

12



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

“ ZARAGOZA ”

**“ DESARROLLO DE UNA FORMULACION
PARA TABLETAS DE COMPLEJO B ”**

T E S I S

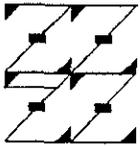
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

ALFREDO VICTORINO CRUZ OLIVOS

**UNAM
FES
ZARAGOZA**



**LO HUMANO EJE
DE NUESTRA REFLEXION**

**DIRECTOR: Q.F.B. MARIA ESTHER
HERNANDEZ JIMENEZ**

ASESOR: M. EN C. LETICIA CRUZ ANTONIO

297265

MEXICO, D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

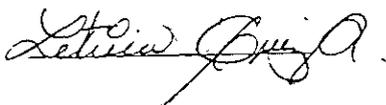
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Q F B DOMITILA BURGOS JARA
VOCAL: Q.F.B. MARÍA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
SECRETARIO: M en C. LETICIA CRUZ ANTONIO
SUPLENTE: Q F B MARÍA MARTHA UGALDE HERNÁNDEZ
SUPLENTE: Q F B ESPERANZA JIMÉNEZ CASTAÑEDA

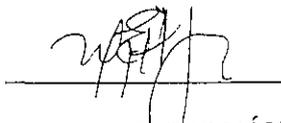
LUGAR DE REALIZACIÓN DE LA TESIS: CORPORACIÓN FARMACÉUTICA, GRUPO INDUSTRIAL FARMEX, S.A. DE C.V.

ASESOR DE TESIS



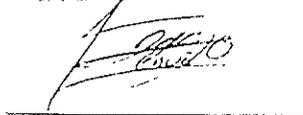
M. en C. LETICIA CRUZ ANTONIO

DIRECTOR DE TESIS



Q.F.B. MARÍA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

SUSTENTANTE



ALFREDO V. CRUZ OLIVOS



LIBERTAD NACIONAL
 AVÓNOMA DE
 MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE
 QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO ASIGNACIÓN 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):

CRUZ OLIVOS ALFREDO VICTORINO

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Le agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN PARA TABLETAS DE COMPLEJO B.**

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

PRESIDENTE Q F B DOMITILA BURGOS JARA

VOCAL Q F B MARÍA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

SECRETARIO M en C LETICIA CRUZ ANTONIO

SUPLENTE Q F B MARÍA MARTHA UGALDE HERNÁNDEZ

SUPLENTE Q F B ESPERANZA JIMÉNEZ CASTAÑEDA

ATENTAMENTE,
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
 México, D F a, 4 de Octubre del 2000

Q F B ROBERTO CRUZ GONZALEZ MELÉNDEZ.
 JEFE DE LA CARRERA

AGRADECIMIENTOS

A **DIOS**: que desde siempre me ha iluminado y me ha dado vida para permitirme concluir una de mis metas más preciadas

A **GRUPO INDUSTRIAL FARMEX**: por la oportunidad que me brindo para la realización del presente trabajo experimental en sus instalaciones

A **M^{ra}. ESTHER HERNANDEZ J.**: por toda la ayuda y paciencia que me brindo durante y despues de la realizacion del presente trabajo

A **LA PROFESORA LETICIA CRUZ A.**: por su tiempo dedicado para la revision del presente trabajo asi como por sus valiosos comentarios sobre el mismo

A **MIS PADRES (Tomasa Olivos L., Marcelino Cruz B)**: por todo su amor, cariño y apovo que me han brindado en el transcurso de mi vida y por motivarme a seguir adelante, su avuda y confianza han sido indispensables en mi formacion

A **MIS HERMANOS Y HERMANAS**, por todos los momentos bellos que hemos pasado y compartido juntos, en especial por ese cariño que nos mantiene unidos

A **MI HERMANO J. Antonio Cruz O.**: porque ha sido para mi un ejemplo a seguir y por el cual he logrado alcanzar una de mis metas mas preciadas

A **MI HERMANO Eugenio Cruz O.**: por los consejos y apovo que me ha brindado a lo largo de mi vida en todo momento los cuales han sido indispensables para alcanzar una de mis metas mas importantes en mi formacion profesional

A MI ESPOSA Gloria Atarcón G.: gracias mi amor, por toda la confianza, paciencia y apoyo que me has brindado a lo largo de mi formación profesional, así mismo, por tus palabras de motivación y aliento que siempre me dabas en los momentos más difíciles los cuales me fortalecieron en todos los sentidos para salir adelante, tu ayuda y comprensión han sido indispensables para alcanzar una de mis metas más preciadas que me he trazado en la vida

En especial por nuestro **hijo (a)** que pido a dios nos permita este con nosotros muy pronto y al cual dedico muy especialmente y con mucho cariño el presente trabajo

A MIS ABUELITOS: porque a lo largo de la vida con mucho cariño y carácter nos enseñaron a confiar en sí mismo y a trazarnos metas y luchar por conseguirlas. En especial a mi abuelito *Tomás Olivos Y.* que desde muy pequeños nos enseñó muchas cosas muy valiosas y que desde el cielo el aun nos sigue guiando e iluminando nuestro camino y esta muy orgulloso de nosotros

A TODOS MIS SOBRINOS Y SOBRINAS (Alejandro, Oscar, Michael, Carlos, Brayan, Brandon, Francisco, Daniel, Diego, Gabriela, Laura, Paola, M^a Elena, Nayeli): Espero que esto sirva de ejemplo para su superación personal y profesional

A TODOS MIS COMPAÑEROS DE CLASE Y TRABAJO: quienes han compartido conmigo momentos de triunfos, de fracasos, de oportunidades y decepciones y que gracias a su existencia han fortalecido mi interior y exterior haciendo de mí un ser humano consciente de la importancia de la labor en equipo

A TODOS MIS PROFESORES Y PROFESOR AS: por todos sus conocimientos que me brindaron a lo largo de mi formación académica

A LAS FES ZARAGOZA: con cariño y respeto y porque me siento muy orgulloso de ser parte de ella

A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE DE MANERA DIRECTA Ó INDIRECTA CONTRIBUYERON EN MI FORMACIÓN PROFESIONAL.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
I. INTRODUCCIÓN.....	I
II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	1
2.1 Desarrollo farmacéutico(Calidad de diseño).....	1
2.2 Preformulación.....	4
2.3 Formulación.....	5
2.4 Generalidades sobre tabletas.....	6
2.4.1 Definición.....	6
2.4.2 Componentes de las tabletas.....	6
2.4.3 Métodos de fabricación.....	11
2.5 Caracterización de polvos.....	13
2.5.1 Parámetros reológicos.....	14
2.6 Optimización de la formulación.....	16
2.7 Escalamiento y caracterización del proceso.....	17
2.8 Generalidades sobre las vitaminas.....	18
2.8.1 Definición.....	18
2.8.2 Clasificación.....	19
2.8.3 Importancia.....	19
2.9 Generalidades sobre las vitaminas del Complejo B.....	21
2.9.1 Propiedades físicas y químicas.....	21
2.9.2 Indicaciones terapéuticas.....	27
2.9.3 Farmacodinamia.....	28
2.9.4 Farmacocinética.....	29
2.9.5 Contraindicaciones y precauciones.....	30
2.9.6 Reacciones secundarias y adversas.....	31

2.9.7 Interacciones medicamentosas.....	31
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	32
IV. OBJETIVOS.....	34
V. HIPÓTESIS.....	35
VI. PARTE EXPERIMENTAL.....	36
6.1 Materiales.....	36
6.2 Metodología.....	41
6.2.1 Preformulación.....	42
6.2.2 Formulación.....	55
6.2.3 Ciclado térmico.....	61
6.2.4 Estabilidad acelerada.....	62
VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	65
7.1 Preformulación.....	65
7.2 Formulación.....	77
7.3 Ciclado térmico.....	84
7.4 Estabilidad acelerada.....	85
VIII. CONCLUSIONES.....	91
IX. SUGERENCIAS.....	93
X. ANEXO.....	94
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	96

I. INTRODUCCIÓN.

Debido a la gran cantidad de medicamentos que han aparecido en el mercado desde ya hace algunos años, así como a los considerables avances científicos en las ciencias farmacéuticas, hacen que la actividad del diseño farmacéutico de una forma farmacéutica se vuelva cada día más compleja y de mayor responsabilidad, porque además de buscar nuevos avances científicos, se deben desarrollar sistemas y procedimientos que garanticen de una manera más adecuada la seguridad en el uso de los medicamentos.

Debido a esta situación, es evidente que hoy en día la necesidad de elaborar medicamentos que cuenten con una mejor calidad de diseño establecida para un producto farmacéutico, es una meta que los laboratorios farmacéuticos nacionales se han trazado.

Las vitaminas son sustancias orgánicas que junto con los carbohidratos, proteínas, grasas y sales inorgánicas, son necesarias en la dieta para el normal mantenimiento de la salud y el crecimiento del organismo.

Las vitaminas son requeridas por el organismo para la regulación de los procesos metabólicos ya que actúan como coenzimas en el metabolismo de carbohidratos, proteínas o aminoácidos, lípidos, síntesis de DNA y otras moléculas, maduración de células rojas, función de células nerviosas o reacciones de Oxido-Reducción. Si se ingiere en cantidades suficientes, constituyen probablemente el mejor sistema de defensa contra las enfermedades más comunes como son resfriados, dolores de cabeza, cansancio, insomnio, problemas gastrointestinales y otras enfermedades que tardan años en desarrollarse como es la anemia, tuberculosis, problemas cardiovasculares, entre otras.

Por tales razones planteadas anteriormente y por acrecentar la participación de la empresa en el mercado y en el Sector Salud, en el presente proyecto se desarrolló una formulación para tabletas de Complejo B con base en la calidad de diseño establecida para productos farmacéuticos.

El presente proyecto se estructuró en 3 etapas experimentales: preformulación, formulación y estabilidad acelerada.

La primera etapa (preformulación) consistió en pruebas de caracterización, estabilidad y compatibilidad de las 3 vitaminas con excipientes.

Para la etapa de formulación se propusieron 6 formulaciones por compresión directa pero debido a los resultados no satisfactorios de las pruebas reológicas realizadas a las mezclas de estas formulaciones, se propusieron 5 formulaciones más pero por vía húmeda (Granulación) variando en las formulaciones la forma de incorporación de la vitamina B₁₂ para obtener tabletas de color homogéneo.

En la optimización de la formulación se incorporó un superdesintegrante extragranular para mejorar el tiempo de desintegración de las tabletas de Complejo B.

En el estudio de estabilidad acelerada realizadas a las tabletas de Complejo B en su material de empaque primario (CELOPOLIAL), se observó que las características físicoquímicas y organolépticas del producto no se alteraron durante el tiempo y las condiciones de estudio establecidas.

Finalmente se demostró que el producto desarrollado cuenta con las características de calidad de diseño establecidas para un producto farmacéutico y se considera altamente competitivo con las ya existentes en el mercado.

II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.

2.1 DESARROLLO FARMACÉUTICO (Calidad de Diseño).

Hoy en día se reconoce que a pesar de que pudieran conseguirse todas las características de calidad durante el desarrollo de un producto farmacéutico, es necesario también conocer y controlar todos y cada uno de los factores que las afectan de manera particular. de esta forma se puede decir que la **calidad de un medicamento** es la suma de todos los factores que contribuyen, directa e indirectamente, a su eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad

La **calidad de diseño** investiga la calidad para determinar las características del producto que deben ser desarrolladas y aseguradas, con el fin de satisfacer los requerimientos del consumidor mientras que la **calidad de desarrollo** se mide de acuerdo con el grado de conocimiento de las características de calidad del producto y los factores que la afectan, así como el nivel en que la metodología es adecuada para controlar los atributos diseñados

La calidad de cualquier producto está relacionada e influenciada fuertemente por su diseño. Con un producto bien diseñado y desarrollado se reducen los problemas de calidad en forma considerable, pues a partir de ello es cuestión de fabricarlo bajo Buenas Prácticas de Fabricación y controlarlo siempre conforme a las características y especificaciones establecidas, por medio de lo que se denomina **calidad de concordancia**. Con todos estos elementos se construye la calidad de los medicamentos

En la misma definición de calidad de diseño está implícita la necesidad de obtener una buena descripción de las características del producto deseado antes de comenzar si quiera cualquier trabajo de desarrollo. De esta forma, las **características de calidad funcionales** de los medicamentos son aquellas que el paciente percibe. Cuando estas propiedades pueden medirse experimentalmente en el laboratorio, entonces se habla de **características no funcionales**, de esta manera realizar una medición tendrá solo sentido si nos dice algo acerca de los atributos que aprecia el usuario

Un medicamento óptimo requiere realizar un trabajo de desarrollo farmacéutico que consiga básicamente los atributos de calidad funcionales, tal y como se describe en el cuadro siguiente

Características de calidad funcional	Requisito de desarrollo
Eficacia terapéutica y seguridad	Desarrollo de un sistema de administración y liberación homogéneo, confiable, predecible, y conveniente, específico para cada fármaco y su objetivo terapéutico
Estabilidad	Desarrollo de un sistema físico-químico-biológico, con una vida útil que dure el máximo tiempo posible
Aceptación (Elegancia y conveniencia)	Desarrollo de un sistema de administración conveniente, sencillo y acorde con el padecimiento, edad y gusto del paciente
Calidad	Desarrollo de un sistema que permita asegurar las características mencionadas en todas y cada una de las presentaciones individuales del producto
Economía	Desarrollo de un producto a base de materiales económicos y una tecnología simple, eficiente, reproducible, que de rendimientos máximos y emplee la capacidad existente

Cuadro 1. Requisitos de desarrollo para obtener un medicamento con características de calidad adecuadas. (11)

En la siguiente figura, se muestra la relación que existe entre los atributos de calidad funcionales y no-funcionales en comprimidos orales

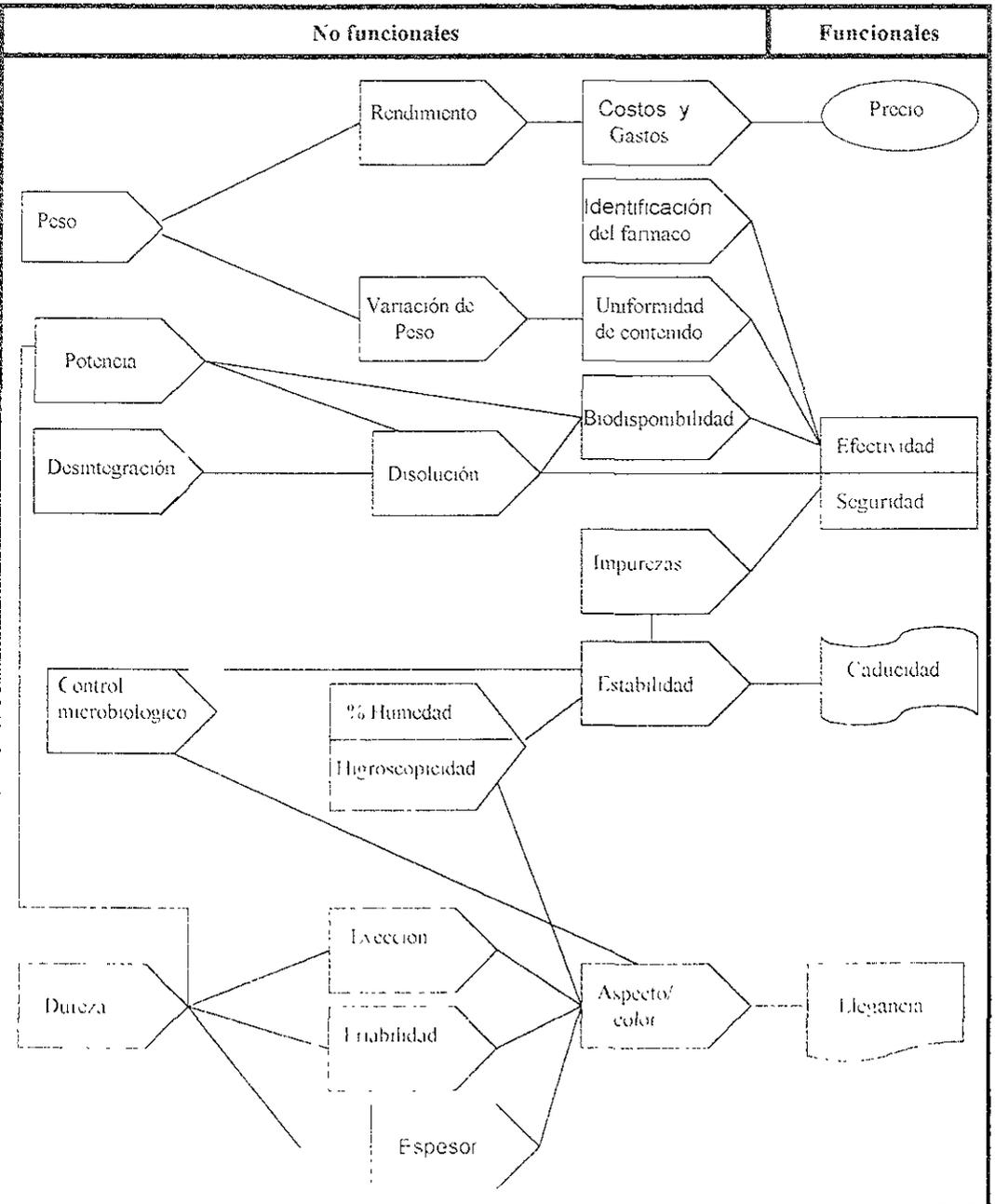


Figura 1. Atributos de calidad funcionales y no-funcionales en comprimidos orales

2.2 PREFORMULACIÓN.

Los estudios de preformulación son el primer paso para el desarrollo de una forma farmacéutica y se puede definir como el proceso de caracterización de un principio activo así como de sus posibles excipientes mediante la determinación de sus propiedades fisicoquímicas consideradas importantes en la formulación de una forma farmacéutica estable y efectiva (23).

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importante para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas así como también farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento pues cuando se realiza en forma adecuada, colabora para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada. Por lo que la preformulación es una etapa lógica para el desarrollo de un producto (1).

El logro de una formulación exitosa, efectiva y estable depende en gran medida de la selección cuidadosa de los excipientes usados para favorecer la liberación, la biodisponibilidad del fármaco, protegerlo de la degradación y lograr que la forma farmacéutica tenga una estabilidad tal que le permita ser manejada en diferentes condiciones ambientales y que proporcione al paciente el efecto farmacológico esperado (1).

Algunas consecuencias de un mal trabajo de preformulación incluye mala estabilidad del componente activo, mayores costos y prolongación del tiempo de desarrollo (1).

Los principales objetivos de los estudios de preformulación son (24):

- 1) Establecer los parámetros fisicoquímicos de los fármacos
- 2) Establecer el perfil cinético de estabilidad
- 3) Establecer las características físicas
- 4) Establecer la compatibilidad con los excipientes más comunes

2.3 FORMULACIÓN.

Se debe recordar que los excipientes que forman parte de una forma farmacéutica sólida deben ser inertes con el fin de evitar efectos indeseables en la estabilidad y biodisponibilidad de esta, por lo que se debe poner especial atención en la selección e inclusión de cada aditivo

Con los resultados obtenidos en los estudios de preformulación se permitirá seleccionar los excipientes más apropiados para tener una forma farmacéutica estable (2). Por todo lo anteriormente mencionado, se puede definir a la formulación como los estudios que involucran el diseño de una forma farmacéutica definida, basada esta etapa en las pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente y la adaptación de un proceso de producción, además de pruebas con el envase primario (6)

También podemos definir a la formulación como un proceso en el cual se realizan pruebas variando los porcentajes de las proporciones de excipientes para ver el efecto que tienen en la formulación, hasta llegar a las concentraciones apropiadas para que la forma farmacéutica cumpla con los requerimientos establecidos para comprimidos (3)

A continuación se mencionan una serie de criterios a considerar para la selección de excipientes en el desarrollo de una formulación (3)

- ❖ No deben ser tóxicos
- ❖ Deben ser comercialmente disponibles
- ❖ El costo debe ser aceptablemente bajo
- ❖ No debe ser contraindicados para la mayoría de la población
- ❖ Deben ser fisiológicamente inertes
- ❖ Deben ser física y químicamente estables en combinaciones con el principio activo
- ❖ No deben alterar la biodisponibilidad del principio activo en el producto
- ❖ Proveedores dispobles

2.4 GENERALIDADES SOBRE TABLETAS.

2.4.1 Definición.

Las **tabletas** son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única, elaboradas por compactación de una fórmula, la cual contiene el fármaco con o sin excipientes seleccionados que ayudan en el proceso y propiedades finales del producto (2,3)

Ventajas. La posología es inequívoca, enmascaran sabores y/u olores, atenúan o anulan el color, fácil de administrar, fácil de transformar a otra forma farmacéutica, resistencia a contaminación microbiana, mayor estabilidad, etc (7,8)

Desventajas: Los lactantes y pacientes en estado de coma no los pueden ingerir, son de manufactura compleja, se requiere de muchas manos y equipos, por consiguiente se encuentran sujetos a la incidencia del error humano (7)

2.4.2 Componentes de las tabletas.

Además del componente activo las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes. Estos últimos se conocen como aditivos o excipientes y se les puede clasificar de acuerdo con la función que cumplen en la tableta terminada

El primer grupo contiene los materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación. Estos son

- A. Diluyentes
- B. Cohesivos o aglutinantes
- C. Deslizantes, lubricantes y antiadherentes

El segundo grupo de sustancias añadidas contribuyen a impartir características físicas deseables a las tabletas terminadas y comprenden a

D Desintegrantes

E Colorantes, y en caso de las tabletas masticables, son sabores y agentes edulcorantes (8)

A. Diluyentes.

Muchas veces la dosis única del constituyente activo es pequeña por lo cual se agregan estas sustancias para dar volumen a la tableta para que tengan un tamaño adecuado. Se agregan cuando la cantidad del ingrediente activo es pequeña o se dificulta la compresión (7,8)

Algunos ejemplos de los diluyentes o diluentes comúnmente empleados se muestran en la siguiente tabla

Diluyente	Compactabilidad	Flujo	Solubilidad	Higroscopicidad	Lubricación	Estabilidad
Dextrosa	3	2	4	1	2	3
Lactosa spraydried	3	5	4	1	2	4
Lactosa de flujo rápido	4	4	4	1	2	4
Lactosa anhidra	2	3	4	5	2	4
Sacarosa	4	3	5	4	1	4
Almidón	2	1	0	3	3	3
Almidón pregelatinizado	3	2	2	3	2	4
Fosfato dicalcico	3	4	1	1	2	5
Celulosa microcristalina	5	2	0	2	4	5

Tabla 1. Propiedades comparativas de algunos diluyentes. 5) Excelente, 4) Muy bueno, 3) Bueno, 2) Regular, 1) Pobre, 0) Malo (9).

