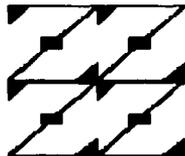




33



LO HUMANO
ES
DE NUESTRA SELECCIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE
TABLETAS DE ACETAMINOFÉN
(COMPAP L Y COMPAP L COARSE) -
NAPROXÉN

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

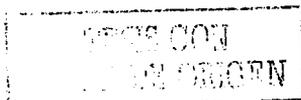
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

ISAÍAS GERARDO LEÓN CARDEÑA

DIRECTOR DE TESIS:
M. EN F. LETICIA CRUZ ANTONIO

ASESOR DE TESIS:
Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ



REC 2



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.

PAGINACION DISCONTINUA



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA 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 (ta) señor (ta):

LEÓN CARDEÑA ISAÍAS GERARDO

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Desarrollo de una formulación de tabletas de Acetaminofén (Compap L y Compap L Coarse)-Naproxén.**

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

| | |
|------------|--|
| PRESIDENTE | Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ |
| VOCAL | M. en F. LETICIA CRUZ ANTONIO |
| SECRETARIO | Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ |
| SUPLENTE | Q.F.B. MARIA MARTHA UGALDE HERNÁNDEZ |
| SUPLENTE | Q.F.B. MA. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ |

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 08 de Octubre de 2001.

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ-MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

A Dios.

Por todo lo que ha creado, por mandar a Jesús, por darme el aliento de vida, por darme la oportunidad de conocer la vida y estar con las personas a las que amo y me aman y por todas las bendiciones recibidas.

Ustedes saben que en una carrera todos corren, pero solamente uno recibe el premio. Pues bien, corran ustedes de tal modo que reciban el premio. Los que se preparan para competir en un deporte, evitan todo lo que pueda hacerles daño. Y esto lo hacen por alcanzar como premio una corona de hojas de laurel, que enseguida se marchita; en cambio nosotros luchamos por recibir un premio que no se marchita. Yo por mi parte, no corro a ciegas, ni pelo como si estuviera dando golpes al aire. Al contrario castigo a mi cuerpo y lo obligo a obedecerme, para no quedar yo mismo descalificado después de haber enseñado a otros. 1ª Corintios 9:24-27

A LA UNAM - FES ZARAGOZA

Por su grandeza, por su tradición, por darnos ese alma que nos llena y abre los ojos, por darnos las armas para enfrentar la vida y formar el servicio, carácter y convicción. Por permitir expresarnos libremente y por dejar desarrollarnos en una de las etapas más bellas de nuestras vidas.

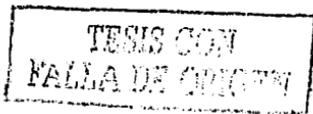
A mi madre Isabel: No tengo las palabras para decir cuanto te amo y cuanto te agradezco todo lo que has hecho por mí, gracias por tu infinito amor, bondad y paciencia, gracias por ser mi mamá y gracias por tu gran ejemplo.

A mi padre Maurilio: Gracias por tu amor, por tu ejemplo, por estar con nosotros, por ayudarme a salir adelante en los momentos difíciles, y por apoyarme tanto, para poder terminar esta carrera.

A mis hermanos Enrique, Rosendo, Santiago, Daniel, Juan Carlos: Por soportarme, quererme, ayudarme, por tener tanta paciencia, por estar unidos, porque siempre me han dado ese ánimo y la fe para seguir adelante y gracias a esto y mucho más, he logrado una meta que servirá de inspiración para ustedes.

A toda, toda, toda mi familia: A mis abuelos, tíos, tías, primos, primas, por compartir la infancia y los sueños conmigo, por apoyarme y tener fe en mí para poder llegar a la meta, gracias por su apoyo y cariño.

A Francisco: Por ser mi mejor amigo, por apoyarme, ayudarme y comprenderme, por soportarme y darme las palabras que se necesitan en los tiempos difíciles y sobre todo por su amistad.



GRACIAS



**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

AGRADECIMIENTO A:

HELM DE MÉXICO S.A DE C.V.

Gracias por su valioso apoyo, por las materias primas donadas y por brindarnos su gran confianza para poder desarrollar este proyecto.

ESPECIALMENTE A:

Lic. Manuel Setien Otero, Director Ejecutivo de la División Farmacéutica.

Q.F.B. Francisco Javier Montoya Mendoza, Gerente de Especialidades Farmacéuticas

A MIS PROFESORES:

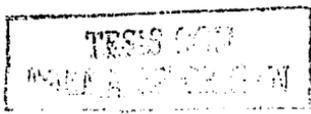
A MI PROFESORA LOURDES CERVANTES. Gracias por el tiempo que dedico para sacar adelante la tesis, por su atención, gracias por todos los consejos y conocimientos que me enseñó, gracias por su gran calidad humana, por su comprensión, por su amistad.

A MI PROFESORA LETICIA CRUZ. Por su valiosa ayuda, por tomar las cosas con mucho profesionalismo y pasión, por su gran seriedad, por plantear cosas diferentes, por haber tenido siempre tiempo para resolver dudas, por la confianza otorgada durante el desarrollo del proyecto y sobre todo por su amistad.

A MI PROFESORA FRANCIS. Gracias por sus grandes consejos, por dedicarle tiempo para revisar este trabajo, por haber sido mi directora de servicio social, gracias por tantas cosas que me enseñó y sobre todo gracias por su amistad.

A MI PROFESORA CIRE. Gracias por su ayuda, por revisar el trabajo, por ser tan atenta cuando requerí de su ayuda y servicio, gracias por su amistad.

A MI PROFESORA MARTHA. Gracias por su ayuda, por su tiempo para revisar el anteproyecto, por sus consejos y sugerencias para mejorar este trabajo.



**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

Y con mucho cariño a todos, todos mis maestros que me han enseñado tantas cosas, por su empeño, tiempo, dedicación, por su cariño y entrega, por enseñarnos a ser críticos, a tener metas y a tomar decisiones a lo largo de nuestras vidas.

A todos mi amigos y compañeros por el tiempo en que hemos estado juntos, y que me han enseñado muchas cosas, por sus consejos, por darme su amistad y por compartir muchos momentos especiales y difíciles que van a quedar siempre en mi memoria, especialmente a:

A mi amiga fiel Mary García, Eduardo "el güero", Carlitos, Ulises, Ana Lidia, a Juan Ramírez por su cariño, amistad y confianza, Ana Berta, Memo, Anel, a Richy Colima, a Dany Chamorro por su cariño, Consuelo Dector, Héctor Labra, Silvia Rangel, Héctor Cruz, Aldo, Oscar, Marcela, Bety, Gaby, Juan Miranda, Noemí Arriaga, Roberto, a la extrema derecha por ponerle sabor a la generación y a todos mis amigos que he ido conociendo y me han dado su amistad y que no acabaría de mencionar.

A los laboratoristas Lupita, Don Fer, Lucy, al señor Hilario, a los hermanos Plata, Don Mario, por su cariño y gran atención

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRACIAS



ÍNDICE

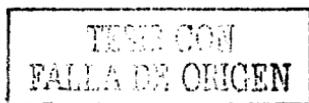
| | | |
|------------|--|------------|
| I | Introducción | vii |
| II | Fundamentación teórica | |
| 2.1 | Desarrollo de un medicamento | 1 |
| 2.2 | Preformulación | 1 |
| 2.2.1 | Programa estructurado para estudios de preformulación enfocados a la caracterización fisicoquímica del fármaco | 2 |
| 2.2.2 | Estudios funcionales | 3 |
| 2.3 | Caracterización de polvos | 4 |
| 2.3.1 | Densidad aparente | 4 |
| 2.3.2 | Densidad compactada | 4 |
| 2.3.3 | Velocidad de flujo | 4 |
| 2.3.4 | Ángulo de reposo | 5 |
| 2.3.5 | Índice de Carr o índice de comprensibilidad | 5 |
| 2.3.6 | Índice de Hausner | 6 |
| 2.3.7 | Distribución del tamaño de partícula y área superficial | 6 |
| 2.3.7.1 | Métodos para la determinación del tamaño de partícula | 7 |
| 2.3.8 | Humedad | 8 |
| 2.4 | Propiedades fundamentales | 8 |
| 2.4.1 | pKa | 8 |
| 2.4.2 | Coefficiente de partición | 9 |
| 2.4.3 | Solubilidad | 9 |
| 2.4.4 | Polimorfismo | 9 |
| 2.4.4.1 | Métodos para el estudios de polimorfos | 10 |
| 2.5 | Disolución | 10 |
| 2.6 | Estabilidad química del principio activo | 10 |
| 2.6.1 | Temperatura y calor | 11 |
| 2.6.2 | Humedad | 11 |
| 2.6.3 | Aire y oxígeno | 12 |
| 2.6.4 | Luz y radiación | 13 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

| | |
|--|-----------|
| 2.7 Primera derivada | 13 |
| 2.7.1 Aplicaciones | 14 |
| 2.8 Formulación | 16 |
| 2.9 Generalidades sobre tabletas | 17 |
| 2.9.1 Definición | 17 |
| 2.9.2 Ventajas | 17 |
| 2.9.3 Desventajas | 17 |
| 2.9.4 Excipientes empleados en la fabricación de tabletas | 18 |
| 2.9.5 Diluyentes | 18 |
| 2.9.6 Aglutinantes | 19 |
| 2.9.6.1 Disolventes y aglutinantes de mayor empleo en la granulación húmeda | 20 |
| 2.9.7 Desintegrantes | 20 |
| 2.9.8 Lubricantes | 21 |
| 2.9.9 Deslizantes | 22 |
| 2.9.10 Antiadherentes | 22 |
| 2.10 Métodos de fabricación | 23 |
| 2.10.1 Vía húmeda | 23 |
| 2.10.1.1 Ventajas | 23 |
| 2.10.1.2 Desventajas | 23 |
| 2.10.2 Doble compresión | 24 |
| 2.10.2.1 Ventajas | 24 |
| 2.10.2.2 Desventajas | 24 |
| 2.10.3 Compresión directa | 25 |
| 2.10.3.1 Ventajas | 25 |
| 2.10.3.2 Desventajas | 25 |
| 2.10.4 Proceso de compresión | 25 |
| 2.10.5 Fenómenos físicos | 26 |
| 2.10.6 Problemas en la compresión de tabletas | 28 |
| 2.11 Controles en proceso en la fabricación de tabletas | 30 |
| 2.11.1 Aspecto externo | 30 |
| 2.11.2 Peso promedio | 30 |
| 2.11.3 Desintegración | 30 |
| 2.11.4 Dureza | 31 |
| 2.11.5 Friabilidad | 31 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

| | |
|---|-----------|
| 2.12 Acetaminofén | 32 |
| 2.12.1 Historia | 32 |
| 2.12.2 Estructura | 32 |
| 2.12.3 Nombre químico, fórmula condensada y peso molecular | 32 |
| 2.12.4 Descripción | 32 |
| 2.12.5 Propiedades físicas | 32 |
| 2.12.6 Espectro ultravioleta | 33 |
| 2.12.7 Degradación y estabilidad | 33 |
| 2.12.8 Cinética del fármaco | 33 |
| 2.12.9 Identificaciones | 34 |
| 2.12.10 Cromatografía en capa fina | 34 |
| 2.13 Naproxén | 35 |
| 2.13.1 Estructura | 35 |
| 2.13.2 Nombre químico, fórmula condensada y peso molecular | 35 |
| 2.13.3 Descripción | 35 |
| 2.13.4 Propiedades físicas | 35 |
| 2.13.5 Espectro ultravioleta | 36 |
| 2.13.6 Degradación y estabilidad | 36 |
| 2.13.7 Identificaciones a la gota | 36 |
| 2.13.8 Cromatografía en capa fina | 36 |
| 2.14 Indicaciones terapéuticas | 37 |
| 2.14.1 Acetaminofén | 37 |
| 2.14.2 Naproxén | 37 |
| 2.14.3 Farmacocinética y farmacodinamia | 37 |
| 2.14.4 Contraindicaciones | 38 |
| 2.14.5 Reacciones secundarias y adversas | 38 |
| 2.14.6 Interacciones medicamentosas y de otro género | 39 |
| 2.14.7 Dosis y vía de administración | 40 |
| 2.15 Hoja de especificaciones Compap Coarse L y Compap L | 41 |
| 2.15.1 Composición de los Compap | 43 |
| 2.15.2 Cualidades de los Compap | 43 |
| III Planteamiento del problema | 44 |



| | | |
|-------------|---|-----------|
| VI | Objetivo general | 45 |
| V | Objetivo específico | 45 |
| VI | Hipótesis | 45 |
| VII | Equipo y material | |
| 7.1 | Material | 46 |
| 7.2 | Instrumentos | 46 |
| 7.3 | Equipos | 47 |
| 7.4 | Materias primas | 47 |
| 7.5 | Reactivos | 48 |
| VIII | Metodología | 49 |
| | Preformulación. caracterización del Naproxén y del acetaminofén (Compap). | 51 |
| 8.1 | Control de calidad del Naproxén | 51 |
| 8.1.1 | Descripción | 51 |
| 8.1.2 | Solubilidad | 51 |
| 8.1.3 | Ensayos de identidad | 51 |
| 8.1.4 | Sustancias relacionadas | 51 |
| 8.1.5 | Bases orgánicas residuales | 52 |
| 8.1.6 | Residuo de la ignición | 52 |
| 8.1.7 | Perdida por secado | 52 |
| 8.1.8 | Metales pesados | 52 |
| 8.1.9 | Valoración | 52 |
| 8.2 | Control de calidad de los Compap | 53 |
| 8.2.1 | Ensayos de identidad | 53 |
| 8.2.2 | P-aminofenol libre | 54 |
| 8.2.3 | Valoración | 55 |
| 8.3 | Reología de polvos | 55 |
| 8.3.1 | Densidad aparente | 55 |
| 8.3.2 | Densidad compactada | 56 |
| 8.3.3 | Índice de Carr | 56 |
| 8.3.4 | Índice de Hausner | 56 |
| 8.3.5 | Ángulo de reposo | 56 |
| 8.3.6 | Velocidad de flujo | 57 |
| 8.3.7 | Distribución del tamaño de partícula | 57 |
| 8.3.8 | Humedad | 57 |
| 8.3.9 | Morfología | 57 |

**TRABAJA CON
FALLA DE ORIGEN**



| | | |
|-------------|--|------------|
| 8.4 | Estabilidad de los principios activos en estado sólido | 58 |
| 8.5 | Degradación del principio activo | 58 |
| 8.6 | Compatibilidad de los excipientes | 59 |
| IX | Formulación | 61 |
| 9.1 | Estudio del aglutinante | 61 |
| 9.2 | Estudio del desintegrante | 63 |
| 9.3 | Disolución | 66 |
| 9.3.1 | Disolución del paracetamol | 66 |
| 9.3.2 | Disolución del Naproxén | 66 |
| 9.4 | Valoración de los principios activos | 67 |
| 9.5 | Efecto del almacenamiento en condiciones de temperatura y humedad relativa | 68 |
| X | Resultados | 70 |
| XI | Análisis de resultados | 101 |
| XII | Conclusiones | 111 |
| XIII | Anexos | 113 |
| XIV | Referencias | 134 |

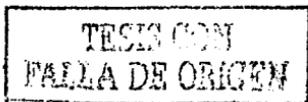
I INTRODUCCIÓN.

El desarrollo de productos en la industria farmacéutica y de los sistemas de control de calidad, los cuales empezaron con el producto final y a contracorriente llegaron las materias primas y al diseño de los productos, hicieron que la etapa conocida como preformulación fuera una etapa indispensable en el diseño de una forma farmacéutica. La preformulación son estudios que preceden al establecimiento de la formula final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de ayudar a establecer estándares de calidad. (1)

Como metas que se siguen en la preformulación tenemos la determinación de los parámetros fisicoquímicos de los principios activos, el perfil cinético de estabilidad, las características físicas y la compatibilidad de los excipientes. Las circunstancias hacen revisar por adelantado, las características de los fármacos que pudieran ser problemáticas durante el desarrollo de la forma farmacéutica, con la finalidad de prevenir problemas antes de que se haya invertido tiempo y esfuerzo de manera inefectiva, en el desarrollo del producto.

Los excipientes o adyuvantes y/o aditivos, dentro de una forma farmacéutica juegan o tienen un papel determinante para su fabricación. La innovación de procesos farmacéuticos exige el mejoramiento y optimización de los mismos; por lo tanto la utilización de nuevos excipientes da un paso adelante para alcanzar la meta. Dentro de las necesidades de un formulador, está la búsqueda constante de nuevos compuestos que tengan las cualidades de favorezcan alguna o varias propiedades de una forma farmacéutica determinada.

Los sólidos como formas de dosificación son los más utilizadas por su versatilidad, por lo que sus componentes son importantes al seleccionarlos adecuadamente y de acuerdo al principio activo que los contenga. Son pocos los principios activos que no necesitan de procesos largos y complejos para crear la forma sólida. La vía más deseada en la fabricación de tabletas es la compresión directa, pero los principios activos que no tienen las características adecuadas para poderse comprimir directamente, es necesario adicionar excipientes o vehículos para ello.



Los fármacos tipo aspirina (ácido acetilsalicílico) o AINES (antiinflamatorios no esteroideos) constituyen un grupo heterogéneo de fármacos entre los cuales se encuentra el Naproxén y el Acetaminofén, cuyas propiedades farmacológicas presentan menos efectos adversos que la aspirina (irritación gástrica). Juntos muestran una acción más eficaz como analgésico, antipirético y antiinflamatorio. (21)

Los Compap son acetaminofén DC 90% y se utilizan en muchas ocasiones en combinación con otros principios activos por sus características granulares. Compap Coarse L es manufacturado usando acetaminofén y excipientes grado farmacéutico, esta procesado especialmente para tener excelentes propiedades de flujo, compresión y buena distribución de tamaño de partícula, que son mucho más granulares que Compap L. Esta propiedades hacen a Compap Coarse L compatible para manufacturar tabletas de acetaminofén.

Compap L es manufacturado usando acetaminofén y excipientes grado farmacéutico excelentes propiedades de flujo, compresión. Es recomendado para utilizarse solo, o en combinación con otro ingrediente farmacológicamente activo.

La meta de este trabajo fue obtener una formulación de tabletas con acetaminofén-naproxén. Siendo uno de los objetivos primordiales, demostrar que los Compap cumplen la función de mejorar las características tanto de polvo como de tableta al mezclar con naproxén granulado, evitando usar el menor número de excipientes con base a sus características.

Para cumplir el objetivo se hicieron los estudios de preformulación del principio activo y los excipientes, posteriormente se realizó la formulación donde se plantearon estudios de aglutinantes para optimizar el flujo de naproxén y se plantearon estudios de desintegrantes, para mejorar y optimizar la desintegración.

En los resultados se observó que el las mezclas formuladas con Compap Coarse L presentaron las mejores propiedades (combinado con Naproxén granulado) de flujo aceptables, tabletas con dureza, friabilidad, y desintegración dentro de los límites. Sin embargo las tabletas con Compap L presentaron friabilidad mayor al límite y tabletas con apariencia rayada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN



II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.

2.1 DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO.

El desarrollo de un medicamento se vuelve cada día más complejo, pues no solo se sabe que las propiedades esperadas deben construirse en el producto, en el proceso y en la metodología de la evaluación, sino también se deben reconocer el carácter científico que está adquiriendo la Farmacia y el avance tecnológico que se está obteniendo en todas las ramas que soportan y rodean dicha disciplina.

El desarrollo de medicamentos se realiza por la necesidad que se tiene a afrontar nuevos retos farmacéuticos, dichos medicamentos deben cumplir con los atributos de calidad adecuados y con los requerimientos regulatorios oficiales. Además, determina las condiciones y los controles necesarios que permitirán asegurar la o las características de calidad diseñados durante la fabricación de cada producto y transferirlo con claridad a las operaciones correspondientes.

(1)

2.2 PREFORMULACIÓN.

La preformulación, en el amplio sentido, comprende un conjunto de actividades y estudios que se requieren para preparar una sustancia con actividad farmacológica dentro de una forma apropiada para ser administrada en humanos.

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 los posibles excipientes mediante la determinación de sus propiedades fisicoquímicas consideradas importantes en la formulación de una forma farmacéutica estable y efectiva.

