = m / t$$

Donde:

V_f = Velocidad de flujo

m = Masa

t = Tiempo

La prueba se realizó por triplicado.

e. Determinación del Ángulo de reposo:

- Se midió la altura del montículo del polvo (en cm) del punto anterior.
- Se midió el radio de la circunferencia ocupada por el polvo.
- Se calculó el ángulo de reposo, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\tan \theta = h/r$$

Donde:

h= altura del montículo formado por el polvo.

r= radio de la base del montículo.

θ =ángulo de reposo.

La prueba se realizó por triplicado.

f. Determinación de la distribución del tamaño de partícula:

- Se pesaron los tamices y el plato y se registraron los pesos iniciales.
- Se armó el equipo ro-tap en el orden siguiente: plato, mallas 200, 150, 100, 80, 60, 40, 20.
- Se pesaron aproximadamente 50 g de la muestra y se colocó sobre la malla 20.
- Se tapo y se acciono para sacudir durante 15 minutos.
- Se separaron y se pesaron individualmente los tamices para determinar la cantidad de polvo retenida sobre los tamices por diferencia de peso.
- Se calculó el % Retenido de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\% \text{Retenido} = \frac{P_f - P_i}{m} \times 100$$

5.2.3 Degradación del principio activo

La degradación del principio activo se siguió por Cromatografía en Capa Fina (CCF) de acuerdo con lo siguiente:

Fase móvil: Acetato de etilo : Cloroformo (95:5)

Fase estacionaria: Placa de silica gel F₂₅₄

a. En estado sólido:

Se colocó en frascos transparentes (identificados adecuadamente con el nombre del producto, fecha de inicio, condición y responsable del producto) aproximadamente 50 mg de muestra y se sometieron a las siguientes condiciones:

- ◊ Luz solar
- ◊ Temperatura (65°C)

Se analizaron por CCF cada tercer día comparado con un estándar preparado al momento del análisis.

b. En solución:

Se colocaron en frascos transparentes aproximadamente 50 mg de muestra, y se adicionó a cada frasco 1 ml de las soluciones descritas en la tabla siguiente:

Hidróxido de sodio 2N

Acido clorhídrico 2N

Peróxido de Hidrógeno 35%

Agua desmineralizada.

Se colocaron los frascos en la estufa a 65°C, debidamente etiquetados e identificados, a excepción del frasco con peróxido de hidrógeno que se colocó a 30°C. Se analizaron por CCF, cada tercer día comparado con un estándar preparado al momento del análisis.

5.2.4 Compatibilidad con excipientes:

Se colocaron en frascos transparentes (debidamente identificados) aproximadamente 50 mg de Nimesulide y el excipiente seleccionado de acuerdo con la siguiente tabla:

Tabla 3. Compatibilidad con excipientes.

<i>Compatibilidad</i>	<i>PROPORCION</i>					
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>F</i>
Diluyente-Nimesulide	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1
Aglutinante-Nimesulide	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10
Desintegrante-Nimesulide	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10
Deslizante-Nimesulide	1:10	1:10	1:10	1:10	**	**
Antiadhere-Nimesulide	1:10	1:10	1:10	**	**	**
Lubricante-Nimesulide	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10	**

*Las características de los excipientes se muestran en el anexo 1.

**No se realizó

Se colocaron las mezclas en la estufa a 65°C. Se realizó el análisis por CCF. Se analizó cada dos días, durante 2 semanas, después cada semana durante un mes y posteriormente cada mes durante tres meses comparando contra un estándar del principio activo preparado al momento del análisis.

5.3 FORMULACION

Después de haber realizado el estudio de preformulación se procedió a la realización de las fórmulas propuestas, en las cuales se mantuvo constante la cantidad de principio activo (100 mg/tableta).

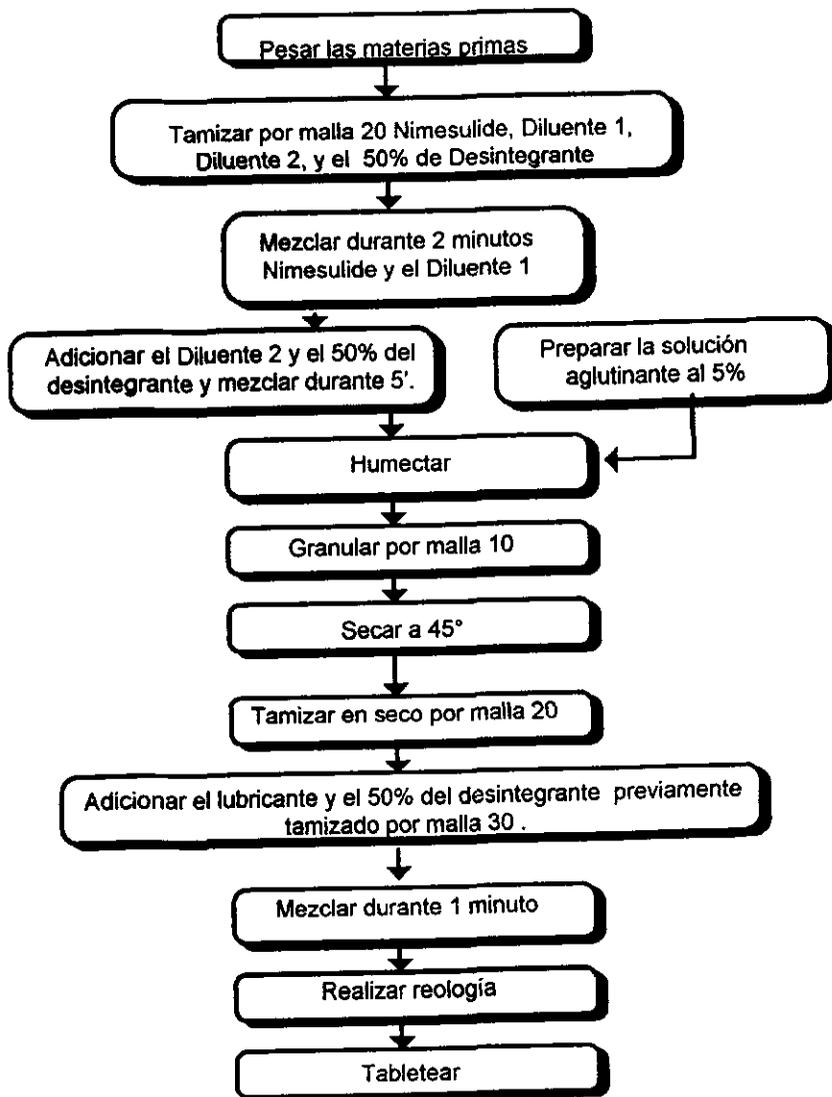
Las formulaciones propuestas se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 4. Formulaciones Propuestas

<i>Componente</i>	<i>Fórmula (%)</i>			
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Nimesulide	28.57	28.57	28.57	28.57
Diluyente C	29.23	29.23	53.53	45.25
Diluyente B	6.84	30.00	12.53	21.56
Diluyente A	30.00	--	--	--
Aglutinante	1.36	1.36	1.36	1.36
Desintegrante	3.00	3.00	3.00	3.00
Lubricante	1.0	1.0	1.0	0.25

La metodología utilizada para la fabricación de los lotes se muestra en la siguiente figura:

Figura 3. Proceso de Fabricación



5.3.1 Especificaciones internas para producto terminado

A. Apariencia: Tableta redonda, plana, ranurada de una de sus caras, de color amarillo claro libre de partículas extrañas.

B. Friabilidad: Menor al 1% de acuerdo al método general de análisis de la USP XXIII. (27)

C. Dureza: 4-8 kg

D. Tiempo de Desintegración: Menor de 30 minutos, de acuerdo al Método General de Análisis 0271 de la FEUM 6a. edición.

E. Valoración: No menos del 98% y no mas del 102%.

Solución de Referencia: Se pesaron 50 mg de Nimesulide sustancia de referencia y se colocaron en un matraz de 100 ml, se disolvió y aforo con NaOH 0.01 N, se transfirió una alícuota de 2 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, se aforo con el mismo disolvente. Concentración final: 10 µg / ml.