B. Aglutinantes.

Los aglutinantes dan adhesividad al polvo durante la granulación preliminar y la compresión. Imparten a la formulación de la tableta una cohesividad que asegura que dicha tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejoran las cualidades de fluidez mediante la formación de gránulos de la dureza y tamaño que se desean (7,8)

A continuación en la tabla II se presenta una lista de cohesivos o aglutinantes comúnmente empleados así como su intervalo de uso

Aglutinantes	Intervalo usual
Gelatina en solución acuosa al 10 - 20%	1 - 3 %
Gomas naturales (acacia, tragacanto, pectina en solución acuosa)	1 - 5 %
Metilcelulosa, Carboximetilcelulosa, Etilcelulosa, Hidropropilcelulosa	1 - 5 %
Almidones de maíz, papa y arroz	1 - 5 %
Polivinilpirrolidona en solución al 5 - 20%	1 - 5 %
Almidón pregelatinizado, adicionado en seco	5 - 10 %
Alginato de sodio adicionado en seco y en solución	0.5 - 3 %

Tabla II Agentes aglutinantes comúnmente empleados y su intervalo de uso (9)

C. Lubricantes, Deslizantes y Antiadherentes.

a) Lubricantes. Los lubricantes cumplen varias funciones en la elaboración de tabletas (18, 19)

- ❖ 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 expulsión de las tabletas de la cavidad de la matriz
- ❖ Mejoran la fluidez de la mezcla de polvos o de los gránulos de las tabletas
- ❖ Previenen el desgaste de la piezas metálicas como punzones y matrices debido a fricciones durante el tableteado

b) Deslizantes. Ayudan a mejorar las características de fluidez de una mezcla de polvos así como llenado de la matriz, originando mayor uniformidad en la masa de los comprimidos (18, 9).

c) Antiadherentes. Son sustancias que evitan el pegado del material a comprimir en la superficie de la matriz y en los punzones durante la compresión y expulsión (18).

En la siguiente tabla III se muestran algunos de los lubricantes mas comunes (9)

Lubricantes solubles	Intervalo usual (%)	Lubricantes insolubles	Intervalo usual (%)
Polietilenglicol 6000	1 - 5	Estearato de Magnesio	0.25 - 2.0
Polietilenglicol 8000	1 - 5	Estearato de Sodio	0.25 - 2.0
Lauril Sulfato de Sodio	1 - 5	Estearato de Calcio	0.25 - 2.0
Lauril Sulfato de Magnesio	1 - 2	Acido esteárico	0.25 - 2.0
Benzoato de Sodio	5	Talco	1 - 5
Oleato de Sodio	5	Acete Mineral	1 - 5
Deslizantes	Intervalo usual (%)	Antiadherentes	Intervalo usual (%)
Almidon	5 - 10	Almidon seco	3 - 10
Talco	5	Talco	1 - 5
Dioxido de silicio	1 - 3	Lauril sulfato de sodio	Menor a 1
Silicato de calcio	0.5 - 3.0		

Tabla III Agentes lubricantes, deslizantes y antiadherentes comúnmente utilizados (9)

D. Desintegrantes.

Los desintegrantes son sustancias que se añaden a una formulación para facilitar su desintegración o disgregación después de administrarla (8)

En general, los desintegrantes poseen una capacidad de hinchamiento al contacto con el agua, lo cual permite el rompimiento del comprimido para su posterior disolución y biodisponibilidad satisfactoria (11)

En la siguiente tabla, se muestra una clasificación de los desintegrantes más comúnmente empleados de acuerdo a sus características estructurales

Categoría	Nombre químico	Concentración (%)	Nombre comercial
Almidones	Almidón de maíz	3 - 15	Explotab
	Almidón glicolato de sodio	1 - 18	Primogel
	Almidón pregelatinizado	5 - 10	Almidón 1500
Celulosas	Celulosa microcristalina	5 - 15	Avicel
	Carboximetilcelulosa	2 - 6	CMC
	Croscarmelosa sodica	1 - 5	Ac-di-sol
Pirrolidonas	Crospovidona	1 - 5	Poliplasdone XL
Arcillas	Silicato de aluminio y magnesio	2 - 10	Veegum

Tabla IV. Clasificación de desintegrantes comúnmente empleados (9)

E. Colorantes.

A menudo se agregan a las formulaciones por su valor estético o para identificación. La mayoría son fotosensibles y se colorean cuando se exponen a la luz. Todos los colorantes que se usan en productos farmacéuticos deben ser apropiados y así mismo deben ser certificados por la FDA (Food and Drug Administration) (7,8)

2.4.3 Métodos de fabricación.

Las tabletas se fabrican por tres métodos generales. En la figura 2, se muestran las etapas a seguir en los diferentes métodos de fabricación de tabletas (39).

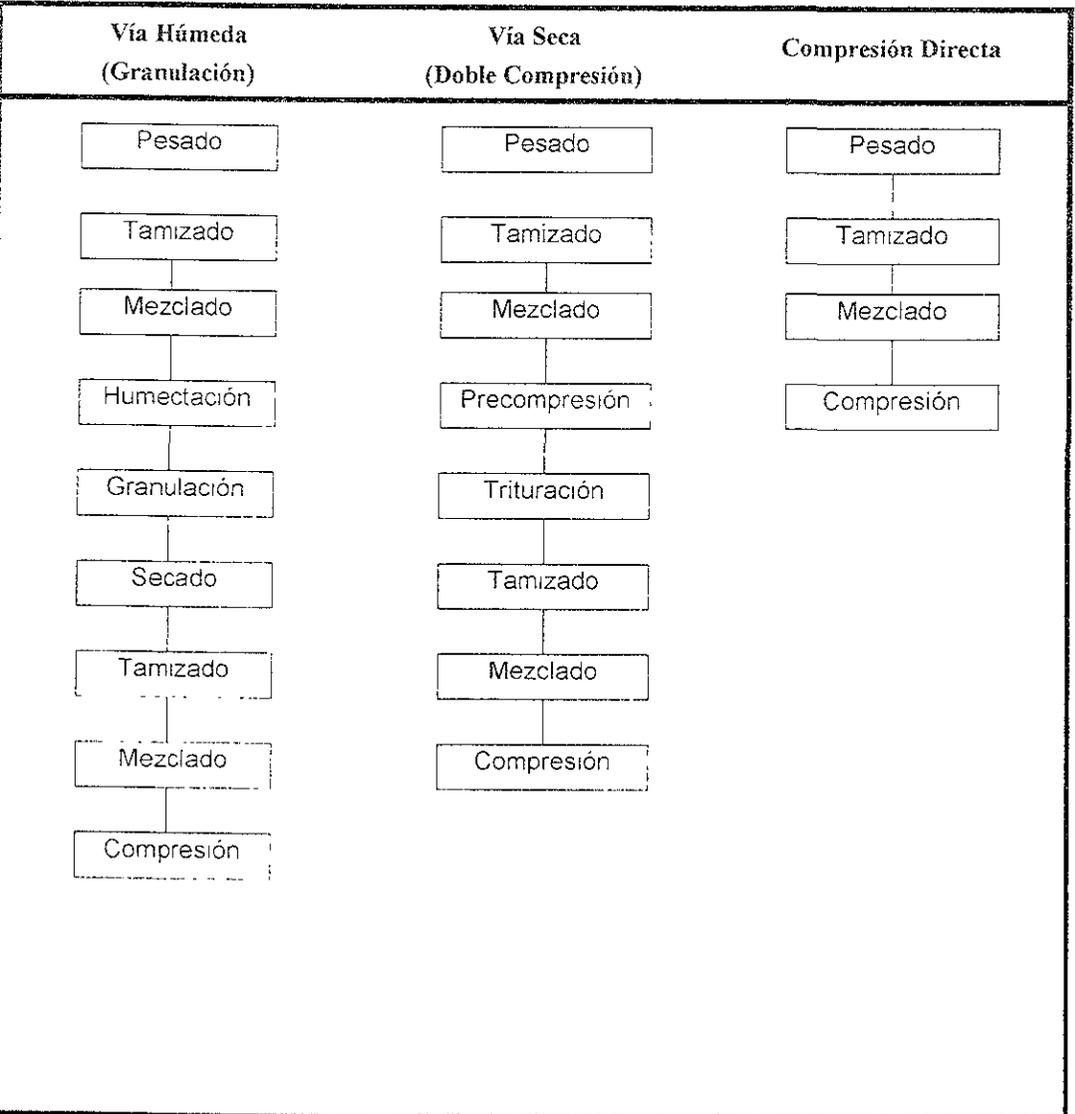


Figura 2. Etapas de los diferentes métodos de fabricación para comprimidos (39).

Vía húmeda (Granulación)

Es el método más usado y más general para preparar tabletas. El método es ampliamente usado cuando se tiene polvos con malas características de flujo (34). La granulación se realiza mediante la adición de una solución aglutinante al polvo seco, de tal manera que permita la obtención de gránulos adecuados con propiedades de flujo aceptables (35).

Ventajas:

- ❖ Mejora la fluidez de los polvos al incrementar el tamaño y forma de las partículas
- ❖ Pueden ser procesados sólidos con una gran variedad de tamaños de partícula
- ❖ Incrementa y mejora la uniformidad con respecto a la densidad de los polvos
- ❖ Pueden ser procesados una gran variedad de excipientes y principios activos

Desventajas:

- ❖ Mayor número de operaciones unitarias en el proceso
- ❖ La disolución de los gránulos se pueden retardar por la presencia del aglutinante
- ❖ No pueden emplearse fármacos sensibles a la humedad y al calor
- ❖ Proceso de fabricación costoso

Vía seca (Doble compresión)

Es una técnica alternativa cuando la dosis del fármaco en la formulación es alta lo cual impide llevar a cabo el proceso por compresión directa por malas propiedades reológicas. El proceso se caracteriza por tener una etapa de precompresión y posteriormente una trituración lo que origina un incremento en el tamaño de partícula facilitando el proceso de compresión (36).

Ventajas:

- ❖ Se puede emplear para fármacos sensibles al calor y a la humedad
- ❖ El principio activo se puede compactar con menor cantidad de excipientes
- ❖ Menor cantidad de equipos
- ❖ Se evitan procesos de secado

Desventajas

- ❖ Se pueden presentar problemas de laminado y/o friabilidad
- ❖ Se requiere de equipo especial para la compresión

Compresión directa.

Es el método más sencillo en la elaboración de tabletas y resulta ideal cuando se tienen mezclas de polvos con buenas características de flujo. Por medio de este método se evitan muchos problemas asociados a la granulación húmeda y a la doble compresión.

Ventajas:

- ❖ Menor costo
- ❖ Involucran menos operaciones unitarias que los otros métodos
- ❖ Mayor estabilidad física y química
- ❖ Ahorro en tiempo y mano de obra

Desventajas.

- ❖ En dosis grandes de principios activos se pueden presentar problemas durante la compresión si el fármaco no se comprime fácilmente por sí solo
- ❖ Las diferencias en el tamaño de partícula y densidad aparente entre el principio activo y el diluyente pueden causar una pobre uniformidad de contenido principalmente cuando el mezclado no es adecuado
- ❖ Pueden existir formación de cargas electrostáticas durante el proceso de tamizado y mezclado (13, 8)

5.5 CARACTERIZACIÓN DE POLVOS.

Es de vital importancia conocer las características de los polvos para la elaboración de una forma farmacéutica sólida en la etapa de preformulación, ya que los parámetros evaluados influyen directamente en la elección de una formulación así como en la elección del método de fabricación disminuyendo el problema durante el proceso.

2.5.1 Parámetros reológicos.

Los parámetros reológicos comúnmente evaluados en la reología de polvos son

- A Densidad aparente
- B Densidad compactada
- C Velocidad de flujo
- D Ángulo de reposo
- E Índice de compactación
- F Índice de Hausner
- G Distribución del tamaño de partícula

A. *Densidad aparente.*

Se define como la masa de polvo dividida entre el volumen total ocupada por el mismo, incluyendo los espacios intra e interparticulares (1213)

B. *Densidad compactada.*

Se refiere a la masa de las partículas dividida entre el volumen compactado, es decir, excluyendo espacios interparticulares (1213)

C. *Velocidad de flujo.*

El flujo del polvo se puede determinar midiendo la cantidad de polvo que pasa a través del orificio de un embudo solo bajo la acción de la fuerza gravitacional por unidad de tiempo. El flujo dependerá del tamaño de la partícula así como la humedad presente en el polvo.

Existen diferentes tipos de fuerzas que pueden afectar el flujo de partículas sólidas, como son fuerzas de fricción, de tensión superficial, de Vander Waals y electrostáticas (1213)

D. *Ángulo de reposo.*

Este parámetro permite observar la facilidad de flujo de un polvo así como la cohesividad del mismo.

El ángulo de reposo se define como el ángulo formado entre la superficie de una pila de polvo y el plano horizontal. A menor tamaño de partícula o partículas irregulares, el ángulo de reposo tiende a aumentar (2,13).

La clasificación de los ángulos de reposo se describe a continuación

Interpretación del ángulo de reposo	
Ángulo de reposo (Grados)	Flujo
20 - 25	Excelente
25 - 30	Bueno
30 - 40	Regular
Mayor a 40	Pobre

Tabla V. Clasificación de los ángulos de reposo (2, 13)

E. Índice de compactación.

Este factor corresponde a la aptitud de un polvo para modificar su densidad por el efecto de compactación (13, 14). Es deseable que los valores de compactación sean superiores del 5% y menores al 23% para alcanzar adecuadas propiedades de flujo

En la siguiente tabla se tiene la clasificación del índice de compactación

Interpretación del índice de compactación.	
% de compresion	Flujo
5 - 15	Excelente
12 - 16	Bueno
18 - 22	Regular
23 - 33	Pobre
33 - 38	Muy pobre
Mayor a 40	No fluye

Tabla VI. Clasificación del % de compactación (13, 14)

F. Índice de Hausner.

Este parámetro reológico indica el grado de fluidez de un polvo, entre más sea compresible el material, menor fluidez tendrá, se calcula a partir de la densidad aparente y compactada. En la siguiente tabla se muestra la clasificación de valores para el índice de Hausner (12,13).

Interpretación del índice de Hausner	
Menor a 1.25	Flujo excelente
1.25 - 1.50	Buen flujo
Mayor a 1.5	Pobre flujo

Tabla VII. Clasificación de valores para el índice de Hausner (13)

G. Distribución del tamaño de partícula.

Es de gran importancia considerar la distribución del tamaño de partícula debido a que afecta el flujo de polvos, la homogeneidad de las mezclas y sobre todo la biodisponibilidad del fármaco.

Existen diferentes métodos para determinar el tamaño de partícula, por ejemplo tamizado, microscopía y centrifugación (sedimentación) (12,13). El más utilizado es el tamizado por ser un método rápido, sencillo y relativamente económico en relación a los demás.

2.6 OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN.

Al seleccionar los distintos excipientes, sus niveles y las etapas de proceso de manera racional, hemos obtenido un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo.

El problema ahora es conocer que tan cerca se encuentra dicho sistema de lo óptimo. La utilización apropiada de técnicas de diseño experimental y optimización permite conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo y obtener en algunos casos medicamentos que tendrían características también satisfactorias, desde el punto de vista cuantitativo.

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de regular tamaño, en los que se varían los niveles de los excipientes dentro de intervalos estrechos, con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad. El diseño y análisis de los experimentos por medio de técnicas estadísticas o matemáticas facilita, en gran medida, la obtención de dicho objetivo.

Si bien la experimentación inicial sirve, además de otras muchas cosas, para seleccionar el menor número posible de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva. de esta manera se puede no solo optimizar algunas características de calidad, si no también el costo del producto (1).

2.7 ESCALAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO.

La transferencia de tecnología a partir de lotes piloto de laboratorio a equipo de planta se denomina escalamiento (1).

Este proceso se considera un paso crítico, debido a que el incremento de masa, generalmente trae consigo modificaciones en las condiciones de proceso (1).

El primer factor importante en el escalamiento, es la elección adecuada del equipo tanto para las pruebas de laboratorio como para el escalamiento, es decir, si el equipo piloto es muy pequeño, el proceso de escalamiento difícilmente se llevará a cabo adecuadamente o bien si es muy grande se incurra en gastos excesivos, principalmente si el principio activo es corrosivo. A su vez, para la elección del equipo a gran escala es fundamental considerar los requerimientos del producto en el mercado así como el equipo disponible para el proceso. En ambos casos se debe considerar el tipo de polvo que se este manejando, es decir, pueden ser polvos secos o bien polvos húmedos ya que de esto dependerá muchas veces la elección del tipo de mezclador (1).

El siguiente paso es evaluar el proceso en forma detallada para determinar las variables críticas y en base a estas realizar la optimización del proceso

Para que una mezcla de polvos pueda ser comprimida, es necesario asegurar la adecuada distribución del fármaco en la mezcla. Un mezclado inadecuado puede generar variaciones importantes en la uniformidad de contenido, especialmente si el contenido de principio activo es bajo, de ahí la importancia de establecer la velocidad y tiempo óptimo de mezclado

Los factores generales importantes en la transferencia de tecnología para el mezclado de polvos son (15)

- A) Tiempo de mezclado
- B) Velocidad de mezclado
- C) Orden de adición
- D) Humedad

2.8 GENERALIDADES SOBRE LAS VITAMINAS.

En 1911, Funk creó el término *vitamina*, del latín *vita* y el término químico *amina*, por lo que este nombre se asignó a diversas sustancias orgánicas que existen en pequeñas cantidades en la mayor parte de los alimentos y que son indispensables para el desarrollo y funcionamiento normal del organismo (16, 17)

2.8.1 Definición.

Las vitaminas son compuestos orgánicos no relacionados químicamente, los cuales se requieren para el crecimiento normal y mantenimiento de las funciones metabólicas. Como el cuerpo es incapaz de sintetizarlas, debe obtenerlas de fuentes exógenas

Las vitaminas no proporcionan energía y no son bloques de construcción esenciales para el cuerpo, sin embargo son básicas para la transformación de energía y para regulación de procesos metabólicos (18)

2.8.2 Clasificación.

Las vitaminas se clasifican por su solubilidad en dos grupos, las solubles en agua (hidrosolubles) y las solubles en disolventes orgánicos comunes (liposolubles)

a) **Vitaminas hidrosolubles.** El complejo vitamínico B comprende un gran número de vitaminas que difieren mucho en su estructura química y acción biológica. Se agrupan en una clase única porque todas son hidrosolubles y porque originalmente se aislaron a partir de las mismas fuentes, entre las que destacan hígado y levadura. El complejo B consta tradicionalmente de 11 miembros a saber: *niacina, riboflavina, ácido nicotínico, piridoxina, ácido pantoténico, biotina, ácido fólico, cianocobalamina, colina, inositol y ácido paraaminobenzoico.* (16, 17)

Los integrantes del complejo vitamínico B, se clasifican en dos grupos

- 1) Los relacionados con el metabolismo intracelular de hidratos de carbono, grasas y proteínas (por ejemplo: niacina, riboflavina, tiamina, ácido pantoténico, biotina)
- 2) Los que intervienen en la producción de elementos celulares de la sangre (por ejemplo: vitamina B₁₂, conocida también como cianocobalamina, ácido fólico) (16, 17)

b) **Vitaminas liposolubles.** Las vitaminas liposolubles comprenden a las vitaminas A, D, E y K. Solamente los animales superiores parecen precisarlas de procedencia exógena. Todas las vitaminas liposolubles tienen características en común, existen en los tejidos vegetales como vitaminas o provitaminas, a diferencia de los animales en donde están concentrados en unos cuantos tejidos. Las vitaminas liposolubles se almacenan en el hígado y en menor extensión en otros tejidos adiposos. (16)

2.8.3 Importancia.

El breve lapso de vida de los eritrocitos maduros requieren su reposición continua, un proceso denominado hematopoyesis. La producción de células nuevas debe tener capacidad de respuesta a las necesidades basales y a situaciones de incremento de la demanda.

La regulación de la hematopoyesis es compleja y comprende interacciones entre una célula y otro dentro del microambiente de la médula ósea, lo mismo factores del crecimiento tanto hematopoyéticos como linfopoyéticos

La hematopoyesis también requiere aporte adecuado de minerales, principalmente hierro y cobre, y diversas vitaminas, entre ellas ácido fólico, vitamina B₁₂ (cianocobalamina), piridoxina, ácido ascórbico y riboflavina. Las deficiencias de esos minerales y vitaminas por lo general originan anemias características y, con menor frecuencia, insuficiencia general de la hematopoyesis (16)

Nadie duda que las vitaminas son necesarias para el organismo y en general regulan las reacciones químicas del cuerpo y procesos vitales como las funciones nerviosas. Si se ingieren en cantidades suficientes, constituyen probablemente el mejor sistema de defensa contra las enfermedades más comunes (como resfriados y dolores de cabeza) y contra los padecimientos mortales que tardan años en desarrollarse (neurosis y tuberculosis). Estos compuestos químicos ayudan al cuerpo a sanar heridas, soldar huesos fracturados y resistir las infecciones. La deficiencia de ciertas vitaminas pueden causar malestares físicos y psicológicos, tales como cansancio, insomnio, irritación, neurosis, etc. (16)

(17)

2.9 GENERALIDADES SOBRE LAS VITAMINAS DEL COMPLEJO B.

A continuación se hace una descripción general sobre algunas vitaminas hidrosolubles del complejo B como son *Tiamina*, *Pyridoxina* y *Cianocobalamina*

2.9.1 Propiedades físicas y químicas.

Mononitrato de tiamina (Vitamina B₁).

Estructura química

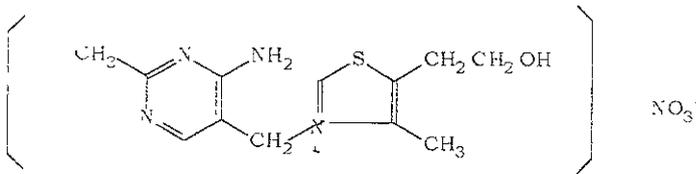
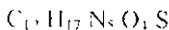


Fig 3 Formula estructural del Mononitrato de tiamina (vitamina B₁) (7).

La molécula de tiamina está formada de un anillo de pirimidina y un anillo de tiazol, conectados mediante un grupo metileno (7)

Fórmula condensada



Peso molecular



Nomenclatura.