El objetivo general de los estudios de preformulación es el de generar información útil para el formulador en el desarrollo estable y biodisponible de la forma farmacéutica el cual será producido en masa. Se evalúan parámetros como tamaño y forma de los cristales, perfil de solubilidad, estabilidad, etc. (1,2,3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FUNDAMENTACIÓN

1

Sin embargo, la sustancia activa siempre tiene que ser estable por un período de tiempo razonable en el estado formulado y capaz de ser producido con alta eficiencia en el equipo de fabricación. Por lo tanto el desarrollo de productos farmacéuticos, consiste en formular un agente farmacológicamente activo hacia un sistema conveniente de dosificación el cual es manufacturable, estable y biodisponible. En esta evaluación final se consideran las posibles interacciones con diversos componentes inertes destinados a usar en al forma posológica final. (2,3,4)

**2.1.1 Tabla #1. PROGRAMA ESTRUCTURADO PARA ESTUDIOS DE
PREFORMULACIÓN ENFOCADOS A LA CARACTERIZACIÓN
FISICOQUÍMICA DEL FÁRMACO. (1,2,3,4).**

| Pruebas / métodos | | Objetivo |
|--------------------------|--|--|
| I FUNDAMENTALES | | |
| 1 | Análisis (ultravioleta, infrarrojo, resonancia magnética nuclear, etc.) | Identidad/pureza/potencia/calidad |
| 2 | Solubilidad (separación de fases) a. acuosa b. pKa c. Sales d. Solventes e. Coeficiente de partición f. Disolución | Pureza / métodos / formulación Efectos intrínsecos y de pH Control de solubilidad / formación de sales. Solubilidad / higroscopicidad / estabilidad. Métodos de separación / Vehículos potenciales. Lipofilicidad – absorción/ Estructura – actividad. Biodisponibilidad. |
| 3 | Punto de fusión. (Calorimetría, microscopía con placa de calentamiento). | Polimorfismo/hidratos/solvatos |
| 4 | Estabilidad en estado sólido y en solución. (Métodos analíticos específicos). | Pirrólisis/hidrólisis/pH/oxidación / fotólisis/iones metálicos. Identificación y aislamiento de degradantes. Formulación. |

TABLA # 1A

| Pruebas / métodos | | Objetivo |
|--------------------------|--|--|
| I FUNCIONALES | | |
| 1 | Propiedades organolépticas. | Formulación de productos sólidos |
| 2 | Microscopía. | Tamaño de partícula, morfología |
| 3 | Densidad real, aparente y compactación | Formulación de productos sólidos |
| 4 | Flujo y ángulo de reposo. | Formulación de productos sólidos |
| 5 | Compresibilidad. | Selección de proceso y excipientes |
| 6 | Distribución del tamaño de partícula o área superficial. | Homogeneidad / selección de proceso. Liberación controlada de fármacos insolubles. |
| 7 | Grado de humectación. | Selección de excipientes en suspensiones y en granulación. |
| 8 | Tonicidad | Formulación de oftálmicos / intravenosos. |
| 9 | Compatibilidad con excipientes (calorimetría). | Selección de excipientes. |

2.2.2 ESTUDIOS FUNCIONALES.

Características macroscópicas del fármaco.

Las características macroscópicas del fármaco como son la apariencia, el color, el sabor, la textura, la forma de la partícula, la densidad aparente y compactada y las características de flujo son importantes determinarlas, tanto para establecer bases de comparación para futuros lotes, como para conocer los factores que pueden ser determinantes para la selección de la forma farmacéutica. (1,2,4)

2.3 CARACTERIZACIÓN DE POLVOS.

Es de vital importancia conocer las características de los polvos para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas en la etapa de preformulación, ya que los parámetros evaluados influyen directamente en la elección de la vía de fabricación, disminuyendo problemas durante el proceso

Durante la caracterización de polvos se evalúan parámetros reológicos como: densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo, distribución del tamaño de partícula y % de compresibilidad (índice de Carr); los cuales permiten evaluar físicamente características macroscópicas, tanto del principio activo como de los otros componentes que integren la formulación. (1,3,4,5)

2.3.1. DENSIDAD APARENTE.

Se define como la masa del polvo dividida por el volumen total ocupado por él mismo, incluye los espacio intra e interparticulares depende de la distribución del tamaño de partícula de la tendencia de adherirse unas con otras y de su forma. (2,4,)

2.3.2 DENSIDAD COMPACTADA.

Se refiere a la masa de las partículas divididas por el volumen compactado, es decir excluyendo espacios interparticulares (sin espacios de aire). (2,4)

2.3.3 VELOCIDAD DE FLUJO.

El flujo de 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, generalmente se expresa como g/seg. Al agregar lubricante a un polvo, la velocidad de flujo se mejora y el ángulo de reposo disminuye. El flujo dependerá del tamaño de las partículas así como de la humedad presente en el polvo. (2,4,6)

2.3.4 **ÁNGULO DE REPOSO.**

Permite observar la facilidad de flujo de un polvo, así como la cohesividad del mismo. 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. El ángulo de reposo se expresa por medio de la siguiente fórmula. (2,4,)

$$\alpha = \tan^{-1} (\text{altura del triángulo} / \text{radio del triángulo})$$

**TABLA # 2 CLASIFICACIÓN DE LOS ÁNGULOS DE REPOSO SE DESCRIBE A
CONTINUACIÓN :**

| INTERPRETACION DEL ANGULO DE REPOSO | |
|--|-----------|
| Angulo de reposo (grados) | Flujo |
| 20 - 25 | Excelente |
| 25 - 30 | Bueno |
| 30 - 40 | Regular |
| > 40 | Pobre |

(2)

2.3.5 **ÍNDICE DE CARR O ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD.**

Este factor corresponde a la aptitud de un polvo para modificar su densidad por el efecto de compactación. Es deseable que los valores de compactación sean superiores a 5% y menores al 22% para alcanzar adecuadas propiedades de flujo. Se determina empleando la siguiente fórmula:

$$\text{I.C.} = \frac{[(\text{densidad compactada} - \text{densidad aparente}) / \text{densidad compactada}] \times 100}{}$$

(2)

**Tabla # 3 INTERPRETACION DEL INDICE
DE COMPRESIBILIDAD**

| % (INDICE DE CARR) | FLUJO |
|---------------------------|--------------|
| 5 - 15 | Excelente |
| 12 - 16 | Bueno |
| 18 - 22 | Regular |
| 23 - 35 | Pobre |
| 33-38 | Muy pobre |
| > 40 | No fluye |

2.3.6 ÍNDICE DE HAUSNER.

Índice de Hausner, es una representación de la relación entre la densidad aparente y la densidad compactada. (2)

I.H. = Densidad compactada / Densidad aparente

Tabla # 4 INTERPRETACION DEL ÍNDICE DE HAUSNER

| | |
|------------|-----------------|
| < 1.25 | Flujo excelente |
| 1.25 - 1.5 | Buen flujo |
| > 1.5 | Pobre flujo |

2.3.7 TAMAÑO DE PARTÍCULA Y AREA SUPERFICIAL.

El tamaño de partícula y el área superficial de un fármaco son características importantes en la formulación de formas farmacéuticas, pues de ellas dependen varias propiedades del medicamento resultante. Estos parámetros pueden afectar seriamente al flujo, al mezclado y a la disolución, está última con mayor frecuencia, ya que el área superficial del fármaco afecta directamente a la velocidad de disolución. (2,4,6,7,8)

Entre más pequeñas sean las partículas, en la mayoría de los casos, hay mayor área de superficie de contacto con los fluidos gastrointestinales y por lo tanto la velocidad de disolución y su biodisponibilidad se ven beneficiadas. Mientras que si las partículas son esféricas fluirán, pues resbalan unas sobre otras y aún con tamaños pequeños fluyen bien. Por otro lado, los polvos finos son cohesivos y esto afecta al flujo. (2,6,8)

En general para la descripción de una distribución de partículas no se calcula un valor medio de finura sino que se determina la frecuencia con que se presenta determinada magnitud de un valor de finura en la muestra, dichas magnitudes se pueden representar por medio de histogramas, curva de distribución aproximada y curva de distribución aditiva. (2,6,8)

2.3.7.1 MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.

A veces, se selecciona métodos óptimos. Se tendrán en cuenta, para ello, determinados factores, junto con las propiedades fisicoquímicas de la materia estudiada, incluyendo el grado de exactitud que se precise y sobre todo, la rapidez del método (lo cual es decisivo para la industria farmacéutica al influir en el curso de la producción), y por consiguiente su optimización para análisis seriados.

Los métodos más comunes son:

- Análisis con tamices.
- Métodos microscópicos (microscopio de luz ordinario, electrónico).
- Métodos fotométricos (procedimientos con luz dispersada, turbidimétricos, métodos basados en la sedimentación).

MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE SUPERFICIE

- Determinación de la permeabilidad (corriente gaseosa).
- Determinación por adsorción de gas.
- Determinación por reflexión de luz.
- Determinación fotométrica. (2,6,8)

2.3.8 HUMEDAD.

La presencia moderada de humedad (3-5%) tiende a disminuir el flujo de polvos por incremento de la fuerza tensil; en cambio, la humedad excesiva disminuye la fuerza tensil del polvo dando como consecuencia tabletas de baja dureza.

La capa de humedad absorbida actúa como lubricante de baja viscosidad durante la compresión y disminuye la adhesión de las tabletas a las matrices. (2,4)

2.4 PROPIEDADES FUNDAMENTALES.

2.4.1 pKa.

La determinación de La constante de disociación de un fármaco capaz de ionizar dentro de un intervalo de pH de 1 a 10 es importante por la solubilidad y consecuentemente por la absorción, que puede alterarse por ordenes de magnitud con cambios de pH. La ecuación de Henderson-Hasselbalch proporciona una estimación de la concentración del fármaco ionizado y no ionizado a un pH en particular.

Cuando un fármaco es ácido débil con un valor de pKa mayor que 3, la forma no ionizada se presenta dentro del contenido del ácido del estómago, pero el fármaco ionizado predomina en el medio neutro del intestino.

En general la forma no ionizada de la molécula del fármaco se absorbe desde el tracto gastrointestinal, sin embargo la velocidad de disolución, solubilidad lipídica, efecto del ion común y el metabolismo en el tracto gastrointestinal puede cambiar o dar marcha atrás en la predicción de la extensión y el sitio de absorción basado solo en el pH.

(2,4,6,8)

2.4.2 COEFICIENTE DE PARTICIÓN.

Una medición de la lipofilicidad y una indicación de la habilidad de cruzar una membrana celular es el coeficiente de partición aceite / agua en un sistema como octanol / agua y el cloroformo / agua. El coeficiente de partición es definido como la relación del fármaco no ionizado entre las fases orgánicas y acuosas en equilibrio.

Cuanto más lipófila sea una combinación, tanto mayor es la capacidad de su incorporación por las membranas lipófilas del organismo.

La forma de distribución de las sustancias medicamentosas ionizables depende además de la concentración de ión hidronio, pues las combinaciones no disociadas presentan casi siempre una elevada lipofilia. (2,4,6,8)

2.4.3 SOLUBILIDAD.

Son muy importantes las propiedades de solubilidad de los fármacos, en especial en sistemas acuosos, porque deben poseer alguna solubilidad limitada en medios acuosos para suscitar una respuesta terapéutica. La solubilidad, o sea, la máxima concentración que una sustancia sólida puede alcanzar en solución y es una magnitud dependiente de la temperatura. (2,4,6,8)

2.4.4 POLIMORFISMO.

El polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado que se debe a que pueden ocurrir por lo menos dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en estado sólido. La habilidad de una sustancia para existir en más de una forma cristalina es una propiedad conocida como polimorfismo. Las formas polimorfas usualmente exhiben diferentes propiedades fisicoquímicas incluyendo punto de fusión y solubilidad.

Los cambios en las características del cristal pueden influenciar la biodisponibilidad, la estabilidad fisicoquímica y puede tener implicaciones más importantes en la función del proceso de la forma farmacéutica. Por ejemplo puede ser un factor significativo concerniente al proceso de tableteo, debido al flujo y comportamiento de compactación entre otros.

2.4.1.1 MÉTODOS PARA EL ESTUDIO DE POLIMORFOS.

- Microscópico (Cristalografía óptica).
- Rayos X (Difracción de polvo).
- Espectroscopía de infrarrojo.
- Calorimetría diferencial de barrido(DSC), Análisis diferencial térmico (DTA).
- Dilatometría
- Espectroscopía de Resonancia Magnética de Protones (PMR).
- Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (MNR)
- Microscopía electrónica. (2,4,6,8)

2.5 DISOLUCIÓN.

Disolución es el proceso por el cual una sustancia se dispersa molecularmente en otra. El proceso esta determinado por la afinidad entre ambas sustancias. Los datos sobre velocidad de disolución de un fármaco, combinados con su solubilidad, coeficiente de partición y pKa, sirven para predecir la absorción potencial del fármaco in vivo. La disolución de la partícula de un fármaco depende de varias propiedades fisicoquímicas, incluyendo forma química, forma del cristal, tamaño de partícula, solubilidad, área superficial y propiedades hidratadas.(2,4,6,8)

2.6 ESTABILIDAD QUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Las pruebas de estabilidad química presentan la resistencia del ingrediente activo puro a factores extrínsecos y también suple los datos requeridos al desarrollo de la forma farmacéutica estable.

Los requerimientos para la estabilidad química son altamente importantes en los estudios de preformulación. En adición este necesita productos estables, iniciando muy tempranamente los estudios de cinética y mecanismos de reacción de los agentes farmacológicamente importantes. Esta información básica, es necesaria para estabilizar el producto y/o prevenir incompatibilidades con excipientes farmacéuticos.

(2,3,4)

Los estudios de estabilidad inician en la fase de preformulación y son: 1) estabilidad en el estado sólido solo, 2) estabilidad en solución y 3) estudios de compatibilidad que son estabilidades en presencia de los excipientes. Las técnicas como cromatografía en capa fina, análisis térmico, reflectancia difusa pueden ser utilizadas para proveer datos y evaluar la estabilidad preliminar.

Los factores extrínsecos más importantes que afectan la estabilidad del fármaco son la luz, la oxidación, el pH, la temperatura y la humedad.
(2,3,4)

2.6.1 TEMPERATURA Y CALOR.

El calor en uno de los factores degradativos más significativos para un ingrediente activo; si en adición, éste es extremadamente susceptible a la rápida degradación (aún a temperatura ambiente: 25-35° C), deben tomarse consideraciones en el proceso de manufactura del producto y el producto terminado debe ser almacenado en un lugar fresco (<25° C) o en refrigeración (2-8° C); por ejemplo, en formas farmacéuticas sólidas, si los fármacos son altamente termolábiles pueden degradarse como resultado del calor de compresión generado durante el proceso de tableteado, siendo preferible el desarrollo del producto en forma de cápsulas de tal manera que se elimine completamente la influencia del calor inherente al proceso de manufactura. (2,3,4,9)

2.6.2 HUMEDAD.

La estabilidad de una formulación se ve influida de manera muy significativa por la absorción de humedad. La humedad además, puede proporcionar una capa absorbida que se comporta como una fase líquida, en la cual el fármaco puede formar una solución saturada. La presencia moderada de humedad tiende a disminuir el flujo de polvos por incremento de la fuerza tensil del polvo dando como consecuencia tabletas de baja dureza.

La capa de humedad absorbida actúa como lubricante de baja viscosidad durante la compresión y disminuye la adhesión de las tabletas a las matrices. En adición, el efecto plastificante de la humedad sobre los materiales amorfos y poliméricos, y el efecto de la recristalización en algunos materiales cristalinos contribuyen a la formación de tabletas duras, mientras que el exceso de humedad, en general produce tabletas blandas. No obstante, los efectos observados dependen grandemente de la formulación.

Un factor que es independiente de la formulación y que tiene un efecto considerable sobre la estabilidad del producto, es el nivel de humedad en el área de manufactura. Muchos fármacos; especialmente las sales hidrosolubles, tienen tendencia a absorber la humedad atmosférica e incluso con muchos materiales higroscópicos, los cambios en el nivel de humedad pueden influenciar grandemente los parámetros tales como estabilidad química, propiedades de flujo y compactabilidad.

En general la elevación de la humedad relativa, particularmente para aquellos compuestos muy sensibles a la hidrólisis, así mismo puede acelerar el proceso de envejecimiento por medio de interacciones con los excipientes. (2,4,9)

2.6.3 AIRE Y OXÍGENO.

Aunque el aire y el oxígeno no son factores tan críticos para formas farmacéuticas sólidas como en las líquidas, suelen influir en moléculas muy reactivas. La forma más común de descomposición oxidativa es la oxidación, la cual implica un proceso de radicales libres. En general, la autooxidación es la reacción de un compuesto con oxígeno molecular. El producto de la recombinación de radicales podía contener energía suficiente para redisociar la molécula, por lo que es recomendable incluir en las formulaciones inhibidores de los radicales libres.

Aunado a lo anterior; el deterioro oxidativo puede ser catalizado por metales pesados, particularmente por aquellos que poseen dos o más estados de valencia con un potencial de óxido-reducción apropiado (cobre, hierro, cobalto y níquel); estos metales reducen la longitud del período de inducción e incrementa la velocidad máxima de oxidación, por lo que es recomendable evitar la presencia de metales pesados en formulaciones. (2,9)

2.6.4 LUZ Y RADIACIÓN.

Una gran cantidad de compuestos farmacéuticos son extremadamente sensibles a la luz y como consecuencia son susceptibles a degradación fotoquímica por luz solar o luz fluorescente, tales reacciones son llamadas fotolíticas y los fármacos sensibles a la luz son llamados fotolábiles. Para que se lleve a cabo una reacción fotolítica, la energía de la radiación luminosa debe ser absorbida por moléculas; si la energía absorbida es suficiente para alcanzar activación, la degradación de la molécula es posible. En algunos casos, las moléculas que absorben luz no están por sí mismas involucradas en la reacción pero no pasan su energía incrementada a otras moléculas, las cuales se degradan; estas moléculas son llamadas fotosensibilizadoras. La descomposición fotolítica puede prevenirse empleando contenedores hechos de vidrio opaco, de polietileno de alta densidad o cualquier otro material que imparta resistencia a la degradación de los productos farmacéuticos fotolábiles. (2,9)

2.7 PRIMERA DERIVADA.

Un espectro es expresado como absorbancia (A) y está en función de la longitud de onda (λ), la derivada del espectro es:

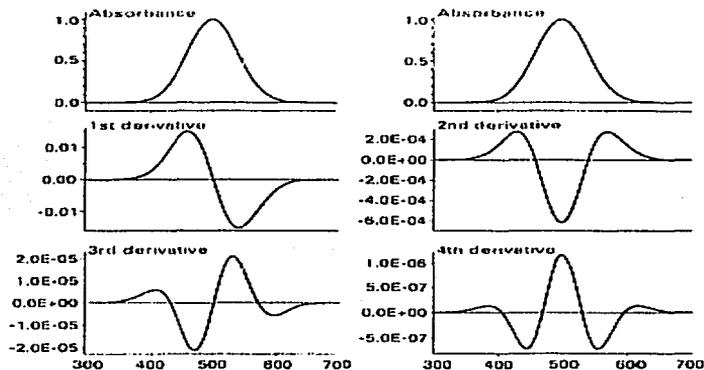
$$\begin{aligned}\text{Orden cero:} & \quad A = f(\lambda) \\ \text{Primer orden:} & \quad dA/d\lambda = f'(\lambda) \\ \text{Segundo orden:} & \quad d^2A/d\lambda^2 = f''(\lambda)\end{aligned}$$

La figura 1 presenta el efecto de la derivación como una simple Gausiana en una banda de absorbancia. El espectro derivado es siempre más complejo que un espectro de orden cero.

La primera derivada es el tiempo o cambio de absorbancia contra la longitud de onda. Los saltos y las finalizaciones de cero, pasan a través de algunas longitudes de onda como λ_{\max} en la banda de absorbancia.

Esta derivada es positiva y negativa cuando la banda máxima y mínima de algunas longitudes de onda son el punto de inflexión en la banda de absorbancia. Esta función bipolar es característica de derivadas impares.

Gráfica # 1



La característica más distintiva de la segunda derivada es una banda negativa con un mínimo y algunas longitudes de onda, son el máximo en las bandas de orden cero. Esta derivada también presenta dos bandas satélite positivas y ambas están a un lado de la banda principal. La cuarta derivada presenta una banda positiva con un máximo y algunas longitudes de onda máximas en las bandas de orden cero. Las derivadas de orden lineal presentan una banda negativa y positiva con un mínimo y máximo en algunas longitudes de onda como λ_{\max} en la banda de absorbancia.

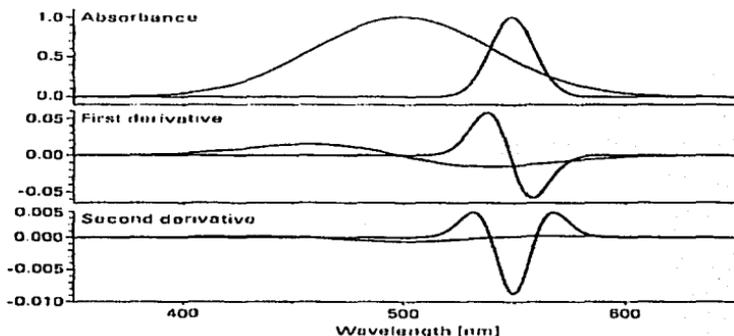
Los métodos ópticos electrónicos y matemáticos son usados para generar la derivación del espectro. Si bien las técnicas electrónicas y ópticas forman las bases para espectroscopia UV-Visible primitiva, esta tiende a ser reemplazada por métodos matemáticos. (10,11)

2.7.1 APLICACIONES.

La derivada espectral es utilizada para intensificar las diferencias en medio del espectro, para resolver el traslape de las bandas en el análisis cualitativo y lo más importante, reducir el efecto de la interferencia en forma dispersa de la matriz y otros componentes de la absorbancia en el análisis cuantitativo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica # 2



A causa de dos propiedades, las derivadas espectrofotométricas pueden ser usadas para reducir o eliminar de último término la interferencia desde una amplia fuente de intervalos. Primero, algunos componentes de las interferencias que exhiben una relación directamente proporcional de diferentes ordenes de longitud de onda de la forma general

$$A = a_0 + a_1\lambda^1 + \dots + a_n\lambda^n$$

Y son eliminadas a través del uso del incremento en altos ordenes de derivada. Así, una ordenada línea base constante (a_0) es eliminada por la primera derivada, una absorbancia de fondo que incrementa linealmente con la longitud de onda, es eliminada y de este modo por la segunda derivada. (10,11)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.8 FORMULACIÓN.

Los estudios de formulación son las pruebas que se realizan variando los porcentajes de las proporciones de excipientes para observar el efecto que tienen en la formulación hasta llegar a las concentraciones apropiadas para que la forma farmacéutica cumpla con todos los requerimientos establecidos.