Solución Muestra: Se pesaron 20 tabletas y se calculó su peso promedio, se trituraron hasta polvo fino, se pesó una cantidad de polvo equivalente a 50 mg de Nimesulide, se colocaron en un matraz volumétrico de 100 ml, se agregaron aproximadamente 80 ml de NaOH 0.01 N, se agitó mecánicamente durante 30 minutos, se aforó con la misma solución y se mezcló. Se filtró a través de papel filtro whatman 41, desechando los

primeros 20 ml, se transfirió una alícuota de 2 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, se aforó con el mismo disolvente. Concentración final 10 µg / ml.

Se determinaron las absorbancias de la referencia y muestras a una longitud de onda de 392 nm, utilizar celdas de 1 cm y NaOH 0.01 N como blanco de ajuste.

F. Disolución:

Q= 85% en 30 minutos

Aparato No. 2 a 100 rpm

Medio de disolución: NaOH 0.01 N, 900 ml.

Temperatura: 37 ± 0.5°C

Solución de referencia: Se pesaron 50 mg de Nimesulide, se colocaron en un matraz volumétrico de 100 ml, se disolvió y llevó al aforo con NaOH 0.01 N, y se mezcló. Se transfirió una alícuota de 2 ml de la solución interior a un matraz volumétrico de 100 ml, se llevó al aforo con el mismo disolvente. Esta solución contiene 10 µg/ml.

Solución muestra: Se colocó cada tableta en el aparato con 900 ml del medio de disolución, se accionó el aparato a 100 r.p.m., durante 30 minutos. Se filtró una porción del medio de disolución. Se transfirió una alícuota de 10 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 100 ml, se llevó al aforo con NaOH 0.01N y se mezcló.

Se determinaron las absorbancias de la referencia y de las muestras a una longitud de onda de 392 nm, utilizando celdas de 1 cm y NaOH 0.01 N como blanco de ajuste.

5.4 PROTOCOLO DE ESTABILIDAD ACELERADA

Se evaluó la estabilidad de tres lotes piloto de Nimesulide tabletas de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana 073 (NOM-073-SSA-1993): Estabilidad de Medicamentos.

TAMAÑO DE LOS LOTES :

500 g/ 1478 tabletas por lote.

MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO:

Blisters de PVC transparente , con capacidad para 10 tabletas.

CONDICIONES DE ALMACENAJE:

- Temperatura ambiente/ Humedad ambiente
- 30° C/ Humedad ambiente
- 40° C/ 75% Humedad Relativa

PERIODO DE MUESTREO:

30,60,90 días.

EVALUACIÓN DE LAS TABLETAS.

Una vez que se concluyó con los tiempos especificados, se evaluaron las siguientes propiedades de las tabletas: aspecto, dureza, valoración y disolución.

CAPITULO VI :

RESULTADOS

6. RESULTADOS

ESTUDIO DE PREFORMULACION

Tabla 5. Resultados del Análisis de Nimesulide como Materia Prima.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACION	RESULTADO
Descripción	Polvo de color amarillo, inodoro e insaboro.	CONFORME
Identificación	A. El espectro de IR exhibe máximos a la misma longitud de onda en una muestra de Nimesulide Sref.	CORRESPONDE (Ver espectro al IR)
	B. El espectro al UV exhibe máximos a la misma longitud de onda que una solución de referencia preparada de la misma manera.	CORRESPONDE (Ver espectro al UV)
Solubilidad	Casi insoluble en agua, soluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo y soluciones alcalinas.	CORRESPONDE
Temperatura de Fusión	147-151°C	146-148°C
Pérdida por secado	No más de 0.5% (105°C, 2 horas)	0.12%
Residuo de la Ignición	No más del 0.1%	0.011%
Metales pesados	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
Impurezas relacionadas	En más de 0.2%	Menos de 0.2%
Valoración	98.0-102.0% calculado en base seca	99.50%

Figura 6. Espectro IR obtenido del Nimesulide como Materia Prima

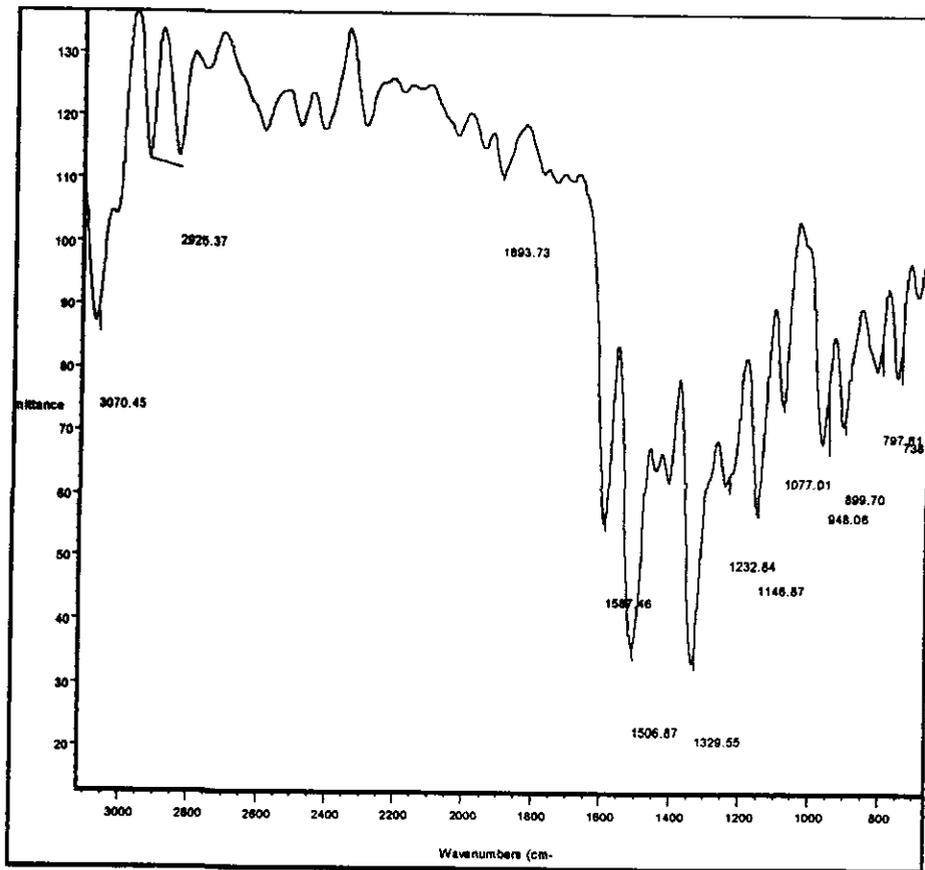
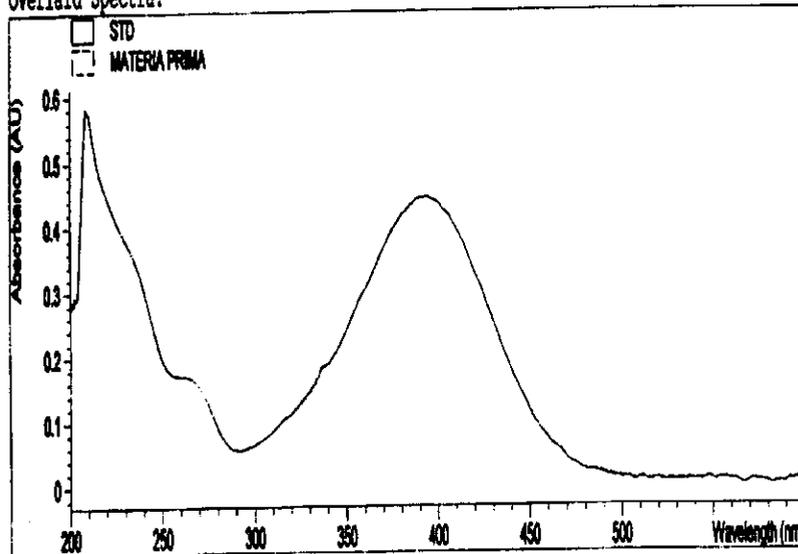


Figura 5. Espectro U-V obtenido del Nimesulide como Materia Prima

Information : NIMESULIDE MATERIA PRIMA. ENSAYO DE IDENTIDAD.
 Data File : <untitled>

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<392nm>	#	Name	Abs<392nm>
1	STD	0.44272	2	MATERIA PRIMA	0.44366

Los resultados de la caracterización reológica del Nimesulide materia prima se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Propiedades Reológicas del Nimesulide

<i>Determinación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Observaciones</i>
Velocidad de Flujo	No presenta flujo libre	No presenta flujo libre
Angulo de Reposo	41.89°	El ángulo de reposo se determino en forma forzada.
Densidad Aparente	0.3523 g/ml	
Densidad Compactada	0.67 g/ml	
Indice de Carr	47.76%	Pésimo flujo y compresibilidad.