¹ Nitrato de 3-(4-amino-2-metil pirimidil-5-metil)-4-metil-5(beta-hidroxi-etil) tiazolio

² Nitrato de 3-[(4-amino-2-metil-5-pirimidil)]-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazolio (7)

Descripción

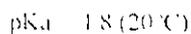
Polvo cristalino o cristales blancos, con un ligero olor característico

Punto de fusión de 196-200°C con descomposición

Solubilidad

Poco soluble en agua, ligeramente soluble en etanol y en cloroformo

Constante de disociación



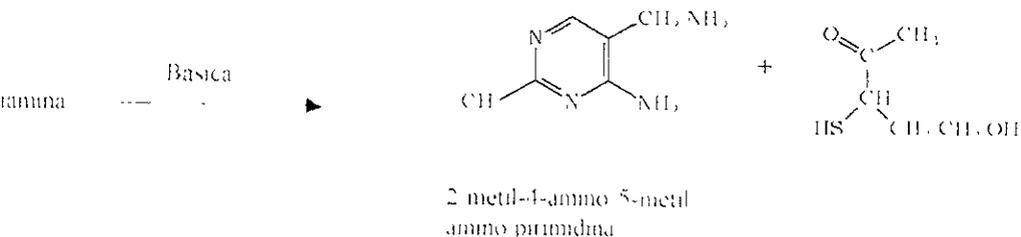
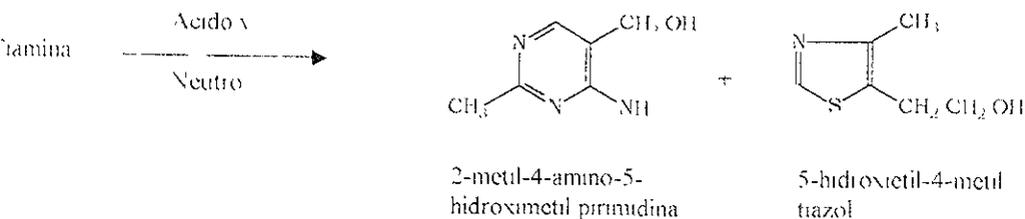
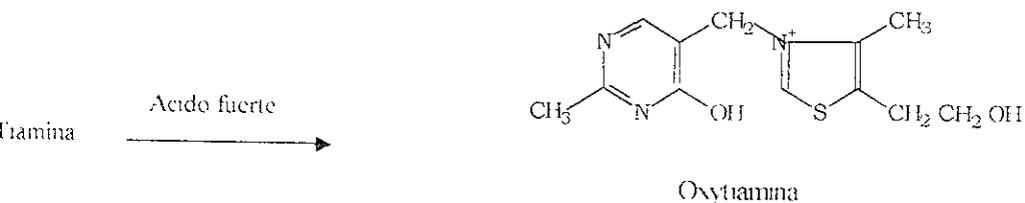
pH y estabilidad.

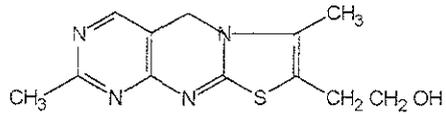
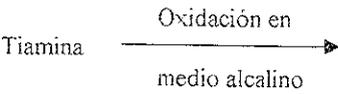
El pH del Mononitrato de tiamina medido en una solución preparada al 2% m/v de la muestra en agua, es de 6 a 7.5. En estado sólido, la tiamina es estable previniendo el contacto con la humedad (7).

En solución de tiamina sufre reacciones hidrolíticas muy tempranamente. A pH altos (alcalinos) es muy inestable y se degrada fácilmente y aún con mayor intensidad en soluciones de carbonatos, citratos y/o bicarbonatos. También los agentes oxidantes y reductores la afectan intensamente. Los iones metálicos catalizan la descomposición de la tiamina.

La tiamina se oxida fácilmente en solución alcalina para formar tiocromo. En soluciones ácidas con un pH inferior a 5.5, con preferencia de 5 a 3.5, es estable la vitamina (7, 18, 20, 23).

En ausencia de oxígeno, las reacciones de degradación de la tiamina son de tipo hidrolíticas y dependen del pH del medio.





Tiocromo (21-22, 24)

La degradación de la vitamina B₁ se incrementa bajo el efecto de condiciones altas de temperatura así como de humedad relativa

Esta degradación puede disminuir casi completamente en formulaciones en las cuales se incluyan excipientes como Avicel PH 101, lactosa anhidra, así como con recubrimientos con Eudragit (25-27)

Clorhidrato de piridoxina (Vitamina B₆).

Estructura química

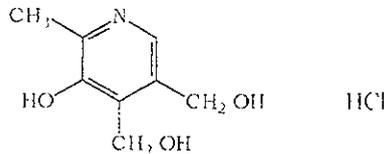


Fig 4 Fórmula estructural del Clorhidrato de piridoxina (Vitamina B₆) (7-11)

La vitamina B₆ es básicamente un 4-sustituente-2-metil-3-hidroxi-5-hidroxi-metil-piridina (28)

Fórmula condensada:

C₈H₁₁NO₃ · HCl

Peso molecular:

205.64

Nomenclatura:

* Clorhidrato de 5-hidroxi-6-metil-3, 4-piridindimetanol

~ Clorhidrato de 3-hidroxi-4, 5-bis (hidroximetil)-2-metilpiridina

Descripción:

Polvo cristalino blanco o casi blanco, es estable en el aire y se descompone lentamente con la luz. Punto de fusión de 202 a 206 °C con descomposición (29).

Solubilidad

Fácilmente soluble en agua y ligeramente soluble en etanol; casi insoluble en eter y cloroformo

Constante de disociación

pKa = 5.0 (-N=), 9.0 (-OH), (25°C)

pH y estabilidad

El pH entre 2.4 y 3, determinado en una solución al 5% m/v de la muestra. La piridoxina en solución ácida es estable y puede ser calentada por 30 minutos a 120°C. Es destruida por radiación U.V., en solución neutra y alcalina excepto en solución ácida. Una solución de Clorhidrato de piridoxina expuesta a la luz solar, se ha comprobado que presenta una destrucción del más del 80% en menos de 8 horas.

Los iones metálicos aceleran y catalizan su descomposición (18-22 29-30)

Cianocobalamina (Vitamina B₁₂).

Estructura química.

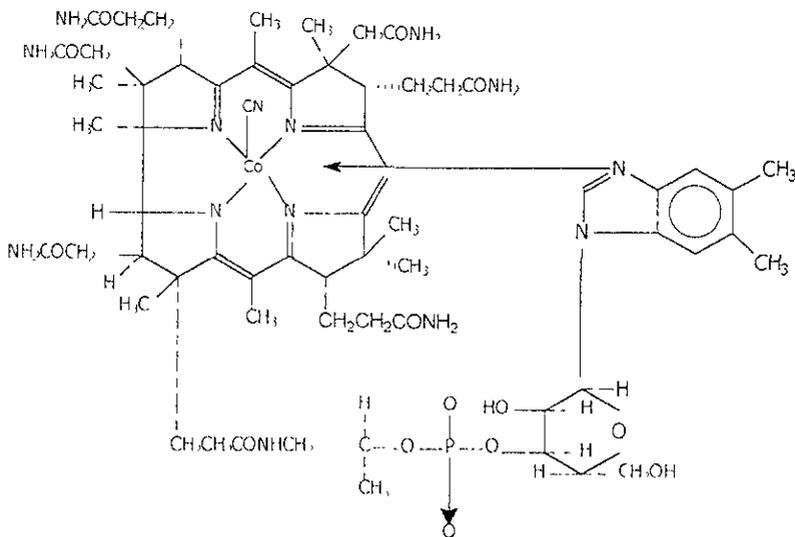


Fig 5. Fórmula estructural de la Cianocobalamina (Vitamina B₁₂) (17-11)

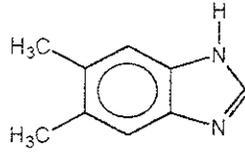
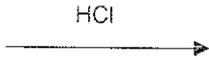
La vitamina B₁₂ corresponde a una serie de sustancias denominadas cobalaminas derivadas de la cobamida, la cual consta de un núcleo central denominado corrina con cuatro anillos pirrólicos con cadenas laterales amídicas y que contienen cobalto trivalente unido a la D-ribosa a través de una cadena de aminopropanol y fosfato. Para formar la vitamina B₁₂, la cobamida se une al dimetilbenzimidazol dando lugar a las cobalaminas. La vitamina B₁₂ propiamente dicha es Cianocobalamina y posee un grupo ciano unido al cobalto, mientras que la vitamina B_{12a}, la Hidroxicobalamina, contiene un grupo hidroxilo en lugar de cianuro (31-32).

<i>Fórmula condensada:</i>	C ₆₃ H ₉₈ Co N ₁₄ O ₁₄ P
<i>Peso molecular:</i>	1355.38
<i>Nomenclatura:</i>	* Sal interna de ciano fosfato de 3-estercobamida con 5, 6-dimetil-1- α -D-ribofuranosilbencimidazol \times Co α -[α -(5, 6-dimetilbencimidazolil)]-Co B-cianocobamida (7 19-20)
<i>Descripción:</i>	Cristales rojos oscuros o polvo amorfo cristalino rojo. La forma anhidra es higroscópica y cuando se expone al aire puede absorber alrededor del 12% de agua. Funde arriba de 300°C.
<i>Solubilidad:</i>	Soluble en etanol, poco soluble en agua, insoluble en acetona, cloroformo y éter (7 19-20)
<i>pH y estabilidad:</i>	En estado sólido cuando se expone al aire puede absorber alrededor del 12% de agua. La luz solar afecta a la vitamina B ₁₂ (7)

La vitamina B₁₂ se descompone por la acción de agentes oxidantes y reductores, es ligeramente inestable en soluciones ácidas o alcalinas. Por ejemplo, la Cianocobalamina es convertida en Hidroxicobalamina entre pH de 3.5 y 6.5 bajo la acción de la luz, esta reacción puede ser revertida o parada por almacenamiento en la oscuridad. El pH de máxima estabilidad para la Cianocobalamina está entre 4.5 y 5 (33).

Los productos de degradación se han obtenido y estudiado para deslindar la estructura de la vitamina B₁₂ ya que se conoce estos productos de degradación se obtienen por hidrólisis drásticas de la vitamina. Las reacciones generales para obtener dichos productos de degradación son

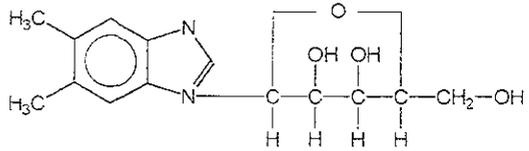
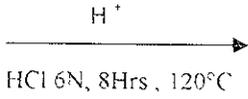
Cianocobalamina



5, 6-Dimetilbencimidazol

(24-25)

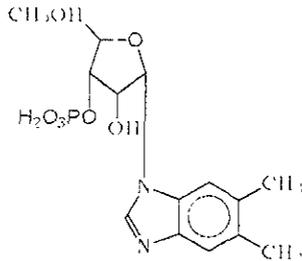
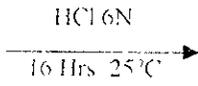
Cianocobalamina



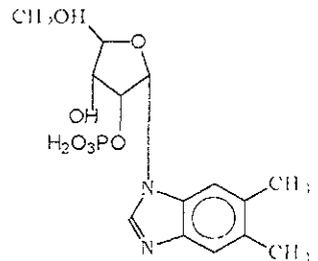
1-a-D-Ribofuranósido-5, 6-dimetilbencimidazol

(26-27)

Cianocobalamina

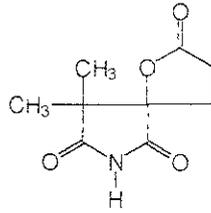
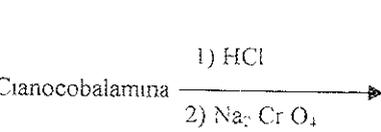


α -ribazol-2'-fosfato

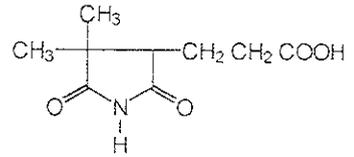


α -ribazol-3'-fosfato

(28)

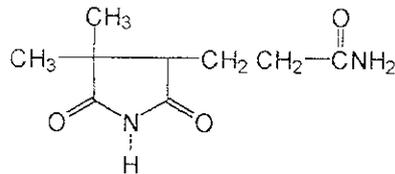
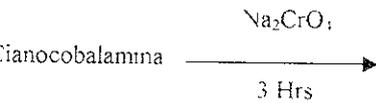


ácido DL-3,3-dimetil-2,5-dioxo-4-hidroxi-pirrolidin-4-propionico lactona



ácido DL-3,3-dimetil-2,5-dioxo-4-hidroxi-pirrolidin-4-propionico

(39)



3,3-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-4-propionamida

(40)

9.2 Indicaciones Terapéuticas.

Las vitaminas del Complejo B estan indicadas para enfermedades de polineuritis v miocarditis por beriberi, pelagra v en sindromes multicarenciales (11)

Los suplementos vitamimicos se necesitan cuando existen deficiencias, en el síndrome de absorcion deficiente, en estados patológicos hipermetabólicos, en el embarazo y lactancia v en la edad avanzada, personas alcoholicas o que siguen dietas

Las personas con aumento de necesidades metabólicas como los lactantes y aquellas que sufren lesiones graves, traumatismo, cirugía mayor o infección intensa, tambien necesitan suplementos. La anemia prolongada, trastornos gastrointestinales intensos, procesos malignos, estirpacion quirúrgica o secciones de las vias gastrointestinales, ictericia obstructiva, fibrosis quística v otros trastornos que

conducen a absorción reducida o escasa son indicaciones incluidas para tratamiento con múltiples vitaminas. Para indicaciones específicas se debe consultar las medicaciones individuales. (16)

La tiamina, esta indicada para el tratamiento o la profilaxia de deficiencia de la misma, cuyos síndromes de deficiencia de la tiamina que se observan en clínica pueden variar desde el beriberi, pasando por encefalopatía de Wernicke y síndrome de Korsakoff, hasta polineuropatía de origen alcohólico. (17)

La piridoxina, esta indicada para el tratamiento a pacientes con anemia sideroblástica, así como para pacientes con síndrome de deficiencia de piridoxina como son la supresión del crecimiento, edema, acrodinia, debilidad muscular y ataques convulsivos.

La cianocobalamina, esta indicada para tratar la anemia perniciosa y otros estados de déficit de este factor (17), como la anemia megaloblástica y problemas neurológicos.

2.9.3 Farmacodinamia.

La tiamina Funciona en el metabolismo de los hidratos de carbono como una coenzima en la descarboxilación de los α -cetoácidos como piruvato y α -cetoglutarato, así como en la utilización de pentosa en la derivación de hexosa monofosfato, esta última función comprende a la transketolasa dependiente de tiaminpirofosfato.

En la deficiencia de esta vitamina la oxidación de α -cetoácidos está deteriorada y el aumento de concentraciones sanguínea de piruvato se ha usado como uno de los signos de diagnósticos del estado catencial. (17-11)

La piridoxina, Actúa como coenzima en el metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas, y participa en la descarboxilación de aminoácidos en el metabolismo de las proteínas. La vitamina B₆ también ayuda a convertir el triptófano a niacina o serotonina, también en la desaminación, transaminación y transulfuración de los aminoácidos. Finalmente, la vitamina B₆ causa el desdoblamiento del glucógeno a fosfato-D-glucosa en el metabolismo de carbohidratos. (18)

La cianocobalamina. También se relaciona con el metabolismo de las grasas y carbohidratos, y en la síntesis de proteínas (16)

Las coenzimas activas, metilcobalamina y 5-desoxiadenosilcobalamina son esenciales para el crecimiento y la replicación celular y para el mantenimiento de la mielina normal en todo el sistema nervioso. La metilcobalamina se requiere para la formación de metionina a partir de homocisteína. Por tanto la vitamina B₁₂ es necesaria para la síntesis de ácidos nucleicos, maduración de eritrocitos (16-17 41)

2.9.4 Farmacocinética.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Tiamina. La absorción de tiamina desde el tracto gastrointestinal ocurre por transporte activo dependiendo del sodio. Es absorbida fácilmente del intestino delgado (duodeno proximal y en cierto grado en duodeno inferior) a la corriente sanguínea, y se distribuye ampliamente en los tejidos del cuerpo. Cuando la ingestión excede los requerimientos mínimos, los depósitos en los tejidos se saturan. Cerca de 100 a 200 mcg/día de tiamina se distribuyen en la leche materna de pacientes que están lactando con una dieta normal. La tiamina después de su distribución, llega al hígado donde es metabolizada. El exceso de tiamina se excreta por orina.

Después de la administración de dosis grandes (más de 10 mg), tanto la tiamina sin cambios como los metabolitos se excretan en la orina después de saturarse los depósitos de los tejidos (16 17 11)

Piridoxina. Se absorbe rápidamente desde el aparato digestivo después de la hidrólisis de sus derivados fosforilados. Los valores séricos normales de piridoxina son de 30 a 80 ng/ml. Se almacena principalmente en el hígado. Después de que la madre ingiere de 2,5 a 5,0 mg/día de piridoxina, la concentración de piridoxina en la leche materna es aproximadamente de 240 ng/ml. La piridoxina se metaboliza en el hígado en ácido-4-piridoxico. El principal producto de excreción es el ácido-4-piridoxico.

Cianocobalamina. Para que la vitamina B₁₂ pueda ser absorbida, requiere de la función de las células parietales gástricas y de la producción de factor intrínseco gástrico.

En presencia de ácido gástrico y proteasas pancreáticas, la vitamina B₁₂ de la dieta es liberada de su unión con una proteína salival y fijada de inmediato al factor intrínseco (glucoproteína con peso molecular de 59,000). El complejo vitamina B₁₂ factor intrínseco llega luego al íleon donde reacciona con un receptor específico de las células mucosas, es transportado a la circulación. Se requiere factor intrínseco, bilis y bicarbonato de sodio (un pH adecuado) para el transporte ideal de la vitamina B₁₂. El hígado constituye un órgano de almacenamiento de vitamina B₁₂. Toda la vitamina que no se necesita para su utilización inmediata es almacenada en el hígado y en menor grado, en los pulmones, riñones y el bazo. A medida que se necesita es liberado a médula ósea y a otros tejidos del organismo.

En personas sanas que solo reciben la vitamina B₁₂ de su dieta, cerca de 3 a 8 mcg de la vitamina se secretan diario hacia vías gastrointestinales, principalmente desde la bilis, y el resto menos de 1 mcg se reabsorbe. Diariamente se excretan en la orina menos de 0.25 mg. Cuando la vitamina B₁₂ se administra en cantidades que exceden a la capacidad de unión del plasma, del hígado y de otros tejidos está libre en la sangre para excreción por la orina. (16-17, 41)

2.9.5 Contraindicaciones y precauciones.

Tiamina. La vitamina B₁ está contraindicada en pacientes con sospecha de sensibilidad a dicha vitamina. Antes de su uso parenteral se recomienda una dosis intradérmica de prueba. La tiamina está contraindicada en los pacientes hipersensibles al fármaco o a cualquier ingrediente en los preparados de tiamina. En la sospecha de deficiencia de la tiamina, administre la tiamina antes de dar una carga de glucosa. (16)

Piridoxina. La piridoxina está contraindicada en pacientes con antecedentes de sensibilidad a este fármaco. No se aplicará intravenosa en caso de cardiopatías. Una dieta inadecuada puede causar deficiencias de múltiples vitaminas, las convulsiones dependientes de piridoxina en los lactantes puede resultar por el uso de dosis altas de piridoxina durante el embarazo. (16)

Cianocobalamina. La vitamina B₁₂ está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al cobalto. Se recomienda una dosis intradérmica de prueba.

La vitamina B₁₂ se administrará con precaución en personas que son susceptibles a la gota (por el potencial de aumento de degeneración de ácidos nucleicos) y en aquellas con cardiopatía (por

el potencial de aumento del volumen sanguíneo). No se usara en pacientes con atrofia hereditaria del nervio optico (16)

2.9.6 Reacciones secundarias y adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con todas las vitaminas hidrosolubles y liposolubles incluyen náuseas, vomitos, diarrea, cansancio, debilidad, cefalea, perdida de apetito, erupcion cutanea, somnolencia, convulsiones, prurito, etc (16)

2.9.7 Interacciones medicamentosas.

Tiamina. El uso conjunto de tiamina con bloqueadores neuromusculares puede aumentar los efectos de estos últimos

La tiamina no se usara combinada con soluciones alcalinas (como carbonatos, citratos y bicarbonatos), la tiamina es inestable en solución neutras o alcalinas (16)

Piridoxina. La piridoxina invierte los efectos terapéuticos de la levodopa por acelerar el metabolismo periférico. El uso conjunto de piridoxina con fenobarbital o fenitoina puede causar disminución de 50% de los valores séricos de este anticonvulsivantes. La isoniacida, cicloserina, penicilamina, hidralazina y los anticonceptivos orales pueden aumentar los requerimientos de piridoxina (16)

Cianocobalamina. El uso simultaneo de los siguientes medicamentos disminuye la absorción de la vitamina B₁₂ desde vias digestivas: aminoglucósidos, colquicina, preparados de potasio de liberacion prolongada, ácido aminosalicílico y sus sales, anticonvulsivantes, y exceso de ingestión de alcohol. La administración conjunta de colquicina puede aumentar el efecto de absorcion de la vitamina B₁₂ inducido por la neomicina

No se administrara con grandes cantidades de acido ascorbico ya que puede destruir a dicha vitamina B₁₂. La vitamina B₁₂ y el cloramfenicol no se administraran conjuntamente debido a una respuesta hematopoyetica antagonista (16)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En principio, los alimentos nos pueden proveer de casi todos los alimentos que necesita el cuerpo humano para sobrevivir

Un individuo sano cuya dieta esta bien equilibrada normalmente recibe de los alimentos, cantidades suficientes de vitaminas, las vitaminas obtenidas de ésta forma dificilmente pueden considerarse como medicamentos. Sin embargo, hay una serie de factores ajenos a nosotros que en esta época moderna y acelerada no nos permiten alimentarnos de una manera totalmente adecuada y balanceada. Por eso nuestra alimentación es deficiente y en muchas circunstancias, la concentración de una o varias vitaminas en los tejidos del organismo es inferior a la optima, lo cual trae como consecuencia a que el individuo sea muy vulnerable a padecer las enfermedades más frecuentes como son resfriados, dolores de cabeza, cansancio, insomnio, disturbios gastrointestinales, y otras enfermedades que tardan años en desarrollarse como es la anemia, neurosis, tuberculosis, y problemas cardiovasculares, entre otras

Cuando surge ésta situación, o cuando se prevé que puede ocurrir, suelen administrarse las vitaminas en su forma químicamente pura

Las vitaminas son sustancias orgánicas que existen en los alimentos, capaces o no de ser sintetizadas en el organismo en cantidades adecuadas, que actúan en pequeñas dosis y que son indispensables para el desarrollo y mantenimiento de las funciones metabólicas normales del organismo y de la salud

Actualmente uno de los objetivos primordiales de la Industria Farmacéutica Nacional, es obtener productos que tengan una alta calidad de diseño para poder ser realmente competitivos en el mercado, así como también optimizar costos de manufactura para que dichos productos sean más accesibles al público consumidor. Por tal motivo, hoy en día los avances en las ciencias farmacéuticas son cada vez de mayor importancia ya que se deben desarrollar sistemas y procedimientos que garanticen de una manera más adecuada la seguridad en su uso de los medicamentos así como también una mejor actividad terapéutica y alta calidad del producto

En este caso tan particular, dada la infraestructura de la empresa y teniendo siempre como objetivo principal, acrecentar la participación de la compañía en el mercado y en el Sector Salud, por medio de la distribución de sus productos farmacéuticos, se ha generado la necesidad de incrementar el número de formulaciones como son las vitaminas de Complejo B asegurando siempre la aceptación de sus productos por los usuarios y que reúna las mayores ventajas para el paciente para poder satisfacer sus necesidades

Por todo lo anterior, el presente proyecto plantea desarrollar una formulación para tabletas de Complejo B, empleando para ello, materias primas de fácil adquisición a de precio accesible, de tal manera que pueda competir con los ya existentes en el mercado y que cumpla con las expectativas del consumidor, (es decir, que cuenten con características de calidad de diseño preestablecidas para un producto farmacéutico) y así mismo cumplir con las especificaciones oficiales

La elección de la forma farmacéutica (tabletas) se debe a las mayores ventajas que presenta esta con respecto a las otras formas farmacéuticas como son mayor estabilidad fisicoquímica y resistencia a la contaminación microbiana. Por otro lado también, las vitaminas en solución cuando se encuentran en un medio adecuado fácilmente se degradan

IV. OBJETIVOS.

Objetivo General.