El objetivo de la formulación es preparar el sistema de liberación y la dosificación de la forma farmacéutica para producir un efecto óptimo. En lo que se refiere a la selección de la forma farmacéutica y la presentación definitiva del producto, se basa en los resultados preliminares de la preformulación, el análisis de la capacidad tecnológica de la empresa y la función terapéutica y mercadotecnia del medicamento. La información conseguida permitirá elegir la forma farmacéutica adecuada. (1,2,4)

Debido a que los excipientes que forman parte de una forma farmacéutica deben ser inertes con el fin de evitar efectos indeseables en la estabilidad y biodisponibilidad de ésta, se debe poner especial atención en la selección e inclusión de cada aditivo. Los resultados obtenidos en los estudios de preformulación van a permitir seleccionar los excipientes más apropiados para tener una forma farmacéutica estable. (9)

A continuación se presentan una serie de criterios a considerar para la selección de excipientes en el desarrollo de una formulación:

1. No deben de ser tóxicos.
2. Deben de ser comercialmente disponibles.
3. El costo debe ser aceptablemente bajo.
4. No deben ser contraindicados para la mayoría de la población.
5. Deben ser fisiológicamente inertes.
6. Debe ser física y químicamente estables en combinación con el principio activo.
7. No debe alterar la biodisponibilidad del principio activo en el producto. (4,5)

2.9 GENERALIDADES SOBRE TABLETAS.

2.9.1 DEFINICIÓN.

El nombre de tableta deriva de "tabuleta" = tablilla, plaquita. Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas, de dosificación unitaria. Se obtienen por compresión a partir de polvos secos, granulados y en la mayoría de las veces, con adición de coadyuvantes. Las tabletas pueden ser de forma cilíndrica, cúbica, lenticular y otros. (3,4,8)

Las tabletas y los tipos derivados de ellas, tienen hoy la mayor importancia entre las formas farmacéuticas. El impetuoso desarrollo que ha tenido la tableta como forma farmacéutica, comenzó con el invento de la prensa para comprimir polvos, ideada por W. Brockendon. En la actualidad, el 40% por lo menos de todos los medicamentos se elaboran en forma de tabletas y como forma farmacéutica es ventajosa, al poderse elaborar en máquina a gran escala y, por tanto resulta barata. (3,4,8)

2.9.2 VENTAJAS.

- Dosis únicas.
- Enmascaran sabores y/o olores.
- Posología cómoda.
- Fácil administración.
- Física, química y microbiológicamente estable. (6, 8)

2.9.3 DESVENTAJAS.

- Lactantes y pacientes en estado de coma, no pueden ingerirlas.
- No pueden ingerirlas personas con problemas de deglución. (6,8)
- Los fármacos con olor desagradable o son sensibles a la oxidación por la humedad atmosférica, en ocasiones se requieren condiciones especiales de fabricación como recubrimientos o empaques especiales, entre otros. (6,8)

2.9.4 EXCIPIENTES EMPLEADOS EN LA FABRICACIÓN DE TABLETAS.

Además del componente activo o terapéutico, las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes, conocidos como aditivos, a los cuales se les clasifica de acuerdo con la función que cumplen en la tableta terminada. El primer grupo contiene los materiales que contribuyen a impartir las características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación. Estos materiales son: diluyentes, antiadherentes, deslizantes y lubricantes. El segundo grupo de sustancias contribuye a impartir características físicas deseables a la tableta terminada y comprende: desintegrantes, colorantes, saborizantes y agentes edulcorantes. (4,5,6,8)

2.9.5 DILUYENTES.

Muchas veces la dosis única del compuesto activo es pequeña y se agrega una sustancia inerte para aumentar el peso para que se pueda comprimir adecuadamente. Otra de las funciones de estas sustancias consiste en formar el cuerpo del comprimido. En la tabla se dan algunas propiedades de los diluyente más empleados. (4,5,6, 8, 12)

Tabla # 5 PROPIEDADES COMPARATIVAS DE ALGUNOS DILUYENTES.

| DILUYENTE | COMPACTABILIDAD | FLUJO | DESINTEGRACION | LUBRICACION | ESTABILIDAD |
|-------------------------|------------------------|--------------|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Dextrosa | C | B | B | B | C |
| Lactosa de flujo rápido | D | D | D | B | D |
| Lactosa anhidra | B | C | D | B | D |
| Sacarosa | D | E | D | A | D |
| Almidón | B | E | D | C | C |
| Almidón pregelatinizado | E | D | D | B | D |
| Fosfato de calcio | C | D | B | B | E |
| Avicel | E | B | B | D | E |

Escala: **A** (Excelente), **B** (Muy bueno), **C** (Bueno), **D** (Regular), **E** (Pobre).

2.9.6 AGLUTINANTES.

Imparten cohesión al material en polvo para asegurar que las tabletas se mantengan intactas después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez. En la tabla siguiente se dan algunos ejemplos de aglutinantes.

La cantidad de aglutinante que se usa influye sobre las características de las tabletas. Si se adiciona demasiado aglutinante, se produce una tableta dura que no desintegra con facilidad y desgasta demasiado los punzones y matrices.

Los aglutinantes se usan en solución y en forma seca, la misma cantidad de aglutinante en solución es más eficaz que si estuviese dispersa y se mojada con el disolvente. Por el endurecimiento del aglutinante al secarse el granulado se pegan entre sí las partículas de polvo y se produce la formación de gránulos. (4,5,6, 8,12)

**2.9.6.1 Tabla # 6 DISOLVENTES Y AGLUTINANTES DE MAYOR
EMPLEO EN LA GRANULACION HUMEDA. (4,5,6)**

| NOMBRE | CONCENTRACION % | COMENTARIOS |
|-----------------------|--------------------|--|
| Agua / Etanol | | Se aplican a materiales hidratables |
| Acacia | 10 - 20 | Produce gránulos friables de baja dureza |
| Tragacanto | 10 - 20 | Produce gránulos friables de baja dureza |
| Solución de gretetina | 10 - 20 | Se forma un gel al enfriarse, por lo cual se emplea caliente |
| Pasta de almidón | 5 - 10 | Anteriormente de los más empleados. |
| Polivinilpirrolidona | 3 - 15 | Diferentes grados de peso molecular dan resultados variables |
| Derivados de celulosa | 5 - 10 | El más común es la hidroxipropilmetilcelulosa |
| Jarabe de celulosa | 25 - 50 | Las tabletas se ablandan a altas temperaturas |

2.9.7 DESINTEGRANTES.

Los desintegrantes tienen la función de facilitar la disgregación de la tableta en pequeños fragmentos en agua o en jugo gástrico. Así produce un importante aumento de la superficie y con ello una aceleración en la liberación de la sustancia activa de los comprimidos.

Se adiciona a los componentes activos y diluyentes antes de la granulación, y en algunos casos se divide en dos porciones, una parte se agrega a la fórmula pulverizada antes de la granulación y el resto se mezcla con el lubricante y se añade antes de la compresión.(4,5,6,8,12)

Los desintegrantes se clasifican en tres grupos:

1. Sustancias que aumentan la capilaridad, absorben humedad y esponjan. La mayoría de los desintegrantes pertenecen a este grupo por citar algunos se encuentran los almidones, la carboximetilcelulosa, las PVP que gracias a su considerable capacidad esponjante y su elevada capilaridad aseguran una disgregación espontánea y completa.
2. Combinaciones que efervescenten con desprendimiento de gas por efecto de la humedad. A este grupo pertenece el bicarbonato de sodio, el ácido cítrico y el ácido tartárico. Las tabletas con una adición de este tipo se disgregan rápidamente debido a la liberación de CO₂
3. Sustancias que aumentan la humectabilidad de las tabletas. A este grupo pertenecen los Tween 20, 60 y 80. No son desintegrantes en el sentido estricto, pues facilitan que los desintegrantes puedan actuar de manera óptima.

(8)

En la siguiente tabla se dan las concentraciones óptimas de algunos de ellos. (4,5,6,7,8,12)

**Tabla # 7. DESINTEGRANTES COMUNEMENTE EMPLEADOS
EN LA FABRICACION DE TABLETAS.**

| NOMBRE QUÍMICO | CONCENTRACIÓN % | NOMBRE COMERCIAL |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Almidón de maíz | 3 - 15 | |
| Almidón glicolato de sodio | 1 - 8 | Primogel |
| Almidón pregelatinizado | 5 - 10 | Starch 1500 |
| Celulosa microcristalina | 5 - 15 | Avicel |
| Carboximetilcelulosa | 2 - 6 | |
| Croscarmelosa sódica | 1 - 5 | Ac-di-sol |
| Carboximetilcelulosa de calcio | 1 - 20 | ECG |
| Crospovidona | 1 - 5 | Poliplasdone XL |
| Silicato de aluminio y magnesio | 2 - 10 | Veegum |

2.9.8 LUBRICANTES.

Los lubricantes mejoran el deslizamiento de la masa para comprimir disminuyendo el "rozamiento". Puede tratarse del rozamiento entre dos partes de la maquina (puzón y matriz) o entre el granulado o la tableta y partes de la máquina. Además disminuyen la fricción entre partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación de las tabletas.

Una mala elección o cantidades excesivas pueden hacer que las tabletas se impermeabilicen ocasionando con ello una mala desintegración y por lo tanto el principio activo no puede ser liberado en forma adecuada. Los lubricantes de uso común comprenden talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, y aceites vegetales hidrogenados. La cantidad de lubricante varía, pues puede ser de solo 0.25% a 5%. (4,5,6,7,8,12)

2.9.9 DESLIZANTES.

Mejoran la fluidez de la masa de tabletas o granulados y cuidan de que el material a comprimir fluya fácilmente desde la tolva hasta la matriz. Al disminuir el rozamiento interno, se consigue siempre un llenado siempre regular de la cavidad de la matriz, procurando así el volumen constante de la masa a comprimir. Por lo tanto, los deslizantes proporcionan una dosificación exacta. La acción o la eficacia de los deslizantes también es dependiente de la forma de partícula de los polvos a comprimir. (4,5,6,7,8,12)

2.9.10 ANTIADHERENTES.

Evitan el pegado de material a comprimir en la superficie de la matriz y en los punzones durante la compresión y expulsión. Algunos ejemplos de ellos son el talco, estearato de magnesio y lauril sulfato de sodio. (4,5,6,7,8,12)

Tabla # 8 LUBRICANTES, DESLIZANTES Y ANTIADHERENTES DE USO COMUN EN LA FABRICACION DE TABLETAS.

| Lubricantes solubles | Rango usual % | Lubricantes insolubles | Rango usual % |
|---------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| Polietilenglicol 6000 | 1 - 5 | Estearato de magnesio | 0.25 - 2 |
| Polietilenglicol 8000 | 1 - 5 | Estearato de sodio | 0.25 - 2 |
| Lauril sulfato de sodio | 1 - 5 | Estearato de calcio | 0.25 - 2 |
| Laurilsulfato de magnesio | 1 - 2 | Ácido esteárico | 0.25 - 2 |
| Benzoato de sodio | 5 | Talco | 1 - 5 |
| Oleato de sodio | 5 | Aceite mineral | 1 - 5 |
| | | Parafina | 1 - 5 |
| Deslizantes | Rango usual % | Antiadherentes | Rango usual % |
| Almidón | 5 - 10 | Almidón seco | 3 - 10 |
| Talco | 5 | Talco | 1 - 5 |
| Dióxido de silicio | 1 - 3 | Laurilsulfato de sodio | < 1 |
| Silicato de calcio | 0.5 - 3 | | |

FALLA DE ORIGEN

2.10 MÉTODOS DE FABRICACIÓN.

2.10.1 GRANULACIÓN HÚMEDA.

El método de compresión por granulación (vía húmeda) es ampliamente empleado cuando se tienen polvos con malas características de flujo, polvos muy finos, malas propiedades de compresibilidad. 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, tamaño de partícula y compresibilidad aceptables.

Al realizar el secado conviene mantener una cantidad de humedad en la granulación, ya que se mantienen hidratados los diversos constituyentes y se reducen las cargas eléctricas estáticas de las partículas. Después de secar, se reduce el tamaño de las partículas de la granulación pasándola por un tamiz de malla muy pequeña. Después del tamizado en seco, el tamaño de los gránulos tiende a ser uniforme. Se consigue así el adecuado tamaño de partícula, conservando la capacidad de cohesión del polvo y mejorando además su fluidez, gracias a esto se consigue un llenado continuo y uniforme de las matrices de la tableteadora. La uniformidad del granulado condiciona la uniformidad de las tabletas.

2.10.1.1 Ventajas.

- Mejora la fluidez de 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 procesarse gran variedad de excipientes y principios activos.

2.10.1.2 Desventajas.

- Mayor número de operaciones unitarias en el proceso.
- La disolución de gránulos se puede retardar por la presencia del aglutinante.
- No puede emplearse fármacos sensibles a la humedad y al calor.
- Proceso de fabricación costosa (equipo, labor, tiempo, energía).
- Pérdida de materiales durante el proceso de granulación. (4,5,6,8)

2.10.2 DOBLE COMPRESIÓN.

Cuando los componentes de los comprimidos son sensibles a la humedad o incapaces de soportar temperaturas elevadas durante el secado, o cuando los componentes de los comprimidos poseen propiedades inherentes aglutinantes o cohesivas, puede utilizarse el "slugging" para formar los gránulos. A este método se le denomina granulación seca, precompresión o doble compresión

Los medicamentos y coadyuvantes sufren una compresión previa, para obtener tabletas grandes, cuya masa no esta definitivamente asentada. Para la granulación de las mezclas se utilizan prensas especialmente construidas con este fin. Los materiales comprimidos tienen una dimensión mayor que las tabletas usuales y poseen casi siempre un aspecto plano. Se procede entonces a la fragmentación de las piezas comprimidas, el proceso de granulación en seco consiste en la obtención de un granulado utilizando molienda o trituración. Tras la separación de polvo residual este granulado esta en condiciones de ser comprimido utilizando los punzones adecuados.

2.10.2.1 Ventajas.

- Se puede utilizar para fármacos sensibles al calor y la humedad.
- El principio activo se puede compactar con menor cantidad de excipientes.
- Menor cantidad de equipos.
- Se evitan procesos de secado.
- Más económica que la vía húmeda (horas-hombre, energía).

2.10.2.2 Desventajas.

- Se pueden presentar problemas de laminación y / o friabilidad.
- Se requiere equipo especial para la doble compresión. (4,5,6,8)

2.10.3 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 y compresibilidad. En este proceso, a diferencia de los anteriores, las propiedades de los polvos no son modificadas para su compresión. La compresión directa es muy ventajosa en el caso de medicamentos sensibles a la humedad y al calor, cuya estabilidad estaría comprometida por las operaciones de granulación.

2.10.3.1 Ventajas.

- Menor costo (en comparación con la vía seca y la húmeda).
- Involucra menos operaciones unitarias que los otros procesos.
- Mayor estabilidad física y química.
- Ahorro en tiempo y mano de obra.

2.10.3.2 Desventajas.

- En dosis grandes de principio activo, 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, además de problemas de laminado.
- Puede existir formación de cargas electrostáticas durante el proceso de tamizado y mezclado.
- Menor velocidad de tableteo (en comparación con la vía seca y húmeda). (4,5,6,8)

2.10.4 PROCESO DE COMPRESIÓN.

En todas las máquinas automáticas, el proceso de compresión tiene el mismo fundamento. Todas las máquinas de comprimir tienen dos punzones móviles. El punzón inferior recorre el interior de la matriz y el punzón superior efectúa la compresión proliamente dicha.

Misión del punzón superior: este punzón se desliza en la matriz, reúne el polvo y comprime la tableta. De él y de su potencia depende el grosor, la compacidad y el lustre de las tabletas. La profundidad a que llega en el interior de la matriz y su potencia de compresión son regulables.

Misión del punzón inferior: el punzón inferior está situado por debajo de la matriz, constituye su fondo y de acuerdo con su posición, limita la capacidad de llenado total del hueco de la matriz. Durante el proceso de compresión, constituye la resistencia pasiva y móvil. Al terminar la compresión se desplaza hacia arriba y traslada la tableta hasta el borde superior de la matriz, de donde es separada por mecanismo de arrastre. A continuación, el punzón inferior desciende de nuevo a su posición primitiva y el espacio de la matriz queda dispuesto para la admisión de la sucesiva carga de llenado.

Misión de la tolva con el cargador: la tolva de llenado, cuya parte inferior constituye el cargador, contiene el material que ha de ser comprimido. Se desliza sobre la platina de la matriz; el fondo del cargador está parcialmente ranurado, o escotado a fin de que la masa de la tableta pase desde la tolva al hueco de la matriz al desplazarse el cargador hacia adelante. En su movimiento, el cargador arrastra la tableta comprimida en el ciclo anterior expulsándola hacia la rampa de salida de la máquina. (4,8,9)

2.10.5 FENÓMENOS FÍSICOS.

Durante la compresión de partículas que tiene lugar al comprimir, las partículas que integran la tableta en formación pasan por varios estadios de deformación. Al aplicar una fuerza, se produce primero una deformación elástica, es decir reversible. Al dejar de actuar dicha fuerza, en este estadio, la partícula recupera totalmente su forma primitiva.

Pero si la fuerza aplicada es demasiado grande, no recuperará más la forma original, por haberse superado el límite de fluencia del material. Esto da lugar a una deformación plástica, es decir irreversible. Este fenómeno, que puede dar lugar a la rotura de las partículas, transcurre sin nuevo incremento de la fuerza.

La deformación de un sólido cristalino está determinada por ciertos defectos de la estructura del cristal. Estos defectos se denominan transposiciones y dislocaciones, pudiendo distinguirse varias formas. Son irregularidades de distancia, en la estructura reticular que, a modo de líneas o de espirales, se extienden a lo largo de una zona del cristal. La rotura de la partícula se produce cuando las transposiciones se acumulan una sobre otras de forma que su contenido local en mayor energía de ligazón de la estructura reticular cristalina.

De la disposición cristalográfica del material comprimido depende también que las sustancias cristalinas, las fuerzas necesarias para conseguir una deformación igual del cristal en las diversas direcciones del espacio, han de ser equivalentes a las diversas energías de ligazón que existían en los planos reticulares individuales del cristal se les designa como mecánicamente anisótropas, en contraste con las mecánicamente isotropas, las que poseen estructura amorfa o bien presentan una disposición estadística de los cristales. Dado que una fuerza determinada actúa produciendo las mismas deformaciones en todas las direcciones del espacio, la conservación de esta deformación es favorable para la compresión de las tabletas.

Al cesar la fuerza aplicada, la porción del material deformado irreversiblemente queda entonces aprisionada entre las partículas elásticamente deformadas. Las fuerzas que ejercen ahora esas partículas deformadas elásticamente contrarrestan a las fuerzas de ligazón entre las partículas, de forma que la solidez del comprimido queda reducida inevitablemente.

Durante la compresión, la fuerza del punzón debe vencer la resistencia opuesta por el material a comprimir. Estas fuerzas aumentan con la introducción del punzón en la matriz y en su desarrollo, sigue más o menos claramente la función de una hipérbola.

El trabajo consumido en la compresión de una sustancia viene representado por la superficie del diagrama fuerza- espacio. Por término medio, el trabajo realizado, calculando el equivalente calórico, oscila entre 4.2 y 21 J/g de sustancia (1 y 5 cal/g). La mayor parte de la energía mecánica utilizada se manifiesta como calor.

De acuerdo con el calor específico de las sustancias y con la llamada capacidad de disipación de calor de las máquinas de comprimir tabletas, se producen casi siempre aumentos de temperatura del material de los comprimidos terminados que, en comparación con la temperatura del material de que se parte, supone aumento térmico de 5-20°K como máximo.

Las fuerzas de compresión influyen en las propiedades físicas en muchos aspectos, aumentando la dureza al incrementar dicha fuerza. Por el mismo motivo disminuye la capacidad de disgregación. (4,6,8)

2.10.6 PROBLEMAS EN LA COMPRESIÓN DE TABLETAS.

En La compresión de tabletas se presentan diversas complicaciones que dificultan el proceso de la compresión y dan lugar casi siempre a tabletas defectuosas. Las causas pueden tener su origen en el granulado o en la propia máquina de comprimir.