*Todas las determinaciones se realizaron por triplicado

Los resultados de la distribución del tamaño de partícula para Nimesulide Materia Prima se muestran a continuación:

Tabla 7. Distribución del tamaño de Partícula para Nimesulide materia prima.

<i>Número de Tamiz</i>	<i>% Retenido</i>
20	--
40	2.5
60	7.0
80	13.5
100	52.5
200	13.0
Plato	15.0

Figura 8. Distribución del Tamaño de Partícula

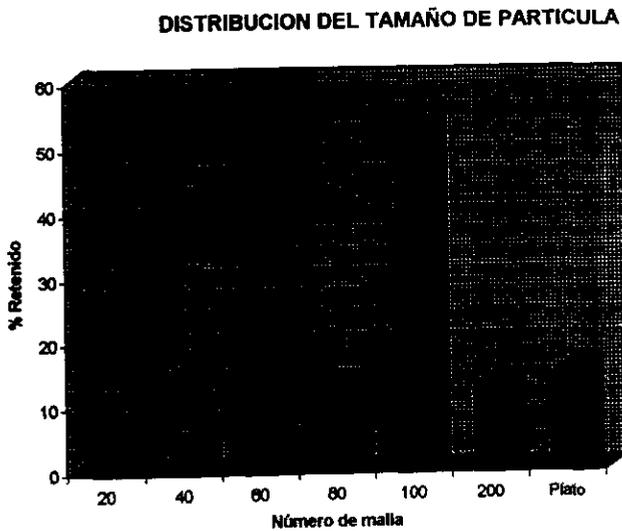


Tabla 8. Degradación del Nimesulide Materia Prima

<i>Condición</i>	<i>Degradación</i>
Luz solar	Negativa
65°C	Negativa
Humedad	Negativa
NaOH 2N	Negativa
HCl 2N	Negativa
H ₂ O ₂	Negativa

Tabla 9. Compatibilidad Principio activo-excipientes

<i>Componente</i>	<i>EXCIPIENTES</i>					
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>F</i>
Diluyente	-	-	-	-	-	-
Aglutinante	-	-	-	-	f,q	f,q
Desintegrante	-	-	-	-	-	f
Deslizante	-	-	-	-	*	*
Antiadherente	-	-	-	*	*	*
Lubricante	-	-	-	-	f	*

-:No presento incompatibilidad

f: Degradación física

q: Degradación química

*:No se realizo

ESTUDIO DE FORMULACION

De acuerdo con las formulaciones propuestas (Tabla 4) se realizó la caracterización reológica, los resultados se muestran en la Tabla 10. En la Tabla 11 se reportan los resultados obtenidos como producto terminado.

Tabla 10. Características Reológicas de las Mezclas

<i>Prueba</i>	<i>Fórmula</i>			
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Densidad aparente (g/ml)	0.5	0.5	0.528	0.47
Densidad compactada (g/ml)	0.5625	0.55	0.69	0.49
Índice de Carr (%)	11.11	9.09	30.68	5.04
Velocidad de flujo (g/seg)	5.23	18.46	5.0	5.23
Ángulo de reposo (°)	7.0	7.59	13.52	11.18

Tabla 11. Resultados obtenidos como producto terminado.

<i>Determinaciones</i>	<i>Fórmula</i>			
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Peso Promedio	351.23	356.94	362.4	352.69
Variación de Peso	352.68	354.84	370.14	353.53
Dureza	6.7 kg	6.6 kg	5.15 kg	4.95 kg
Friabilidad	0.8 %	0.4 %	2.72 %	0.208 %
Desintegración	+ 30 min	22 min	+ 30 min	5 min
Disolución	*	112 %	*	99.22 %

* No se realizó.

Los resultados que se muestran en la Tabla 12 corresponden a el aumento en el tamaño del lote, de acuerdo con la formulación seleccionada (formulación 4).

Tabla 12. Resultados de los lotes evaluados como producto terminado.

Determinación	Tamaño de Lote		
	100 g	200 g	300g
Peso promedio (mg/tab)	354.8	349.6	351.5
Variación de peso (mg/tab)	355.6	350.4	352.3
Dureza (kgf)	6.8	5.9	6.3
Friabilidad (%)	0.2	0.24	0.19
Desintegración (min)	4.0	4.5	3.5
Disolución (%)	99.5	99.9	100.2
Valoración (%)	98.9	99.5	99.6

De acuerdo con los resultados obtenidos al aumentar el tamaño del lote de la formulación 4, y debido a que cumplió adecuadamente con los parámetros de calidad establecidos internamente, la fórmula que se propuso para su evaluación en el estudio de estabilidad acelerada es la siguiente:

Tabla 13. Formulación final de acuerdo con el Lote 4.

<i>Componente</i>	<i>%</i>
Nimesulide	28.57
Diluyente 1	45.25
Diluyente 2	21.56
Aglutinante	1.36
Desintegrante	3.00
Lubricante	0.25
Total	100.00

Tabla 14. Resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada para el Lote No.1

DETERMINACION/ESPECIFICACION					
TIEMPO DE ANALISIS	CONDICION DE ESTUDIO	DESCRIPCION	VALORACION	DISOLUCION	DUREZA
		TABLETAS DE COLOR AMARILLO CLARO, REDONDAS PLANAS, LIBRE DE FRACTURAS Y PARTICULAS EXTRANAEAS	95 - 105 % 95.0 - 105.0 mg/TABLETA	Q = 85%	5 - 8 kgf
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	100.75 % 100.75 mg/TAB	100.5 %	6.9 kgf
30 DIAS	T.A.	CUMPLE	100.83 % 100.83 mg/TAB	101.1 %	6.3 kgf
30 DIAS	30°C	CUMPLE	101.37 % 101.37 mg/TAB	101.3 %	6.0 kgf
30 DIAS	40°C/ 75 % HR	CUMPLE	101.37 % 101.37 mg/TAB	102.2 %	6.4 kgf
60 DIAS	T.A.	CUMPLE	100.73 % 100.73 mg/TAB	102.3 %	6.6 kgf
60 DIAS	30°C	CUMPLE	101.37 % 101.37 mg/TAB	102.9 %	6.6 kgf
60 DIAS	40°C/ 75 % HR	CUMPLE	100.68 % 100.68 mg/TAB	100.3 %	6.4 kgf
90 DIAS	T.A.	CUMPLE	99.98 % 99.98 mg/TAB	102.8 %	6.1 kgf
90 DIAS	30°C	CUMPLE	99.27 % 99.27 mg/TAB	100.2 %	6.8 kgf
90 DIAS	40°C/ 75 % HR	CUMPLE	100.74 % 100.74 mg/TAB	102.9 %	6.4 kgf
			C.V. = 0.176%	C.V. = 1.08%	

Tabla 15. Resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada para el Lote No.2