- ❖ Desarrollar una formulación para tabletas de Complejo B que cuenten con características de calidad de diseño establecido para un producto farmacéutico

Objetivos Específicos.

- ❖ Realizar los estudios de preformulación que determinen
 - Caracterización de los principios activos (Mononitrato de tiamina, Clorhidrato de piridoxina y Cianocobalamina)
 - Estabilidad de los principios activos en estado sólido y en solución
 - Estudios de compatibilidad entre los principios activos y de estos con excipientes
 - Propiedades reológicas de los principios activos y excipientes
- ❖ Realizar los estudios de formulación para la obtención de tabletas de Complejo B, con base en los resultados de preformulación
- ❖ Realizar la optimización de la formulación propuesta
- ❖ Realizar la prueba de ciclado térmico a la formulación seleccionada
- ❖ Realizar el estudio de estabilidad acelerada a la formulación seleccionada

V. HIPÓTESIS.

Si se consideran las propiedades fisicoquímicas de los principios activos y se cumplen adecuadamente con las etapas del desarrollo de un medicamento, entonces se obtendrá una formulación para tabletas de Complejo B, que cuente con las características de calidad de diseño establecidas para un producto farmacéutico que cumplirá con las especificaciones oficiales

VI. PARTE EXPERIMENTAL.

6.1 MATERIALES.

MATERIAL.

- Placas cromatográficas de sílica gel GF₂₅₄ Merck
- Cámara de elución
- Microjeringa de 5 y 10 μ l Hamilton
- Tubos de ensayo Pyrex
- Frascos viales transparentes
- Embudo de plástico y vidrio de talle corto
- Probeta de 50 ml con tapa esmerilada Pyrex
- Probetas graduadas de 50, 100, 500 ml Pyrex
- Matraces volumétricos de 10, 25, 50, 100, 250, 500 y 1000 ml Pyrex
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 5 y 10 ml Pyrex
- Pipetas graduadas de 1, 2 y 5 ml Pyrex
- Anillo de hierro
- Soporte universal
- Matraz balón de 250 ml Pyrex
- Refrigerante Pyrex
- Termometro Taylor
- Vaso de precipitado de 50, 100, 250, 500 y 1000 ml, Pyrex
- Cronómetro Hahna
- Cubreobjetos
- Matrazcos Erlenmeyer de 125 y 250 ml Pyrex
- Pinzas para refrigerante, bureta y crisol
- Piceta de 500 ml
- Tripie
- Lela de asbesto
- Crisol
- Mortero con pistilo

- Parrilla de calentamiento Hotline
- Mechero Bunsen
- Bureta de 50 ml Pyrex
- Agitador magnético
- Pesafiltro Pyrex
- Embudo de separación de 250 ml Pyrex
- Desecador
- Tubo Nessler Pyrex
- Papel filtro Whatman No 41
- Filtros membrana de 0.45 micras Millipore
- Celda de 1 cm de longitud Beckman

EQUIPOS.

- Cámara de humedad relativa (40°C / 75% H R) HOTPACK
- Estufas de estabilidad de 30, 40, 45, 65 y 105°C BLUE M
- Tableteadora rotativa MARQUET E10
- Punzones de 8 mm
- Rotap FD1346
- Desintegrador ELECISA DCE 30
- Durómetros stokes
- Friabilizador ELECISA FE30
- Lámpara U V CC20
- Tamices No 12, 16, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 150 y 200 FITCSA
- Campana de extracción
- Muffa LINNDBERG
- Refrigerador Kelvinator
- Mezclador rotatorio ERWEKA
- Bomba Millipore

INSTRUMENTOS.

- Balanza analítica Mettler H31
- Balanza semianalítica Mettler
- Lámpara infrarrojo
- Fisher Jones
- Espectrofotómetro U V /VIS Hewlett Packard 8452A
- Fluorómetro digital
- Potenciómetro Corning
- Cromatógrafo de líquidos de Alta Resolución (Waters)
- Columna SUPELCOSIL LC-18 25 cm x 4.6 mm DI
- Karl Fischer Titrator Mettler DL18
- Espectro de Infrarrojo Nicolet AVANTAR 360 FT-IR

MATERIAS PRIMAS.

- Mononitrato de tiamina (Vitamina B₁)
- Clorhidrato de piridoxina (Vitamina B₆)
- Cianocobalamina (Vitamina B₁₂)
- Celulosa microcristalina Helm de Mexico
- Fosfato de calcio dibasico Cedrosa
- Lactosa super tab Pynsa
- Almidon de maiz Arancia Comercial
- Crospovidona (PVP XL-10) Helm de México
- Plasdone (Povidona PVP K-30) Helm de México
- Talco Helm de Mexico
- Estearato de magnesio, Química del Centro
- Dióxido de silicio (Aerosil 200) Degussa
- Acido esteárico Cedrosa
- Carboximetilcelulosa Helm de Mexico
- Acido cítrico Helm de Mexico
- Croscarmelosa sodica (Ac-di-sol) Industria Ragar

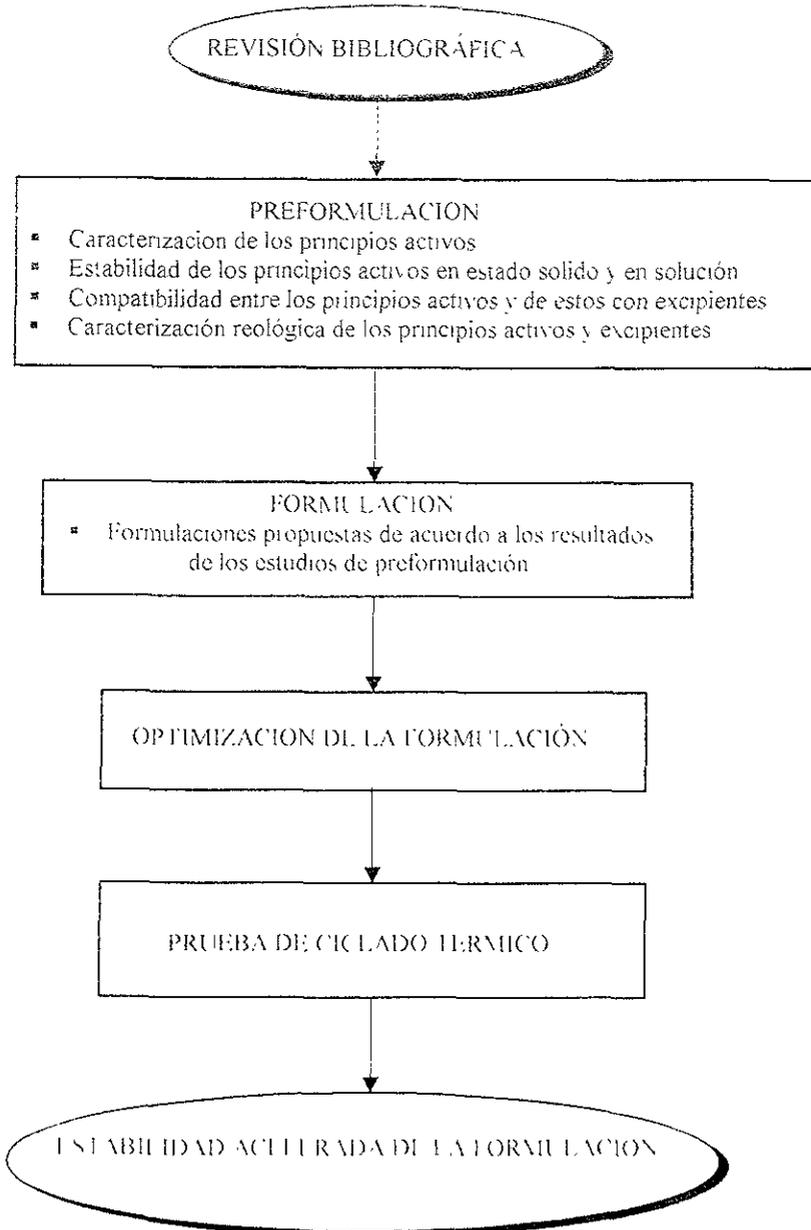
- Color rojo No 40
- Opadry blanco Colorcon Inc
- Opadry rosa Colorcon Inc
- Opadry claro Colorcon Inc

DISOLVENTES Y REACTIVOS.

- Cloroformo, J T Baker
- Eter, J T Baker
- Etanol 96° J T Baker
- Metanol J T Baker
- Metanol TECSIQUIM
- Agua desmineralizada
- Agua TECSIQUIM
- Acetona J T Baker
- Isopropanol J T Baker
- Isobutanol J T Baker
- Tetracloruro de carbono J T Baker
- Fenol J T Baker
- Ácido clorhídrico J T Baker
- Ácido sulfúrico J T Baker
- Peroxido de hidrogeno J T Baker
- Hidróxido de sodio J T Baker
- Sulfato de quinina
- Ferrocianuro de potasio J T Baker
- Cloruro de amonio J T Baker
- Hidróxido de amonio J T Baker
- Acido acético glacial Merck
- 2, 6-dicloroquinona-clorimida
- Acido bórico
- Acido nítrico J T Baker
- Nitrate de plata J T Baker

- Cloruro de sodio J T Baker
- Solución indicadora (S I) de Eosina
- Sulfato ferroso
- Ácido perclórico J T Baker
- Permanganato de potasio J T Baker
- Acetato mercuríco. J T Baker
- Ácido sulfhídrico J T Baker
- Nitrato de plomo J T Baker
- Acetato de plomo J T Baker
- Fluoruro de sodio J T Baker
- Sulfato férrico amónico J T Baker
- Cristal violeta
- Acetato de amonio J T Baker
- Hexano sulfonato de sodio
- Sustancia de Referencia de Cianocobalamina USP
- Sustancia de Referencia de Clorhidrato de piridoxina USP
- Sustancia de Referencia de Clorhidrato de tiamina USP
- Piro-sulfato de potasio J T Baker
- Cloruro mercurio J T Baker
- Fenolftaleína

6.2 METODOLOGÍA.



La parte experimental del proyecto se dividió en 3 etapas que son fundamentales para el desarrollo de un medicamento, las cuales son

- Preformulación
- Formulación
- Estabilidad acelerada

6.2.1 PREFORMULACIÓN.

6.2.1.1 Caracterización de los principios activos.

Para la determinación de estas pruebas se evaluaron las siguientes especificaciones con base a la FEUM 6ª Edición

Mononitrato de tiamina (Vitamina B₁).

Descripción: Esta prueba se realizó de manera visual evaluando las características físicas de la muestra

Solubilidad: Poca soluble en agua, se disolvió 50 mg de Mononitrato de tiamina en 1.5 ml de agua y 50 mg de activo en 5.0 ml del mismo solvente. Para ligeramente soluble en etanol y en cloroformo, se disolvió 50 mg del activo en 5 ml de etanol y otros 50 mg en cloroformo y 50 mg en 5.0 ml de etanol y 50 mg en 5.0 ml de cloroformo

Ensayos de identidad:

1. A 2 ml de una solución (1:50) de la muestra, se agregaron 2 ml de ácido sulfúrico, y se dejó enfriar y estratificando se agregó 2 ml de SR (solución reactivo) de sulfato ferroso. Se formó un anillo de color café en la zona de contacto de las dos capas

2. En una mezcla de 1 ml de SR de acetato de plomo y 1 ml de solución 2.5N de hidróxido de sodio, se disolvió aproximadamente 5 mg de la muestra, y se produjo una coloración amarilla. Se calentó algunos minutos en baño de vapor, el color cambió a café, y se dejó reposar, y se separó un precipitado de sulfuro de plomo

3. Una solución con la muestra, produjo un precipitado blanco al agregar SR de cloruro mercurico y un precipitado café rojizo al agregar SR de yodo. También se produjeron precipitados con la SR de yoduro de potasio mercurico y con SR de matriofécal

D Se disolvió 5 mg de la muestra en 5 ml de solución 0.5N de hidróxido de sodio, enseguida se agregó 0.5 ml de SR de ferricianuro de potasio y 5 ml de alcohol isobutílico, se agitó la mezcla fuertemente durante 2 minutos y se dejó reposar las capas líquidas

Cuando se iluminó desde arriba con un rayo vertical de luz UV y visto a un ángulo recto de este rayo, el menisco aire-líquido mostró una vívida fluorescencia azul, la cual desapareció cuando se acidificó la mezcla ligeramente, pero reapareció cuando se alcalinizó otra vez

pH: Se mezcló 500 mg de la muestra con 25 ml de agua durante 5 minutos y se determinó el pH con un potenciómetro

Pérdida por secado: Se pesó 500 mg de Mononitrato de tiamina y colocaron en un pesafiltro previamente llevado a peso constante. Se pesó nuevamente y se secó durante 2 horas a 105°C. Se transfirió a un desecador y se espera a que la temperatura se estabilizara. Se pesó nuevamente y se calculó el % de pérdida por secado con la siguiente fórmula:

$$\% Ps = (Ps / Pi) 100 \quad \text{Fórmula No. 1}$$

Donde

- % Ps Porcentaje de pérdida por secado
- Ps Peso perdido durante el secado (gramos). $Ps = Pi - Pf$
- Pi Peso inicial de la muestra (gramos)
- Pf Peso final de la muestra (gramos)

Residuo de la ignición: Se pesó 1 g de Mononitrato de tiamina y se colocó en un crisol a peso constante. Con un mechero Bunsen se calentó suavemente y posteriormente con mayor intensidad, hasta la combustión total de la muestra. Se humedeció el residuo con 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y se calentó suavemente hasta lograr el desprendimiento de vapores blancos y luego con mayor intensidad, una vez que terminó el desprendimiento de vapores blancos, se calentó 5 minutos más. Se trasladó el crisol a la mufla y se calcinó a 800°C. Se dejó enfriar en un desecador, se pesó y se calculó el porcentaje del residuo de la ignición por medio de la siguiente fórmula

$$\% R = (Pi - Pf) 100 \quad \text{Fórmula No. 2}$$

Donde

- % R Porcentaje del residuo de la ignición

- Pr Peso del residuo (gramos)
 Pi Peso de la muestra inicial (gramos)

Cloruros: Se preparó una muestra de referencia de cloruros (ácido clorhídrico 0.02N) y de esta se tomó una alícuota de 0.4 ml y se transfirió a un tubo Nessler de 50 ml, y se diluyó a 30 ml con agua. En otro tubo Nessler se disolvió 500 mg de Mononitrato de tiamina en 30 ml de agua desionizada. Se acidificaron las dos muestras con ácido nítrico 2N. Posteriormente a cada uno de los dos tubos se les adicionó 1 ml de ácido nítrico 2N y 1 ml de Nitrato de plata 0.1N, se agitó y se llevó a 50 ml con agua desionizada. se agitó nuevamente y se dejó reposar 5 minutos. Se observó la turbidez de la muestra y de la muestra de referencia.

Valoración:

Stancia de referencia: Clorhidrato de tiamina. No secar, determinar el contenido de agua por titulación en el momento de usar.

Reactivo oxidante: Se disolvió 1 g de ferricianuro de potasio en 100 ml de agua. Se preparó el día de su uso. Se transfirió 4 ml de la solución de ferricianuro de potasio a un matraz volumétrico de 100 ml, se aforó con solución de hidróxido de sodio 3.5N y se mezcló. Esta solución es estable durante 4 horas.

Solución concentrada de sulfato de quinina: Se pesó con precisión una cantidad de sulfato de quinina de pureza conocida, equivalente a 10 mg de sulfato de quinina, y se transfirió a un matraz volumétrico de 1000 ml, se disolvió con solución de ácido sulfúrico 0.1N, se aforó y se mezcló. Esta solución contiene 10 µg/ml aproximadamente de sulfato de quinina. Se conservó esta solución en envase protegido contra la acción de la luz y a una temperatura comprendida entre 2 y 8°C.

Solución diluida de sulfato de quinina: Se diluyó un volumen de solución concentrada de sulfato de quinina con 39 volúmenes de solución 0.1N de ácido sulfúrico. Esta solución presenta aproximadamente el mismo grado de fluorescencia que el tiocromo obtenido con 1 µg de clorhidrato de tiamina y se usó para corregir el fluorómetro a intervalos frecuentes por la variación en la sensibilidad de lectura a lectura en un análisis. Se preparó esta solución el día de uso.

Solución concentrada de referencia de Clorhidrato de tiamina: Se pesó con precisión una cantidad del estándar de referencia equivalente a 25 mg de Clorhidrato de tiamina, y se transfirió a un matraz volumétrico de 1000 ml, se disolvió y se aforó con solución de etanol diluida 1 en 5.

acidificada con solución de ácido clorhídrico 3N, hasta un pH=4. Esta solución contiene aproximadamente 25 µg/ml de clorhidrato de tiamina.

Se almacenó esta solución en un recipiente ámbar y a temperatura comprendida entre 2 y 8°C. Esta solución es estable durante 30 días y se protegió contra la acción de la luz.

Solución diluida de referencia: Se transfirió una alícuota de 1 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 25 ml, se aforó con solución de ácido clorhídrico 0.2N y se mezcló. Se transfirió una alícuota de 10 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml, se aforó con la solución de ácido clorhídrico 0.2N y se mezcló. Esta solución contiene 0.2 µg/ml aproximadamente de Clorhidrato de tiamina.

Preparación de la muestra: Se transfirió aproximadamente 25 mg de la muestra de Mononitrato de tiamina a un matraz volumétrico de 100 ml, se disolvió y se aforó con solución de ácido clorhídrico 0.2N. Se transfirió una alícuota de 2 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml y se aforó con la misma solución. Se transfirió otra alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 50 ml y se aforó con la misma solución. Esta solución contiene aproximadamente 0.2 µg/ml de Mononitrato de tiamina.

Procedimiento: En cada uno de tres o más tubos de aproximadamente 40 ml de capacidad, se colocó 5 ml de la solución diluida de referencia, a dos de los tubos se agregó rápidamente (dentro de 1 a 2 segundos) con agitación, 3 ml de reactivo oxidante y dentro de 30 segundos se agregó 20 ml de alcohol isobutílico, se tapó y se mezcló vigorosamente y manualmente durante 90 segundos. Se preparó un blanco con el tubo restante, sustituyendo el reactivo oxidante por un volumen igual de solución 3.5N de hidróxido de sodio y se procedió de igual forma. En cada uno de tres o más tubos similares, se colocó 5 ml de la preparación de la muestra y se trataron estos tubos de manera similar a como se indicó para la preparación de la referencia. Se agregó a cada uno de los seis tubos 2 ml de alcohol anhidro, se agitó durante unos segundos, se dejó separar las fases y decantar, se tomó 10 ml de alcohol isobutílico sobrenadante claro, y se pasaron a celdas estandarizadas y se midieron la fluorescencia en un fluorómetro adecuado empleando a una longitud de onda de máxima excitación de aproximadamente 365 nm y una longitud de onda de máxima emisión de aproximadamente 435 nm.

Se calculó la cantidad en miligramos de Mononitrato de tiamina en la porción de la muestra utilizada, con la fórmula siguiente:

$$500C \left[0.9706 \left(\frac{E-b}{R-d} \right) \right]$$

Fórmula No. 3

Donde

- C Concentración en $\mu\text{g/ml}$ de la sustancia de referencia de Clorhidrato de tiamina en la preparación de referencia (0.2 $\mu\text{g/ml}$ aproximadamente)
- 500 Factor de dilución
- 0.9706 Factor de conversión de Clorhidrato a Mononitrato de tiamina
- E y R Promedios de las lecturas de fluorescencia obtenidas con la preparación de la muestra y la preparación de referencia, tratadas con reactivo oxidante, respectivamente
- b y d. Lecturas de fluorescencia obtenidas con los blancos de la preparación de la muestra y la preparación de referencia, respectivamente

Clorhidrato de piridoxina (Vitamina B₆).

Descripción: Se evaluó de manera visual las características físicas de la muestra

Solubilidad: Para fácilmente soluble en agua, se disolvió 50 mg de Clorhidrato de piridoxina en 0.05 ml de agua y 50 mg en 0.5 ml de agua. Para ligeramente soluble en etanol, se disolvió 50 mg de la muestra en 5 ml de etanol y 50 mg en 50 ml de etanol. Para casi insoluble en éter, se mezcló 5 mg de muestra en 100 ml de éter.

Ensayos de identidad:

A **Espectro de absorción en la región infrarrojo.** Se basa en la medición de la absorción de luz producida por la interacción de los grupos funcionales con energía radiante en el intervalo infrarrojo en función de la longitud de onda. La muestra de Clorhidrato de piridoxina en parafina líquida, debe exhibir máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de las sustancias de referencia de Clorhidrato de piridoxina.

B **Identidad de cloruros.** Las soluciones de cloruros, con soluciones reactivo de nitrato de plata, producen un precipitado grueso blanco, insoluble en ácido nítrico, soluble en ligero exceso de solución 6N de hidróxido de amonio. El Clorhidrato de piridoxina da reacción positiva a las pruebas de identidad para cloruros.

pH: Se mezcló 1 g de Clorhidrato de piridoxina en 20 ml de agua desionizada durante 5 minutos y se determinó el pH con un potenciómetro

Pérdida por secado: Se secó durante 4 horas sobre gel de sílice, con vacío

Residuo de la ignición: Se procedió de manera similar como para el Mononitrato de tiamina

Metales pesados: Se basa en la reacción de las impurezas metálicas de una muestra de Clorhidrato de piridoxina con ácido sulfhídrico. La evaluación se realiza de manera visual por comparación con soluciones de referencia de sulfato de plomo a diferentes concentraciones en p p m. La muestra de Clorhidrato de piridoxina no debe tener más de 30 p p m

Contenido de cloruros. En un matraz erlenmeyer con tapón, se pesaron 500 mg de la muestra, y se disolvió con 50 ml de metanol, se agregó 5 ml de ácido acético glacial y 2 o 3 gotas de solución indicador de eosina, se mezcló y se tituló con solución 0.1N de nitrato de plata. Se preparó un blanco y se efectuó las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución 0.1N de nitrato de plata equivale a 3.545 mg de cloruros

Valoración. Se disolvió 700 mg de la muestra en una mezcla de 50 ml de ácido acético glacial y 10 ml de una solución reactivo de acetato mercuríco, se calentó para efectuar la disolución, se agregó una gota de solución indicador de cristal violeta y se tituló con solución 0.1N de ácido perclórico. Cada mililitro de solución 0.1N de ácido perclórico equivale a 20.56 mg de Clorhidrato de piridoxina. Se realizó un blanco y se hicieron las correcciones necesarias

Cianocobalamina (Vitamina B₁₂).