1. Golpeteo en la máquina de comprimir: tiene su origen en un ruido de rozamiento, causado por la adhesión de polvo a la pared de la matriz o a la cabeza del punzón inferior, esto debido a la excesiva humedad del granulado, el efecto insuficiente de los lubricantes, el asentamiento inexacto o el desgaste del sistema de compresión.
2. Adhesión a los punzones. Impide la compresión continua o sea que se presentan superficies ásperas en las tabletas. Estos problemas pueden deberse a la elevada humedad del granulado, la formación de eutécticos, la escasa cohesión del granulado, el insuficiente efecto de los antiadherentes y por otro lado la superficie defectuosa de los punzones y la insuficiente presión de compresión.
3. Tapaderas y laminado. Tapaderas es un término utilizado para describir la separación parcial o completa de la "cabeza o casco" del cuerpo de la tableta. La laminación es la separación de la tableta hacia el interior, de dos o mas distintas capas. Este problema se debe al atrapamiento de aire, por deformación de las propiedades de la formulación durante e inmediatamente después de la compresión y por baja humedad. (4,8)

4. Variación de dureza. La variación de la dureza es un problema que se presenta por algunas causa como la variación de peso. La dureza depende del peso del material y del espacio entre el punzón inferior y superior al momento de comprimir. El volumen del material y la distancia entre varios punzones varia, la dureza así misma es inconsistente. (4,8)
5. Desintegración insuficientes. Las principales causas son: efecto insuficiente de los desintegrantes, exceso de aglutinante y lubricante, baja humectación de polvos, forma y tamaño de polvo o gránulos inadecuados (muy grandes), poca porosidad en la partícula y por parte del aspecto mecánico la excesiva presión de compresión
6. Variación de dosificación. Las causas pueden ser: tamaño de partícula, exceso de finos, forma inadecuada del gránulo, relación insatisfactoria entre el volumen vertido y el volumen asentado (densidad aparente y compactada), adición inadecuada de lubricantes, excesiva humedad. Como causas mecánicas tenemos, punzón inferior mal colocado, movimiento brusco de la tolva.
7. .Mantenimiento insuficiente en el sistema de compresión. Las complicaciones que se presentan en la compresión, y que son atribuibles a causas mecánicas, podrán evitarse mediante un cuidado preventivo, continuo, concienzudo de las tableteadoras. (4,8)

2.11 CONTROLES EN PROCESO EN LA FABRICACION DE TABLETAS.

Los controles de tabletas no sólo se efectúan como ensayos de calidad, o para comprobar únicamente que las tabletas se ajustan a las normas o correspondan a las prescripciones de las farmacopeas, sino que sirven simultáneamente para el desarrollo de procesos óptimos para su fabricación. (4,8)

2.11.1 ASPECTO EXTERNO.

Hay que comprobar que si todas las tabletas presentan las indicaciones que deben tener físicamente, o sea lo que concierne al estado de su superficie, tales como apariencia lisa, brillante, sin puntos, picaduras, sin ralladuras, sin laminaciones entre otras. (4,8)

2.11.2 PESO PROMEDIO.

El contenido de una forma farmacéutica es la cantidad de principio activo más excipientes y el peso de ellas debe de controlarse dentro de ciertos límites para que la dosificación sea la adecuada. La tolerancia para la variación de peso de tabletas de más de 325 mg tiene un porcentaje máximo de diferencia del $\pm 5\%$. (4,8)

2.11.3 DESINTEGRACIÓN.

Es el tiempo necesario para que las tabletas, en un medio adecuado se disgreguen y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro; no implica la solubilización completa de las tabletas. La desintegración estándar para tabletas debe ser menor a 5 minutos. (4,8,20)

2.11.4 DUREZA.

Es la resistencia de la tableta a la picadura y ruptura en condiciones de presión, la tracción, los golpes, la torsión, la rotura, la agitación y la caída. Si el comprimido es demasiado duro, puede no desintegrarse en el período de tiempo establecido o quizá no satisfaga las especificaciones de la disolución, si es demasiado blando, no soportará la manipulación durante las sucesivas operaciones del proceso, como el acondicionamiento en envase y transporte. La dureza depende al peso de la tableta, esto va ligado definitivamente con su tamaño, pero el mínimo necesario para considerar la dureza satisfactoria es 4 kg. (4,8)

2.11.5. FRIABILIDAD.

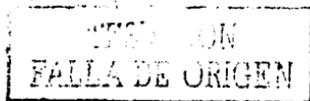
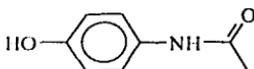
La determinación de la abrasión (desgaste) por tambor y por agitación permite averiguar la resistencia a la abrasión. Como desgaste se designa la masa de todas las partículas que se desprenden de la tableta por el efecto de agitación mecánica que representa este ensayo. El desgaste se expresa en porcentaje con respecto a la masa que tenía la tableta antes del ensayo. La friabilidad de las tabletas no debe ser mayor al 1%. (4,8,32)

2.12 ACETAMINOFÉN.

2.12.1 HISTORIA.

El acetaminofén (paracetamol; N-acetil-p-aminofenol) fue usado por primera vez en medicina por Von Mering en 1893, pero su popularidad data sólo de 1949, cuando se descubrió que era el principal metabolito activo de la acetanilida y la fenacetina. (13)

2.12.2 ESTRUCTURA.



2.12.3 NOMBRE QUÍMICO, FORMULA CONDENSADA Y PESO MOLECULAR.

- N-(4-hidroxifenil)-4-hidroxiacetanilida, N- acetil-p-aminofenol.
- $C_8H_9NO_2$
- 151.17 g / mol

2.12.4 DESCRIPCIÓN.

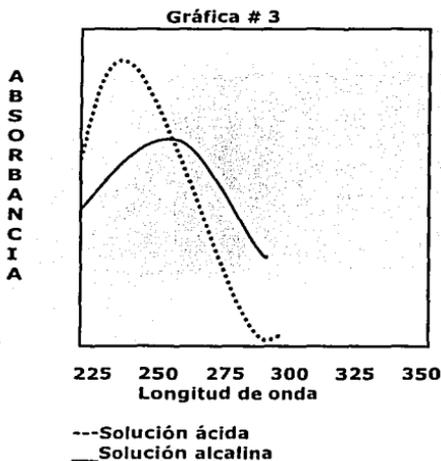
Polvo blanco cristalino, posee un ligero sabor amargo, funde entre 168° y 172° C, pH (solución saturada) entre 5.3 y 6.5, pKa 9.51. (14,15)

2.12.5 PROPIEDADES FÍSICAS.

Solubilidad. Un gramo en 70 mL de agua, 20 mL de agua hirviendo, 10 mL de alcohol, 50 mL de cloroformo, 40 mL de glicerina; 3 mL de acetona, 40 de glicerol, 9 mL de propilenglicol, ligeramente soluble en éter, soluble en soluciones de alcalinas de hidróxido. (14,15)

2.12.6 ESPECTRO ULTRAVIOLETA.

Solución ácida - 245 nm (A= 668 a), en solución alcalina - 257 nm (A= 715 a). (14,15)



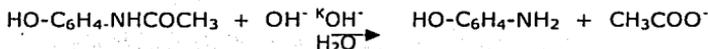
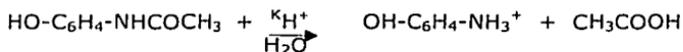
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.12.7 DEGRADACIÓN Y ESTABILIDAD.

El acetaminofén es muy estable en solución acuosa. El rango de pH revela que sufre catálisis específicamente en ácido y específicamente básico, con un máximo de estabilidad en el rango de pH de 5 a 7. (16)

2.12.8 CINÉTICA DEL FÁRMACO.

Reacciones y tipo de ecuación. La mayor ruta de degradación contribuyendo en la inestabilidad del acetaminofén es la hidrólisis a p-aminofenol libre y ácido acético. La hidrólisis es catalizada en ácido y en base. La hidrólisis espontánea tiene un fundamento insignificante. Las reacciones importantes son las siguientes:



Este tipo de ecuaciones puede ser escrita como:

$$\text{Tipo} = k_{\text{H}^+} [\text{H}^+] + K_{\text{OH}^-} [\text{OH}^-] [\text{APAP}]$$

Donde k_{H^+} y K_{OH^-} son el tipo de constante de segundo orden específica para ácido y base, respectivamente, y APAP representa el acetaminofén. A pH constante la reacción es de pseudo primer orden, con el aparente primer orden el tipo de constante K' existe relación con la k_{H^+} y la k_{OH^-} por la siguiente ecuación:

$$K' = k_{\text{H}^+} [\text{H}^+] + K_{\text{OH}^-} [\text{OH}^-]$$

pH tipo perfil.

El acetaminofén forma complejos con el polietilenglicol 4000 (PEG 4000), y polivinil pirrolidona (PVP). La complejación incrementa la solubilidad en agua y el tiempo de disolución del acetaminofén. El acetaminofén en tabletas es muy estable en comparación con una solución acuosa. (16)

2.12.9 IDENTIFICACIONES.

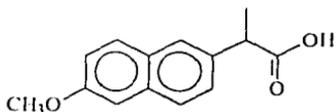
Con cloruro férrico forma un color azul, con Reactivo "Folin" un color azul; con el examen Liebermann's, color violeta; con el reactivo Nessler's color café. (14,15)

2.12.10 TABLA # 9 CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

| FASE ESTACIONARIA | FASE MOVIL | RF |
|--------------------------------|--|----|
| Sílica gel G, 250 μm de grosor | Cloroformo : acetona (4:1) | 15 |
| | Acetato de etilo: metanol: solución de amonía concentrada, (85:10:5) | 45 |
| | Acetato de etilo | 34 |

2.13 NAPROXÉN.

2.13.1 ESTRUCTURA.



2.13.2 NOMBRE QUÍMICO, FORMULA CONDENSADA Y PESO MOLECULAR.

- Ácido (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenoacético
- $C_{14}H_{14}O_3$
- 230.26.
- pKa aparente 4.15. (15,17)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.13.3 DESCRIPCIÓN.

Polvo blanco cristalino o casi blanco, de sabor amargo que funde alrededor de 156°C.

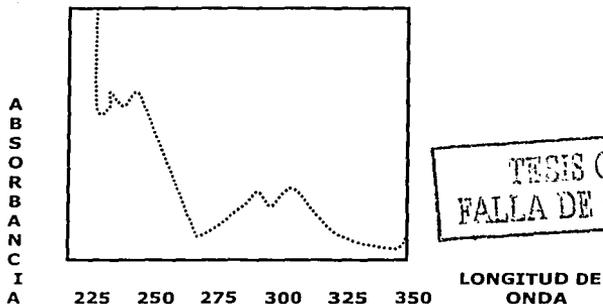
2.13.4 PROPIEDADES FÍSICAS.

Solubilidad: Fácilmente soluble en cloroformo, y etanol, soluble en alcohol, poco soluble en éter diétilico, casi insoluble en agua. Prácticamente insoluble en agua a pH=2, soluble en agua a pH=8.

2.13.5 ESPECTRO ULTRAVIOLETA.

El espectro de absorción en la región ultravioleta, de una solución (1:40000) de la muestra en metanol muestra un máximo a 272 nm. Solución ácida -262 nm (A= 208 b), 272 nm (A= 215 b), 315 nm (A= 63 b); en solución alcalina -261 nm (A= 218 b), 271 nm (A= 218 b), 316 nm, 330 nm. (15,17)

Gráfica # 4



2.13.6 DEGRADACIÓN Y ESTABILIDAD.

La calorimetría diferencial de barrido es utilizada para investigar la compatibilidad entre el naproxén y un número de excipientes usados comúnmente en tabletas.

El naproxén es compatible con almidón, celulosas microcristalinas, croscarmelosa sódica. (15,17)

2.13.7 IDENTIFICACIONES.

Examen de Liebermann's, negro-verdoso; examen Marquis, café; ácido sulfúrico, naranja. (15,17)

2.13.8 TABLA # 10 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (15,17)

| FASE ESTACIONARIA | FASE MÓVIL | RF |
|--------------------------------|---|----|
| Sílica gel G, 250 µm de grosor | Cloroformo : acetona (4:1) | 33 |
| | Acetato de etilo: metanol: solución de amonía concentrada, (85:10:5) | 07 |
| | Acetato de etilo | 45 |
| | Acetato de etilo: metanol: solución de amonía concentrada, (80:10:10) | 14 |

2.14 INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Dolor, fiebre: en el tratamiento sintomático del dolor y de la fiebre, como complemento de la terapia con antibióticos en infecciones de las vías respiratorias. Dolores: osteomusculares moderados, otalgias cefalea en postoperatorio y posparto, en la cirugía orofaríngea, procesos dentales y traumáticos. (13,14,17,18)

2.14.1 ACETAMINOFÉN.

Metabolito de fenacetina y de la acetanilida que se emplea como analgésico y antipirético. Es eficaz en una amplia variedad de estados artríticos y reumáticos que se acompaña de dolor musculoesquelético, así como en la cefalea, dismenorrea, mialgias y neuralgias. (13,14)

2.14.2 NAPROXÉN.

El naproxén es un derivado del ácido propiónico, puede tener significativas ventajas sobre el ácido acetilsalicílico, la indometacina y los derivados de la pirazolona para muchos pacientes, porque generalmente son mejor tolerados. Sin embargo, los derivados del ácido propiónico comparten todos los rasgos negativos de esta clase de drogas. Los derivados del ácido propiónico son siempre efectivos inhibidores de la ciclooxigenasa responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas, por ello no sorprende que estos agentes alteren la función de las plaquetas y prolonguen el tiempo de sangría. (13,17,18)

2.1.4.3 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

El naproxén es un antiinflamatorio, analgésico y antipirético no esteroideo que se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal. Debido a su absorción rápida y completa se obtienen niveles significativos en el plasma a los 20 minutos de su administración, inhibe la síntesis de las prostaglandinas y se une a la albúmina sérica en un 99%, con una vida media biológica de aproximadamente 13 horas.

Cerca de un 95% de la dosis se excreta en la orina como naproxén inalterado, 6-0 desmetilnaproxén y sus conjugados. Se ha encontrado que la velocidad de excreción coincide estrechamente con la velocidad con la que desaparece el fármaco del plasma. El naproxén cruza placenta y aparece en la leche de las mujeres que amamantan aproximadamente con el 1% de la concentración plasmática materna.

El volumen promedio de distribución aparente del naproxén es cerca de 8.3 L en adultos sanos, y cerca de 11.9 L en pacientes con problemas severos renales.

El acetaminofén reviste particular utilidad como analgésico y antipirético en pacientes sensibles a el ácido acetilsalicílico. El acetaminofén es un analgésico antipirético no narcótico con acción selectiva en el sistema nervioso central, sin bloqueo cortical, cuya absorción en el tubo digestivo es rápida y completa con una vida media de 4 horas después de una administración oral única.

Aproximadamente del 90 al 95% se conjuga primariamente con el ácido glucurónico y se elimina por excreción urinaria a través de diferentes metabolitos, solo un 3% se elimina sin cambios. Su efecto terapéutico se prolonga hasta por seis horas sin producir irritación gástrica a dosis terapéuticas.

Los estudios clínicos han demostrado grandes ventajas con la asociación del naproxén y el acetaminofén ya que se consigue el efecto antipirético y analgésico en menor tiempo y por periodos más prolongados. (13,14,16,17,18)

2.14.4 CONTRAINDICACIONES.

Hipersensibilidad al Naproxén y/o Acetaminofén. Pacientes a quienes el ácido acetilsalicílico u otros analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides hayan provocado síndromes asmáticos, rinitis o urticaria. No deberá emplearse en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales, insuficiencia hepática o renal, agranulocitopenia, gastritis aguda o úlcera duodenal, anemia y estados cianóticos.

PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

No deberá administrarse durante más de 10 días ni a niños menores de dos años de edad, durante embarazos ni lactancia.

2.14.5 REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Con el uso del naproxén, ocasionalmente se han reportado: molestias abdominales, malestar epigástrico, náuseas, cefalea, tinnitus, vértigo y edema periférico, y muy rara vez meningitis aséptica, colitis, ulceraciones gastrointestinales, dermatitis, angioedema, alopecia, reacciones de fotosensibilidad, en las cuales la piel muestra una apariencia similar a la porfiria cutánea o epidermólisis bulbosa, anemia aplásica, y hemolítica, disfunción cognoscitiva, etc.

Las reacciones gastrointestinales tienden a presentarse más frecuente y severamente cuando el naproxén se administra en incrementos de 750 mg/día a 1500 mg/día en pacientes con artritis reumatoide.

Las posibles reacciones secundarias atribuibles al acetaminofén son: ligera somnolencia, náusea, anemia, agranulocitosis, trombocitopenia, erupciones cutáneas, glositis, neutropenia, pancitopenia, leucopenia, metahemoglobinemia, urticaria, vómito y lesiones de las mucosas. (13,14,16,17,18)

2.14.6 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

A los pacientes que se les esté administrando hidantoínas, deberá tomarse en cuenta que el naproxén se une a las proteínas plasmáticas, por lo que en ocasiones se hace necesario ajustar la dosis. Se ha reportado que este tipo de fármacos puede inhibir el efecto natriurético de la furosemida y aumentar la concentración plasmática de litio. Los agentes antiinflamatorios no esteroides pueden reducir el efecto antihipertensivo del propranolol y de otros beta bloqueadores.

(13,14,16,17,18)

Cuando se administra paracetamol en forma conjunta con fenobarbital, se disminuye el efecto de este último, en el caso de los anticoagulantes se incrementa el efecto de éstos por lo que se aconseja tener precaución.

2.14.7 DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN.

Oral. Adultos: dos tabletas como inicio de tratamiento y posteriormente una tableta cada 6 a 8 horas hasta que se obtenga el control de los síntomas. (13,14,16,17,18)

**2.15 HOJA DE ESPECIFICACIONES
COMPAP® COARSE L
INGREDIENTE ACTIVO
(ACETAMINOFÉN USP 90%).**

COMPAP ® Coarse L es manufacturado usando acetaminofén USP (90%) y excipientes grado farmacéutico (10%).

Esta composición esta procesada especialmente para tener un rendimiento excelente en las propiedades de flujo, compresión, características y distribución del tamaño de partícula, que son mucho más granulares que COMPAP® L. Estas propiedades hacen a COMPAP ® Coarse L compatible para manufacturar tabletas de acetaminofén y caplets. (19)

ESPECIFICACIONES

LÍMITES

Apariencia y olor

Blanco, flujo granular libre.
Inodoro, ligero olor a almidón.
Utilizar sustancia de referencia.
(barrido ultra violeta).

Identificación A
(acetaminofén)

Identificación B
p-Aminifenol libre
residuo de la ignición
Metales pesados
Agua
Valoración

Color azul profundo.
45 ppm máximo.
0.2% máximo.
0.001% máximo.
1.4% - 2.5%.
87.5% - 92.5%.

Estudio microbiológico

Cuenta viable total microbiana
Levaduras y moho
Salmonella
Escherichia coli
Staphylococcus aureus
Pseudomona aeruginosa

< 1000 microorganismos.
< 1000 microorganismos.
- negativo.
- negativo.
- negativo.
- negativo.

Tamaño de partícula
(Acumulado % retenido)

U.S. Std. #12 5% máximo.
U.S. Std. #20 5% máximo.
U.S. Std. #40 45% máximo.
U.S. Std. #60 60% máximo.

(19)

**HOJA DE ESPECIFICACIONES
COMPAP® L
INGREDIENTE ACTIVO
(ACETAMINOFÉN USP 90%).**

COMPAP® L es manufacturado usando acetaminofén (90%) y excipientes grado farmacéutico (10%). Esta composición es especialmente procesada para tener un excelente rendimiento en el flujo del producto, características de compresión y una distribución única del tamaño de partícula. Estas propiedades hacen a COMPAP® L compatible para formulaciones de tabletas conteniendo paracetamol solo o en combinación con otro ingrediente farmacológicamente activo. (19)

ESPECIFICACIONES

Apariencia y olor

Identificación A
(acetaminofén)

Identificación B
p-Aminifenol libre
residuo de la ignición

Metales pesados

Agua

Valoración

Estudio microbiológico

Cuenta viable total microbiana

Levaduras y moho

Salmonella

Escherichia coli

Staphylococcus aureus

Pseudomona aeruginosa

Tamaño de partícula
(Acumulado % retenido)

LÍMITES

Blanco, flujo granular libre.

Inodoro, ligero olor a almidón.
Utilizar sustancia de referencia.
(barrido ultra violeta).

Color azul profundo.

45 ppm máximo.

0.14% máximo.

0.001% máximo.

0.6% - 1.5%.

87.5% - 92.5%.

< 1000 microorganismos.

< 1000 microorganismos.

- negativo.

- negativo.

- negativo.

- negativo.

U.S. Std. #60 25% máximo.

U.S. Std. #100 70% máximo.

U.S. Std. #200 95% máximo.

U.S. Std. #325 80% máximo.

(19)

2.15.1 COMPOSICIÓN DE LOS PRODUCTOS.

| | |
|------------------|--|
| Compap® L | Acetaminofén USP Almidón pregelatinizado, NF Povidona USP Crospovidona, NF Acido esteárico, NF |
| Compap® Coarse L | Acetaminofén, USP Almidón pregelatinizado, NF Povidona, USP Acido esteárico, NF |

2.15.2 CUALIDADES DE LOS COMPAP.

- Los productos Compap eliminan la necesidad de granular por parte del cliente.
- Superior compresibilidad y fluidez.
- Variedad y grados especiales con otros activos.
- Puede eliminar la necesidad del mezclado o reduce gradualmente la necesidad del tiempo de mezclado asegurando un producto homogéneo.
- Los finos y el tamaño de partícula más uniformes de Compap®, permite una distribución uniforme de color y otras dosis pequeñas de ingredientes activos. Este tiene un rendimiento excelente en la valoración de uniformidad de contenido.
- Las buenas propiedades de flujo de estos productos conducen a una variación de peso mínima.

Compap® L debe ser usado para:

- a) Fabricación de tabletas de 325 mg y/o 500 mg con cara redonda y lisa.
- b) Desarrollo de formulaciones con cualquier otros productos en combinación con acetaminofén excepto para maleato de clorfeniramina.
- c) El uso de Compap® Coarse L es más aceptable en caplets, en procesos de compresión lentos. (19)

III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se ha observado una tendencia a la utilización de productos para compresión directa de Acetaminofén en formulaciones combinadas con Naproxén en productos comerciales en el ámbito nacional. En general lo que se hace es granular el Naproxén debido a sus limitadas propiedades de compresibilidad y alta concentración por tableta de (275 mg) como Naproxén base para posteriormente mezclarlo con los productos de compresión directa y tabletear.

Ante estas expectativas, se pretende evaluar la factibilidad del uso de Compap L y Compap Coarse L como ingredientes de compresión directa y obtener una formulación de Naproxén - Acetaminofén por esta vía, la cual tendrá ventajas de ahorro de tiempo, mano de obra, equipo y se disminuyen los riesgos de inestabilidad al no granular ambos ingredientes activos juntos.