TIEMPO DE ANALISIS	CONDICION DE ESTUDIO	DESCRIPCION	DETERMINACION/ESPECIFICACION		
			VALORACION	DISOLUCION	DUREZA
		TABLETAS DE COLOR AMARILLO CLARO, REDONDAS PLANAS, LIBRE DE FRACTURAS Y PARTICULAS EXTRANAS	95 - 105 % 95.0 - 105.0 mg/TABLETA	Q = 85%	5 - 8 kgf
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	101.91 % 101.91 mg/TAB	101.9 %	6.4 kgf
30 DIAS	T.A.	CUMPLE	100.50 % 100.50 mg/TAB	100.6 %	6.4 kgf
30 DIAS	30°C	CUMPLE	101.60 % 101.60 mg/TAB	101.9 %	7.0 kgf
30 DIAS	40°C/ 75 % HR	CUMPLE	102.29 % 102.29 mg/TAB	102.5 %	6.1 kgf
60 DIAS	T.A.	CUMPLE	101.12 % 101.12 mg/TAB	102.9 %	6.6 kgf
60 DIAS	30°C	CUMPLE	102.03 % 102.03 mg/TAB	102.0 %	6.9 kgf
60 DIAS	40°C/ 75 % HR	CUMPLE	99.99 % 99.99 mg/TAB	100.6 %	6.2 kgf
90 DIAS	T.A.	CUMPLE	100.97 % 100.97 mg/TAB	100.8 %	7.3 kgf
90 DIAS	30°C	CUMPLE	101.86 % 101.86 mg/TAB	101.5 %	6.6 kgf
90 DIAS	40°C/ 75 % HR	CUMPLE	100.92 % 100.92 mg/TAB	100.94 %	6.8 kgf
			C.V = 0.7%	C.V = 0.8%	

Tabla 16. Resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada para el Lote No.3

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

DETERMINACION/ESPECIFICACION					
TIEMPO DE ANALISIS	CONDICION DE ESTUDIO	DESCRIPCION	VALORACION	DISOLUCION	DUREZA
INICIAL	INICIAL	TABLETAS DE COLOR AMARILLO CLARO, REDONDAS PLANAS, LIBRE DE FRACTURAS Y PARTICULAS EXTRANEAS	95 - 105 % 95.0 - 105.0 mg/TABLETA	G = 86%	5 - 8 kgf
30 DIAS	T.A.	CUMPLE	101.83 % 101.83 mg/TAB	102.0 %	6.5 kgf
30 DIAS	30°C	CUMPLE	100.54 % 100.54 mg/TAB	100.8 %	6.4 kgf
30 DIAS	40°C/ 75 % HR	CUMPLE	101.35 % 101.35 mg/TAB	101.0 %	5.9 kgf
60 DIAS	T.A.	CUMPLE	100.05 % 100.05 mg/TAB	101.4 %	6.3 kgf
60 DIAS	30°C	CUMPLE	99.97 % 99.97 mg/TAB	100.2 %	6.9 kgf
60 DIAS	40°C/ 75 % HR	CUMPLE	101.43 % 101.43 mg/TAB	102.6 %	6.3 kgf
90 DIAS	T.A.	CUMPLE	100.16 % 100.16 mg/TAB	102.3 %	6.4 kgf
90 DIAS	30°C	CUMPLE	100.10 % 100.10 mg/TAB	101.4 %	6.3 kgf
90 DIAS	40°C/ 75 % HR	CUMPLE	99.43 % 99.43 mg/TAB	102.5 %	6.7 kgf
			100.93 % 100.93 mg/TAB	102.1 %	6.0 kgf
			C.V. = 0.77%	C.V. = 0.78%	

CAPITULO VII :

ANALISIS

DE

RESULTADOS

7. ANALISIS DE RESULTADOS

PREFORMULACION

Análisis del Principio Activo.

De acuerdo con los resultados que se muestran en la Tabla 5 se tiene que el Nimesulide analizado cumple con las especificaciones de Calidad propuestas inicialmente, por lo que se considera como grado farmacéutico y es apto para ser empleado en la fabricación de Nimesulide Tabletas.

Propiedades Reológicas del Principio Activo.

De acuerdo con la Tabla 6 el principio activo no cuenta con buenas propiedades reológicas, ya que de acuerdo a los criterios establecidos en la bibliografía estos resultados corresponden a un polvo de características de flujo y compresibilidad muy pobres. Al hacer la distribución del tamaño de partícula se observó que este polvo presenta cargas electrostáticas, por su adherencia a las mallas. En la Tabla 7 y Figura 8 se observa que la distribución del tamaño de partícula está desplazada hacia una distribución muy fina; el 52.5% corresponde a un tamaño de partícula de 0.177 mm por lo tanto se hace necesario la adición de excipientes que mejoren las características reológicas del polvo.

Degradación del principio activo

De acuerdo a los resultados obtenidos en la etapa de degradación del principio activo (Tabla 8), se observa que es estable en condiciones de humedad y temperatura, por lo que es posible utilizar el método de

granulación húmeda para la fabricación de tabletas, y de esta forma mejorar las propiedades reológicas del principio activo.

Puede observarse también que el Nimesulide es estable en condiciones ácidas, básicas y también en presencia de oxidantes fuertes.

Compatibilidad Farmaco-Excipiente

En base a los resultados del estudio de compatibilidad principio activo-excipiente (Tabla 9) se seleccionaron los excipientes que presentaron compatibilidad con el principio activo y diseñaron varias fórmulas tentativas partiendo de una formulación propuesta (29), esto con el fin de obtener una formulación que cumpliera con los parámetros de control de calidad establecidos internamente.

La compatibilidad del fármaco se realizó por cromatografía en capa fina, (R_f Nimesulide= 0.54); ya que de acuerdo a las referencias bibliográficas la CCF es un método útil, específico y rápido para poder comprobar la compatibilidad del principio activo con los excipientes utilizados.

Formulación

Al evaluar la fórmula 1 (Tabla 10) se observó que el tiempo de desintegración no cumplía con la especificación establecida internamente, por lo que se decidió eliminar el diluyente A ya que este podría ser el causante, debido a su poca solubilidad en agua; compensando el peso de la tableta con el diluyente 1 y 2 en proporciones del 50%.

La fórmula 2 presentó buenas propiedades reológicas, al comprimir no presento problemas , la dureza y la friabilidad fueron aceptables, y el tiempo de desintegración se redujo , pero no lo suficiente. Se realizó la prueba de disolución y se observó que el gránulo al ser muy grande, no se lograba romper por lo que la disolución no cumplía con la especificación.

Se propuso la formulación 3 en la cual se disminuyó el porcentaje del diluyente C en un 50% y se le adicionó al diluyente B, dado que el diluyente B al ser más soluble en el medio de disolución se favorecía la disgregación de la tableta. Sin embargo, al realizar las pruebas físicas se observó que la friabilidad era muy alta, y el tiempo de desintegración nuevamente no cumplía con la especificación.

Por lo anterior se propuso la formulación 4 en la cual se aumentó el porcentaje del diluyente C en un 70% y se disminuyó el diluyente B, además de disminuir el porcentaje del lubricante ya que no se habían presentado problemas durante el proceso de compresión. Al analizar esta formulación se obtuvieron buenos resultados, ya que el tiempo de desintegración se redujo considerablemente, la dureza y la friabilidad también fueron aceptables. Se realizó la prueba de disolución y esta cumplía con la especificación (Q=85% en 30 minutos).

Debido a que los resultados de la formulación 4, cumplían con las especificaciones establecidas; se decidió realizar 3 lotes de 100g, 200g y 300g, para observar si se mantenían los resultados de la formulación propuesta.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Al analizar los 3 lotes (Tabla 12) se observó que no existía variación en los resultados de los lotes fabricados, por lo que se procedió a fabricar 3 lotes piloto de acuerdo con la formulación 4 (Tabla 13), esto con la finalidad de montar el estudio de estabilidad acelerada, utilizando como material de empaque primario película de PVC cristal/aluminio (Blister pack) y caja de cartón como material de empaque secundario, procediendo de acuerdo a las condiciones que establece la norma NOM-073-SSA1-1993: Estabilidad de Medicamentos.

Los parámetros de control que fueron utilizados para la evaluación de la estabilidad fueron los siguientes: Aspecto, dureza, valoración y disolución.

Los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada demostraron primeramente que la formulación de tabletas de Nimesulide no cambia en el aspecto físico al someterlo a las condiciones antes mencionadas utilizando el material de empaque primario y secundario. Con relación a la dureza, esta se mantuvo dentro de límites establecidos.

La variación en resultados de valoración y disolución se encuentran dentro de las especificaciones establecidas y se consideran no significativos (C.V.< 2%), ya que se debe tomar en cuenta que el análisis por espectroscopia de absorción al ultravioleta tolera un 2% como máximo de variación, por lo que la variación encontrada puede deberse al método analítico.