Descripción: Se evaluó de manera visual las características físicas de la muestra

Solubilidad: Para soluble en etanol, se disolvió 50 mg de Cianocobalamina en 0.5 ml de etanol y 50 mg de Cianocobalamina en 1.5 ml del mismo disolvente

Para poco soluble en agua, se disolvió 50 mg de la muestra en 1.5 ml de agua y 50 mg en 5 ml del mismo disolvente. Para insoluble en acetona, cloroformo y éter se mezcló 50 mg de la muestra con 5 ml de cada uno de los disolventes

Ensayos de identidad:

- A El espectro de absorción de la región ultravioleta, de la solución empleada para medir la absorbancia en la valoración, exhibe máximos a $278 \text{ nm} \pm 1 \text{ nm}$, $361 \text{ nm} \pm 1 \text{ nm}$ y a $550 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$. La relación $A_{361 \text{ nm}}/A_{278}$ es entre 1.7 y 1.9 y la relación $A_{361 \text{ nm}}/A_{550}$ es entre 3.15 y 3.4.
- B En una cápsula de porcelana se fundió 10 mg de la muestra de Cianocobalamina, con 50 mg de piro-sulfato de potasio, se dejó enfriar, y se disgregó la masa con un agitador de vidrio, se agregó 3 ml de agua y se disolvió con ebullición. Se agregó 1 gota de solución indicadora de fenolftaleína y gota a gota solución de hidróxido de sodio (1/10), hasta color rosa. Se agregó 500 mg de acetato de sodio, 0.5 ml de solución 1N de ácido acético y 0.5 ml de solución (1/500) preparada con el reactivo sal nitroso R(1-Nitroso-2-naftol-3, 6-disulfonato disódico), apareció un color naranja-rojo. Se agregó 0.5 ml de ácido clorhídrico y se dejó hervir durante 1 minuto, persistió el color rojo.
- C En un matraz de destilación de 50 ml conectado a un condensador corto enfriado por agua, se disolvió 50 mg de la muestra con 5 ml de agua, se agregó 2.5 ml de ácido hipofosforoso, y se calentó suavemente durante 10 minutos, enseguida se destiló 1 ml recibiendo en un tubo de ensayo, que contenía 1 ml de solución (1/50) de hidróxido de sodio. Al tubo de ensayo se agregó 4 gotas de solución saturada fría de sulfato ferrico amónico, se agitó suavemente, y enseguida se agregó 30 mg de fluoruro de sodio y se llevó el contenido a ebullición. Se agregó gota a gota, solución 5N de ácido sulfúrico hasta que la solución quede clara, y se agregó 3 o 5 gotas más de ácido, después de pocos minutos se produjo un color azul a azul verdoso.

Pérdida por secado: Se secó durante 2 horas a 105°C , con vacío, usando 25 mg de la muestra.

Falsa cianocobalamina: En un embudo de separación pequeño conteniendo 20 ml de agua, se disolvió 1 mg de la muestra de Cianocobalamina y se agregó 5 ml de una mezcla de volúmenes iguales de tetracloruro de carbono y cresol, se agitó bien durante 1 minuto. Se dejó reposar, se pasó la capa baja a un segundo embudo de separación, se agregó 5 ml de solución 5N de ácido sulfúrico, se agitó bien y se dejó separar completamente (la separación completa de las capas puede facilitarse por centrifugación). La capa superior separada fue incolora o no tuvo más color, que el de una mezcla de 0.15 ml de solución 0.1N de permanganato de potasio en 250 ml de agua.

Valoración: Se disolvió con agua 30 mg de la muestra en un matraz volumétrico de 1000 ml, se llevó al aforo y se mezcló. Se disolvió con agua una cantidad calculada de la sustancia de referencia de Cianocobalamina, se diluyó poco a poco con agua hasta obtener solución de referencia de 30 µg/ml

En un espectrofotómetro, se determinó al mismo tiempo las absorbancias de ambas soluciones, en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorbancia de 361 nm, utilizando agua como blanco

Se calculó la cantidad en miligramos de cianocobalamina en la muestra de Cianocobalamina utilizando la fórmula siguiente:

$$C \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \quad \text{Fórmula No 4}$$

Donde

C Concentración en microgramos por mililitros de la sustancia de referencia de Cianocobalamina, en la solución de referencia

A_m y A_{ref} Absorbancias de la solución de la muestra y de la solución de referencia, respectivamente

Para las tres vitaminas del Complejo B, se encontró una fase móvil para cromatografía en capa fina (C C F) que fue adecuada para separar a estas tres vitaminas

Se determinó el R_f para cada una de las vitaminas empleando para ello sustancias de referencia de las vitaminas

La fase móvil fue capaz de resolver diferentes manchas que se presentaron (como productos de degradación o impurezas) junto con el principio (s) activo (s) a analizar

6.2.1.2 Pruebas reológicas de los principios activos.

Para conocer el comportamiento reológico de los principios activos fue necesario determinar los siguientes parámetros reológicos

Densidad aparente (ρ_a): Se determinó pesando una cantidad exacta de la muestra sólida (20 - 30g) en una probeta graduada previamente tarada y midiendo el volumen ocupado por la muestra a relación peso/volumen es la densidad aparente

$$\delta a = m / v$$

Fórmula No. 5

Donde

- $\delta a =$ Densidad aparente
 $m =$ Peso de la muestra en gramos
 $v =$ Volumen ocupado por la muestra en mililitros

Densidad compactada (δc): Para esta determinación se pesó una cantidad exacta de la muestra (20 - 30g) y se colocó en una probeta y se tapó, se dejó caer verticalmente sobre una superficie plana a una altura de 3 cm hasta que el volumen ocupado por la muestra no experimentó cambios. La determinación se realizó mediante la siguiente fórmula

$$\delta c = m / vc$$

Formula No 6

Donde

- $\delta c =$ Densidad compactada.
 $m =$ Peso de la muestra en gramos
 $vc =$ Volumen compactado ocupado por la muestra en mililitros

Velocidad de flujo (V_f): Se determinó colocando un embudo de acero inoxidable sostenido con unas pinzas para bureta sobre un soporte universal a una aproximadamente de 7 cm de la altura de la base. Se colocó como base una hoja de papel milimétrico y un trozo de tela de fibra tapando la salida del embudo. Se transfirió de 20 - 30 g de polvo o granulado dentro del embudo. Se retiró la tela y simultáneamente con un cronómetro se tomó el tiempo que tardó en pasar por el orificio del embudo una cantidad de muestra previamente pesada. La relación masa/tiempo es la velocidad de flujo y se calculó con la siguiente fórmula

$$V_f = m / t$$

Formula No 7

Donde

- $V_f =$ Cantidad de muestra en gramos que fluye por unidad de tiempo (g/seg)
 $m =$ Cantidad de muestra en gramos.
 $t =$ Tiempo que tarda en fluir la muestra en segundos

Ángulo de reposo: Se determinó midiendo el ángulo formado cuando un polvo o material granular acumulado en forma de cono, cayó libremente desde una altura de 7 cm sobre una superficie plana a través de un orificio

El ángulo se determinó por la siguiente fórmula

$$\tan \alpha = 2h / D = h / r \quad \text{Fórmula No 8}$$

Donde

- $\alpha =$ Ángulo de reposo
- $h =$ Altura formado por el polvo en milímetros
- $D =$ Diámetro de la base en milímetros
- $r =$ Radio de la base formada por el polvo

Humedad: Se realizó en una lampara de infrarrojo colocando una cantidad de la muestra perfectamente dispersa en una charola previamente tarada. La lampara determino la perdida por secado en la muestra y la prueba es finalizada cuando no existe cambio de humedad durante 10 minutos

Índice de compactación: Determina la aptitud de un polvo para modificar su densidad por el efecto de la compactación

Se calculó a partir de la siguiente fórmula

$$I C = \frac{\delta C - \delta a}{\delta C} \times 100 \quad \text{Formula No 9}$$

Donde

- $I C$ Índice de compactacion
- δC Densidad compactada
- δa Densidad aparente

Índice de Hausner: Este parametro indica el grado de fluidez de un polvo, se calculo a partir de la densidad aparente v compactada

$$I H = \frac{\delta C}{\delta a} \quad \text{Formula No 10}$$

Distribución del tamaño de partícula: Se realizó mediante el método de tamizado, el cual comprende la selección y acomodo de una serie de tamices de alambre (previamente tarados) en un equipo Ro-tap de manera que la malla más abierta se encuentre arriba y la mas cerrada abajo (mallas 200, 150, 100, 80, 60, 40, 20 y plato) Para esta determinación se pesaron y se colocaron 20 - 30 g de la muestra de interés y se colocó la tapa sobre la pila de mallas, asegurandola con los tornillos y se accionó el interruptor para sacudir durante 15 minutos. Se separaron y se pesaron individualmente los tamices para determinar la cantidad de polvo retenido sobre los tamices por diferencia de peso

$$\% \text{ Ret} = \frac{P_f - P_i}{m} \times 100 \quad \text{Fórmula No. 11}$$

Donde

% Ret =	Porcentaje retenido
Pf =	Peso final del tamiz con la muestra en gramos
Pi =	Peso inicial del tamiz en gramos
m =	Peso de la muestra en gramos

6.2.1.3 Estabilidad de los principios activos.

6.2.1.3.1 Estabilidad de los principios activos en estado sólido.

El estudio de estabilidad en estado sólido, se realizó sometiendo por separado 50 mg de cada una de las vitaminas (Mononitrato de tiamina, Clorhidrato de piridoxina y Cianocobalamina) en frascos viales transparentes a condiciones de luz solar y temperatura de 65°C en una estufa a temperatura constante

La estabilidad de los principios activos se evaluó mediante cromatografía en capa fina con un sistema de elución de agua-etanol-HCl 2N (1.5 : 1.8 : 0.02), y sílica gel 60 F₂₅₄ como fase estacionaria, revelada con lámpara de UV. Así mismo también se evaluó la estabilidad física

El calendario de muestreo se realizó de acuerdo a la siguiente cédula de estabilidad

Condición	Tiempos de muestreo (días)											
	3	6	9	12	15	18	21	30	45	60	75	90
Temperatura (65°C)												
Luz Solar												

Tabla VIII Cédula de estabilidad para los principios activos

6.2.1.3.2 Estabilidad de los principios activos en solución.

Se colocaron 50 mg aproximadamente de cada uno de los principios activos en frascos viales transparentes, sometiéndose a las siguientes condiciones

- ❖ Condición ácida HCl 2N a 65°C
- ❖ Condición básica NaOH 2N a 65°C
- ❖ Oxidación H₂O₂ 35% v/v a 30°C
- ❖ Hidrólisis H₂O desmineralizada a 65°C

La degradación de los principios activos se siguió por cromatografía en capa fina con la misma fase móvil y en los mismos tiempos de muestreo empleados para la estabilidad de los principios activos en estado sólido

6.2.1.4 Compatibilidad fármaco-excipiente.

Para el estudio de compatibilidad fármaco-excipiente, primeramente se realizó la compatibilidad entre los principios activos o fármacos que son *Monomitrato de timina*, *Clorhidrato de piridoxina* y *Cianocobalamina*. Se colocó la mezcla de los tres principios activos en frascos viales transparentes y se sometieron a las siguientes condiciones: temperatura de 65°C, Luz solar y 40°C, 75% H.R. en proporciones de 4:1:0.5 respectivamente

Posteriormente se realizó la compatibilidad de la mezcla de los tres principios activos con los excipientes, sometiéndose dichas mezclas a las mismas condiciones empleadas para la compatibilidad de los principios activos

Las mezclas evaluadas se presentan en la siguiente tabla

Mezcla	Principios activos - Excipientes	Proporción
1	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Fosfato de calcio dibásico	4 1 0 5 6
2	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Celulosa microcristalina	4 1 0 5 6
3	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Lactosa super tab	4 1 0 5 6
4	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Almidón de maíz	4 1 0 5 6
5	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Crospovidona	4 1 0 5 2
6	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Croscarmelosa sódica	4 1 0 5 2
7	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Povidona	4 1 0 5 2
8	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Carboximetilcelulosa	4 1 0 5 2
9	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Talco	4 1 0 5 2
10	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Estearato de magnesio	4 1 0 5 2
11	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Dioxido de silicio	4 1 0 5 2
12	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Ácido esteárico	4 1 0 5 2
13	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Ácido cítrico	4 1 0 5 2
14	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Color rojo No 40	4 1 0 5 1
15	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Opadry blanco	4 1 0 5 2
16	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Opadry claro	4 1 0 5 2
17	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Opadry rosa	4 1 0 5 2
18	B ₁ - B ₆ - B ₁₂ - Etanol 96°	4 1 0 5 2

Tabla IX Mezcla de principios activos con excipientes para el estudio de compatibilidad entre principios activos-excipientes (B₁ = Mononitrato de tiamina, B₆ = Clorhidrato de piridoxina y B₁₂ = Cianocobalamina)

La compatibilidad de los productos de interés y los excipientes fue determinada por cromatografía en capa fina, así mismo se evaluó la estabilidad física de dichas mezclas observando si existía algún cambio de color en las mezclas.

Los tiempos de muestreo y el sistema de elución fueron los mismos que los empleados para el estudio de estabilidad de los principios activos.

6.2.1.5 Pruebas reológicas a excipientes.

En base a los resultados de compatibilidad entre los principios activos y excipientes, se procedió a seleccionar a algunos excipientes para formulaciones por compresión directa y se determinaron sus características reológicas.

Los parámetros reológicos contemplados en esta etapa del estudio fueron velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente y compactada, índice de compactación, índice de Hausner, % de humedad y distribución de tamaño de partícula

6.2.2 FORMULACIÓN.

6.2.2.1 Formulaciones propuestas (Compresión directa).

De los resultados de los estudios de compatibilidad se seleccionaron los siguientes excipientes para desarrollar 6 formulaciones (tabla X) con el fin de fabricarlas por compresión directa. Los excipientes seleccionados fueron Diluyente 1, Diluyente 2, Diluyente 3, Desintegrante 1, Lubricante, Deslizante y el colorante

Materia Prima %	FORMULACIÓN					
	1	2	3	4	5	6
Mononitrato de tiamina	33 333	33 333	33 333	33 333	28 571	22 222
Clorhidrato de pindoxina	1 666	1 666	1 666	1 666	1 428	1 111
Cianocobalamina	0 016	0 016	0 016	0 016	0 014	0 011
Diluyente 2	61 983	45 000	20 000	15 245	16 496	18 138
Diluyente 1		18 983				
Diluyente 3			43 983	45 737	49 489	54 416
Desintegrante 1	2 000			2 000	2 000	2 000
Colorante						0 100
Lubricante	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000
Deslizante				1 000	1 000	1,000
Peso de la tableta	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	350 mg	450 mg

Tabla X. Formulaciones propuestas por compresión directa con los excipientes seleccionados en el estudio de compatibilidad

6.2.2.2 Determinación de las propiedades reológicas de las formulaciones propuestas
(Compresión directa)

Después del mezclado de los polvos de las 6 formulaciones propuestas se determinaron las siguientes propiedades reológicas realizando los análisis por triplicado velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente, densidad compactada, índice de compactación (Índice de Carr), índice de Hausner, porcentaje de humedad

6.2.2.3 Formulaciones propuestas (Vía húmeda, granulación)

Debido a que los resultados obtenidos de las propiedades reológicas realizadas a las formulaciones propuestas por compresión directa no fueron muy satisfactorias, entonces se procedió a preparar cinco nuevas formulaciones pero en esta ocasión intentando por otro método de fabricación, la vía húmeda (Granulación)

En la siguiente tabla se presentan las formulaciones propuestas por vía humedad (Granulación)

Materia Prima %	FORMULACIÓN							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Mononitrato de tiamina	80 000	50 000	50 000	50 000	50 000	50 000	50 000	50 000
Clorhidrato de piridoxina	4 000	2 500	2 500	2 500	2 500	2 500	2 500	2 500
Cianocobalamina	0 040	0 025	0 025	0 025	0 025	0 025	0 025	0 025
Diluyente 2	13 460	44 975	44 975	44 975	44 475	44 475	44 475	44 475
Aglutinante	1 500	1 500	1 500	1 500	2 000	2 000	2 000	2 000
Desintegrante 2						0 750	0 500	0 250
Colorante			0 050					
Lubricante	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	0 250	0 500	0 750
Etanol 96°	c s	c s	c s	c s	c s	c s	c s	c s
Peso de la tableta	125 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

Tabla XI Formulaciones propuestas por vía húmeda (Granulación)

NOTA: Para cada formulación, se adicionó el 10% en exceso de cada una de las vitaminas con respecto a lo estipulado

6.2.2.4 Optimización de la fórmula.

Una vez obtenida una fórmula para tabletas de Complejo B con apariencia aceptable, se procedió a optimizar ésta, para lo cual se prepararon las formulaciones 6, 7 y 8 donde se modificó el porcentaje del Desintegrante 2 actuando como desintegrante extragranular y también variando el porcentaje del lubricante

6.2.2.5 Determinación de las propiedades reológicas de las formulaciones propuestas (Via húmeda. granulación)

Después del mezclado de los polvos y granulados de las 8 formulaciones fabricadas por granulación, se procedió a realizar las pruebas reológicas mencionadas en las formulaciones por compresión directa.

6.2.2.6 Tableteado.

Todas las formulaciones propuestas fueron tableteadas manteniendo constante la fuerza de compresión y realizando las determinaciones de dureza, desintegración y variación de peso durante el proceso

6.2.2.7 Pruebas de control de calidad realizadas a las tabletas.

Las tabletas obtenidas se analizaron de acuerdo a los siguientes parámetros

Descripción: Se describieron las características físicas de las tabletas.

Variación de peso: Se pesaron con precisión, individualmente 10 tabletas y se calculó su peso promedio. Con el resultado de la valoración de los principios activos, se determinó el contenido de cada uno de los principios activos en cada una de las tabletas, suponiendo que los ingredientes activos se encuentran homogéneamente distribuidos

Dureza. Se realizó con un durómetro manual (Stokes) con la determinación de 10 tabletas, midiendo la fuerza (kg) necesaria para romper la tableta al colocarla diametralmente

Friabilidad: Se realizó con 10 tabletas pesadas exactamente y se colocaron en el friabilizador por un tiempo de 5 minutos a una velocidad de 20 r p m, después de este tiempo las tabletas se sacaron del friabilizador, y se limpiaron del polvo y posteriormente se pesaron nuevamente

La friabilidad se determino con la siguiente relación

$$\% F = (P_i - P_f) / P_i \times 100$$

Fórmula No 12

Donde

- P_i = Peso inicial de las 10 tabletas en gramos
 P_f = Peso final de las 10 tabletas en gramos.
 %F = % de Friabilidad

Tiempo de desintegración: En cada uno de los seis tubos de la canastilla del desintegrador, se colocó una tableta de Complejo B y el disco, se procedió a poner en movimiento el aparato, usando como líquido de inmersión agua a $37 \pm 2^\circ\text{C}$, cuando se observó la desintegración de las tabletas, se sacó la canastilla y se registró el tiempo que tardó en ocurrir la desintegración

Valoración:

METODO DE VALORACIÓN DE LAS VITAMINAS DEL COMPLEJO B POR CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR).

A) Método de valoración de la vitamina B₁₂ (Cianocobalamina).

Fase Móvil: Se mezcló 750 ml de solución de acetato de amonio 0.05 M con 250 ml de metanol, se filtró y se desgasificó

Preparación de la solución de referencia de vitamina B₁₂ (Cianocobalamina): Se pesó con exactitud aproximadamente 15 mg de la sustancia de referencia de Cianocobalamina, y transfirió a un matraz volumetrico de 100 ml, se disolvió y se aforo con solución de acetato de amonio 0.05 M. Se transfirió una alcuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumetrico de 100 ml, se aforo con la misma solución. Se mezcló y se filtró a través de membranas de 0.45 micras. Esta solución contiene aproximadamente $7.5 \mu\text{g/ml}$ de Cianocobalamina

Preparación de la solución muestra: Se pesó no menos de 20 tabletas y se calculó su peso promedio, se trituraron hasta polvo fino. Se pesó con exactitud una cantidad de polvo equivalente a 350 µg de Cianocobalamina (1.5 g de polvo), y se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 ml, se adicionó 30 ml de la solución de acetato de amonio 0.05 M y se sometió a sonicar durante 10 minutos. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se aforó con la misma solución, se mezcló y se filtró a través del papel Whatman No. 41, descartar los primeros 10 ml del filtrado. Finalmente se filtró a través de membranas de 0.45 micras.

Condiciones cromatográficas:

Fase móvil: Solución de acetato de amonio 0.05 M/metanol (75/25)

Detector: Ultravioleta

Longitud de onda: 361 nm

Velocidad de flujo: 1.5 ml/min.

Volumen de inyección: 50 µl

Columna: SUPELCOSIL LC-18, de acero inoxidable de 25 cm x 4.6 mm Di. empacada con micropartículas de sílica porosa de 5 micras de diámetro, recubiertas químicamente con octadecilsilano.

Procedimiento: Se inyectó al cromatógrafo por triplicado, volúmenes iguales (50 µl) de la solución de referencia y se registró los picos respuesta. Se calculó el coeficiente de variación el cual no fue mayor del 2.0%.

Una vez cumplida esta especificación, se inyectó al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (50 µl) de la solución de referencia y de la muestra. Se obtuvieron sus cromatogramas correspondientes y el área bajo los picos de la vitaminas B₁₂ (Cianocobalamina).

Se calculó la cantidad en miligramos de la Cianocobalamina en la porción de muestra tomada por la siguiente fórmula:

$$DC = (R_m / R_c) f$$

Fórmula No. 13

En donde:

C = Concentración en µg/ml de la cianocobalamina en la solución de referencia

D = Factor de dilución de la muestra

R_m x R_{ref} = Áreas relativas obtenidas en los cromatogramas de la solución de la muestra y de la solución de referencia respectivamente

Se relacionó el valor obtenido con el peso promedio por tableta calculado al principio de la valoración.

B) Método de valoración de las vitaminas B₁ y B₆ (Mononitrato de tiamina y Clorhidrato de piridoxina).

Fase móvil: Se mezcló 850 ml de solución de trietilamina al 0.1 % v/v conteniendo 4.3 mM de hexano sulfonato de sodio, con 150 ml de metanol. Se ajustó el pH a 2.8 con ácido fosfórico, se filtró y se desgasificó.

Preparación de las soluciones de referencia de las vitaminas B₁ y B₆: Se pesó con exactitud alrededor de 30 mg de la sustancia de referencia de vitamina B₆, y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 ml, se disolvió y se aforó con solución de acetato de amonio 0.05 M, se mezcló. Se pesó con exactitud alrededor de 30 mg de la sustancia de referencia de vitamina B₁ y se transfirió a un matraz volumétrico de 25 ml, se adicionó una alícuota de 5 ml de la solución de referencia de vitamina B₆, se disolvió y se aforó con solución de acetato de amonio 0.05 M, se mezcló y se filtró a través de membranas de 0.45 micras. Esta solución contiene aproximadamente 60 µg/ml de vitamina B₆ y 1200 µg/ml de vitamina B₁.

Preparación de la solución muestra: Se pesó no menos de 20 tabletas y se calculó su peso promedio, se trituraron hasta polvo fino. Se pesó con exactitud alrededor de 1.5g del polvo y se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 ml, se adicionó 30 ml de la solución de acetato de amonio 0.05M y se sometió a sonicar durante 10 minutos. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se aforó con la misma solución, se mezcló y se filtró a través de papel Whatman No 41, descartando los primeros 10 ml del filtrado. Se transfirió una alícuota de 2 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 25 ml, se aforó con la misma solución de acetato de amonio 0.05M, se mezcló y se filtró a través de membranas de 0.45 micras.