IV OBJETIVO GENERAL.

- Desarrollar una formulación de tabletas de acetaminofén-naproxén 300 mg-275mg evaluando el uso de Compap L y Compap Coarse L como los ingrediente más adecuado de compresión directa.

V OBJETIVO ESPECÍFICO.

- Caracterización fisicoquímica de los principios activos.
- Determinar la estabilidad de los principios activos a diferentes condiciones físicas (humedad, luz, temperatura).
- Determinar la compatibilidad de los principios activos con los excipientes apropiados para la forma farmacéutica a diferentes condiciones físicas (humedad, luz, temperatura).
- Caracterización reológica de mezclas de excipiente compatibles con los principios activos.
- Tabletear las mezclas con buenas propiedades reológicas.
- Evaluación como producto terminado a la formulación final propuesta.

VI HIPÓTESIS.

Al realizar los estudios de preformulación que proporcionan la caracterización fisicoquímica del principio activo de los principios activos (Acetaminofén-Naproxén) propiedades reológicas, estabilidad y compatibilidad con excipientes (Compap L y Compap Coarse L) se obtendrá una formulación adecuada para tabletas.

VIII EQUIPO Y MATERIAL.

8.1 MATERIAL.

Celdas de cuarzo.
Cámaras de elusión.
Crisoles.
Cronómetro.
Desecadores.
Embudos de acero inoxidable y de vidrio.
Espátulas de acero inoxidable.
Frascos viales con tapón de hule.
Gradilla para tubos de ensaye.
Matraces volumétricos Pyrex 10,25,50,100 mL y 1000 mL.
Mortero de porcelana.
Mecheros Bunsen y Fisher.
Pesa filtros.
Pipetas graduadas 1, 2, 5 y 10 mL.
Pipetas volumétricas 1, 2, 5 y 10 mL.
Probetas graduadas con / sin tapón esmerilado Pyrex 50, 100 y 1000 mL.
Soporte universal.
Tubos capilares.
Tubos de ensayo 13 x 100.
Triángulos de porcelana.
Vasos de precipitado Pyrex 50,100,150,250 Y 1000 mL.

8.2 INSTRUMENTOS.

Balanza analítica Digital OHAUS.
Balanza semianalítica Mettler PC 2000.
Espectrofotómetro UV-Visible Lambda 2 Perkin-Elmer.
Higrómetro Taylor.
Microscopio óptico Rossbach.
Termómetro Beckman.

8.3 EQUIPOS.

Agitador Vórtex.
Cámara de luz Camag, UV-Batrachfer.
Desintegrador ELECSA.
Disolutor Vankel.
Durómetro manual Stokes.
Estufas de estabilidad CAISA.
Friabilizador ERWEKA TA3R.
Lámpara de I.R. para determinación de humedad AND AD-4714.
Mezclador de corazas gemelas para 1 kg. ERWEKA AR400.
Mufla termoline 1500 Purnace.
Placas de agitación y calentamiento Corning.
Tamizador Ro-tap Model B. Tyler Industrial Products.
Tableteadora monopunzonica ERWEKA.
Tableteadora rotativa.

8.4 MATERIAS PRIMAS.

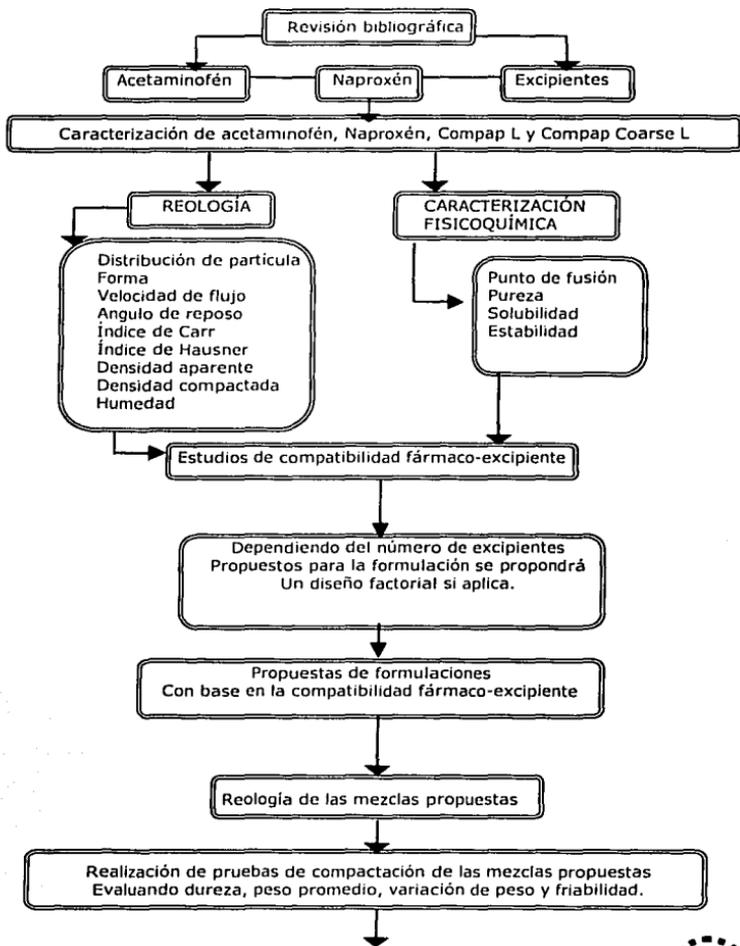
Sustancias de referencia U.S.P. de Naproxén, Acetaminofén, p-aminofenol, p-cloroacetanilida.

| | |
|-------------------------|-----------------|
| Acetaminofén | Helm de México. |
| Ácido esteárico | Helm de México. |
| Aerosil | Helm de México. |
| Almidón pregelatinizado | Helm de México. |
| Compap L | Helm de México. |
| Compap Coarse L | Helm de México. |
| Croscarmelosa sódica | Helm de México. |
| Crospovidona | Helm de México. |
| Estearato de Magnesio | Helm de México. |
| Naproxén | Helm de México. |
| Plasdona-K29 | Helm de México. |
| Talco | Helm de México. |

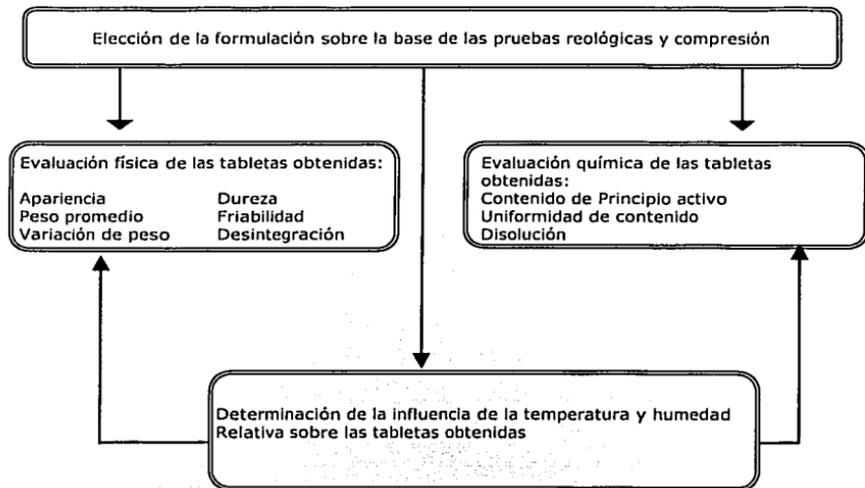
8.5 REACTIVOS.

| | |
|-------------------------------|-------------|
| Acetona | J.T. Baker. |
| Ácido acético glacial | J.T. Baker. |
| Ácido clorhídrico | J.T. Baker. |
| Cloroformo | J.T. Baker. |
| Etanol | J.T. Baker. |
| Fosfato dibásico de sodio | J.T. Baker. |
| Fosfato monobásico de potasio | J.T. Baker. |
| Fosfato monobásico de sodio | J.T. Baker. |
| Hidróxido de sodio | J.T. Baker. |
| Peróxido de hidrógeno | J.T. Baker. |
| Tetrahidrofurano | J.T. Baker. |
| Tolueno | J.T. Baker. |
| Zinc metálico | J.T. Baker. |

VIII METODOLOGÍA.



**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**



VIII METODOLOGÍA

PREFORMULACIÓN CARACTERIZACIÓN DEL NAPROXÉN Y DEL ACETAMINOFÉN (COMPAP).

8.1 CONTROL DE CALIDAD DEL NAPROXÉN

8.1.1 A) Descripción. Evaluar mediante un análisis visual del principio activo sus características organolépticas, verificando que sea un polvo cristalino blanco o casi blanco.

8.1.2 B) Solubilidad. Fácilmente soluble en cloroformo y etanol; soluble en alcohol; poco soluble en éter dietílico; casi insoluble en agua.

8.1.3 C) Ensayos de identidad:

1 **ESPECTRO I.R. MGA 0351.** El espectro IR de una dispersión de la muestra de bromuro de potasio, exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que las de una preparación similar de la sustancia de referencia de naproxén.

2 **Espectro de absorción U.V. MGA 0361.** El espectro UV de una solución (1:40000) de la muestra en metanol, exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que las de una preparación similar de la sustancia de referencia de naproxén.

a) **Temperatura de fusión. MGA 0471.** Funde entre 154° y de 158 C.

b) **Rotación específica. MGA 0771.** Entre +63.0° y +68.5°. Determinar en una solución de la muestra en cloroformo al 1.0% m/v.

8.1.4 Sustancias relacionadas. MGA 0241. (Capa delgada)

Soporte. Gel de sílice GF₂₅₄ en capa de 0.25 mm.

Fase móvil. Mezcla de tolueno-tetrahidrofurano-solución 6.0 M de ácido acético (180:18:6).

Lámpara de luz U.V. de máxima abertura aproximadamente 254 nm.

Preparar las siguientes soluciones: (1) conteniendo 2.0 % m/v de la muestra en metanol. (2) conteniendo 0.01% m/v de la muestra en metanol.

Procedimiento. Aplicar en la cromatoplaça por separado 10 µL de cada una de las 2 soluciones (1) y (2), desarrollar el cromatograma en la fase móvil hasta que el sistema de disolventes haya recorrido $\frac{3}{4}$ partes de la placa. Remover la cromatoplaça, marcar el frente hasta donde llegó el disolvente, dejar secar con aire y examinarla con luz U.V.. Cualquier mancha en el cromatograma, obtenida con la solución (1) independientemente de la mancha principal no es más intensa que la mancha del cromatograma, obtenida con la solución (2).

8.1.5 Bases orgánicas residuales. Disolver 2.0 g de la muestra en 2 mL de solución 2.0 M de hidróxido de sodio y extraer con 20 mL de cloroformo: Agitar la capa clorofórmica con sulfato de sodio anhidro y filtrar. Agregar a 10 mL de filtrado, 2.0 mL de la solución al 1.0 % (m/v) de 2,4,6-nitrofenol y 4.0 mL de solución conteniendo 40 % de fosfato monobásico de sodio, agitar y dejar separar las 2 capas. Agitar la capa clorofórmica con sulfato de sodio anhidro, filtrar, medir la absorbancia del filtrado a 410 nm, utilizando como blanco una solución preparada en forma similar omitiendo la muestra. La absorbancia no es mayor de 0.45.

8.1.6 Residuo de la ignición. MGA 0751. No más de 0.1%. Utilizar 1.5 g de la muestra y calcinar a temperatura cercana a 600°C.

8.1.7 Pérdida por secado. MGA 0671. No más de 0.5 %. Secar durante 3 horas a 105°C.

8.1.8 Metales pesados. MGA 0561. No más de 20 ppm. Disolver el residuo obtenido en la prueba de residuo de la Ignición en 15 mL de metanol, 12 mL de solución correspondiente al límite de la prueba descrita (20 ppm). Preparar la referencia utilizando solución de la Sref de plomo (2.0 ppm Pb).

8.1.9 Valoración. MGA 0991. Disolver 500 mg de la muestra de metanol-agua (75:25) titular con solución 0.1 M de hidróxido sé sodio libre de carbonatos, utilizando fenolftaleína como indicador. Cada mL de solución 0.1M de hidróxido de sodio equivalen a 23.03 mg de naproxén.

8.2 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPAP.

8.2.1 ENSAYOS DE IDENTIDAD.

A. MGA 0351. Triturar hasta polvo fino alrededor de 5 gramos de granulado, pesar una cantidad del polvo equivalente a 100 mg de paracetamol, pasar a un tubo de ensayo, agregar 20 mL de acetato de etilo, agitar durante 5 minutos, filtrar a través de sulfato de sodio anhidro y evaporar el filtrado a sequedad con corriente de nitrógeno o aire seco. Elaborar las corrientes pastillas de bromuro de potasio con los residuos obtenidos con la preparación de la muestra y con la preparación de la sustancia de referencia tratada de manera similar y obtener sus respectivos espectros de absorción. El espectro de absorción IR obtenido con la preparación de la muestra debe corresponder con el obtenido con la preparación de referencia.

B. MGA 0241. CLAR. El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra debe corresponder al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia. Proceder como se indica en la valoración.

C. MGA 0241. Capa delgada.

Soporte. Gel de sílice GF₂₅₄. Fase móvil: mezcla de cloroformo-acetona-tolueno (65:25:10).

Preparación de la referencia. Preparar una solución de la solución de referencia en etanol al 96% v/v, que contenga 4 mg/mL de paracetamol.

Preparación de la muestra. Pasar no menos de 10 tabletas, calcular el peso promedio y triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 40 mg de paracetamol, pasar a un tubo centrífuga de 15 mL, agregar 10 mL de etanol al 96% v/v, agitar mecánicamente durante 30 minutos y centrifugar a 1000 r.p.m. durante 15 minutos o hasta que el líquido sobrenadante sea claro, decantar y emplear la solución clara para la prueba.

Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaca, en carriles separados, 20 μL de la preparación de referencia y 20 μL de la preparación de la muestra, desarrollar el cromatograma en la fase móvil sin previa saturación de la cámara y dejar correr la fase móvil hasta 14 cm arriba de la línea de aplicación retirar la cromatoplaca de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar con corriente de aire y observar bajo lámpara de luz ultravioleta.

La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, debe corresponder en tamaño, color, y R_f a la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

8.2.2 p-Aminofenol libre. MGA 0361. No más de 0.005 %.

Preparación de la referencia. Preparar una solución de p-aminofenol de pureza conocida en metanol al 50% v/v, que contenga 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de p-aminofenol.

Procedimiento. Pesar no menos de 10 gramos de polvo, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 5 gramos de paracetamol y pasar a un matraz volumétrico de 100 mL. En otro matraz volumétrico de 100 mL, pasar una alícuota de 1 mL de la preparación de referencia.

Agregar a cada matraz 75 mL de metanol al 50% v/v, mezclar, agregar 5 mL de solución alcalina de nitroferricianuro (preparada disolviendo 1 g de nitroferricianuro de sodio y 1 g de carbonato de sodio en 100 mL de agua), llevar al aforo con metanol al 50% v/v, mezclar y dejar reposar por 30 minutos, filtrar y obtener las absorbancias de las preparaciones de referencia y de la muestra a longitud de onda de máxima absorbancia de 710 nm aproximadamente; emplear celdas de 1 cm y una solución 5 en 100 de la solución alcalina de nitroferricianuro en metanol al 50% v/v como blanco de ajuste.

La absorbancia obtenida con la preparación de la muestra, no debe exceder a la obtenida con la preparación de referencia, lo que corresponde a no más de 0.005%.

8.2.3 Valoración. MGA 0361.

Preparación de la muestra. Pesar alrededor de 10 g de granulado, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de paracetamol, pasar a un matraz volumétrico de 500 mL y agregar 10 mL de metanol, llevar al aforo con agua. Pasar 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al aforo con agua.

Preparación de la referencia. Solución que contenga 12 µg/mL de la Sref de paracetamol, preparada de manera similar a la preparación de la muestra.

Procedimiento. Determinar la absorbancia de la preparación, de la muestra y de la preparación de referencia a 244 nm, utilizando agua como blanco de ajuste. Calcular la cantidad en mg de paracetamol mediante la fórmula:

$$10 C (A_m / A_{ref})$$

en donde C es la concentración en microgramos por mililitro de la solución de referencia de paracetamol en la preparación de referencia, A_m y A_{ref} son las absorbancias obtenidas con la preparación de la muestra y la preparación de la referencia, respectivamente.

8.3 REOLOGÍA DE POLVOS.

8.3.1 Densidad aparente: Pesar una probeta de 50 mL en una balanza semianalítica. Se registró el peso P_1 , se adicionó el polvo hasta la altura de 50 mL y se registro el volumen exacto, se pesó la probeta con el polvo y el peso registrado fue P_2 .

Se calculó la densidad aparente promedio de 3 determinaciones con la siguiente fórmula.

$$D_a = m / v$$

Donde:

D_a = Densidad aparente

m = Peso de la muestra en gramos ($P_2 - P_1$)

v = volumen ocupado por la muestra en mL

8.3.2 Densidad compactada. Pesar la probeta vacía (P_1), agregar el polvo cuidadosamente hasta 50 mL y pesar de nuevo (P_2). Tapar la probeta y dejarla caer verticalmente sobre una superficie plana a una altura de 3 cm hasta que el volumen de la muestra se mantenga constante. Calcular la densidad compactada promedio de 3 determinaciones con la siguiente fórmula:

$$D_c = m / v$$

D_c = Densidad compactada

m = peso de la muestra en gramos ($P_2 - P_1$).

v = volumen compactado de la muestra en mL

8.3.3 Índice de Carr. Calcularlo empleando la siguiente fórmula.

$$I.C. = [(densidad compactada - densidad aparente) / densidad compactada] \times 100$$

8.3.4 Índice de Hausner. Empleando la siguiente fórmula.

$$I.H. = Densidad compactada / Densidad aparente$$

8.3.5 Ángulo de reposo. Sostener en un soporte universal un embudo de acero inoxidable, a 5 cm de la superficie, tapar su orificio de salida, adicionar hasta rasar el embudo con polvo, quitar la tapa de su orificio de salida para que fluya el polvo.

Calcular el ángulo de reposo promedio de 3 determinaciones, mediante la siguiente fórmula.

$$\alpha = \tan^{-1} (\text{altura del triángulo} / \text{radio del triángulo})$$

α = ángulo de reposo

h = altura formada por el polvo en cm

r = radio de la base por el polvo

8.3.6 Velocidad de flujo. Tomar el tiempo que tarda en caer el polvo en la determinación anterior. Calcular la velocidad de flujo mediante la siguiente fórmula:

$$V = m / t$$

Donde:

V = velocidad de flujo

m = cantidad de muestra en gramos

t = tiempo que tarda en fluir la muestra en segundos.

8.3.7 Distribución del tamaño de partícula. Se pesaron los tamices y el plato, se armo el equipo en el siguiente orden ascendente: el plato y las mallas 250, 200, 150, 100, 80, 60, y 40, se colocaron 30 gramos de polvo y la tapa, se accionó el equipo durante 15 minutos. Se separaron y pesaron individualmente los tamices para determinar la cantidad de polvo retenido sobre ellos mediante la diferencia de pesos.

8.3.8 HUMEDAD. Se utilizó una lámpara de radiación infrarroja equipada con charolas de aluminio donde se colocaron de 3 a 5 gramos de polvo a una temperatura media de 60°C por un lapso de 10 minutos.

8.3.9 MORFOLOGÍA. Se realizó con la ayuda de un microscopio óptico y una cámara de Neubauer. Se tomo una muestra pequeña de polvo que permitiera una buena dispersión sobre un porta objetos, esto tratando de evitar la aglomeración de las partículas de polvo. Se colocó en la platina y se sujeto con las pinzas. Se enfocó y se determinó contando aproximadamente 30 partículas observando su forma y tamaño.

8.4 ESTABILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN ESTADO SÓLIDO.

Se colocó en frascos transparentes, alrededor de 100 mg de los principios activos y se sometieron las muestras a las siguientes condiciones:

- a) Luz blanca
- b) 40°C
- c) 50°C
- d) 60°C

Se hizo un muestreo dos veces por semana durante tres meses, porque existe evidencia (ver referencia 27), que se presenta una interacción entre el naproxén y el ácido esteárico (por calorimetría diferencial de barrido), por lo que se optó darle un tiempo prolongado para esperar si es que se presentaba dicha interacción, el tiempo recomendado puede ir de 2 semanas (ver referencia 2) o hasta 12 semanas (ver referencia 4).

Las muestras se disolvieron en etanol, analizándolas mediante cromatografía en capa fina, comparando contra un estándar preparado el día del análisis. Las muestras de naproxén se eluyeron con una mezcla de tolueno-tetrahidrofurano-solución 6M de ácido acético, para el acetaminofén se utilizó la mezcla de cloroformo-acetona-tolueno (65:25:10).

8.5 DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Se colocaron en frascos transparentes, alrededor de 100 mg de los principios activos y se adicionaron 2 mL de las siguientes soluciones:

- a) Hidróxido de sodio al 10% (hidrólisis básica).
- b) Ácido clorhídrico al 10% (hidrólisis ácida).
- c) Peróxido de hidrógeno al 30% (oxidación).
- d) Zinc metálico, con 2 mL de acetona (reducción).

Las muestras se sometieron a reflujó durante 3 horas. Se hicieron muestreos cada hora. Se observó y registró el cambio físico que presentó cada muestra de estudio. Al término del tiempo establecido se tomaron las muestras de cada reacción, analizándolas mediante cromatografía en capa fina, comparando contra los estándares preparados al momento de analizar. Tres horas fue suficiente para observar los cambios físicos y químicos, pero las muestras fueron conservadas para observar algún otro posible cambio de color de la soluciones, por un periodo de 4 semanas a temperatura ambiente.