CAPITULO VIII :

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos se concluye que:

1. El Nimesulide cumple con las especificaciones de calidad establecidas por lo que se puede utilizar para la fabricación de Nimesulide en forma farmacéutica de tabletas.
2. En cuanto al estudio de preformulación se seleccionaron los excipientes con los cuales no se presentó ningún tipo de incompatibilidad.
3. La etapa de formulación se cumplió satisfactoriamente, ya que se obtuvo una fórmula adecuada para la fabricación de Nimesulide en forma farmacéutica de Tabletetas.
4. Los resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada demostraron que las tabletas de Nimesulide se encuentran dentro de especificaciones durante el tiempo que establece la norma (NOM-073-SSA-1993). Por lo anterior se considera que la formulación es estable física químicamente.

CAPITULO IX

ANEXOS

ANEXO 1

DILUENTE A

Categoría Funcional: Diluyente en Cápsulas y Tabletas

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Se utiliza en procesos de compresión directa y granulación. Posee buenas propiedades de flujo, compactación y compresión.

Propiedades Típicas:

- pH = 7.4
- Angulo de Reposo= 28.3°
- Densidad= 2.35 g/cm³
- Densidad aparente= 0.87 g/cm³
- Densidad Compactada= 0.93 g/cm³
- Velocidad de Flujo= 27.3 g/s
- Solubilidad: Prácticamente soluble en etanol (96%) y agua; Soluble en ácidos diluidos.

DILUENTE B, DESINTEGRANTE C, DESLIZANTE B

Categoría Funcional: Diluyente en tabletas y cápsulas, agente desintegrante en tabletas, agente suspensor, adsorbente.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Es usado en procesos de compresión directa y granulación, principalmente como diluyente aunque también posee propiedades como lubricante y desintegrante.

Descripción: Polvo cristalino inodoro, insaboro e incoloro. Comercialmente se encuentra disponible en diferentes tamaños de partícula, presentando diferentes propiedades y aplicaciones.

Propiedades Típicas:

- Angulo de Reposo= 34.4°
- Densidad aparente= 0.32 g/cm³
- Densidad compactada = 0.45 g/cm³
- Velocidad de Flujo= 1.41 g/s
- Punto de Fusión: 260 -270 °C.
- Solubilidad: Ligeramente soluble en solución de NaOH al 5% (m/v). Prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos y algunos solventes orgánicos.

DILUENTE C

Categoría Funcional: Diluyente en Tabletas y cápsulas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Se utiliza como diluyente en tabletas y cápsulas. Comercialmente se encuentra disponible en diferentes grados, los cuales presentan diferentes tamaños de partícula y propiedades de flujo. El grado depende de la forma de dosificación. Se utiliza en procesos de compresión directa y granulación. Como diluyente se utiliza en concentraciones de 65-85%.

Cuando se le utiliza en proceso de granulación cumple también la función de aglutinante.

Descripción: Partículas cristalinas o polvo de color blanco, inodoro, incoloro.

Propiedades Típicas:

- Angulo de Reposo = 39°
- Densidad = 1.54 g/cm^3
- Densidad aparente = 0.62 g/cm^3
- Densidad Compactada = 0.91 g/cm^3
- Solubilidad: Prácticamente insoluble en cloroformo, etanol y éter, soluble en agua. (1 g en 4.63 ml)

DILUENTE D, AGLUTINANTE C, DESINTEGRANTE E

Categoría Funcional : Deslizante, diluyente en cápsulas y tabletas, desintegrante, y aglutinante en tabletas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas : Es un excipiente primario en formulaciones sólidas en donde se utiliza como aglutinante, diluyente y desintegrante. En procesos de granulación húmeda se utiliza en forma de pasta homogénea como aglutinante en concentración de 5 al 25%. Es uno de los desintegrantes más comúnmente utilizados en tabletas en concentraciones de 3- 15 %.

Descripción: Polvo fino blanco inodoro, se encuentra en forma de pequeñas esferas o gránulos, el tamaño y sabor dependen de la variedad.

Propiedades Típicas:

- pH = 5.5-6.5 en una dispersión acuosa al 2% m/v. a 25°C.
- Angulo de Reposo =
- Densidad = 1.478 g/cm³
- Densidad aparente = 0.462 g/ml³
- Densidad Compactada = 0.658 g/cm³
- Velocidad de Flujo = 10.8- 11.7 g/s. Es cohesivo y presenta propiedades de flujo pobres.
- Viscosidad (dinámica) : 13.0 mPa s (13.0 cP) en una dispersión acuosa al 2% m/v a 25°C.
- Solubilidad: Prácticamente insoluble en etanol frío (96%) y en agua fría. Se hincha del 5-10% instantáneamente en agua a 37°C.

DILUENTE E, AGLUTINANTE B, DESINTEGRANTE D, DESLIZANTE D

Categoría Funcional: Diluyente y desintegrante en cápsulas y tabletas y aglutinante en tabletas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Se utiliza en tabletas y cápsulas como desintegrante, diluyente y aglutinante. Es muy utilizado en procesos de granulación húmeda.

Descripción: Polvo que va tosco a fino blanco, no presenta olor, con sabor característico.

Propiedades Típicas:

- pH = 4.5-7.0 en una dispersión acuosa al 10% m/v.
- Angulo de Reposo = 40.7°
- Índice de Compresibilidad: 18-23%
- Solubilidad: Prácticamente insoluble en solventes orgánicos. Débilmente soluble en agua fría, dependiendo del grado de pregelatinización.
- Viscosidad (dinámica) : 8-10 mPa s (8-10 cP) para una dispersión acuosa al 2% m/v a 25°C.

DILUENTE F, LUBRICANTE D, DESLIZANTE C

Categoría Funcional : Diluyente y lubricante en cápsulas y tabletas, agente suspensor , deslizante.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas. Es usado en formulaciones sólidas orales como lubricante y diluyente.

Descripción : Polvo cristalino muy fino blanco o débilmente gris, inodoro, impalpable. Se adhiere fácilmente a la piel.

Propiedades Típicas:

- pH = 6-10 para una dispersión acuosa al 20% m/v.
- Solubilidad: Prácticamente insoluble en ácidos y, alcalis diluidos, solventes orgánicos y agua.

AGLUTINANTE A

Categoría Funcional: Agente suspensor, aglutinante en tabletas, agente para aumentar la viscosidad.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Es muy utilizado en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas.

En productos orales se utiliza como aglutinante en concentraciones de 2-5% p/p en procesos de granulación seca o húmeda.

También se utiliza como agente suspensor en preparaciones oftálmicas. Además de ser utilizado como emulsificante y agente estabilizante en geles y ungüentos.

Descripción: Polvo granular o fibroso color crema claro o blanco, inodoro e insaboro.

Propiedades Típicas:

- pH = 5.5-8.0 para una solución acuosa al 1% p/p
- Temperatura de autoignición: 360°C
- Densidad: 0.50-0.70 g/cm³
- Solubilidad: Soluble en agua fría, formando una solución coloidal viscosa, prácticamente insoluble en cloroformo, etanol (95%) y éteres, pero soluble en mezclas de etanol-diclorometano, y mezclas de metanol-diclorometano.

AGLUTINANTE D, AGLUTINANTE E

Categoría Funcional: Aglutinante para tabletas y cápsulas, agente suspensor.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Es utilizado en una gran variedad de formulaciones farmacéuticas sólidas. Se utiliza en solución como aglutinante en procesos de granulación húmeda. También se adiciona en seco, para granulación in situ por la adición de agua, alcohol o soluciones hidroalcohólicas. También se utiliza como agente de recubrimiento.

En soluciones y suspensiones orales se utiliza como agente suspensor, agente estabilizante y para incrementar la viscosidad.

Descripción: Polvo fino de color blanco a crema, inodoro higroscópico.

Propiedades Típicas:

- pH = 3-7.0 para una solución acuosa al 5% p/v.
- Densidad= 1.17-1.18 g/cm³
- Densidad aparente= 0.11-0.25 g/cm³
- Densidad Compactada= 0.53 g/cm³
- Higroscopicidad: Muy higroscópico absorbe cantidades significativas de agua en condiciones de Humedad Relativa baja.
- Solubilidad: Fácilmente soluble en ácidos, cloroformo, etanol, cetonas, metanol y agua, prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceite mineral.