Condiciones cromatográficas:

Fase móvil: Solución de metilamina al 0.1% v/v, conteniendo 4.3mM de hexano sulfonato de sodio/metanol (85:15) pH= 2.8 con ácido fosfórico.

Detectores: Ultravioleta

Longitud de onda: 280 nm

Velocidad de flujo: 1.5 ml/min

Volumen de inyección: 5 µl

Tiempo de corrida: 8 minutos

Columna: SUPPLCOSIL LC-18, de acero inoxidable de 25 cm x 4.6 mm ID, empacada con micropartículas de sílica porosa de 5 micras de diámetro, recubiertas químicamente con octadecilsilano.

Procedimiento: Se inyectó al cromatógrafo por triplicado, volúmenes iguales (5 µl) de la preparación de las soluciones de referencia de vitaminas B₁ y B₆ y se registró los picos respuesta. Se calculó el coeficiente de variación el cual no fue mayor del 2.0% para ninguno de los dos estándares. Una vez cumplida esta especificación, se inyectó al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (5 µl) de la preparación de las soluciones de referencia y de la muestra. Se obtuvieron sus cromatogramas correspondientes y el área bajo los picos de las vitaminas B₁ y B₆. Se calculó la cantidad en miligramos de la vitamina B₁ y B₆, en la porción de muestra tomada por la siguiente fórmula

$$DC(Rm / Ref)$$

En donde

C= Concentración en µg/ml de la vitamina B₁ y B₆ en la solución de referencia

D= Factor de dilución de la muestra

Rm y Ref= Áreas relativas obtenidas en los cromatogramas de la solución de la muestra y de la solución de referencia respectivamente

Se relacionó el valor obtenido con el peso promedio por tableta, calculado al principio de la valoración

Ensayo de identidad: a) CLAR. Conforme al patrón de referencia

2.2.8 Selección de la mejor formulación.

De acuerdo a los parámetros reológicos de las mezclas así como a los resultados de control de calidad realizados a las tabletas de Complejo B, se seleccionó la mejor formulación

2.2.3 CICLADO TÉRMICO.

2.2.3.1 Prueba de ciclado térmico.

Una vez seleccionada la formulación óptima, se procedió a evaluar su estabilidad térmica, para lo cual se colocaron tabletas de Complejo B en una bolsa de polietileno previamente envueltas en papel aluminio y se sometieron a ciclado térmico bajo las siguientes condiciones:

- Tiempo 24 horas x 24 horas
- Periodo 10 a 20 días
- Condición Temperatura ambiente / 45°C

Se evaluó diariamente la estabilidad física de las tabletas observando los cambios físicos y también se evaluó la estabilidad química de la formulación por C C F cada tercer día por 20 días

6.2.4 ESTABILIDAD ACELERADA.

Una vez confirmada la estabilidad térmica de la formulación seleccionada (óptima), se procedió a realizar el estudio de estabilidad acelerada de la formulación para establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el período de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza

El estudio de la estabilidad acelerada se realizó de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, de Estabilidad de medicamentos

6.2.4.1 Preparación de los tres lotes piloto.

Se prepararon 3 lotes piloto de tabletas de Complejo B de la formulación seleccionada de 500 g cada lote por un procedimiento representativo y que simulara a aquel que sería utilizado durante la producción rutinaria para la comercialización

Durante el proceso de fabricación de los tres lotes piloto, se determinaron las pruebas reológicas de las mezclas de polvos y granulado y durante el proceso de tableteado se realizaron los siguientes controles en proceso

- Variación de peso (inicio, intermedio y final del proceso)
- Dureza (inicio, intermedio y final del proceso)
- Friabilidad (inicio y final del proceso)
- Desintegración (inicio y final del proceso)

Una vez terminado de tabletear los tres lotes piloto se procedió a realizar los controles de calidad como producto a granel

6.2.4.2 Acondicionamiento de las tabletas.

De acuerdo a los resultados aprobatorios de los controles de calidad realizados a las tabletas de Complejo B, se procedió a enclofanar los tres lotes piloto y se acondicionaron en cajas de cartón de forma rectangular (este último como material de empaque secundario)

6.2.4.3 Pruebas de control de calidad a producto terminado.

Se tomaron muestras representativas de cada lote y se realizaron las siguientes pruebas de control de calidad a las tabletas de Complejo B como producto terminado

- Descripción
- Ensayo de identidad
- Variación de peso
- Peso promedio
- Dureza
- Friabilidad
- Tiempo de desintegración
- Valoración
- Hermeticidad

Hermeticidad: Se sumergieron completamente 10 enclofanados (tabletas con el material de empaque primario que es CFI.OPOLIAL) en solución al 0.1% m/v de azul de metileno en un vaso de precipitado. Se colocó el vaso en una cámara de vacío, se cerró la cámara y se aplicó vacío lentamente hasta un diferencial de 380 milímetros de mercurio. Después de obtener el vacío indicado, se mantuvo por 1 minuto y enseguida se introdujo lentamente aire a la cámara. No se observó ninguna burbuja antes de alcanzar 380 milímetros de mercurio, ni se introdujo colorante en el material de empaque primario y además no se mojó ninguna tableta del colorante

6.2.4.4 Montaje de los tres lotes piloto a estabilidad acelerada.

Cada uno de los tres lotes piloto se dividieron en 4 partes y se sometieron a las siguientes condiciones de estudio, en sus respectivos materiales de empaque secundario identificado

Condición

- Temperatura ambiente (como referencia)
- 40°C con 75% de Humedad relativa (H.R)
- 30°C
- Luz solar (L.S.)

Se evaluó la estabilidad de la formulación de acuerdo a la siguiente tabla

Condición	Tiempos de muestreo (días)			
	Análisis inicial	30	60	90
Temperatura ambiente	✱	✱	✱	✱
40°C / 75% H.R		✱	✱	✱
30°C		✱	✱	✱
Luz solar				✱

Tabla XII Tiempos de muestreos para el análisis del estudio de estabilidad acelerada

A los 30, 60 y 90 días se sacaron muestras de las tabletas de Complejo B de los tres lotes piloto y se procedió a realizar los controles de calidad como producto terminado que ya se mencionaron anteriormente

También se evaluó la estabilidad química de la formulación (de los tres lotes piloto a las diferentes condiciones) por C C F cada mes

VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

7.1 PREFORMULACIÓN.

7.1.1 Pruebas de caracterización de los principios activos.

Al iniciar los estudios de preformulación se determinó primeramente una fase móvil y para emplearla en Cromatografía en Capa Fina (C C F) para lo cual la más adecuada que fue capaz de separar a los tres principios activos fue la siguiente

Agua - Etanol - HCl 2N (4 5 4 8 0 02)

Revelada con lámpara ultravioleta

Los resultados de Rf para cada uno de los principios activos empleando dicha fase móvil son los siguientes

Principios activos (Vitaminas)	Valores de Rf	
	Estándar	Muestra
Mononitrato de tiamina	0.121	0.121
Clorhidrato de piridoxina	0.780	0.760
Cianocobalamina	0.650	0.660

Tabla XIII Valores Rf de los estándares y de las materias primas de los 3 principios activos (Vitaminas)

La caracterización de los principios activos fue realizada según especificaciones de la F.F.U.M 6ª edición y donde en todos los casos los resultados obtenidos como se pueden ver en las tablas XIV, XV y XVI no presentan discrepancias con respecto a los criterios establecidos en las especificaciones

MONONITRATO DE TIAMINA		
DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Polvo cristalino blanco	Conforme
Solubilidad	Poco soluble en agua, ligeramente soluble en etanol y en cloroformo	Conforme
Ensayos de identidad	a) Reacción cualitativa positiva b) Reacción cualitativa positiva c) Reacción cualitativa positiva d) Reacción cualitativa positiva	Positiva Positiva Positiva Positiva
pH (Solución al 2% m/v)	6.0 – 7.5	6.4
Pérdida por secado	No más de 1.0 por ciento	0.46%
Residuo de la ignición	No más de 0.2 por ciento	0.101%
Cloruros	No más de 0.06 por ciento	Conforme
Valoración	98.0 – 102.0% con referencia a la sustancia seca	99.24%
Densidad aparente	Sin especificación	0.2816 g/ml
Densidad compactada	Sin especificación	0.4893 g/ml
Índice de compactación	Sin especificación	42.4000 %
Índice de Hausner	Sin especificación	1.7375
Velocidad de flujo	Sin especificación	No fluye
Ángulo de reposo	Sin especificación	-----

Tabla XIV. Resultados de los análisis realizados a la materia prima de Mononitrato de tiamina

CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA		
DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Polvo Cristalino blanco o casi blanco, es estable en el aire y se descompone lentamente con la luz	Conforme
Solubilidad	Facilmente soluble en agua y ligeramente soluble en etanol, casi insoluble en éter	Conforme
Ensayos de identidad	a) I R. Conforme al estándar de referencia b) Da reacción positiva a la prueba de identidad de cloruros	Conforme Positiva
pH (Solución al 5% m/v)	2.4 - 3.0	2.6
Perdida por secado	No más de 0.5 por ciento	0.105%
Residuo de la ignición	No más de 0.1 por ciento	0.045%
Metales pesados	No más de 30 ppm	Conforme
Contenido de cloruros	16.9 - 17.6%	17.05%
Valoración	98.0 - 102.0% con referencia a la sustancia seca	98.68%
Densidad aparente	Sin especificación	0.541 g/ml
Densidad compactada	Sin especificación	0.737 g/ml
Índice de compactación	Sin especificación	26.590%
Índice de Hausner	Sin especificación	1.3623
Velocidad de flujo	Sin especificación	23.3 g/seg
Ángulo de reposo	Sin especificación	24.02

Tabla XV. Resultados de los análisis realizados a la materia prima de Clorhidrato de piridoxina

CIANOCOBALAMINA		
DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Crustales rojos oscuros o polvo amorfo cristalino rojo. La forma anhidra es higroscópica y cuando se expone al aire puede absorber alrededor del 12% de agua.	Conforme
Solubilidad	Soluble en etanol, poco soluble en agua, insoluble en acetona, cloroformo y éter.	Conforme
Ensayos de identidad	a) U V Exhibe máximos a $278 \text{ nm} \pm 1 \text{ nm}$, $361 \text{ nm} \pm 1 \text{ nm}$ y a $550 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$ b) Reacción cualitativa positiva c) Reacción cualitativa positiva	Conforme Positiva Positiva
Pérdida por secado	No más de 12.0 por ciento	10.385%
Falsa cianocobalamina	La capa superior separada es incolora o no tiene más color que el de una mezcla de 0.15 ml de solución de permanganato de potasio 0.1N en 250 ml de agua.	Conforme
Valoración	96.0 - 100.5% con referencia a la sustancia seca	97.2%

bla XVI Resultados de los análisis realizados a la materia prima de Cianocobalamina

7.1.2 Pruebas reológicas de los principios activos.

Los resultados de las pruebas reológicas de la cianocobalamina no se reportan ya que no se consideraron necesarios por la baja proporción en que se encuentra con respecto a las otras dos vitaminas

Los resultados de la distribución del tamaño de partícula son los siguientes

Tamaño de partícula (micras)	Mononitrato de tiamina (%)	Clorhidrato de piridoxina (%)
> 840	1.5	3.5
840	3.1	5.1
590	4.2	4.9
250	5.6	4.3
177	1.5	6.1
149	1.5	15.7
105	1.0	23.2
< 75	81.7	37.3

Tabla XVII Distribución del tamaño de partícula de dos principios activos (Mononitrato de tiamina y Clorhidrato de piridoxina)

DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS (VITAMINAS)

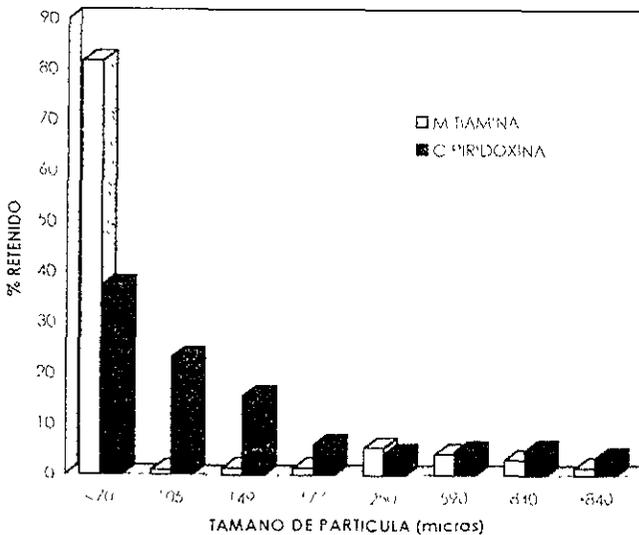


Fig. 6 Distribución del tamaño de partícula de dos de los principios activos (Mononitrato de tiamina Clorhidrato de piridoxina)

Se puede apreciar en las tablas XIV y XV que los resultados obtenidos de las pruebas reológicas realizadas a dos de los principios activos (Mononitrato de tiamina y Clorhidrato de piridoxina), no fueron nada satisfactorios lo cual se puede explicar con base en el tamaño de partícula tan pequeña que estos dos activos presentan en mayor proporción. El Mononitrato de tiamina como se puede observar en la tabla XVII y figura 6 presenta un alto porcentaje de tamaño de partícula menor a 75 micras lo que trae como consecuencia que el polvo no fluya por la alta energía superficial que presentan las partículas y en consecuencia éstas tienden a aglomerarse o adherirse entre si oponiéndose a fluir libremente.

Los valores de las pruebas reológicas en el Clorhidrato de piridoxina fueron un poco mejores que los del Mononitrato de tiamina ya que presentan tamaños de partículas en un porcentaje apropiado entre 149×10^5 micras lo cual ayuda a mejorar los resultados con respecto al Mononitrato de tiamina.

7.1.3 Estabilidad de los principios activos.

7.1.3.1 Estabilidad de los principios activos en estado sólido.

Como se puede apreciar en la tabla XVIII el Mononitrato de tiamina fue estable a la condición de luz solar, mientras que a temperatura de 65°C presentó un ligero cambio de color (de blanco a ligeramente amarillo).

El Clorhidrato de piridoxina fue estable a las dos condiciones.

La Cianocobalamina fue estable a temperatura de 65°C, pero sin embargo, presentó degradación química a los 75 días a la condición de luz solar.

Los valores de RI para cada uno de los principios activos fluctuaron dentro del intervalo siguiente:

	Muestra	Sustancia de referencia
• Mononitrato de tiamina	0.11 - 0.13	0.12
• Clorhidrato de piridoxina	0.74 - 0.78	0.78
• Cianocobalamina	0.63 - 0.66	0.65

Tiempos de muestreo (días)	CONDICIONES						
	Temperatura (65°C)			Luz Solar (L.S.)			
	PRINCIPIO ACTIVO						
	Mononitrato de tiamina	Clorhidrato de piridoxina	Cianocobalamina	Mononitrato de tiamina	Clorhidrato de piridoxina	Cianocobalamina	
3	---	---	---	---	---	---	
6	---	---	---	---	---	---	
9	±	---	---	---	---	---	
12	±	---	---	---	---	---	
15	±	---	---	---	---	---	
18	±	---	---	---	---	---	
21	±	---	---	---	---	---	
30	±	---	---	---	---	---	
45	±	---	---	---	---	---	
60	±	---	---	---	---	---	
75	±	---	---	---	---	++	
90	±	---	---	---	---	++	
---			No hay degradación física ni química			+	Ligero cambio de color
++			Degradación química				

Tabla XVIII Resultados de la estabilidad en estado sólido de los principios activos a las diferentes condiciones

1.1.3.2 Estabilidad de los principios activos en solución.

Se puede apreciar en la tabla XIX que los principios activos (vitaminas) fueron muy inestables en solución ya que en todas las condiciones empleadas para el estudio, todas las vitaminas presentaron degradación tanto física como química muy pronto, con lo cual se pudo confirmar que las vitaminas cuando no se encuentran en un medio adecuado cuando se encuentran en solución fácilmente se degradan y que sus vías o mecanismos de degradación son la hidrólisis y la oxidación.

Tiempos de muestreo (días)	CONDICIONES											
	HCl 2N/65°C			NaOH 2N/65°C			H ₂ O ₂ 35%v/v/30°C			H ₂ O/65°C		
	PRINCIPIO ACTIVO											
	B ₁	B ₆	B ₁₂	B ₁	B ₆	B ₁₂	B ₁	B ₆	B ₁₂	B ₁	B ₆	B ₁₂
3	+-	++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	++	++
6	++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	++	+++	+++
9	++	++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++
12	++	++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++
15	++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
18	++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
21	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++
30	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++
45	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++
60	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
75	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
90	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++

+- Degradación química
 ++ Degradación física y química
 B₁ Mononitrato de tiamina (Vitamina B₁)
 B₆ Clorhidrato de piridoxina (Vitamina B₆)
 B₁₂ Cianocobalamina (Vitamina B₁₂)

Tabla XIX Resultados de la estabilidad en solución de los principios activos en las diferentes condiciones de degradación

La degradación química se pudo corroborar por CCF en las cuales se observaron varias manchas más que las correspondientes a la de los 3 principios activos

7.1.4 Compatibilidad entre los principios activos.

Los tres principios activos resultaron ser compatibles entre si, a las diferentes condiciones a las cuales se sometieron ya que no se observó ningún tipo de degradación física ni química durante los 90 días como se puede observar en la tabla XX. A través de las pruebas de cromatografía en capa fina se confirmó que los valores de Rf de cada uno de los principios activos fueron muy similares a los de las sustancias de referencia los cuales fluctuaron dentro del intervalo siguiente

	Muestra	Sustancia de referencia
• Mononitrato de tiamina	0.12 – 0.13	0.12
• Clorhidrato de piridoxina	0.74 – 0.78	0.78
• Cianocobalamina	0.65 – 0.69	0.65

Tiempos de muestreo (días)	CONDICIONES		
	Temperatura (65°C)	Luz Solar	40°C/75% H.R.
3	-	-	-
6	-	-	-
9	-	-	-
12	-	-	-
15	-	-	-
18	-	-	-
21	-	-	-
30	-	-	-
45	-	-	-
60	-	-	-
75	-	-	-
90	-	-	-
- No hay degradación física ni química			

Tabla XX Resultados de la compatibilidad entre los tres principios activos a las diferentes condiciones

Compatibilidad fármacos-excipientes.

En la tabla XXI se presentan los resultados obtenidos a las diferentes condiciones utilizadas para el estudio de compatibilidad fármaco-excipiente. La mayoría de los excipientes resultaron ser compatibles con los tres principios activos a excepción de la carboximetilcelulosa, ácido esteárico y ácido cítrico. Con carboximetilcelulosa en las tres condiciones se presentó degradación química, con ácido cítrico se presentó tanto degradación física como química y con ácido esteárico a 65°C se presentó una degradación física mientras que a luz solar y a 40°C/75% HR no hubo degradación física ni química. Todo esto se pudo corroborar con las pruebas de cromatografía en capa fina.

Mezcla de principios activos con cada uno de los excipientes	CONDICIONES		
	Temperatura (65°C)	Luz Solar	40°C/75% H.R.
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Fosfato de calcio dibásico	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Celulosa microcristalina	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Lactosa super tab	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Amidón de maíz	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Crospovidona	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Croscarmelosa sódica	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Povidona	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Carboximetilcelulosa	++	++	+++
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Talco	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Estearato de magnesio	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Dióxido de silicio	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Acido esteárico	+	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Ácido cítrico	+++	+++	+++
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Color rojo No. 40 I. A.	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Opadry blanco	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Opadry claro	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Opadry rosa	-	-	-
B ₁ -B ₆ -B ₁₂ - Etanol 96°	-	-	-
- No hay degradación física ni química	B ₁ Mononitrato de tiamina (Vitamina B ₁)		
+ Degradación física	B ₆ Clorhidrato de piridoxina (Vitamina B ₆)		
++ Degradación química	B ₁₂ Cianocobalamina (Vitamina B ₁₂)		
+++ Degradación física y química			

Tabla XXI. Resultados del estudio de compatibilidad fármacos-excipientes a diferentes condiciones.

7.1.5 Propiedades reológicas de los excipientes propuestos para compresión directa.

Dado que de los tres principios activos que conforman la formulación del Complejo B, el Mononitrato de tiamina es el que se encuentra en mayor proporción y debido a que presenta propiedades reológicas pobres, entonces se pretendió primeramente emplear excipientes para compresión directa para mejorar los parámetros reológicos de las mezclas obtenidas y así favorecer un flujo adecuado de la mezcla de polvos y poder comprimir satisfactoriamente

Por lo anterior, se realizó la determinación de las propiedades reológicas de algunos excipientes que actuarían como diluentes, estos fueron. Fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y lactosa super tab y los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla

Parámetro reológico	Fosfato de calcio dibásico	Celulosa microcristalina	Lactosa super tab
Densidad aparente (g/ml)	0.571	0.35	0.636
Densidad compactada (g/ml)	0.731	0.45	0.777
Índice de compactación (%)	21.890	22.22	18.140
Índice de Hausner	1.280	1.28	1.220
Velocidad de flujo (g/scg)	28.560	21.00	56.150
Ángulo de reposo (°)	23.170	26.13	15.020
Humedad (%)	2.3	1.5	1.8

Tabla XXII Propiedades reológicas de excipientes empleados en las formulaciones propuestas por compresión directa

La lactosa super tab presentó mejores características reológicas que la celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico, no obstante, la celulosa microcristalina presenta parámetros reológicos aceptables con excepción del índice de compactación, esto se explica por la diferencia entre los valores de densidad aparente y compactada, lo cual se atribuye a que existe mayor variación en tamaños de partícula para la celulosa microcristalina que para la lactosa super tab (ver tabla XXIII y figura 7) reflejándose a su vez en la disminución de la velocidad de flujo

Por otro lado, el fosfato de calcio dibásico, presentó características reológicas favorables aunque el valor de índice de compactación indica una regular compactación pero es aceptable porque presenta una velocidad de flujo adecuada

Los resultados de la distribución del tamaño de partícula para los diferentes excipientes empleados en las formulaciones por compresión directa son los siguientes

Tamaño de partícula (micras)	Fosfato de calcio dibásico (%)	Celulosa microcristalina (%)	Lactosa super tab (%)
> 840	0.21	0.17	0.33
840	0.14	0.11	0.66
590	2.75	0.89	5.00
250	1.89	0.55	18.40
177	9.83	6.89	21.66
149	21.14	18.10	13.00
105	13.75	15.52	1.00
< 70	49.98	58.14	40.00

Tabla XXIII Distribución del tamaño de partícula obtenido para el Fosfato de calcio dibásico, Celulosa microcristalina y Lactosa super tab empleados en las formulaciones por compresión directa

DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE LOS EXCIPIENTES

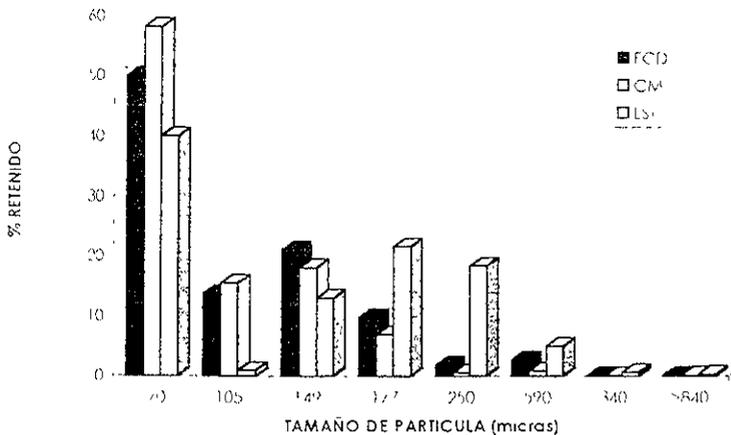


Fig. 7 Distribución del tamaño de partícula obtenidos para el Fosfato de calcio dibásico, Celulosa microcristalina y Lactosa super tab empleados en las formulaciones por compresión directa (FCD Fosfato de calcio dibásico, CM Celulosa microcristalina, LS Lactosa super tab)

La figura 7 muestra que la lactosa presenta tamaños de partícula adecuados para la fabricación de tabletas por compresión directa, ya que su comportamiento semeja una distribución normal que se confirma con los parámetros reológicos obtenidos los cuales se muestran en la tabla XXII. Para la celulosa microcristalina se determinó un mayor porcentaje de partículas menores de 75 micras hecho que provoca que haya más cohesión entre las partículas lo cual se refleja en una disminución de la velocidad de flujo. Con respecto al fosfato de calcio dibásico, también al presentar aproximadamente un 50% de partículas con tamaño menores a 75 micras hace que sus propiedades reológicas (índice de compactación, índice de hausner, velocidad de flujo y ángulo de reposo) sean menores comparada con la lactosa super tab. No obstante con las diferencias reológicas presentadas de los tres excipientes, estos son susceptibles de ser empleados para compresión directa al contar con ciertas características reológicas satisfactorias.