8.6 COMPATIBILIDAD DE LOS EXCIPIENTES CON ACETAMINOFEN (COMPAP L Y COMPAP COARSE L)-NAPROXEN.

Se colocaron en frascos transparentes, alrededor de 100 mg de principio activo y se adicionaron los excipientes del cuadro siguiente, en proporciones diferentes 2:1 de principio activo - excipiente y 1:1 para mezclas de principios activos, generalmente esto queda a criterio del formulador, puesto que unos recomiendan mezclas 1:1 (ver referencia 2 y 3) ó 1:10 a 1:1 según Lachman (ver referencia 4).

Las muestras se colocaron en las estufas de 20°C, 40°C, 50°C, 60°C y en la cámara de luz blanca a temperatura ambiente. Los muestreos se hicieron a los 15, 30, 45, 60, 75 y 90 días respectivamente.

Las muestras se disolvieron en etanol, analizándolas mediante cromatografía en capa fina, comparando contra un estándar preparado el día del análisis. Las muestras de naproxén se eluyeron con una mezcla de tolueno-tetrahidrofurano-solución 6M de ácido acético, para el acetaminofén se utilizó la mezcla de cloroformo-acetona-tolueno (65:25:10).

Tabla # 11 Mezclas propuestas de principios activos con excipientes.

| PRINCIPIO ACTIVO | EXCIPIENTE | PROPORCION |
|-------------------------|----------------------------|-------------------|
| Naproxén | Almidón pregelatinizado | 2:1 |
| Naproxén | Povidona | 2:1 |
| Naproxén | Crospovidona | 2:1 |
| Naproxén | Ácido esteárico | 2:1 |
| Naproxén | Talco | 2:1 |
| Naproxén | Aerosil | 2:1 |
| Naproxén | Croscarmelosa sódica | 2:1 |
| Naproxén | Acetaminofén | 1:1 |
| Naproxén | Compap L | 1:1 |
| Naproxén | Compap L Coarse | 1:1 |
| Naproxén | Estearato de Magnesio | 2:1 |
| Acetaminofén | Compap L y Compap Coarse L | solos |
| Acetaminofén | Aerosil | 2:1 |
| Acetaminofén | Croscarmelosa sódica | 2:1 |
| Acetaminofén | Estearato de magnesio | 2:1 |
| Acetaminofén | Talco | 2:1 |

IX FORMULACIÓN.

Para iniciar los estudios de formulación se consideraron los siguientes parámetros o se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones formular tabletas con un contenido de 300 mg de acetaminofén y 275 mg de naproxén.

9.1 Estudio del aglutinante

Se inició el estudio de formulación granulando el naproxén a fin de encontrar la mejor mezcla que proporcionara las mejores propiedades reológicas por medio de un diseño sencillo de 2 x 2 (2 concentraciones y 2 aglutinantes), bajo el diseño siguiente. Las cantidades utilizadas se reportan en el Anexo 1 tabla # 37

Tabla # 12. Diseño experimental empleado para determinar la influencia del agente aglutinante, utilizando Povidona y Almidón (3%, 5% y 5%, 7%), respectivamente en la formulación.

| CONCENTRACIÓN | AGLUTINANTE | |
|---------------|-------------|----------------------------|
| | POVIDONA | ALMIDÓN PREGELATINIZADO |
| | 3 % | 5 % |
| 5 % | 7 % | |

El procedimiento de granulado es el siguiente:

1. Se mezcló el disolvente, y el aglutinante (alcohol para povidona y agua para almidón), hasta obtener una solución transparente para la povidona y para el almidón, una pasta homogénea.
2. Se mezcló cada aglutinante con su respectiva porción de naproxén, hasta obtener una pasta homogénea.
3. Se tamizaron las mezclas en malla #10.
4. Se secaron los granulados a 50°C durante 120 minutos para los fabricados con povidona y 240 minutos para los de almidón aproximadamente.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

5. Se tamizó por malla #14 para obtener el granulado final.
6. A las mezclas se les determinó: ángulo de reposo, densidad aparente y compactada, humedad, distribución de tamaño de partícula y velocidad de flujo. Se calcularon los parámetros de índice de Carr e índice de Hausner. Cada granulado fue hecho por triplicado.
7. El granulado de povidona al 5% fue utilizado para hacer tabletas con Compap L y Compap L Coarse en la prensa manual, como peso teórico las tabletas deberían contener 333.33 mg de Compap y 289.47 mg de naproxén granulado, para obtener una tableta de 622.80 mg, como peso teórico.
8. Las tabletas después de prensadas fueron sometidas a desintegración.
9. Basándose en los resultados obtenidos en la prensa manual se tomó la decisión de fabricar dos lotes, un lote de 500 g para probar el Compap L y otro de Compap L Coarse con las siguientes cantidades:

TABLA # 13 CANTIDADES UTILIZADAS PARA LA FABRICACIÓN DE DOS LOTES PILOTOS DE TABLETAS, UTILIZANDO COMPAP L Y COMPAP L COARSE.

| ACETAMINOFEN | | NAPROXÉN GRANULADO |
|--------------------|---------|-----------------------|
| COMPAP L | 267.6 g | 232.4 g |
| COMPAP L COARSE | 267.6 g | 232.4 g |

1. Se granuló el naproxén como se mencionó en los puntos anteriores del 1 al 5.
2. Una vez obtenido el granulado de naproxén se mezcló con Compap L y Compap L Coarse (por separado) en un mezclador de pantalón a una velocidad de 15 r.p.m. durante 15 minutos. (esta velocidad y tiempo esta basada en el estudio de la referencia 31 y 34, la optimización del proceso de mezclado se hace en los escalamientos, según el estudio de Ruey-ching Hwang).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

3. Las mezclas se comprimieron en la tableteadora monopunzónica para obtener tabletas de 622.80 mg teóricamente, permitiendo valores de $\pm 5\%$ en variación de peso, durezas entre 8 y 11 kg/fuerza, friabilidad menor al 1% y tiempos de desintegración menores de 5 minutos.
4. Al término del tableteado se midieron los parámetros de variación de peso, dureza, friabilidad y desintegración.

9.2 ESTUDIO DEL DESINTEGRANTE.

Con base a los resultados de las mezclas comprimidas anteriormente, se procedió a realizar el estudio de los desintegrantes proponiendo un diseño sencillo de 2 x 2 (2 desintegrantes a 2 concentraciones) para lotes de 500 g (alrededor de 780 tabletas) bajo el siguiente diseño. Las cantidades se describen en el Anexo1, tablas #38-45 .

TABLA #14 FORMULA A. DISEÑO EXPERIMENTAL EMPLEADO PARA DETERMINAR LA INFLUENCIA DEL AGENTE DESINTEGRANTE, UTILIZANDO CROSCARMELOSA SÓDICA Y CROSPROVIDONA (2% Y 4%), RESPECTIVAMENTE EN LA FORMULACIÓN UTILIZANDO COMPAP L.

| CONCENTRACIÓN | DESINTEGRANTE | |
|----------------------|-----------------------------|----------------------|
| | CROSCARMELOSA SÓDICA | CROSPROVIDONA |
| | 2 % | 2 % |
| 4 % | 4 % | |

TABLA #15 FORMULA B. DISEÑO EXPERIMENTAL EMPLEADO PARA DETERMINAR LA INFLUENCIA DEL AGENTE DESINTEGRANTE, UTILIZANDO CROSCARMELOSA SÓDICA Y CROSPROVIDONA (2% Y 4%), RESPECTIVAMENTE EN LA FORMULACIÓN UTILIZANDO COMPAP COARSE L.

| CONCENTRACIÓN | DESINTEGRANTE | |
|----------------------|-----------------------------|----------------------|
| | CROSCARMELOSA SÓDICA | CROSPROVIDONA |
| | 2 % | 2 % |
| 4 % | 4 % | |

**TRIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1. Se pesaron todos y cada uno de los componentes mencionados en las tablas # 38-45 del Anexo.
2. Se mezcló el alcohol y el aglutinante hasta obtener una solución transparente, (A).
3. Se mezcló el naproxén con el 50% del desintegrante y se mezcló manualmente durante 10 minutos, (B).
4. Se mezcló (A) y (B) hasta obtener una pasta homogénea, (C).
5. Se tamizó la mezcla (C), en malla #10, para obtener granulados, (D).
6. Se secaron los granulados (D) a 50°C durante 120 minutos.
7. Se tamizó (D) por malla #14 para obtener el granulado final.
8. El granulado de naproxén se mezcla con el acetaminofén (Compap L o Compap L Coarse, según corresponda), junto con el 50% del desintegrante restante en el mezclador de pantalón a 15 r.p.m. durante 15 minutos.
9. Las mezclas anteriores fueron comprimidas en la tableteadora rotativa, controlando los valores de dureza y peso promedio.
10. El peso teórico de las tabletas para las concentraciones del 2% de desintegrante, calculado son de 627.5833 mg y para la concentración de 4% de 633.0833 mg, con una variación de peso permitible de $\pm 5\%$, durezas de 9 kg ± 2 kg, friabilidad no mayor de 1%, uniformidad de contenido y valoración de 90 a 110 % en contenido de principio activo.
11. Se realizaron los controles de aspecto físico de la tableta, variación de peso, dureza, friabilidad, desintegración, uniformidad de contenido, valoración.

UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 229.

Para establecer que tan uniforme es la dosis en cada tableta, además de determinar que tan bien estuvo el mezclado se hizo esta prueba.

Acetaminofén.

Preparación de la muestra. Se pesaron no menos de 10 tabletas individualmente, se trituraron cada una hasta polvo fino, se peso una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de paracetamol, se pasó a un matraz volumétrico de 500 mL y se agregaron 10 mL de metanol, se llevó al aforo con ácido clorhídrico 0.1 N. Se filtraron 20 mL de esta solución y se pasaron 5 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL y se aforo con HCl 0.1 N.

Se determinó la 1ª derivada de cada dilución con barridos en U.V. en un rango de 280 a 230 nm, el máximo de estas diluciones está alrededor de 257 nm, empleando celdas de 1 cm y solución de HCl 0.1 N como blanco de ajuste.

Se calculó el porcentaje por comparación de curva estándar de acetaminofén en 1ª derivada.

Naproxén.

Preparación de la muestra. Se pesaron no menos de 10 tabletas individualmente, se trituraron cada una hasta polvo fino, se peso una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de naproxén, se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL, se llevó al aforo con etanol. Se filtraron 10 mL de esta solución y se pasaron 2 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 25 mL y se aforo con etanol.

Se determinó la absorbancia a longitud de onda de 332 nm aproximadamente, empleando celdas de 1 cm y etanol como blanco de ajuste. Se calculó el porcentaje de naproxén por comparación de curva estándar.

9.3 DISOLUCIÓN. MGA 0209. APARATO 2. Q=80% .

Se realizó los perfiles de disolución para naproxén y acetaminofén de las formulaciones que contenían croscarmelosa sódica (al 2% y 4%) como desintegrante, como se marca en la FEUM 7ª edición para acetaminofén y naproxén. El procedimiento es el siguiente:

9.3.1 Disolución Acetaminofén. Q no menor que 80% en 30 min.

Condiciones: Medio de disolución solución reguladora de fosfatos pH=5.8. Se desgasificó el medio con nitrógeno. Volumen del medio: 900 mL, velocidad: 50 r.p.m., método: 2.

Procedimiento. A cada vaso se agregó una tabletea. Se tomaron alícuotas de 2 mL de esta solución, se filtró y del filtrado se tomó 1 mL y se aforó a 25 mL con la solución reguladora de fosfatos, a los 10, 15, 20,30 y 45 minutos. Se determinó la respuesta en la 1ª derivada de cada dilución con barridos en el espectro U.V. (rango de 280 a 230 nm), empleando celdas de 1 cm y solución reguladora de fosfatos pH=5.8 como blanco de ajuste.

Se calculó el porcentaje disuelto por comparación de curva estándar de acetaminofén en 1ª derivada.

9.3.2 Disolución Naproxén. Q no menor que 80% en 45 min.

Condiciones: Medio de disolución solución reguladora de fosfatos pH=7.4. Se desgasificó el medio con nitrógeno. Volumen del medio: 900 mL, velocidad: 50 r.p.m., método: 2.

Procedimiento. A cada vaso se agregó una tabletea. Se tomaron alícuotas de 3 mL de esta solución, se filtró, y del filtrado se tomaron 2 mL, se aforó a 10 mL con la solución reguladora de fosfatos, a los 10, 20, 30, 45, y 60 minutos. Se determinó la absorbancia a longitud de onda de 332 nm aproximadamente, empleando celdas de 1 cm y solución reguladora de fosfatos pH=7.4 como blanco de ajuste.

Se calculó el porcentaje disuelto de naproxén por comparación de curva estándar.

Se calcularon los parámetros de % disuelto, % no disuelto, área bajo la curva para obtener la eficiencia de la disolución y la cinética de disolución para establecer la mejor formulación en base a que formulación presentara los mejores resultados. (28).

9.4 VALORACIÓN.

Acetaminofén.

Preparación de la muestra. Se pesaron no menos de 20 tabletas, se calculo el peso promedio, se trituraron hasta polvo fino, se peso una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de paracetamol, se pasó a un matraz volumétrico de 500 mL y se agregaron 10 mL de etanol, se llevó al aforo con ácido clorhídrico 0.1 N. Se filtraron 20 mL de esta solución y se pasaron 5 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL y se aforo con HCl 0.1 N.

Se determinó la 1ª derivada de cada dilución con barridos en U.V. en un rango de 280 a 230 nm, el máximo de estas diluciones esta alrededor de 257 nm, empleando celdas de 1 cm y solución de HCl 0.1 N como blanco de ajuste.

Se calculó el porcentaje por comparación de curva estándar de acetaminofén en 1ª derivada. La prueba se realizó por triplicado.

Naproxén.

Preparación de la muestra. Se pesaron no menos de 20 tabletas individualmente, se calculó el peso promedio, se trituraron hasta polvo fino, se peso una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de naproxén, se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL, se llevó al aforo con etanol. Se filtraron 10 mL de esta solución y se pasaron 2 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 25 mL y se aforo con etanol.

Se determinó la absorbancia a longitud de onda de 332 nm aproximadamente, empleando celdas de 1 cm y etanol como blanco de ajuste. Se calculó el porcentaje de naproxén por comparación de curva estándar. La prueba se realizó por triplicado.

9.5 EFECTO DEL ALMACENAMIENTO EN CONDICIONES DE TEMPERATURA Y HUMEDAD.

Con base a los parámetros de la disolución anterior se escogieron las tabletas que contenían croscarmelosa sódica al 4% (ya que presentaron una eficiencia de disolución y un % disuelto ligeramente mayor en relación a la formulación con 2%), para las pruebas de almacenamiento, a fin de establecer si las tabletas conservan sus propiedades físicas en un determinado tiempo de almacenamiento. Para dicho estudio se estableció un ciclaje a 4 condiciones diferentes de temperatura (A y C), con su respectiva muestra a humedad relativa (B y D). Las muestras se rolaron cada 48 horas y se cambiaron a las temperaturas durante 15 días, como a continuación se describe:

**TABLA # 16 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Y CAMBIO DE ESTUFA DE LAS MUESTRAS**

| CONDICIÓN A SIN HUMEDAD RELATIVA | | | | | | | | |
|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| TEMPERATURAS DE CICLAJE °C | 20 | 40 | 50 | 60 | 20 | 40 | 50 | 60 |
| CONDICIÓN B EN HUMEDAD RELATIVA | | | | | | | | |
| TEMPERATURAS DE CICLAJE °C | 20 | 40 | 50 | 60 | 20 | 40 | 50 | 60 |
| CONDICIÓN C SIN HUMEDAD RELATIVA | | | | | | | | |
| TEMPERATURAS DE CICLAJE °C | 60 | 50 | 40 | 20 | 60 | 50 | 40 | 20 |
| CONDICIÓN D EN HUMEDAD RELATIVA | | | | | | | | |
| TEMPERATURAS DE CICLAJE °C | 60 | 50 | 40 | 20 | 60 | 50 | 40 | 20 |

Nota: La temperatura de 20°C tuvo una variación de $\pm 2^\circ\text{C}$, con H.R DE $49\% \pm 2\%$.
 La temperatura de 40°C tuvo una variación de $\pm 3^\circ\text{C}$ con H.R DE $75\% \pm 2\%$.
 La temperatura de 50°C tuvo una variación de $\pm 4^\circ\text{C}$ con H.R DE 100%.
 La temperatura de 60°C tuvo una variación de $\pm 4^\circ\text{C}$ con H.R DE 100%.

TENS COM
PALETA DE ORIGEN

1. En cada condición se guardaron las tabletas en frascos de vidrio tipo I, de la marca Kimble, con tapón de hule de la marca West Company, se sellaron con papel aluminio y cinta adhesiva.

Para las dos cámaras de humedad, se utilizaron recipientes de plástico de 1 litro, la solución para crear la humedad relativa fue solución saturada de cloruro de sodio, se adicionaron 100 mL a cada recipiente y dentro de cada uno de ellos se puso el frasco con tabletas. Las cámaras se sellaron con cinta adhesiva. La humedad relativa se midió cada semana con un higrómetro. Las muestras se rolaron cada 48 horas.

2. Al término del ciclaje se determinaron los parámetros de cromatografía en capa fina, variación de peso, friabilidad, desintegración, dureza, humedad, valoración y disolución.
3. El procedimiento analítico para estas disoluciones es el mismo antes descrito (Pág. 65).

X RESULTADOS

Caracterización de los principios activos.

Los resultados de la caracterización del naproxén y el acetaminofén (en su presentación como Compap L y Compap Coarse L) se presentan en su forma condensada en los reportes de análisis de materia prima emitidos (tablas #17-20).

La tabla #21 presenta los resultados de la estabilidad de los activos ante las condiciones de hidrólisis básica, ácida, oxidación y reducción.

La tabla #22 presenta los resultados de la estabilidad y compatibilidad de naproxén solo y las mezclas de naproxén con excipientes a diferentes temperaturas de almacenamiento y luz blanca.

La tabla #23 presenta los resultados de la estabilidad y compatibilidad de acetaminofén solo, (además como Compap L y Compap Coarse L solos) y las mezclas de acetaminofén con excipientes a diferentes temperaturas de almacenamiento y luz blanca.

La tabla #24 presenta los resultados de la caracterización reológica de los principios activos, naproxén, Compap L y Compap Coarse L.

En la tabla #25 se observan los resultados de la determinación del tamaño de partícula de los principios activos, y en los gráficos 5-7 las distribuciones de los mismos.

Resultados de la formulación.

En las tablas #26-29 se presentan los resultados de distribución de tamaño de partícula de naproxén granulado con povidona al 3% y 5% y almidón 5% y 7%, así como los gráficos de los mismos.

En la tabla #30 se observan los resultados de la caracterización reológica de los granulados de naproxén, para determinar la influencia de la concentración y tipo de aglutinante (povidona, almidón pregelatinizado).

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

En la graficas 10-14 se observan los efectos de la concentración y tipo de aglutinante como es el índice de Carr, ángulo de reposo, índice de Hausner, humedad y velocidad de flujo.

En la tabla #31 se presentan los resultados de la caracterización reológica de granulados de naproxén con povidona al 5% (en mezclas separadas) con Compap L y Compap Coarse L.

En la tabla #32 se presentan los resultados de las pruebas físicas de la compresión de granulados de naproxén - Compap L y naproxén - Compap Coarse L.

En la tabla #33 se observan los resultados de las pruebas físicas de tabletas de naproxén con Compap L, para evaluar la influencia del desintegrante (crospovidona y croscarmelosa sódica al 2% y 4%) sobre la formulación de las tabletas.

En la tabla #34 se observan los resultados de las pruebas físicas de tabletas de naproxén con Compap Coarse L, para evaluar la influencia del desintegrante (crospovidona y croscarmelosa sódica al 2% y 4%) sobre la formulación de las tabletas.

En el gráfico 15 se observa la influencia del tipo y concentración de los desintegrantes (crospovidona, croscarmelosa sódica) en tabletas de naproxén-acetaminofén.

En el gráfico 16 se presentan los perfiles de disolución para tabletas de acetaminofén (Compap Coarse L), para evaluar el efecto de la concentración de desintegrante (croscarmelosa sódica) al 2% y 4%). Los parámetros de la disolución se presentan en el anexo 2, tablas #48-49.

En el gráfico 17 se presentan los perfiles de disolución para tabletas de naproxén, para evaluar el efecto de la concentración de desintegrante (croscarmelosa sódica al 2% y 4%). Los parámetros de la disolución se presentan en el anexo 2, tablas #46-47.

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

En la tabla #35 se presentan los resultados del estudio del efecto de condiciones de almacenamiento drásticas sobre la estabilidad física y los perfiles de disolución de la formulación propuesta. Los datos de los parámetros de la disolución se presentan en el anexo 2, tablas #50-57.

En la tabla #36 se presenta la formulación final y la orden de fabricación de las tabletas de Naproxén-Acetaminofén.