DESINTEGRANTE A

Categoría Funcional: Desintegrante en cápsulas y tabletas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas. Se utiliza como desintegrante en tabletas y cápsulas. En tabletas se utiliza en procesos de compresión directa y granulación húmeda. Es más eficaz utilizándolo extra e intragranular (50%-50%). En concentración al 2% se utiliza en procesos de compresión directa, en concentración al 3% en procesos de granulación húmeda.

Descripción: Polvo amorfo blanco, incoloro, inodoro e insaboro.

Propiedades Típicas:

- Densidad aparente= 0.48 g/cm³
- Densidad Compactada= 0.67 g/ cm³
- Solubilidad: Insoluble en agua.

DESINTEGRANTE F, DESLIZANTE A

Categoría Funcional: Adsorbente, deslizante, agente suspensor, agente desintegrante.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Se utiliza en preparados farmacéuticos, como deslizante, agente suspensor, desintegrante, en cosméticos y alimentos.

Descripción: Polvo ligero amorfo color blanco-azulado, inodoro, insípido con tamaño de partícula de aproximadamente 15 nm.

Propiedades Típicas:

- pH = 3.5 - 4.4 en una dispersión acuosa al 4% p/v.
- Densidad aparente = 0.05 g/ cm³
- Densidad Compactada = 0.04 g/ cm³
- Índice de Carr = 35.52 %
- Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua, soluciones orgánicas y ácidos, soluble en soluciones alcalinas calientes. Se forma una dispersión coloidal con agua.

LUBRICANTE A

Categoría Funcional: Lubricante en cápsulas y tabletas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Se utiliza como desintegrante en procesos de tabletas y cápsulas en concentración de 0.25-5.0%. También se utiliza en la elaboración de alimentos y cosméticos.

Descripción: Polvo fino, blanco, impalpable, de muy baja densidad, presenta un color y olor característico. Fácilmente se adhiere a la piel.

Propiedades Típicas:

- Densidad aparente= 0.48 g/cm³
- Densidad Compactada= 0.67 g/ cm³
- Solubilidad: Insoluble en agua.

LUBRICANTE C

Categoría Funcional: Surfactante anionico, detergente, agente emulsificante penetrante a la piel Lubricante en cápsulas y tabletas, agente humectante.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Es un surfactante anionico empleado en formulaciones farmacéuticas no parenterales y cosméticas. Es detergente y agente humectante efectivo en condiciones alcalinas y ácidas. Se utiliza como desintegrante en procesos de tabletas y cápsulas.

Descripción: Cristales, hojuelas o polvo blancos o ligeramente amarillo que dan la sensación suave al jabón.

Propiedades Típicas:

- pH = 7.0-9.5 en solución acuosa al 1% p/v.
- Densidad = 1.07 g/cm³
- Punto de Fusión = 204 -207° C para sustancias puras.
- Solubilidad: Fácilmente soluble en agua solución opalescente, prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

LUBRICANTE E

Categoría Funcional: Lubricante para tabletas y cápsulas, base para ungüentos, base para supositorios.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: tiene una gran variedad de usos en formulaciones farmacéuticas incluyendo preparados parenterales, tópicos, oftálmicos, orales y rectales. Es muy estable con soluciones hidrofílicas. En formulaciones sólidas, debido a su peso molecular elevado y cuando es utilizado como aglutinante imparte plasticidad a los gránulos.

Descripción: Polímero del dióxido de etileno y agua, del grado 200-600 son líquidos mientras que aumenta del grado 1000 son sólidos a temperatura ambiente. Los líquidos son claros incoloros o ligeramente amarillos, viscosos, tienen olor característico. El 600 puede ser sólido a temperatura ambiente. Los sólidos arriba de 1000 son hojuelas o pastas, son dulces.

Propiedades Típicas:

- Densidad = 1.11 -1.14 g/ cm³ a 25°C para líquidos.

Densidad = 1.15 -1.21 g/ cm³ a 25°C para sólidos.

- Solubilidad: Todos los grados son solubles en agua y miscibles en todas las proporciones con polietilenglicol. Forman geles, con soluciones acuosas de alto peso molecular.

PROTOCOLO DE VALIDACION

I. OBJETIVO DE LA VALIDACION:

Validar el método analítico por espectrofotometría de Ultravioleta para la determinación de Nimesulide en tabletas para emplearlo como método rutinario de Control de Calidad.

II. FUNDAMENTO DE LA METODOLOGIA ANALITICA:

Esta metodología analítica se fundamenta en la capacidad que tiene la molécula de Nimesulide de proporcionar respuesta a la incidencia de la luz U.V. cuando se encuentra en solución. Se requiere comprobar la validez de esta respuesta la cual se espera que sea lineal, exacta, específica y precisa para el fin para que fue propuesta y/o diseñada.

III. REACTIVOS:

Hidróxido de sodio 0.01 N

Agua desmineralizada

Nimesulide Estándar de referencia

IV. EQUIPO Y MATERIAL:

Espectrofotómetro U.V. Visible.

Pipetas Volumétricas de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 ml

Matraces Volumétricos de 100 ml

Mortero con Pistilo

Papel Glassine

Espátula de Acero Inoxidable

V. PROCEDIMIENTO: (Método Optimizado)

A) PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA: Pesar 50 mg de Nimesulide sustancia de referencia y transferirlos a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y aforar con NaOH 0.01 N transferir una alícuota de 2 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar al volumen con el mismo disolvente y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 10 µg/ml.

B) PREPARACION DE LA MUESTRA: Pesar no menos de 20 tabletas y calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 50 mg de Nimesulide, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar aproximadamente 80 ml de NaOH 0.01 N, agitar mecánicamente durante 30 minutos, aforar con la misma solución y mezclar. Filtrar a través de papel filtro desechando los primeros 20 ml , transferir una alícuota de 2 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con el mismo disolvente y mezclar.

Procedimiento: Realizar un barrido espectrofotométrico de ambas soluciones en el intervalo de 340-450 nm, verificando que la longitud de onda de máxima absorbancia este alrededor de 392 nm, utilizar celdas de 1 cm y utilizar el blanco de ajuste.

C) PREPARACIÓN DEL PLACEBO:

Procedimiento :

1. Pesar e identificar cada una de las materias primas.
2. Tamizar por malla 20, diluyente 1, diluyente 2 y el desintegrante.
3. Mezclar durante 5 minutos, diluyente 1, diluyente 2, y el 50 % del desintegrante.
4. Preparar la solución aglutinante.
5. Adicionar la solución aglutinante a la mezcla del paso 5 poco a poco.
6. Si es necesario seguir humectando la mezcla con agua y homogenizar.
7. Granular por malla 10.
8. Secar el granulado a 45°C.
9. Tamizar el granulado por malla 18.
10. Tamizar por malla 30 el lubricante.
11. Mezclar durante 1 minuto el granulado con el 50% del desintegrante y el desintegrante.
12. Realizar la reología del granulado.

D) ENSAYOS DE VALIDACION:

1. LINEARIDAD DEL SISTEMA DE MEDICIÓN:

Construir una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 50, 75, 100, 125 y 150 %, partiendo de una solución patrón, de la siguiente forma:

Pesar 25 mg de Nimesulide SRef y transferir a un matraz volumétrico de 200 ml, disolver y aforar con solución de NaOH 0.01 N. Tomar el volumen de alícuota de acuerdo con la siguiente tabla y llevar a 50 ml con el mismo disolvente:

NIVEL %	VOL. ALICUOTA ml	CONCENTRACION mg/ml	No. REPLICAS
50	2	5.0	3
75	3	7.5	3
100	4	10.0	6
125	5	12.5	3
150	6	15.0	3

Hacer un barrido espectrofotométrico de 340-450 nm y leer todas las muestras en el máximo de absorbancia (aproximadamente a 392 nm), Utilizando NaOH 0.01N como blanco de ajuste. Registrar los resultados y calcular los valores de m, b, m_r , b_r , r y r^2 .

2. PRECISION DEL SISTEMA:

Tomar los resultados obtenidos con el nivel al 100 % y calcular los valores de x , y el C.V.