7.2 FORMULACIÓN.

7.2.1 Propiedades reológicas de las diferentes formulaciones propuestas (compresión directa).

En base a los resultados obtenidos de la reología de los excipientes individuales, se propusieron 6 formulaciones por compresión directa a las cuales se les determinaron sus características reológicas que se presentan en la siguiente tabla.

Parámetro reológico	FORMULACIÓN					
	1	2	3	4	5	6
Densidad aparente (g/ml)	0.293	0.311	0.337	0.425	0.423	0.497
Densidad compactada (g/ml)	0.504	0.533	0.600	0.567	0.613	0.659
Índice de compactación (%)	41.860	41.650	43.830	24.980	30.990	24.600
Índice de Hausner	1.720	1.714	1.780	1.334	1.449	1.326
Velocidad de flujo (g/seg)	23.085	21.470	20.300	28.950	35.000	38.735
Ángulo de reposo (°)	17.870	18.030	26.100	18.230	14.930	12.100
Humedad (%)	2.1	2.8	2.4	2.5	2.6	2.7

Tabla XXIV. Parámetros reológicos de las 6 formulaciones propuestas por compresión directa.

El parámetro de humedad se considera adecuado tomando en cuenta que se trata de polvos para compresión directa. También en ángulo de reposo fue adecuado para todas las formulaciones.

Con respecto a la velocidad de flujo, las formulaciones 4, 5 y 6 presentaron mejores resultados que las otras 3 formulaciones lo cual se puede atribuir por la incorporación de un deslizante en dichas formulaciones, de igual manera el índice de hausner para esas 3 formulaciones (4, 5 y 6) presenta mejores resultados. Mientras que los resultados del índice de compactación, estas no resultaron ser satisfactorias puesto que en las primeras 3 formulaciones los resultados son pésimos, sin embargo en las formulaciones 4 y 6 estos son un poco mejor aunque no lo suficiente para poder realizar la formulación por compresión directa. Los valores de índice de compactación tan malos que se obtuvieron pueden ser explicados por la gran diferencia entre los valores de densidad aparente y densidad compactada de las formulaciones propuestas.

La formulación 6 presentó características reológicas más adecuadas que las otras 5 formulaciones, aunque cabe mencionar que se debe a que la proporción del Diluyente 3 se incrementó para obtener una tableta de 450 mg, sin embargo al transferir el polvo a la tolva de la tableteadora este no fluyó adecuadamente lo que provocó que la matriz no se llenara correctamente y por consiguiente el peso y dureza de las tabletas nunca se pudo controlar.

Dado que los resultados obtenidos de los parámetros reológicos no fueron satisfactorios para fabricar las tabletas de Complejo B por compresión directa, se optó por otro método de fabricación para las tabletas de complejo B, el de granulación (vía húmeda).

7.2.2 Propiedades reológicas de las formulaciones propuestas por granulación (vía húmeda).

Primeramente se seleccionó el Diluyente 2 para estas formulaciones debido a que este excipiente es el más recomendado para granulación que los otros dos, además que presenta densidades similares que el Mononitrato de tiamina lo cual favorecerá un mezclado más homogéneo de la mezcla antes de realizar el granulado, así mismo este excipiente además de actuar como un diluyente, cuenta también con propiedades para actuar como desintegrante y como lubricante.

Las 5 formulaciones propuestas por vía húmeda contaron con propiedades reológicas satisfactorias lo cual se explica por el incremento del tamaño de partícula al realizar el granulado.

Los resultados obtenidos de las propiedades reológicas de las 5 formulaciones realizadas por granulación se presentan en la siguiente tabla

Parámetro reológico	FORMULACIÓN				
	1	2	3	4	5
Densidad aparente (g/ml)	0.367	0.385	0.384	0.381	0.306
Densidad compactada (g/ml)	0.414	0.486	0.468	0.469	0.376
Índice de compactación (%)	16.400	20.780	18.760	18.760	18.610
Índice de Hausner	1.128	1.262	1.218	1.230	1.228
Velocidad de flujo (g/seg)	29.900	35.080	30.785	30.735	26.200
Ángulo de reposo (°)	18.430	21.570	22.980	22.960	22.520
Humedad (%)	2.9	3.1	3.4	3.3	3.2

Tabla XXV. Parámetros reológicos de las formulaciones propuestas por granulación (vía húmeda)

Así mismo se puede apreciar en la tabla XXV que los resultados fueron muy similares ya que por ejemplo en las formulaciones 1 y 2 solo se trató de evaluar el efecto del porcentaje del Diluyente 2 y también evaluar el efecto como desintegrante extragranular, empleando el lubricante al 1% y el aglutinante al 1.5%. En la formulación 3 se trató de evaluar el efecto del colorante sobre la apariencia de las tabletas obtenidas y en las formulaciones 4 y 5 se trató de evaluar el efecto del porcentaje del aglutinante así mismo también evaluar la apariencia de las tabletas obtenidas al modificar la forma de incorporación de la Cianocobalamina en la formulación

ESTADÍSTICO SANE
DE LA FARMACIA

7.2.3 Parámetros de control de calidad para las tabletas.

En la siguiente tabla se presentan los resultados obtenidos de las pruebas de control de calidad realizadas a las tabletas de Complejo B

Parámetros de control de calidad	FORMULACIÓN				
	1	2	3	4	5
Descripción	Tabletas blancas moteadas	Tabletas blancas moteadas	Tabletas rosas moteadas	Tabletas rosas ligeramente moteadas	Tabletas rosas homogéneo
Variación de peso (mg)	118 - 131	192 - 211.6	191 - 211.9	195 - 207.8	193.5 - 205
Peso promedio (mg)	128.5 (2.7)	211.7 (2.9)	212.5 (3.1)	205.6 (2.6)	206.6 (2.5)
Pureza (kg)	3.5	7.0	7.0	6.5	9.6
Variancia (%)	0.887	0.36	0.38	0.38	0.16
Desintegración (min)	3.5	7.5	7.5	7.0	12.0
Valoración de Mononitrato de tiamina (%)	102.3	106.9	106.1	108.1	108.5
Valoración de Clorhidrato de piridoxina (%)	105.8	104.7	102.8	107.8	109.1
Valoración de Cianocobalamina (%)	100.6	106.9	108.9	108.5	108.6

Tabla XXVI Parámetros de control de calidad realizadas a las primeras 5 formulaciones de tabletas de Complejo B. Los resultados en paréntesis indican el coeficiente de variación (%)

La valoración para cada uno de los principios activos, en las 5 formulaciones propuestas, ambas cumplen con las especificaciones que se tienen como referencia ya que se menciona que no debe haber menos del 100% de cada uno de los principios activos por cada tableta, por lo tanto el proceso de granulación fue el adecuado para así obtener una mezcla más homogénea en tamaño de partícula y favorecer la distribución homogénea de cada uno de los principios activos en las mezclas obtenidas, mejorándose una mejor uniformidad en las formulaciones 4 y 5 considerando el 10% en exceso que se adicionó de más de cada uno de los principios activos en las formulaciones. Los resultados tan satisfactorios de valoración de las formulaciones 4 y 5 se puede explicar por el hecho de que en estas formulaciones se granularon de forma simultánea el Clorhidrato de piridoxina, Mononitrato de tiamina y Diluyente 2 previamente mezclados, incorporando la Cianocobalamina dentro de la solución aglutinante, lo que dio lugar a que todos los principios activos y excipientes a excepción del

lubrificante, formaran parte del granulado favoreciendo la distribución homogénea de los 3 activos en la formulación

En peso promedio de las 5 formulaciones presentaron un coeficiente de variación similar, lo cual se atribuyó a las propiedades reológicas de las mezclas que como ya se analizó anteriormente (tabla XXV) son muy similares

Con respecto al tiempo de desintegración, se observa que las formulaciones 2, 3 y 4 presentan resultados similares, lo cual se puede explicar en base a la proporción en que se encuentra el Diluyente 2 en dichas formulaciones ya que son muy similares

La formulación 1 presenta un valor de tiempo de desintegración muy bajo (3.5 minutos) ya que la dureza de las tabletas obtenidas fueron muy bajas y una friabilidad un poco alta. Respecto a la formulación 5, esta presentó un tiempo de desintegración más alta que las cuatro anteriores, lo cual se explica por el incremento de la proporción del aglutinante en la formulación, obteniéndose tabletas de mayor dureza y una friabilidad muy baja

Cabe mencionar que en todas estas 5 formulaciones no se empleo ningún desintegrante, sino que se trato de evaluar el efecto desintegrante del Diluyente 2. En la formulación 4 y 5, el Diluyente 2 ejerció su efecto como desintegrante intragranular, lo cual fue satisfactorio dicho efecto

Respecto a la apariencia de las tabletas obtenidas, las formulaciones 4 y 5 fueron las que presentaron resultados más satisfactorios que las demás formulaciones, lo cual se atribuyo al método de incorporación de la cianocobalamina, la cual de color rojo oscuro y debido a que se disolvió en la solución aglutinante con la cual se granuló la mezcla de polvos, se obtuvieron gránulos de color rosa homogéneo favoreciendo la obtención de tabletas de Complejo B

2.4 Optimización de la formulación.

Una vez que se logro mejorar los parametros reológicos de la mezcla de polvos de los tres principios activos con los excipientes por medio de la granulación de estos y la apariencia de las tabletas obtenidas, se obtuvo hasta ese momento una formulacion con apariencia aceptable (tabletas de color rosa homogéneo) buena dureza (9.6 kg) con una friabilidad excelente (0.16%) y un tiempo de desintegración bueno (12 minutos), considerando que la especificación del producto marca un tiempo de desintegracion maximo de 60 minutos

Se procedió a realizar la optimización de la formulación No 5 teniendo como objetivo mejorar el tiempo de desintegración de las tabletas de Complejo B proponiendo 3 formulaciones nuevas donde la variable de respuesta para seleccionar la formulación óptima fue el tiempo de desintegración

En las formulaciones propuestas se trabajó con un superdesintegrante (Desintegrante 2) aprovechando que ejerce muy bien su efecto con bajas concentraciones Se evaluó su efecto como desintegrante extragranular a 3 diferentes concentraciones

Los resultados de las propiedades reológicas de las 3 formulaciones realizadas para la optimización de la formulación son los siguientes

Parámetro reológico	FORMULACIÓN		
	6	7	8
Densidad aparente (g/ml)	0.324	0.310	0.314
Densidad compactada (g/ml)	0.400	0.400	0.392
Índice de compactación (%)	19.000	22.500	19.890
Índice de Hausner	1.234	1.290	1.248
Velocidad de flujo (g/seg)	25.060	25.275	26.060
Ángulo de reposo (°)	18.650	18.150	16.550
Humedad (%)	3.3	3.4	3.5

Tabla XXVII Parámetros reológicos realizados a las 3 formulaciones para seleccionar la formulación óptima

Se puede observar que los resultados de los parametros reológicos realizados a las formulaciones 6, 7 y 8, son muy similares entre sí ya que solo la diferencia entre ambas formulaciones es el porcentaje del desintegrante extragranular y del lubricante dentro de un intervalo que va del 0.25 al 0.75% de ambos excipientes

Los resultados de las pruebas de control de calidad realizadas a estas 3 formulaciones en la etapa de la optimización de la formulacion son las siguientes

Parámetros de control de calidad	FORMULACIÓN			TABLETAS COMERCIALES	
	6	7	8	1	2
Descripción	Tabletas de color rosa homogéneo	Tabletas de color rosa ligeramente moteadas			
Variación de peso (mg)	193 – 208	191.9209 6	192 – 209 1	173 8 180 1	191 – 207 9
Peso promedio (mg)	207 0 (1 9%)	209 0 (2 1%)	207 9 (2 3%)	177 0 (2 3%)	198 8 (2.68%)
Dureza (kg)	8 3	8 1	8 2	8 5	6 4
Friabilidad (%)	0 135	0 123	0 128	0.167	0 291
Desintegración (min)	5 0	7 5	9 5	15 0	12 0
Valoración del Mononitrato de tiamina (%)	109 8	108 3	109 1	106 0	104 97
Valoración del Clorhidrato de piridoxina (%)	108 2	108 9	109 5	105 0	105 96
Valoración de Cianocobalamina (%)	110 3	109 3	109 8	104 46	104 70

Tabla XXVIII Parámetros de control de calidad realizados a las 3 formulaciones para seleccionar la formulación óptima

De los parametros de control de calidad de las 3 formulaciones en la etapa de optimización, se pueden apreciar en la tabla XXVIII, los resultados son bastantes similares en valoración, friabilidad, dureza, etc., a excepcion del tiempo de desintegración, en el que en la formulación 6 resultó ser mas bajo que en las formulaciones 7 y 8, lo cual se atribuye a que en la formulación 6, la concentración del Desintegrante 2 fue mas alta y la del Lubricante fue más baja que en las otras dos, dando como resultado que fuera la formulacion optima seleccionada

Esta formulacion seleccionada (No 6) es altamente competitiva con las ya existentes en el mercado ya que como se puede apreciar en la tabla XXVIII, que al comparar estos resultados obtenidos con los de dos formulaciones de Complejo B que ya se distribuyen comercialmente y en el

Sector Salud, son muy parecidos, aunque la formulación desarrollada presenta algunos parámetros de control de calidad mejores con respecto a las dos formulaciones comerciales, por ejemplo, la formulación desarrollada (No 6) al compararla con la formulación comercial No 1, presenta mejorías en el tiempo de desintegración el cual es más bajo, mientras que con respecto a la formulación comercial No 2, también el tiempo de desintegración es mejor y así mismo también la dureza, friabilidad y la apariencia de las tabletas

7.3 CICLADO TÉRMICO.

7.3.1 Estabilidad térmica de la formulación óptima.

En la siguiente tabla se presentan los resultados obtenidos de la prueba de ciclado térmico realizado a la formulación seleccionada como óptima de las tabletas de Complejo B

Condición: Temperatura Ambiente – Temp. 45°C 24 horas x 24 horas	Tiempos de muestreo (días)						
	3	6	9	12	15	18	21
Formulación No 6 (Tabletas de color rosa homogéneo)	-	-	-	-	-	-	-
- No hay degradación física ni química							

Tabla XXIX Resultados de la prueba de ciclado térmico realizada a la formulación óptima seleccionada

Los resultados obtenidos de la prueba de ciclado térmico presentados en la tabla XXIX confirman que la formulación seleccionada (óptima) es estable térmicamente puesto que no se observó ningún cambio físico en las tabletas de Complejo B analizadas y tampoco presentó degradación química, esto fue corroborado por cromatografía en capa fina en cuyas pruebas los valores de R_f para cada uno de los principios activos fluctuaron dentro del siguiente intervalo

	Muestra	Sustancia de referencia
• Mononitrato de timina	0.12 - 0.14	0.12
• Clorhidrato de piridoxina	0.76 - 0.78	0.78
• Cianocobalamina	0.64 - 0.66	0.65

7.4 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA.

Una vez comprobada la estabilidad térmica de la formulación seleccionada, se procedió a realizar el estudio de estabilidad acelerada de dicha formulación para determinar las condiciones de almacenamiento del producto (tabletas de Complejo B) y el periodo de caducidad tentativo que es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza en base a los resultados de los estudios de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto

7.4.1 Manufactura de los 3 lotes piloto para el estudio de estabilidad acelerada.

El procedimiento de manufactura que se empleo para la fabricación de las tabletas de Complejo B (de los 3 lotes piloto) se describe en el siguiente diagrama de flujo

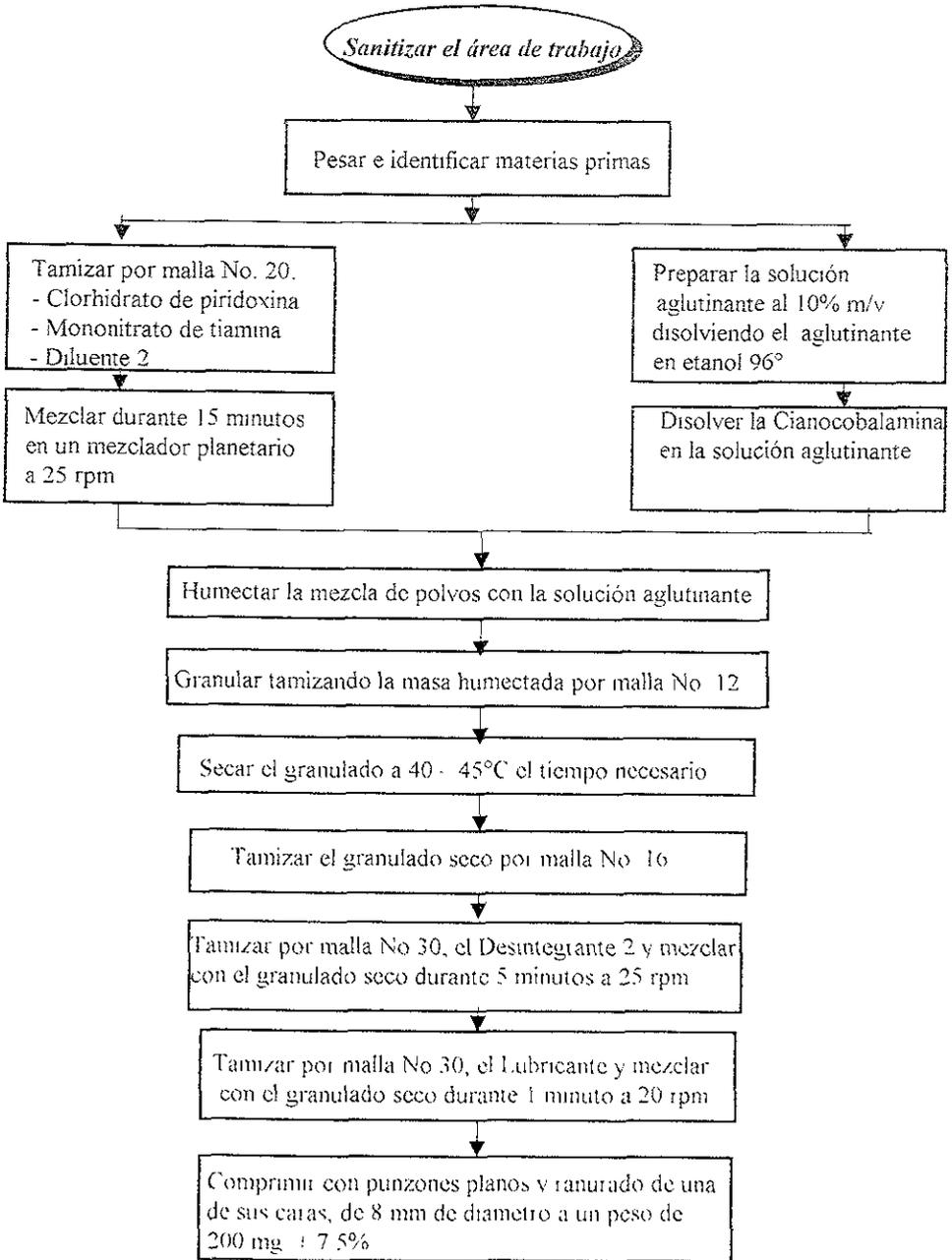


Fig. 8 Diagrama de flujo del procedimiento de manufactura para la fabricación de las tabletas de Complejo B

7.4.2 Propiedades reológicas de los 3 lotes piloto.

Se puede apreciar en la tabla XXX que los resultados de los parámetros reológicos realizados a los 3 lotes piloto son muy similares entre sí, los cuales también muestran gran similitud con los presentados en la tabla XXVII de la formulación No 6

Parámetro reológico	LOTE PILOTO		
	1	2	3
Densidad aparente (g/ml)	0.344	0.332	0.327
Densidad compactada (g/ml)	0.431	0.419	0.418
Índice de compactación (%)	20.18	20.76	21.77
Índice de Hausner	1.25	1.26	1.27
Velocidad de flujo (g/seg)	30.30	29.77	30.06
Ángulo de reposo (°)	21.93	23.02	21.04
Humedad (%)	4.1	3.5	3.9

Tabla XXX Parámetros reológicos realizados a los 3 lotes piloto del estudio de estabilidad acelerada

7.4.3 Resultados del análisis del estudio de estabilidad acelerada de los 3 lotes piloto.

Las tablas XXXI, XXXII y XXXIII presentan los resultados obtenidos de las pruebas de control de calidad realizados a los 3 lotes piloto de tabletas de Complejo B del estudio de estabilidad acelerada, donde se muestra que las características fisicoquímicas del producto se mantuvieron dentro de especificación durante el tiempo y las condiciones de estudio establecidas, así mismo también las características organolépticas del producto no se alteraron puesto que estas tabletas presentaron siempre un olor característico a levadura proveniente de la vitamina B₁ (Mononitrato de tiamina)

Finalmente con base a estos resultados obtenidos se infiere que el material de empaque primario (CELOPOLIAL) proporcionó buena protección al producto y una adecuada estabilidad ya que lo protegió tanto de la luz como de la humedad que son dos factores que afectan en gran medida la estabilidad de las vitaminas