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

TABLA # 17 CARACTERIZACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS: NAPROXÉN

| UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA" LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA REPORTE DE ANALISIS DE MATERIA PRIMA | | | | |
|--|--|--|---|--|
| PRODUCTO: <u>NAPROXÉN</u> METODO: <u>FEUM 7ª EDICIÓN</u> PARA USO: <u>TESIS</u> AREA: <u>FARMACÉUTICA</u> | | | | |
| ANALISIS | | LIMITES | | RESULTADOS |
| DESCRIPCION | | POLVO BLANCO CRISTALINO | | <i>Polvo blanco cristalino.</i> |
| SOLUBILIDAD | | SOLUBLE EN CLOROFORMO, ALCOHOL Y METANOL; POCO SOLUBLE EN ÉTER, CASI INSOLUBLE EN AGUA. | | <i>Soluble en cloroformo, alcohol y metanol; poco soluble en éter, casi insoluble en agua.</i> |
| ENSAYOS DE IDENTIDAD | | EL ESPECTRO DE ABSORCION EN LA REGION DEL INFRARROJO DE UNA DISPERSION DE LA MUESTRA EN BROMURO DE POTASIO, EXHIBE M'AXIMO A LA MISMA LONGITUD DE ONDA QUE UNA PREPARACION SIMILAR DE LA Sref DE NAPROXENO | | <i>Cumple</i> |
| A) INFRARROJO | | EL ESPECTRO DE ABSORCION EN LA REGION ULTRAVIOLETA EN UNA CAPA DE 2 CM DE ESPESOR DE UNA SOLUCIÓN DE LA MUESTRA AL 0.002% (m/v) EN METANOL, EXHIBE 4 MAXIMOS; A 262 nm, 0.91; A 271 nm, 0.92, A 316 nm, 0.26 Y A 331 nm, 0.3 | | <i>Cumple</i> |
| B) U.V. | | | | |
| OBSERVACIONES: | | | ANALIZÓ: LEON CARDEÑA I. G. FECHA: 01-mar-01 RESULTADO: APROBADO | |
| ELABORADO POR: I.G. LEON CARDEÑA | APROBADO POR: Q.F.B. LOURDES CERVANTES, M. EN F. LETICIA CRUZ | VIGENCIA: 31-DIC-02 | Vo.Bo: Lourdes Cervantes Leticia Cruz | HOJA: 1/2 |

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

Tabla # 18 CARACTERIZACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS: NAPROXÉN

| UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA" LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA REPORTE DE ANALISIS DE MATERIA PRIMA | | | | |
|--|---|--------------------------------|--|------------------------|
| PRODUCTO: <u>NAPROXÉN</u> | | METODO: <u>FEUM 7ª EDICIÓN</u> | | PARA USO: <u>TESIS</u> |
| AREA: <u>FARMACÉUTICA</u> | | | | |
| ANALISIS | LIMITES | RESULTADOS | | |
| ROTACION OPTICA | ENTRE +63 Y +68.5° | +66° | | |
| SUSTANCIAS RELACIONADAS | CUALQUIER MANCHA EN EL CROMATOGRAMA OBTENIDA DE LA SOLUCION (1) INDEPENDIENTE DE LA MANCHA PRINCIPAL NO ES MÁS INTENSA QUE LA MANCHA EN EL CROMATOGRAMA, OBTENIDA QUE LA SOLUCION (2) | <i>Corresponde</i> | | |
| BASES ORGANICAS RESIDUALES | LA ABSORBANCIA NO ES MAYOR DE 0.45 | <i>Corresponde</i> | | |
| RESIDUO DE LA IGNICION | NO MÁS DE 0.1% | 0.035% | | |
| PERDIDA POR SECADO | NO MÁS DE 0.5% | 0.27% | | |
| METALES PESADOS | NO MÁS DE 20 ppm | <20 ppm | | |
| VALORACION | CONTIENE NO MENOS DEL 98.5% Y NO MAS DEL 101.5% | 99.8% | | |
| OBSERVACIONES: | | | ANALIZÓ: LEON CARDEÑA I. G. FECHA: 01-Mar-01 RESULTADO: APROBADO | |
| ELABORADO POR: I.G. LEON CARDEÑA | APROBADO POR: Q.F.B. LOURDES CERVANTES, M. EN F. LETICIA CRUZ | VIGENCIA: 31-Dic-02 | Vo.Bo: Lourdes Cervantes Leticia Cruz | HOJA: 2/2 |

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

Tabla # 19 CARACTERIZACIÓN DE COMPAP L

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA
REPORTE DE ANALISIS DE MATERIA PRIMA**

PRODUCTO: Compap L **METODO:** FEUM 7ª EDICIÓN, ESPECIFICACIONES

PROVEEDOR **PARA USO:** TESIS **AREA:** FARMACÉUTICA

| ANALISIS | LIMITES | RESULTADOS |
|--|--|---|
| APARIENCIA Y OLO | BLANCO, FLUJO GRANULAR LIBRE. INODORO, LIGERO OLO R A ALMIDÓN. | <i>Blanco, flujo granular libre. Inodoro, ligero olor a almidón.</i> |
| IDENTIFICACIÓN A (ACETAMINOFÉN) | UTILIZAR SUSTANCIA DE REFERENCIA. BARRIDO U.V. | <i>Corresponde</i> |
| IDENTIFICACIÓN B | COLOR AZUL PROFUNDO | <i>Corresponde</i> |
| P-AMINIFENOL LIBRE | 45 PPM MÁXIMO | <i>< 45 ppm</i> |
| RESIDUO DE LA IGNICIÓN | 0.14% MÁXIMO | <i>0.05%</i> |
| METALES PESADOS | 0.001% MÁXIMO | <i>< 0.001%</i> |
| HUMEDAD | 0.6% - 1.5% | <i>1.15%</i> |
| VALORACIÓN | 87.5% - 92.5% | <i>90.47%</i> |
| OBSERVACIONES: | | ANALIZÓ: LEON CARDEÑA I. G. FECHA: RESULTADO: APROBADO |
| ELABORADO POR: I.G. LEON CARDEÑA | APROBADO POR: Q.F.B. LOURDES CERVANTES, M. EN F. LETICIA CRUZ | VIGENCIA: 31-Dic-02 |
| | | Vo.Bo: <i>Lourdes Cervantes</i> Leticia Cruz |
| | | HOJA: <i>1/1</i> |

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

Tabla # 20 CARACTERIZACIÓN DE COMPAP COARSE L

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA
REPORTE DE ANALISIS DE MATERIA PRIMA**

PRODUCTO: *Compap Coarse L* **METODO:** *FEUM 7ª EDICIÓN, ESPECIFICACIONES
PROVEEDOR PARA USO: TESIS* **AREA:** *FARMACÉUTICA*

| ANALISIS | LIMITES | RESULTADOS |
|---|--|---|
| APARIENCIA Y OLOR | BLANCO, FLUJO GRANULAR LIBRE. INODORO, LIGERO OLOR A ALMIDÓN. | <i>Blanco, flujo granular libre. Inodoro, ligero olor a almidón.</i> |
| IDENTIFICACIÓN A (ACETAMINOFÉN) | UTILIZAR SUSTANCIA DE REFERENCIA. BARRIDO U.V. | <i>Corresponde</i> |
| IDENTIFICACIÓN B | COLOR AZUL PROFUNDO | <i>Corresponde</i> |
| P-AMINIFENOL LIBRE | 45 PPM MÁXIMO | <i>< 45 ppm</i> |
| RESIDUO DE LA IGNICIÓN | 0.2% MÁXIMO | <i>0.08%</i> |
| METALES PESADOS | 0.001% MÁXIMO | <i>< 0.001%</i> |
| HUMEDAD | 1.4% - 2.5% | <i>1.95%</i> |
| VALORACIÓN | 87.5% - 92.5% | <i>91.36%</i> |
| OBSERVACIONES: | | ANALIZÓ: LEON CARDEÑA I. G. FECHA: 01-Mar-01 RESULTADO: APROBADO |
| ELABORADO POR: <i>I.G. LEON CARDEÑA</i> | APROBADO POR: Q.F.B. <i>LOURDES CERVANTES, M. EN F. LETICIA CRUZ</i> | VIGENCIA: <i>31-Dic-02</i> |
| | | Vo.Bo: <i>Lourdes Cervantes Leticia Cruz</i> |
| | | HOJA: <i>1/1</i> |

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

Tabla # 21 ESTABILIDAD QUIMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

| CONDICIÓN | PRICIPIO ACTIVO | RESULTADO |
|---------------------------|-----------------|-----------|
| HIDROXIDO DE SODIO (A) | NAPROXEN | ✓ |
| ACIDO CLORHÍDRICO (B) | | ✓ |
| PERÓXIDO DE HIDRÓGENO (C) | | + |
| ZINC METÁLICO (D) | | ✓ |
| HIDROXIDO DE SODIO (A) | ACETAMINOFEN | + |
| ACIDO CLORHÍDRICO (B) | | + |
| PERÓXIDO DE HIDRÓGENO (C) | | + |
| ZINC METÁLICO (D) | | ✓ |

ESTABLE (✓)

INESTABLE (+)

(A) HIDRÓLISIS BÁSICA, (B) HIDRÓLISIS ÁCIDA, (C) OXIDACIÓN, (D) REDUCCIÓN.

**ESTABILIDAD Y COMPATIBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS
SOLOS Y FRENTE A LOS EXCIPIENTES**

TABLA # 22 EN LA TABLA SE MUESTRAN LAS CONDICIONES A LAS QUE SE
SOMETIERON LAS MEZCLAS BAJO DICHAS CONDICIONES DURANTE TODO EL
MUESTREO DE 3 MESES.

| ESTABILIDAD DE NAPROXEN FRENTE A LOS EXCIPIENTES | | | | | |
|--|------|------|------|------|---------------|
| MUESTREO | 20°C | 40°C | 50°C | 60°C | LUZ BLANCA |
| EXCIPIENTE | | | | | |
| ALMIDON | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | X |
| PREGELATINIZADO | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | X |
| POVIDONA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | X |
| CROSPVIDONA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | X |
| ACIDO ESTEARICO | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | X |
| TALCO | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | X |
| AEROSIL | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | X |
| CROSCARMELOSA SODICA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | X |
| ACETAMINOFEN | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | X |
| COMPAP L | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | X |
| COMPAP COARSE L | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | X |
| ESTEARATO DE MAGNESIO | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | X |
| NAPROXEN (SOLO) | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | + |

COMAPTIBLE (✓)

INCOMPATIBLE (X)

ESTABLE (♦)

INESTABLE (+)

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

| TABLA #23 ESTABILIDAD DE ACETAMINOFEN FRENTE A LOS EXCIPIENTES | | | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------|
| MUESTREO | 20°C | 40°C | 50°C | 60°C | LUZ BLANCA |
| EXCIPIENTE | | | | | |
| AEROSIL | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| CROSCARMELOSA SODICA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| ESTEARATO DE MAGNESIO | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| TALCO | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| COMPAP L (SOLO) | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ |
| COMPAP COARSE L (SOLO) | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ |

COMPATIBLE (✓) ESTABLE (♦)

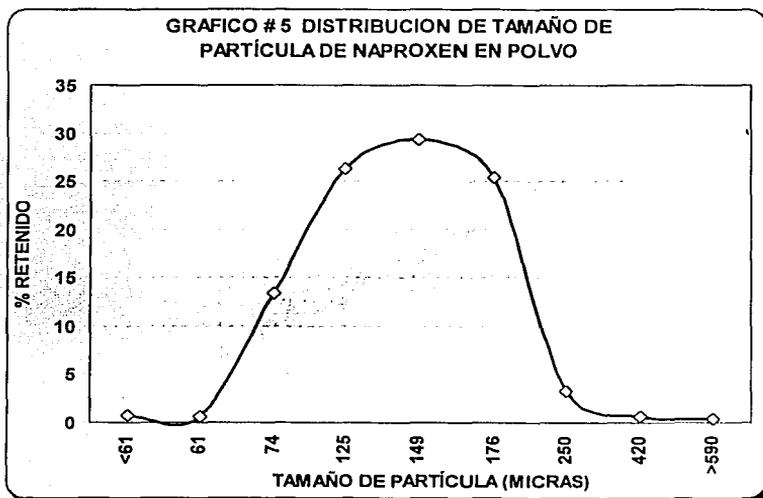
**Tabla # 24 CARACTERIZACION REOLOGICA DE LOS
PRINCIPIOS ACTIVOS**

| PRINCIPIO ACTIVO | INDICE DE CARR | INDICE DE HAUSNER | ANGULO DE REPOSO | VELOCIDAD DE FLUJO | HUMEDAD |
|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------|
| NAPROXEN | 43% NO FLUYE | 1.75 POBRE | NO SE CALCULO | NO FLUYE | 0.3 % |
| COMPAP L | 12.34 % EXCELENTE | 1.14 EXCELENTE | 22.32° EXCELENTE | 10.17 ± 0.11 g/seg | 1.5 % |
| COMPAP COARSE L | 7.22% EXCELENTE | 1.07 EXCELENTE | 27.92° BUENO | 6.90.± 0.2 g/seg | 1.6 % |

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

**Tabla # 25 DE RESULTADOS DE LA DETERMINACION DEL TAMAÑO DE
PARTICULA DE LOS PRICIPIOS ACTIVOS.**

| TAMAÑO DE PARTICULA (MICRAS) | % RETENIDO NAPROXEN | % RETENIDO COMPAP L | % RETENIDO COMPAP L COARSE |
|------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| <590 | 0.35 | 0.13 | 44.71 |
| 420 | 0.57 | 0.26 | 16.47 |
| 250 | 3.34 | 8.05 | 24.26 |
| 176 | 25.42 | 14.85 | 4.66 |
| 147 | 29.33 | 30.69 | 3.13 |
| 125 | 26.31 | 13.91 | 1.09 |
| 74 | 13.35 | 18.42 | 1.63 |
| 61 | 0.60 | 6.09 | 0.78 |
| >61 | 0.73 | 7.60 | 3.27 |



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS



ESTA TESIS HA SALIDO
DE LA BIBLIOTECA

Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén

GRAFICO # 6 DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE
PARTICULA DE COMPAP COARSE L

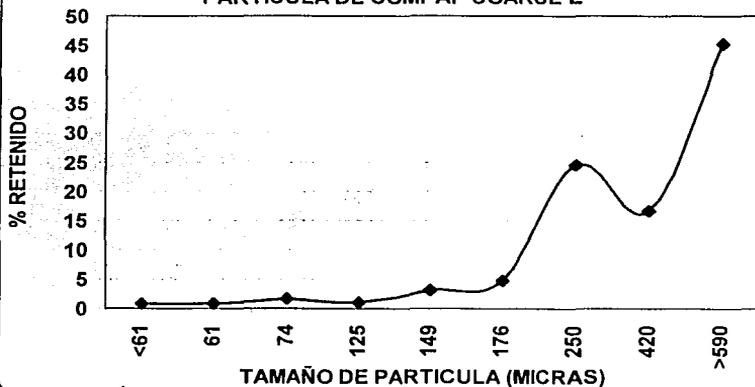
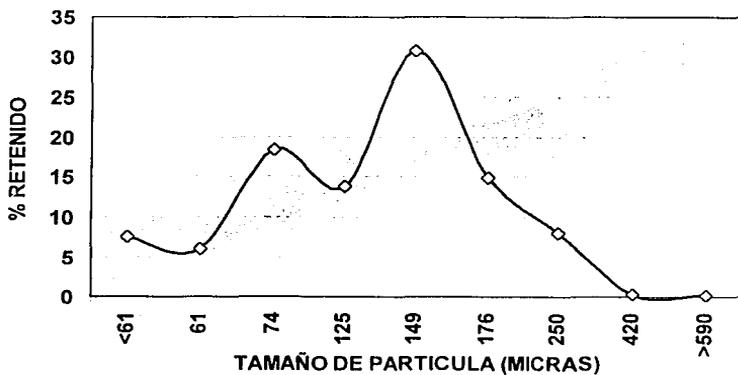


GRAFICO # 7 DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE
PARTICULA DE COMPAP L



TESTES CON
FALLA DE ORIGEN

FORMULACIÓN.

Las formulaciones sugeridas, con base en los estudios de preformulación realizados, fueron hechas para cambiar el tamaño de partícula del naproxén y mejorar la reología del mismo.

Las siguientes tablas que se presentan, muestran los resultados de distribución de tamaño de partícula de naproxén granulado tablas y gráficas se obtuvieron de las formulaciones propuestas según la condición que marca de acuerdo a las pruebas realizadas a los 4 lotes fabricados en el estudio respectivo.

**Tabla # 26 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE
NAPROXÉN GRANULADO CON POVIDONA**

| POVIDONA 3 % | | |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| TAMAÑO DE PARTÍCULA MICRAS | % RETENIDO | DESVIACION ESTANDAR |
| >590 | 48.97 | 1.8282 |
| 420 | 8.43 | 0.8050 |
| 250 | 12.81 | 0.9656 |
| 176 | 6.15 | 0.3784 |
| 147 | 9.13 | 0.4414 |
| 125 | 1.38 | 0.3019 |
| 74 | 10.91 | 1.3151 |
| 61 | 1.66 | 0.3485 |
| <61 | 0.57 | 0.2524 |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

**Tabla # 27 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE
NAPROXÉN GRANULADO CON POVIDONA**

| POVIDONA 5 % | | |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| TAMAÑO DE PARTÍCULA MICRAS | % RETENIDO | DESVIACION ESTANDAR |
| >590 | 53.21 | 5.1849 |
| 420 | 8.96 | 0.3275 |
| 250 | 13.03 | 1.5425 |
| 176 | 5.36 | 1.0310 |
| 147 | 9.03 | 1.7424 |
| 125 | 1.21 | 0.6706 |
| 74 | 8.69 | 0.5058 |
| 61 | 0.19 | 0.2485 |
| <61 | 0.32 | 0.1913 |

**Tabla # 28 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE NAPROXÉN
GRANULADO CON ALMIDÓN PREGELATINIZADO**

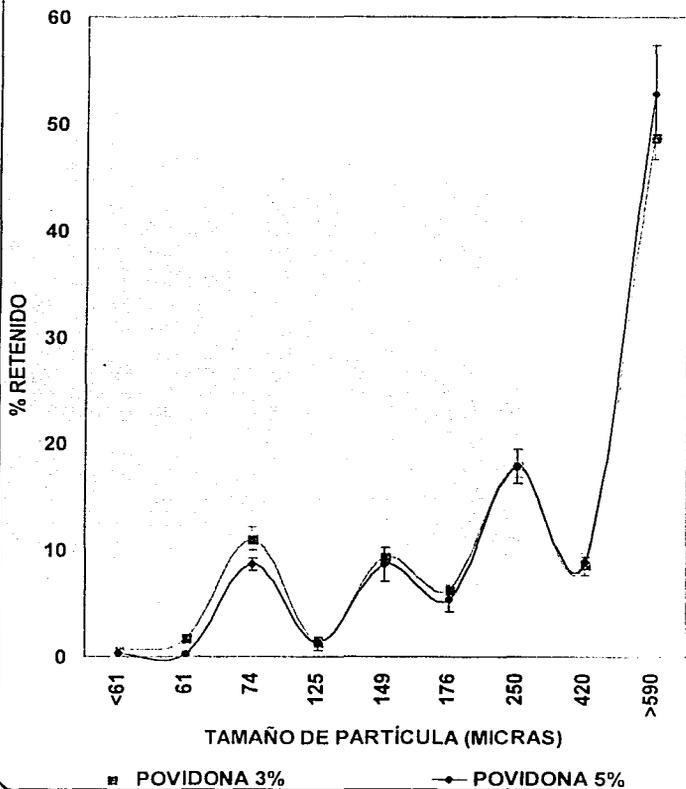
| ALMIDON 5% | | |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| TAMAÑO DE PARTÍCULA MICRAS | % RETENIDO | DESVIACION ESTANDAR |
| >590 | 52.39 | 3.1730 |
| 420 | 8.05 | 0.5957 |
| 250 | 12.16 | 0.4860 |
| 176 | 5.38 | 0.7481 |
| 147 | 11.62 | 1.7581 |
| 125 | 2.90 | 1.0596 |
| 74 | 7.19 | 2.4976 |
| 61 | 0.05 | 0.0873 |
| <61 | 0.25 | 0.2300 |

*Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén*

**Tabla # 29 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE NAPROXÉN
GRANULADO CON ALMIDÓN PREGELATINIZADO**

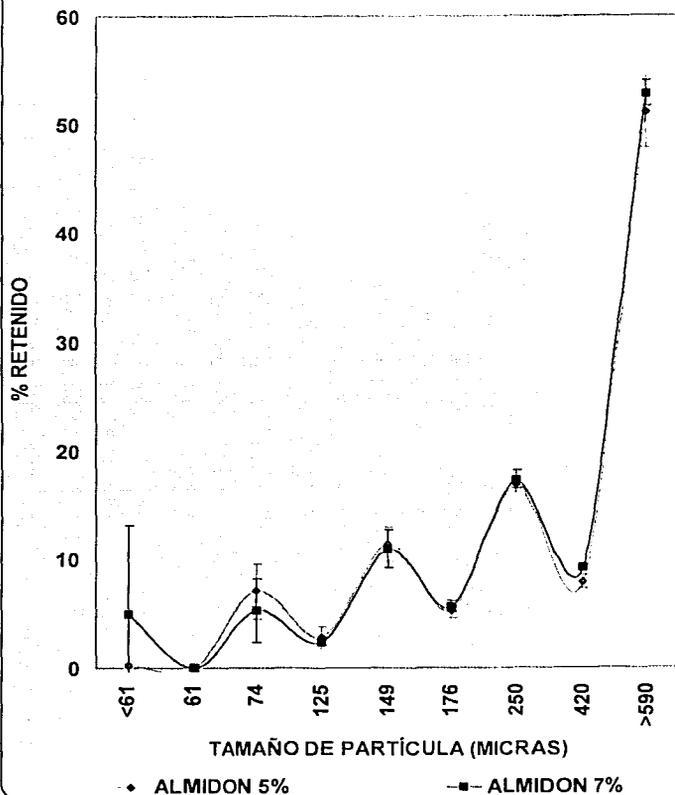
| ALMIDON 7% | | |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| TAMAÑO DE PARTICULA MICRAS | % RETENIDO | DESVIACION ESTANDAR |
| >590 | 53.41 | 1.1207 |
| 420 | 9.27 | 0.2593 |
| 250 | 12.58 | 0.7563 |
| 176 | 5.72 | 0.5131 |
| 147 | 11.02 | 1.7759 |
| 125 | 2.41 | 0.3995 |
| 74 | 5.37 | 2.9379 |
| 61 | 0.05 | 0.0013 |
| <61 | 0.18 | 0.2041 |

GRAFICO # 8 DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA
DE NAPROXEN GRANULADO CON POVIDONA EN DOS
CONCENTRACIONES (n=3)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO # 9 DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA DE NAPROXEN GRANULADO CON ALMIDON EN DOS CONCENTRACIONES (n=3)



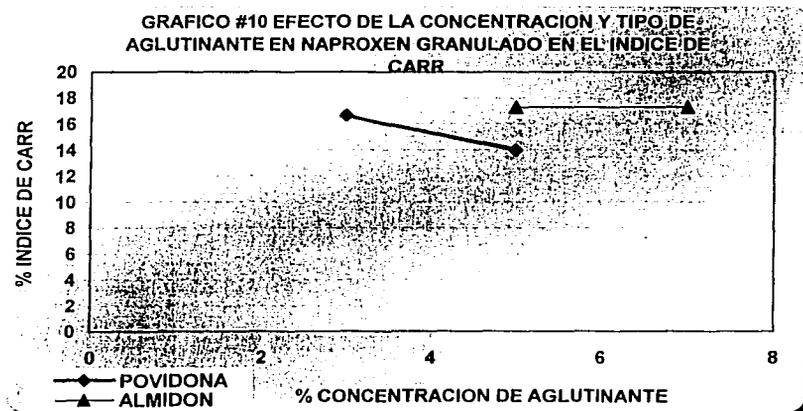
NEGRO NO TIENE
NEGRO SILENCIO

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

La influencia de la concentración y tipo de aglutinante (povidona, almidón pregelatinizado al 3, 5, y 7% respectivamente) sobre los parámetros reológicos en las formulaciones propuestas.