3. LINEARIDAD DEL METODO:

Construir una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 0, 60, 80, 90, 100, 110, y 120 %, mediante el método de adición de Sustancia de Referencia a placebo, de la siguiente manera:

Pesar 125 mg de placebo y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, para cada vez, adicionar la cantidad especificada de Nimesulide de acuerdo a la tabla siguiente, proceder como indica el método de análisis.

NIVEL %	mg ADICIONADOS	CONCENTRACION mcg/ml
0	---	----
60	30	6.00
80	40	8.00
90	45	9.00
100	50	10.00
110	55	11.00
120	60	12.00

Realizar cada pesada y análisis por sextuplicado y, de ser posible, al azar. Calcular los mg recuperados, m , b , r , y r^2 .

4. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%

Emplear los resultados del nivel al 100% obtenidos en la linealidad del método y determinar el coeficiente de variación. Para todo el intervalo de concentraciones, excluyendo el 0%, calcular el % recuperado y determinar el C.V. r .

5. ESPECIFICIDAD DEL METODO:

Determinar el % de respuesta del placebo contra la sustancia de referencia al 100 %. Esto se puede realizar de la linealidad del método, tomando en consideración el nivel al 0 %.

6. REPRODUCIBILIDAD DEL METODO:

Realizar el análisis como se indica en la parte B) de este protocolo, con 2 analistas, en dos días diferentes, por triplicado. Calcular los % recuperados. Calcular el C.V. y realizar el análisis de varianza.

REPORTE DE LINEARIDAD DEL SISTEMA

SUSTANCIA DE REFERENCIA : Nimesulide	NIVELES DE CONCENTRACIÓN: 6
NO. DE LOTE DE LA SUST. REF.: 96/7	UNIDAD DE RESPUESTA: ABSORBANCIA
FECHA DE INICIO: 12-FEBRERO-98	FECHA DE TERMINACIÓN: 13-FEBRERO-98

NIVEL %	CONCENTRACION mcg/ml	REPLICA No.	RESPUESTA ABS	PROMEDIO x	DESV. STD. d	C.V. %
50	5.0	1	0.234	0.2346	0.0006	0.2460
		2	0.235			
		3	0.235			
75	7.5	1	0.349	0.3510	0.0020	0.5699
		2	0.351			
		3	0.353			
100	10.0	1	0.467	0.4666	0.0015	0.3226
		2	0.468			
		3	0.464			
		4	0.466			
		5	0.468			
		6	0.467			
125	12.5	1	0.581	0.5813	0.0006	0.099
		2	0.582			
		3	0.581			
150	15.0	1	0.696	0.6960	0.0010	0.1436
		2	0.697			
		3	0.695			

$m = 0.0046$

$b = 0.0048$

$r = 0.9999$

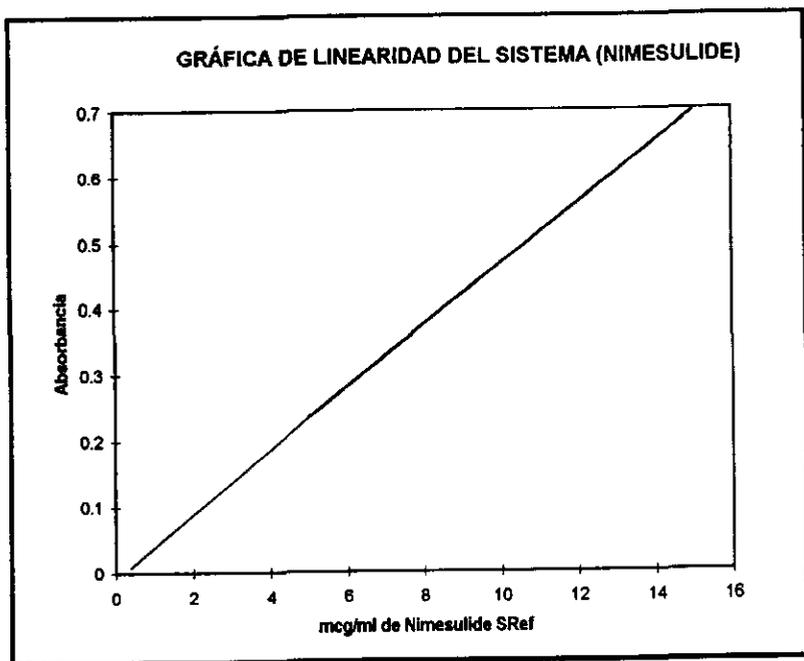
$m_r = 0.9895$

$b_r = 0.03104$

$r^2 = 0.9999$

Cumple con los criterios de aceptación: Si No

Conclusión: EL SISTEMA DE MEDICION ES LINEAL



REPORTE DE PRECISION DEL SISTEMA

SUSTANCIA DE REFERENCIA : Nimesulide	NIVELES DE CONCENTRACIÓN: 6
NO. DE LOTE DE LA SUST. REF.: 96/7	UNIDAD DE RESPUESTA: ABSORBANCIA
FECHA DE INICIO: 12-FEBRERO-98	FECHA DE TERMINACIÓN: 13-FEBRERO-98

REPLICA No.	RESPUESTA ABSORBANCIA
1	0.467
2	0.468
3	0.464
4	0.466
5	0.468
6	0.467

$$X = 0.4666$$

$$d = 0.0015$$

$$C.V. = 0.3226 \%$$

Cumple con los criterios de aceptación: Si No

Conclusión: EL SISTEMA DE MEDICION ES PRECISO

REPORTE DE LINEARIDAD DEL METODO

SUSTANCIA DE REFERENCIA : Nimesulide NO. DE LOTE DE LA SUST. REF.: 96/7 FECHA DE INICIO: 18-FEBRERO-98				NIVELES DE CONCENTRACIÓN: 6 UNIDAD DE RESPUESTA: ABSORBANCIA FECHA DE TERMINACIÓN: 24-FEBRERO-98				
NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	X	Y	d	% C.V.
60	1	29.8	30.6	102.8	29.8	30.5	0.4775	1.565
	2	29.3	29.9	102.3				
	3	30.0	30.9	103.3				
	4	29.7	30.9	104.3				
	5	30.0	30.8	102.9				
	6	29.9	29.9	103.4				
80	1	40.3	40.9	101.5	40.1	40.5	0.3816	0.9427
	2	40.1	40.9	101.9				
	3	40.2	40.3	100.3				
	4	39.9	40.4	101.3				
	5	39.5	39.9	100.9				
	6	40.3	40.5	100.5				
90	1	44.9	45.6	101.5	44.7	45.7	0.6615	1.4471
	2	44.2	45.9	103.8				
	3	44.8	45.9	100.9				
	4	45.0	46.8	103.9				
	5	45.0	44.9	99.5				
	6	44.7	45.2	101.1				
100	1	50.0	50.9	101.9	50.3	51.1	0.8983	1.7562
	2	50.3	51.5	102.4				
	3	50.6	51.6	101.9				
	4	50.1	49.5	99.8				
	5	50.4	52.1	103.3				
	6	50.7	51.3	101.1				
110	1	55.2	56.3	101.9	54.9	55.6	0.7257	1.3060
	2	55.3	55.9	101.1				
	3	54.8	54.9	100.2				
	4	54.7	55.6	101.6				
	5	54.9	56.2	102.4				
	6	54.6	54.5	99.9				
120	1	60.1	61.9	103.1	60.1	61.3	0.9667	1.5779
	2	60.0	62.3	103.8				
	3	60.5	61.3	101.3				
	4	60.1	61.9	103.1				
	5	60.5	60.3	99.7				
	6	59.7	59.9	100.3				