DETERMINACIÓN / ESPECIFICACIÓN

LÍNEA DE ANÁLISIS (días)	CONDICIÓN DE ESTUDIO	Descripción	Hermeticidad	Variación de peso (mg)	Peso promedio (mg)	Dureza (kg)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Valoración (%)			Humedad (%)
									Vit. B ₁	Vit. B ₆	Vit. B ₁₂	
30	T A	TABLA REDONDA PLATA ENLAPADA DE 500 mg DE SUCRALOSOL CON 50 mg DE COF. DE ROSA	0 de 10 Tiras	185 - 215 mg	200 mg ± 7.5%	6 - 10 kg	No más del 1%	No más de 60 min	No menos del 100%	No menos del 100%	No menos del 100%	No más del 5%
		CUMPLI	CUMPLI	197.4 - 207.9	202.38	8.6	0.088	5.5	107.69	107.4	108.99	3.5
		CUMPLI	CUMPLI	192.7 - 208.6	199.35	8.7	0.049	6.0	107.51	106.55	108.44	3.6
30	30°C	CUMPLI	CUMPLI	192.5 - 209.8	201.35	8.3	0.049	5.5	107.09	107.74	108.45	3.4
		CUMPLI	CUMPLI	190.5 - 209.3	200.13	8.5	0.136	6.0	106.89	107.12	107.32	3.7
		CUMPLI	CUMPLI	192.4 - 206.1	199.85	8.8	0.103	6.0	106.99	107.34	108.64	3.5
30	30°C	CUMPLI	CUMPLI	192.0 - 208.9	200.68	8.8	0.110	6.0	105.65	107.42	107.81	3.5
		CUMPLI	CUMPLI	191.6 - 209.1	199.38	8.8	0.246	5.5	105.38	106.95	104.89	3.8
		CUMPLI	CUMPLI	194.5 - 205.8	200.49	8.8	0.084	5.5	105.93	108.82	109.03	3.6
30	40°C 75% HR	CUMPLI	CUMPLI	192.7 - 205.5	199.06	8.9	0.105	5.5	105.05	107.27	107.25	3.5
		CUMPLI	CUMPLI	196.1 - 204.9	200.95	8.9	0.094	5.5	103.73	106.55	103.47	3.8
		CUMPLI	CUMPLI	193.9 - 206.4	199.77	8.7	0.045	6.0	105.86	106.74	108.58	3.4

Tabla XXXI Resultados de los parámetros de control de calidad realizados a tabletas de Complejo B, del primer lote piloto del estudio de estabilidad acelerada

DETERMINACION / ESPECIFICACION

TIEMPO DE ANÁLISIS (días)	CONDICIÓN DE ESTUDIO	Descripción	Hermeticidad	Variación de peso (mg)	Peso promedio (mg)	Dureza (kg)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Valoración (%)			Humedad (%)
									Vit. B ₁	Vit. B ₆	Vit. B ₁₂	
INICIAL	INICIAL	TABLETAS ROSAS, PLACA RANURADA DE UNO DE LOS CARAS, COLOR ROSA, HOMOGÉNEO, TUBO DE FRAGILIDAD Y PARTICULAS EN SUS	0 de 10 Tirras	185 - 215 mg	200 mg ± 7.5%	6 - 10 kg	No más del 1%	No más de 60 min.	No más del 100%	No menos del 100%	No menos del 100%	No más del 5%
		CUMPLI.	CUMPLI.	194.6 - 207.9	201.00	8.6	0.114	5.5	106.04	109.70	109.05	3.7
	T.A	CUMPLI	CUMPLI.	195.7 - 206.6	201.08	8.6	0.09	6.0	105.73	109.40	108.87	3.6
30	30°C	CUMPLI	CUMPLI	192.5 - 207.9	199.50	8.6	0.06	5.5	104.98	108.94	108.88	3.6
	40°C - 75% HR	CUMPLI	CUMPLI	191.6 - 209.7	202.26	8.7	0.107	6.0	104.50	108.80	106.95	3.7
	T.A	CUMPLI	CUMPLI	192.1 - 209.4	201.50	8.6	0.117	6.0	105.01	108.52	108.73	3.5
	30°C	CUMPLI	CUMPLI	191.1 - 206.5	200.76	8.7	0.078	5.5	104.14	108.33	107.91	3.6
	40°C - 75% HR	CUMPLI	CUMPLI	196.6 - 209.6	203.16	8.6	0.141	6.0	104.09	108.54	104.98	3.8
	T.A	CUMPLI	CUMPLI	194.9 - 206.5	200.08	8.7	0.089	6.0	104.92	109.19	108.99	3.5
	30°C	CUMPLI	CUMPLI	192.3 - 206.8	200.04	8.5	0.079	5.5	103.41	108.02	106.06	3.4
	40°C - 75% HR	CUMPLI	CUMPLI	193.6 - 207.8	201.49	8.5	0.094	6.0	102.30	108.28	103.27	3.7
	Luz Solar	CUMPLI	CUMPLI	196.1 - 208.1	200.36	8.6	0.064	5.5	103.83	108.43	108.19	3.5

Tabla XXXII Resultados de los parámetros de control de calidad realizados a tabletas de Complejo B, del segundo lote piloto del estudio de estabilidad acelerada

DETERMINACIÓN / ESPECIFICACION

TIEMPO
CONDICIÓN

TIEMPO	CONDICIÓN	Descripción	Hermeticidad	Variación de peso (mg)	Peso promedio (mg)	Dureza (kg)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)	Valoración (%)			Humedad (%)
									Vit. B ₁	Vit. B ₆	Vit. B ₁₂	
ANÁLISIS (días)	DE ESTUDIO	TABLA REDONDA, 10 TABLETAS, CON 10 HOMÓGENEIDAD DE FRACCIÓN Y 10 PARCHES EN EL REVERSE	0 de 10 Tras	185 - 215 mg	200 mg ± 7.5%	6 - 10 kg	No más del 1%	No más de 60 mm.	No menos del 100%	No menos del 100%	No menos del 100%	No más del 5%
INICIAL	INICIAL	CUMPLI	CUMPLI	194.3 - 207.9	201.96	8.7	0.141	5.5	108.13	108.30	108.97	4.0
30	30°C	CUMPLI	CUMPLI	196.7 - 208.6	202.61	8.7	0.073	6.0	108.07	108.30	109.07	3.8
	40°C/75%HR	CUMPLI	CUMPLI	191.6 - 205.8	199.90	8.7	0.054	6.0	107.01	107.74	108.61	3.9
60	30°C	CUMPLI	CUMPLI	192.8 - 206.2	200.36	8.5	0.120	6.0	106.93	107.32	106.93	4.0
	40°C/75%HR	CUMPLI	CUMPLI	193.5 - 209.8	201.69	8.7	0.088	5.5	107.22	107.48	108.99	3.9
90	30°C	CUMPLI	CUMPLI	192.9 - 204.6	200.65	8.7	0.087	6.0	105.64	107.44	107.73	3.9
	40°C/75%HR	CUMPLI	CUMPLI	195.2 - 207.0	201.09	8.7	0.158	5.5	105.17	107.20	105.08	4.0
90	30°C	CUMPLI	CUMPLI	193.6 - 207.9	201.06	8.5	0.079	5.5	106.63	107.42	109.08	3.7
	40°C/75%HR	CUMPLI	CUMPLI	193.9 - 206.9	200.37	8.7	0.079	6.0	105.84	106.97	106.75	3.7
90	30°C	CUMPLI	CUMPLI	193.9 - 207.1	201.08	8.5	0.139	5.5	104.12	107.22	103.28	3.8
	Luz Solar	CUMPLI	CUMPLI	192.8 - 208.1	199.88	8.6	0.070	5.5	106.89	106.22	108.78	3.8

Tabla XXVII Resultados de los parámetros de control de calidad realizados a tabletas de Complejo B, del tercer lote piloto del estudio de estabilidad acelerada

VIII. CONCLUSIONES.

Con base en los resultados obtenidos durante la realización de este proyecto, se puede concluir lo siguiente

1. De acuerdo con los estudios de preformulación, se pudo comprobar que los 3 principios activos (Vitaminas B₁, B₆ y B₁₂) son muy inestables en solución ya que fácilmente se degradan mientras no están dentro de su intervalo de máxima estabilidad que fluctúa entre un pH de 3.5 a 5.0. En estado sólido son estables y esta estabilidad aumenta previniendo el contacto con la humedad, mientras que la luz solar los afecta lentamente.

Se demostró por estudios de compatibilidad, que los 3 principios activos son compatibles entre sí y se logró seleccionar una lista de excipientes para la siguiente etapa del desarrollo farmacéutico

2. El método de granulación (vía húmeda) fue propuesto para la fabricación de tabletas de Complejo B y con los estudios de formulación se seleccionó primeramente una formulación con 44.4% del Diluyente 2, 2% del Aglutinante, 1% del Lubricante, 50% de Mononitrato de tiamina, 2.5% de Clorhidrato de piridoxina y 0.025% de Cianocobalamina, granulando todas las materias primas a excepción del Lubricante y disolviendo la Cianocobalamina en la solución aglutinante

La formulación propuesta fue optimizada manejando como variable de respuesta, el tiempo de desintegración y finalmente la formulación óptima fue 44.4% del Diluyente 2, 2% del Aglutinante, 2.5% del Lubricante, 0.75% del Desintegrante 2 como desintegrante extragranular, 50% de Mononitrato de tiamina, 2.5% de Clorhidrato de piridoxina y 0.025% de Cianocobalamina

De la prueba de ciclado térmico se pudo demostrar que la formulación optimizada es estable térmicamente

5 Los estudios de estabilidad acelerada, confirmaron que las características fisicoquímicas y organolépticas del producto (tabletas de Complejo B) no se alteraron significativamente durante el tiempo y las condiciones de estudio establecidas, es decir, que la formulación es estable en el material de empaque de estudio (CELOPOLIAL)

Finalmente se infiere que la formulación desarrollada de tabletas de Complejo B, cuenta con las características de calidad de diseño establecidas para un producto farmacéutico y se considera altamente competitiva con las ya existentes en el mercado

IX. SUGERENCIAS.

1. Realizar el escalamiento y la caracterización del proceso para la fabricación de tabletas de Complejo B
2. Validar el proceso de fabricación de tabletas de Complejo B para asegurar lote a lote de manera consistente la calidad del producto
3. Realizar la transferencia de tecnología a partir de lotes piloto de laboratorio a equipo de planta farmacéutica
4. Si se quiere incrementar aún más la estabilidad de las tabletas de Complejo B, se sugiere realizar un recubrimiento con Opadry rosa

X. ANEXO.

En la siguiente figura se muestran los espectros de ultravioleta de la materia prima y del estándar de referencia de Cianocobalamina obtenidos para el ensayo de identidad

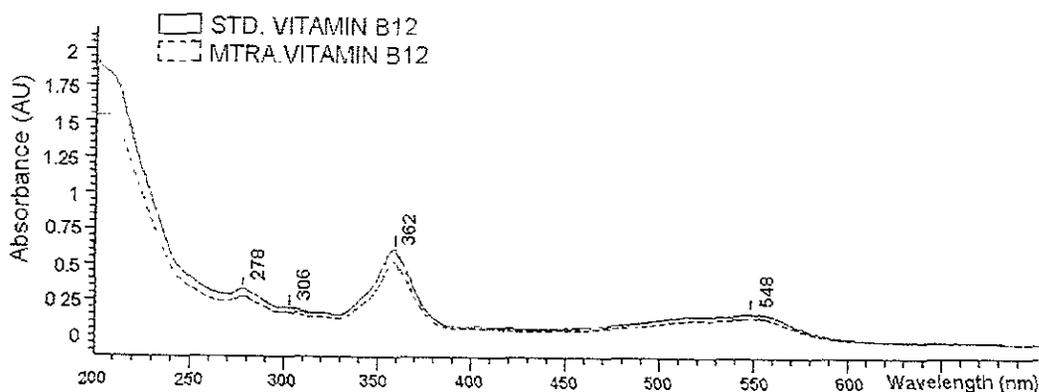


Fig 9 Espectro ultravioleta de la materia prima y del estándar de referencia de Cianocobalamina (Vitamina B₁₂) obtenidos para el ensayo de identidad

Se puede apreciar en la figura 9 que la materia prima de Cianocobalamina presenta sus máximos de absorción a las mismas longitudes de onda que el de la sustancia de referencia

En la figura 10 y 11 se presentan los espectros de absorción en la región infrarrojo de la materia prima de Clorhidrato de piridoxina y del estándar de referencia, en los cuales se puede apreciar que la materia prima presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el de la sustancia de referencia

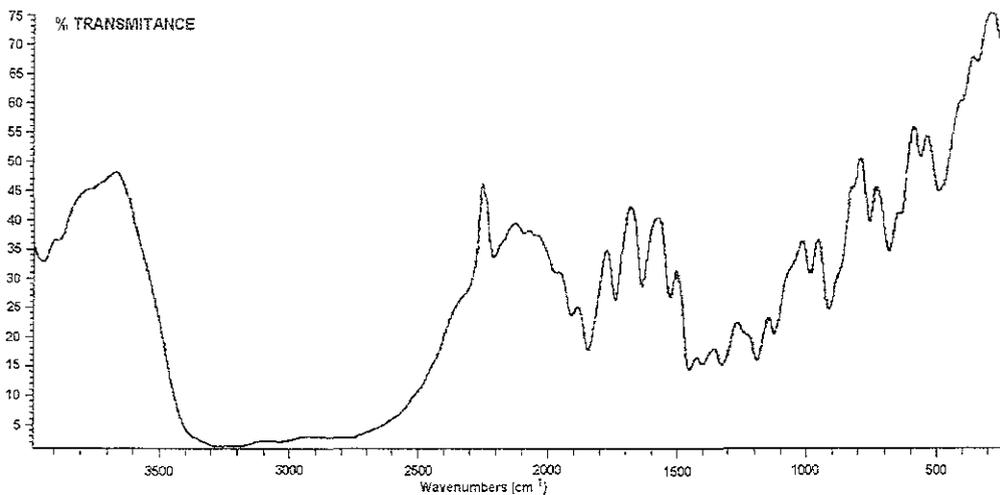


Fig 10 Espectro IR del estándar de referencia del Clorhidrato de piridoxina (Vitamina B₆)

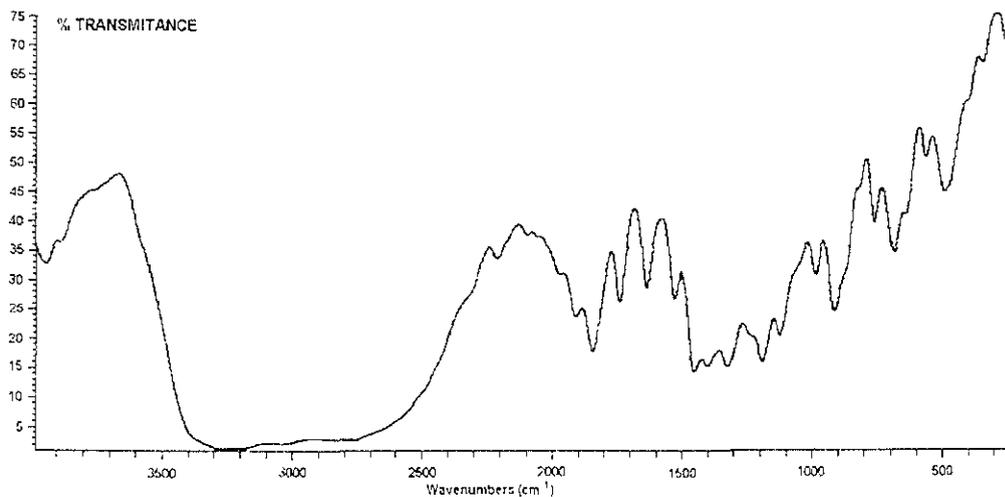


Fig 11 Espectro IR de la materia prima de Clorhidrato de piridoxina (Vitamina B₆)

XI. BIBLIOGRAFÍA.

- 1 Roman, F, " Innovación y desarrollo farmacéutico ", Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C, Mexico, D F, 1990, pág 246-295
- 2 Lieberman, H, Lachman, L. " The theory and Practice of Industrial Pharmacy " , 3th, Ed Lea & Febiger, Philadelphia, 1986. pp 66-75, 171-193, 293-302
- 3 Lieberman, H, Lachman, L. " Pharmaceutical Dosage Forms Tablets " , vol 1, 2nd, Ed Marcel Dekker, New York, 1990, pp 75-127, 137, 146, 147, 151-179, 198-224, 243-245
- 4 Wells, J, " Pharmaceutical Preformulation the Physicochemical Properties of Drug Substances " , Ed by John Wiley Sons, New York, U S A, 1988. pp 215-219
- 5 Villafuerte, R, " Curvas de compactabilidad en la preformulación como una característica del comportamiento tecnologico de los polvos ", **Rev. Mex. de Cienc. Farm:** 1996, 26(5-6) 25-26
- 6 Muñoz, G, " Preformulación de formas farmacéuticas sólidas ", Memorias de conferencia Colegio Nacional de Químicos farmacéuticos Biólogos México, A C Julio 1993 pag 1-43
- 7 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Secretana de Salud, 6^a Ed , Mexico, 1994, pág 856-858
- 8 Remington, "Farmacia", 17^a ed , Ed Medica Panamericana, S A , Buenos Aires Argentina, 1987, Tomo II, pág 2174-2194
- 9 Banker, G , "Drugs and The Pharmaceutical Sciences Modern Pharmaceutics", Vol 40, 2nd Ed Marcel Dekker, New York, 1990, pp 355-381
- 10 Miller, A , "Pharmaceutical Tablet Lubrication" , **Int. J. Pharm** 1988, pp 1-19

- 11 Swarbrick, J., "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Vol 4, Ed. Marcel Dekker, New York, 1991, pp 85-106
- 12 Lieberman, H., Lachman, L.; "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets", Vol 2, 2nd, Ed Marcel Dekker, New York, 1990, pp. 1-69
- 13 "Handbook of Pharmaceutical Excipients", American Association, London, 1994, pp 392-399, 462-466
- 14 Wells Y., "Pharmaceutical Preformulation, The Physicochemicals Properties of Drugs Substances", 2nd, Ed, Ellis Horwood. Great Britain, 1993, pp 86-101, 112-114, 209-219
- 15 Jeannin, C., "Ingeniería farmacéutica" Ed Manuel Moderno, 1986, pag 498-510
- 16 Barbara, M., "Referencias farmacéuticas", Ed Manuel Moderno, México, D F., 1995, pag 444-446, 1299-1301, 1492-1493, 1603-1605
- 17 Goodman, G., "Las bases farmacéuticas de la terapeutica", 9^a Ed., Vol II, Ed M C Graw-Hill, México, D F., 1996, pag 1389-1391, 1655
- 18 Moffat, A., Jackson, J., Moss, M., Widdop, B., "Clarck's Isolation and Identification of Drugs", 2nd, The Pharmaceutical Press, London, 1986, pp 496, 949, 1014-1015
- 19 The Merck Index, "An Encyclopedia of Chemical and Drugs", 9nd, Ed U S A Merck & Co. 1976, pp 1035-1036, 1190, 1287-1288
- 20 Reynolds, J., Martindale, "The extra Pharmacopeta", 13th, London, 1993, pp 1053-1056
- 21 Connors, K., Amidon, G., Stella, V., "Chemical Stability of Pharmaceuticals", 2nd, New York, 1986, pp 377-383

- 22 André, P , Will, E , Hans, J . "Modern Chromatographic Analysis of Vitamins", 2nd, Vol 60, Ed Marcel Dekker, Inc , New York, 1992, pp 321-323, 399-401
- 23 Florey, K . "Analytical Profiles of Drug Substances", Academic Press, Vol 18, U S A , 1989, pp 414-454
- 24 Udeala, O ; Aly, S , "Degradation Kinetics of Thiamine Hydrochloride in Directly Compressed Tablets II Reliability of Accelerated Stability Testing for Evaluating Tablet Formulations", **Drug Dev. Ind. Pharm.**; 1988, 14 (12) 1765-1784
- 25 Udeala, O . Aly, S . "Some Physical Properties of Directly Compressed Thiamine Hydrochloride Tablets", **Drug Dev. Ind. Pharm.**; 1988, 14 (4) 499-521
- 26 Udeala, O . Aly, S , "Degradation Kinetics of Thiamine Hydrochloride in Directly Compressed Tablets I Effect of Aging Under Varying Temperature and Relative Humidity Conditions" , **Drug Dev. Ind. Pharm.**, 1988, 14 (12) 1735-1764
- 27 Udeala, O , Aly S , "Degradation Kinetics of Thiamine Hydrochloride in Directly Compressed Tablets III Water Vapour Transmission Through Free and Applied Eudragit Films" . **Drug Dev. Ind. Pharm.**, 1989, 15 (11) 1797-1825
- 28 Smith, C , Reynard, A , "Farmacologia", Ed Médica Panamericana, S A , Argentina-Buenos aires, 1993, pag 1001-1002
- 29 DeRitter, E . "Vitamins in Pharmaceutical Formulation" , **J. Pharm. Sci.**, 1982, 71 (10) 1073-1092
- 30 Florey, K . "Analytical Profiles of Drug Substances", Academic Press, Vol 13, U S A , 1984, pp 447-477

- 31 Litter, M., "Compendio de farmacología", 2ª ed., Ed ATENEO, Argentina-Buenos aires. 1981, pág 430-436
- 32 Katzung, B., "Farmacología básica y clínica", 2ª ed., Ed El Manual Moderno, México, D F. 1986, pág 380-381
- 33 Florey, K., "Analytical Profiles of Drug Substances", Academic Press, Vol 10, U S A, 1981, pp. 183-255
- 34 Brinck, N., Folkers, K., "Vitamin B₁₂ VI 5, 6-Dimethylbenzimidazole. A Degradation Product of Vitamin B₁₂", *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72 4442-4443
- 35 Brinck, N., Folkers, K., "Vitamin B₁₂ X 5, 6-Dimethylbenzimidazole, A Degradation Product of Vitamin B₁₂", *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72 4442-4443
- 36 Brinck, N., Folkers, K., "Vitamin B₁₂ IX 1- α -D-Ribofuranosido-5, 6-Dimethylbenzimidazole, a Degradation Product of Vitamin B₁₂", *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72 1866-1867
- 37 Brinck, N., Folkers, K., "Vitamin B₁₂ XVIII The Degradation of Vitamin B₁₂ to 1- α -D-Ribofuranosyl-5, 6-Dimethylbenzimidazole", *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74 2856-2858
- 38 Kaczka, E., Folkers, K., "Vitamin B₁₂-XXII Relation of α -Ribazole Phosphate to Vitamin B₁₂", *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75 6317-6318
- 39 Folkers, K., "Vitamin B₁₂ XXIV DL-3, 3-Dimethyl-2, 5-Dioxo-4-hydroxypyrrolidine-4-propionic Acid Lactone and DL-3, 3-Dimethyl-2, 5-Dioxo pyrrolidine-4-Propionic Acid, New Degradation Products", *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77 4418-4419
- 40 Kuehl, F., Shunk, C., Folkers, K., "Vitamin B₁₂ XXV 3, 3-Dimethyl-2, 5-Dioxopyrrolidine-4-Propionamide A New Degradation Product" *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77 4418-4419