$m = 1.0145$

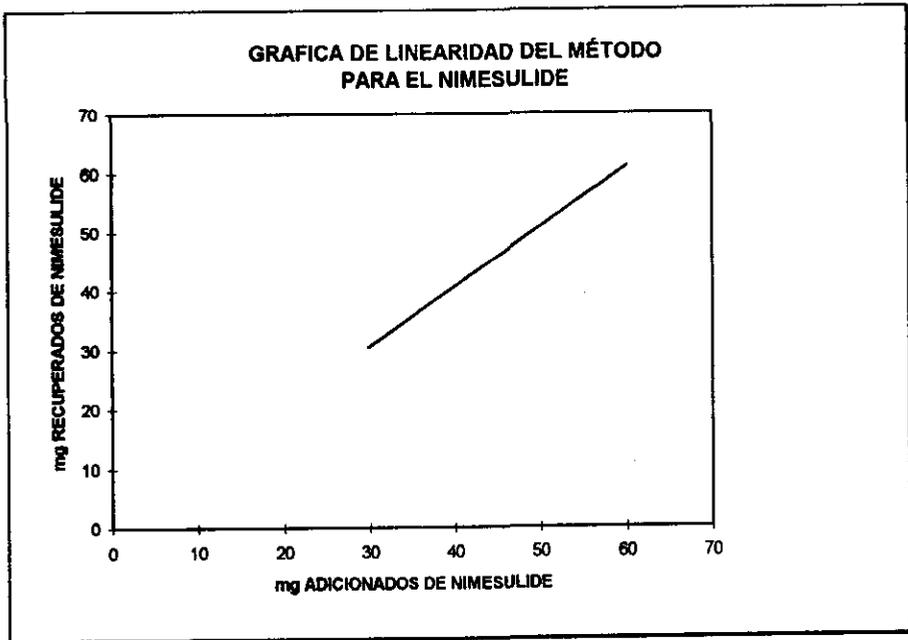
$b = 0.1132$

$r = 0.9998$

$r^2 = 0.9996$

Cumple con los criterios de aceptación: Si No

Conclusión: EL METODO ES LINEAL



REPORTE DE ESPECIFICIDAD DEL METODO

SUSTANCIA DE REFERENCIA : Nimesulide	NIVELES DE CONCENTRACIÓN: 1
NO. DE LOTE DE LA SUST. REF.: 96/7	UNIDAD DE RESPUESTA: ABSORBANCIA
FECHA DE INICIO: 12-FEBRERO-98	FECHA DE TERMINACIÓN: 13-FEBRERO-98

Para un método rutinario de control de calidad, tomar los resultados de la respuesta al 0% de 6 réplicas involucrando solo el 100 % de placebo y evaluar su interferencia.

Para un método indicativo de Estabilidad, evaluar la interferencia de los productos de degradación sobre la respuesta normal del principio activo.

REPLICA No.	RESPUESTA ABSORBANCIA
1	0.002
2	0.001
3	0.004
4	0.006
5	0.002
6	0.003

$$\bar{X} = 0.001$$

$$d = 0.0035$$

Cumple con los criterios de aceptación: Si No

Conclusión: EL SISTEMA DE MEDICION ES PRECISO

REPORTE DE LA PRECISION (REPRODUCIBILIDAD) DEL METODO

SUSTANCIA DE REFERENCIA : Nimesulide	NIVELES DE CONCENTRACIÓN: 1
NO. DE LOTE DE LA SUST. REF.: 96/7	UNIDAD DE RESPUESTA: ABSORBANCIA
FECHA DE INICIO: 12-FEBRERO-98	FECHA DE TERMINACIÓN: 13-FEBRERO-98

RESULTADOS DADOS EN % RECUPERADO

		ANALISTA	
D		1	2
1	1	100.81	99.06
		101.53	101.40
		101.53	99.19
A	2	102.03	100.74
		101.79	99.43
		101.96	100.02

TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CALCULADA}	F _{TABLAS}
ANALISTA	1	18.0174	18.0174	-3.8577	8.16
DIA/ANALISTA	2	-9.3411	-4.6705	-2.5520	4.54
ERROR	8	14.6413	1.8301	—	—
TOTAL	11	23.3174	—	—	—

Cumple con los criterios de aceptación: Si No

Conclusión: EL ANALISTA NO PRESENTA EFECTO SOBRE LA VALORACION. NO EXISTE EFECTO DE LOS DIAS PARA UN ANALISTA EN LA VALORACION

CAPITULO X :

REFERENCIAS

BIBLIOGRAFICAS

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Smith C, Reynard A. *Farmacología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1993:393-403.
2. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9a.ed. Distrito Federal: Mc Graw Hill Interamericana, 1996: Vol I:661-703.
3. Goth A, Wesley G, Clark D. *Farmacología clínica*. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana, 1990:490-492.
4. Rang H, Dale M. *Farmacología*. 2a. ed. Madrid: Alhambra, 1992: 301-314.
5. Katzung B. *Farmacología básica y clínica*. 4a. ed. Distrito Federal: El Manual Moderno, 1991.
6. Remington. *Farmacía*. 17a. ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana, 1990: Vol II: 2178-2211.
7. Cartensen J. *Preformulation in modern pharmaceuticals by Banker S and Rhodes*. New York: Editorial: Marcel Dekker, 1990.
8. Wells J. *Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Sustances*. Philadelphia: John Wiley & Sons, 1988: 103-191, 215-219.

9. Kumar V. Sander N. *Critical Factors in Developing Pharmaceutical Formulations. An Overview. Part II. Pharmaceutical Technology*. 1992:171-176.
10. Fiese F. Hagen A. *Preformulation in the theory and practice of industrial*. 2a. ed. Philadelphia: Lieberman and Lachman, 1986:171-185.
11. Villafuerte L. *Productos Farmacéuticos Sólidos. Operaciones Unitarias Farmacéuticas*. Distrito Federal: Publicado por: Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional de México, 1998: Vol 1:96-112
12. Wolfgang G. *Stability Testing of Drugs Products*. Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1987:57-61.
13. Monkhouse D. *Excipient Compatibility Possibilities and Limitations in Stability Prediction in: Stability Testing in the EC, Japan and the USA*. Germany:Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1993: 17-74.
14. Roman F. *Inovacion y Desarrollo Farmacéutico*. Distrito Federal: Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C., 1990:272-289.
15. Lachman R. *The theory and Practices of Industrial Pharmacy*. 3a. ed. Philadelphia: Edited by Lieberman, L.H. Kananing J. Lea & Fabiger, 1986: 234-253.

16. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. *Estabilidad de Medicamentos*. Diario Oficial, 8 de marzo de 1993.
17. *The Index Merck*. 12a. ed. Whitehouse N.J: Published by Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc., 1996:6643.
18. Manzano R. *Desarrollo de una suspensión oral antiinflamatoria de Nimesulide*. Tesis de Licenciatura: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM, 1997:37-39, 65-65.
19. Davis R. Brogden R. *Nimesulide . An Update of this Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy*. Drugs. 1994,48(3), 431-451.
20. Bevilacqua M., Vago T. *Nimesulide decreases superoxide production by inhibiting phosphodiesterase type IV*. European Journal of Pharmacology. Molecular Pharmacology Section 268. 1994, 415-423.
21. Fusetti G., Magni E. and Arnandola M. *Tolerability of Nimesulide*. Epidemiological Data. Drugs 46 (Suppl. 1). 1993: 277-280.
22. Canale D. Scaricabarozzi I. *Use a novel nonsteroidal anti-inflammatory drug nimesulide in the treatment of bacterial prostatovesiculitis*. Andrologia. 1993, 25(3), 163-166.
23. Velo G. *The anti-inflammatory, analgesic and antipyresic activity of nimesulide in experimental methods*. Drugs invests 3/suppl. 1991:2, 10, 13.

24. Swingle N., Moores G. *4-nitro-2 phenoximethanesulfonanilida (r-805): A chemical novel anti-inflammatory agent. Arch. Int. pharmacology.* 1976: 132-139,221.
25. Gandini R. Montalvo C. *First dose and steady state pharmacokinetics of nimesulide and its 4-hydroxy metabolite in healthy volunteers. FÁRMACO.* 46 (9) 1991:1071-1079.
26. Martii O. Vuento M. *Distribution of nimesulide in female genital tissues. Biopharmaceutics & Drug Disposition,* Vol. 12, 1991: 113-117.
27. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.* 6a. ed. Distrito Federal: Secretaria de Salud. 1994 113-117, 121-127, 209.
28. *The United States Pharmacopeia XXIII and National Formulary XVIII.* Mack Publishing Co. 1995.
29. Hisamitsu Pharmaceutical Co., Japan; Sawai Seiyaku K.K. 1997: 526082 *Solid preparations of antiinflammatory nimesulide or its analogs with improved absorption in digestive tract.* Jpn. Kokai Tokyo Koho, 8 pp.