Tabla # 30 RESULTADOS DE LA CARACTERIZACION REOLOGICA DE LOS GRANULADOS DE NAPROXÉN CON POVIDONA Y ALMIDÓN.

| GRANULADO | I. CARR % | I. HAUSNER | ANGULO DE REPOSO | VELOCIDAD DE FLUJO g/seg. | HUMEDAD |
|-------------|-------------------|------------------|------------------|---------------------------|------------------|
| POVIDONA 3% | 16.650 ± 1.15 | 1.190 ± 0.011 | 33.69° | 5.66 ± 0.17 | 0.23 % ± |
| POVIDONA 5% | 13.980 ± 0.005 | 1.160 | 33.69° | 5.93 ± 0.26 | 0.37 % ± |
| ALMIDON 5% | 17.290 ± 2.27 | 1.200 ± 0.02 | 34.03° | 5.73 ± 0.24 | 0.33 % ± 0.05 |
| ALMIDON 7% | 17.293 ± 1.12 | 1.203 ± 0.01 | 34.62° | 5.57 ± 0.12 | 0.53 % ± 0.11 |



LABORATORIO DE INVESTIGACIONES
 FARMACÉUTICAS

GRAFICO #11 EFECTO DE LA CONCENTRACION Y TIPO DE AGLUTINANTE EN NAPROXEN GRANULADO EN EL ÁNGULO DE REPOSO

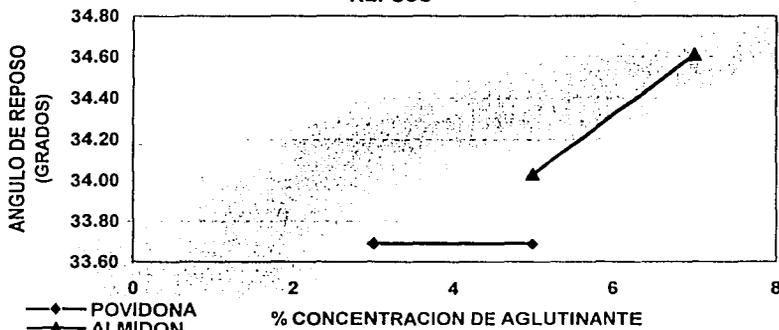
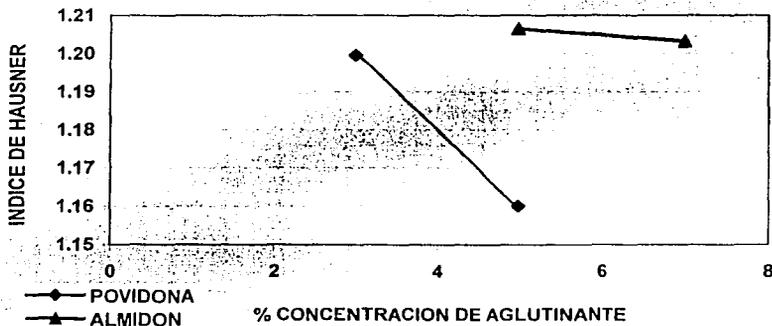


GRAFICO #12 EFECTO DE LA CONCENTRACION Y TIPO DE AGLUTINANTE EN NAPROXEN GRANULADO EN EL INDICE DE HAUSNER



RECIBIDO
FALTA DE ORIGEN

GRAFICO #13 EFECTO DE LA CONCENTRACION Y TIPO DE AGLUTINANTE EN NAPROXEN GRANULADO EN LA HUMEDAD

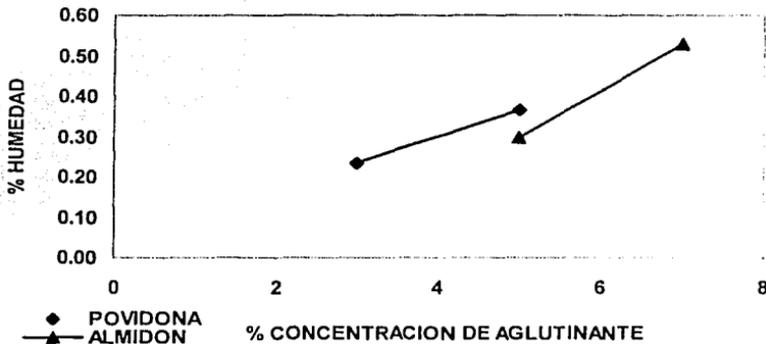
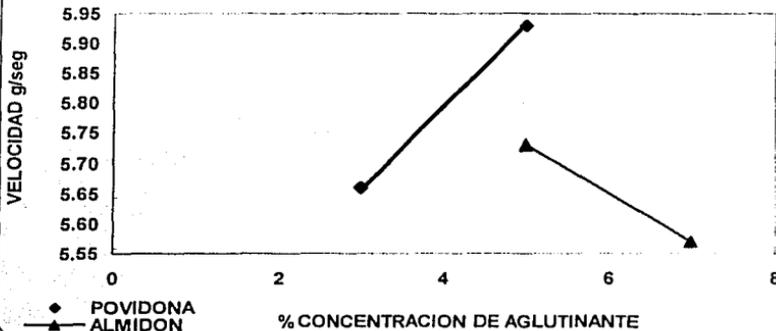


GRAFICO #14 EFECTO DE LA CONCENTRACION Y TIPO DE AGLUTINANTE EN NAPROXEN GRANULADO EN LA VELOCIDAD DE FLUJO



RECEPCIONADO
 CONTROL DE CALIDAD
 15/03/2011

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

**Tabla # 31 RESULTADOS DE LA CARACTERIZACION REOLOGICA DE LOS
GRANULADOS DE NAPROXÉN CON POVIDONA AL 5% MEZCLADOS CON
COMPAP L Y COMPAP COARSE L.**

| MEZCLA | I. CARR % | I. HAUSNER | ANGULO DE REPOSO | VELOCIDAD DE FLUJO g/seg. |
|-----------------|--------------|-------------|------------------|---------------------------|
| COMPAP L | 18.99 ± 1.42 | 1.23 ± 0.02 | 27.15° ± 0.64 | 6.275 ± 0.68 |
| COMPAP COARSE L | 12.49 ± 0.89 | 1.14 ± 0.07 | 30.51° | 7.30 ± 0.45 |

**Tabla # 32 RESULTADOS DE LA COMPRESIÓN DE GRANULADOS DE NAPROXEN
(CON POVIDONA AL 5%) CON COMPAP L Y COMPAP COARSE L, EN
TABLETEADORA MONOPUNZÓNICA.**

| MEZCLA | VARIACIÓN DE PESO g. | DUREZA kg. | DESINTEGRACIÓN | FRIABILIDAD |
|-----------------|----------------------|-------------|----------------|-------------|
| COMPAP L | 0.4242 g ± 0.0026 | 7.61 ± 0.33 | > 30 min. | 0.8694 % |
| COMPAP COARSE L | 0.5415 g ± 0.0113 | 7.54 ± 0.27 | > 30 min. | 0.5269 % |

Nota: Las tabletas no se pudieron ajustar en peso en la tableteadora monopunzónica.
Peso deseado 622 mg ± 5%.
Apariencia de tabletas fabricadas con Compap L; rayadas y opacas.
Apariencia de tabletas fabricadas con Compap Coarse L: lisas y brillantes.

**Tabla # 33 RESULTADOS DE PRUEBAS FÍSICAS DE TABLETAS DE NAPROXEN-
COMPAP L PARA EVALUAR LA INFLUENCIA DEL DESINTEGRANTE**

| COMPAP L | | | | |
|-------------------------|----------------------|------------------|----------------|-------------|
| MEZCLA | VARIACION DE PESO g. | DUREZA | DESINTEGRACION | FRIABILIDAD |
| CROSOVIDONA 2% | 0.6149 ± 0.11 | 7.66 ± 0.5168 kg | 4.28 MINUTOS | 2.0106 % |
| CROSOVIDONA 4% | 0.6320 ± 0.007 | 8.0 ± 0.2828 kg | 1.27 MINUTOS | 0.5766 % |
| CROSCARMELOSA SODICA 2% | 0.6186 ± 0.011 | 8.12 ± 0.3425 kg | 2.03 MINUTOS | 1.0263 % |
| CROSCARMELOSA SODICA 4% | 0.6328 ± 0.011 | 8.32 ± 0.5902 kg | 0.53 MINUTOS | 1.9338 % |

TEMAS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

89

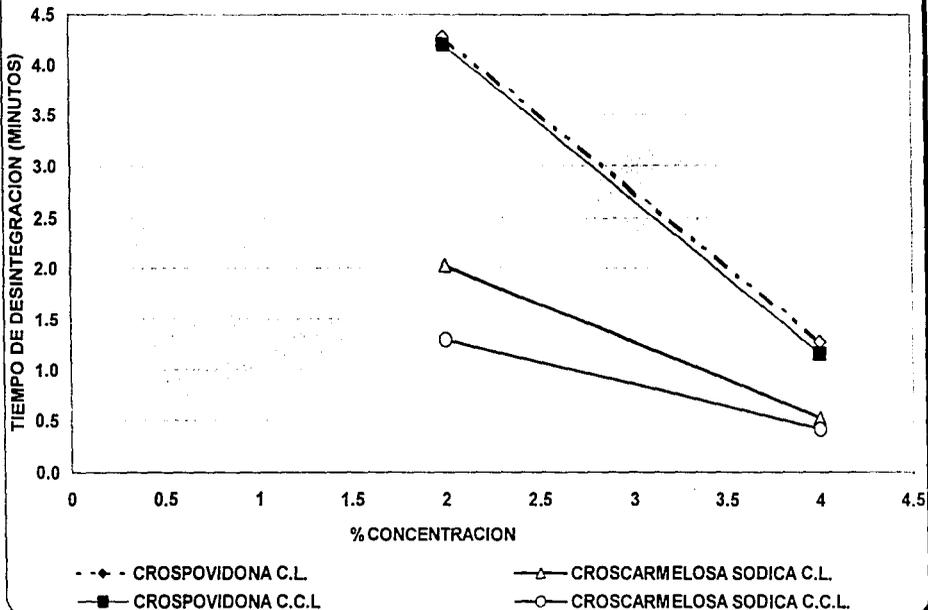
Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén

Tabla #34 RESULTADOS DE PRUEBAS FÍSICAS Y VALORACIÓN A TABLETAS DE NAPROXEN-COMPAP COARSE L, PARA EVALUAR LA INFLUENCIA DEL DESINTEGRANTE

| MEZCLA | VARIACION DE PESO g. | DUREZA | DESINTEGRACION | FRIABILIDAD |
|--|----------------------|------------------|--------------------------------|-------------|
| CROSPROVIDONA 2% | 0.6177 ± 0.0049 | 8.44 ± 0.5641 kg | 4.20 MINUTOS | 0.6830 % |
| CROSPROVIDONA 4% | 0.6249 ± 0.0081 | 8.42 ± 0.8456 kg | 1.16 MINUTOS | 0.5680 % |
| CROSCARMELOSA SODICA 2% | 0.6210 ± 0.0075 | 8.0 ± 0.47 | 1.29 MINUTOS | 0.5256 % |
| CROSCARMELOSA SODICA 4% | 0.6360 ± 0.0053 | 8.58 ± 0.5370 | 0.42 MINUTOS | 0.8559 % |
| VALORACIÓN DE TABLETAS CON DIFERENTES CONCENTRACIONES DE DESINTEGRANTE | | | | |
| NAPROXEN | | | ACETAMINOFÉN (COMPAP COARSE L) | |
| % DESINTEGRANTE | 2% | 4% | 2% | 4% |
| CONCENTRACION DE PA | 101.094 | 103.755 | 95.8901 | 99.2174 |
| | 1.4905 | 0.7104 | 0.1426 | 1.5510 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA # 15 INFLUENCIA DE LOS DESINTEGRANTES CROSCARMELOSA SÓDICA Y
CROSPROVIDONA EN CONCENTRACIÓN DE 2% Y 4%, SOBRE LA FORMULACIÓN DE
TABLETAS DE ACETAMINOFEN (COMPAP L Y COMPAP COARSE L)-NAPROXEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Desarrollo de una formulación de tabletas de Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén

GRAFICO # 16 PERFILES DE DISOLUCION PROMEDIO PARA ACETAMINOFEN OBSERVANDOSE EL EFECTO DEL DESINTEGRANTE CROSCARMEOLSA SÓDICA. CADA PUNTO REPERESNTA EL PROMEDIO DE 3 DISOLUCIONES CON D.E.

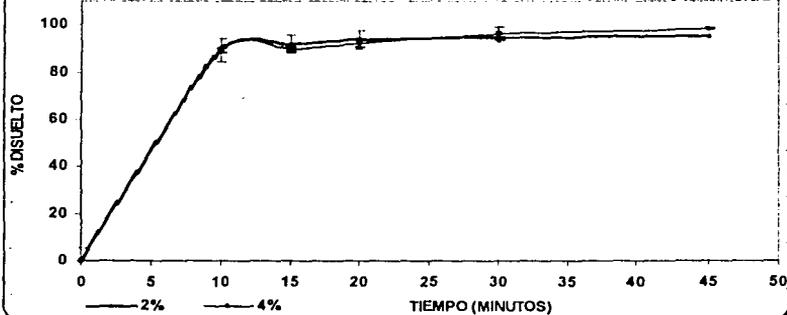
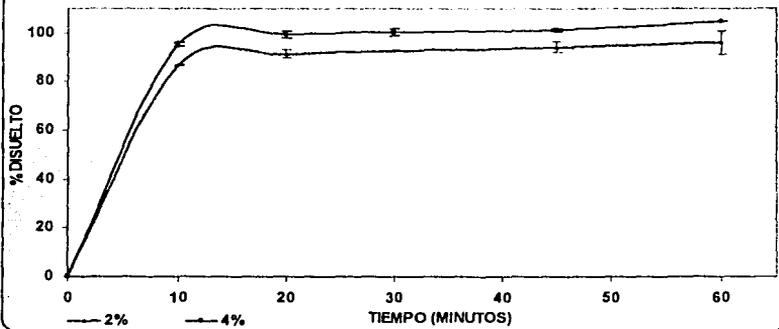


GRAFICO # 17 PERFILES DE DISOLUCION PROMEDIO PARA NAPROXEN OBSERVANDOSE EL EFECTO DEL DESINTEGRANTE CROSCARMEOLSA SÓDICA. CADA PUNTO REPERESNTA EL PROMEDIO DE 3 DISOLUCIONES CON D.E.



TESIS CON FALTA DE ORIGEN



*Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén*

Tabla # 35 ESTUDIO DEL EFECTO DE CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO DRÁSTICAS SOBRE LA ESTABILIDAD FÍSICA Y QUÍMICA Y SOBRE EL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE LA FORMULACIÓN PROPUESTA, QUE ES LA QUE CONTIENE CROSCARMELOSA SODICA AL 4%, CON COMPAP COARSE L.

| PRUEBAS DESPUÉS DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO | | | | | |
|---|-----------------------------|-------------------|-----------------------|--------------------|----------------|
| CONDICIÓN | VARIACIÓN DE PESO, g | DUREZA, kg | DESINTEGRACIÓN | FRIABILIDAD | HUMEDAD |
| INICIAL | 0.6360 ± 0.0053 | 8.58 ± 0.5370 | 0.42 MINUTOS | 0.8559 % | 1.80 % |
| A | 0.6411 ± 0.0109 | 11.52 ± 0.6679 | 1.52 MINUTOS | 0.0781 % | 1.64 % |
| B | 0.6409 ± 0.0164 | 11.96 ± 0.8884 | 1.56 MINUTOS | 0.3492 % | 1.74 % |
| C | 0.6435 ± 0.0115 | 12.34 ± 0.9191 | 2.02 MINUTOS | 0.1370 % | 1.66 % |
| D | 0.6405 ± 0.0055 | 11.9. ± 0.9809 | 2.20 MINUTOS | 0.2756 % | 1.45 % |
| VALORACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS | | | | | |
| CONDICIÓN | % NAPROXÉN | | % ACETAMINOFÉN | | |
| INICIAL | 101.8329 ± 4.95 % | | 98.4754 ± 4.7053 | | |
| A | 101.5901 ± 2.2678 | | 99.5746 ± 1.7460 | | |
| B | 102.9849 ± 0.4829 | | 102.7591 ± 0.9024 | | |
| C | 101.2902 ± 0.0975 | | 97.3354 ± 1.1081 | | |
| D | 101.6301 ± 0.1805 | | 99.8016 ± 0.2211 | | |

**TESS CON
FALLA DE ORIGEN**

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

GRAFICO #18 PERFILES DE DISOLUCION PROMEDIO DE NAPROXEN CONDICIÓN A vs C

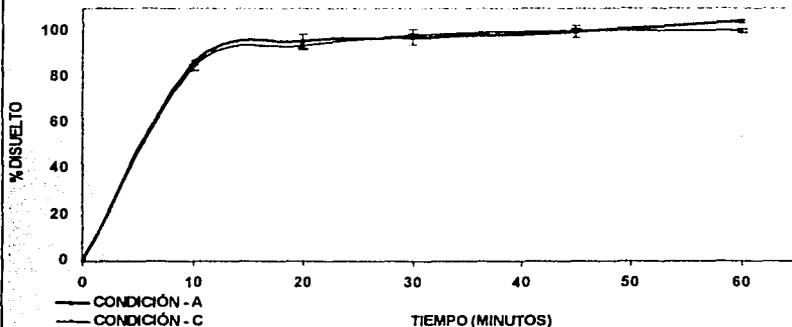
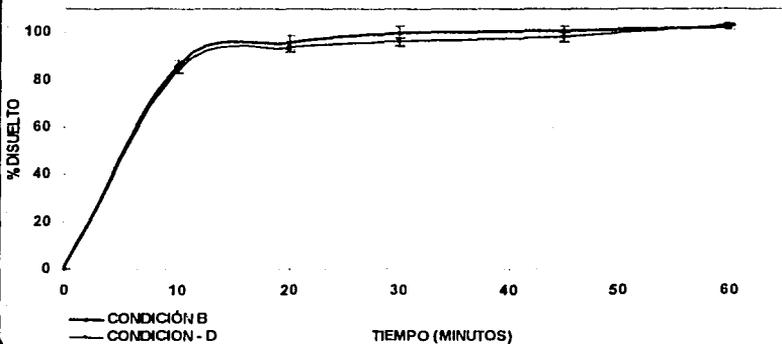


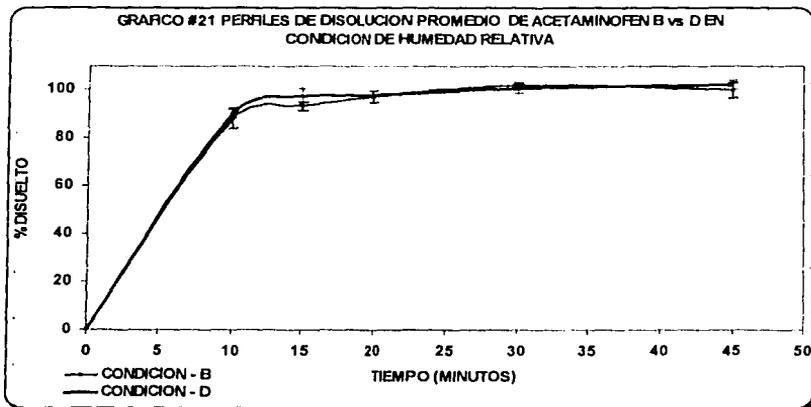
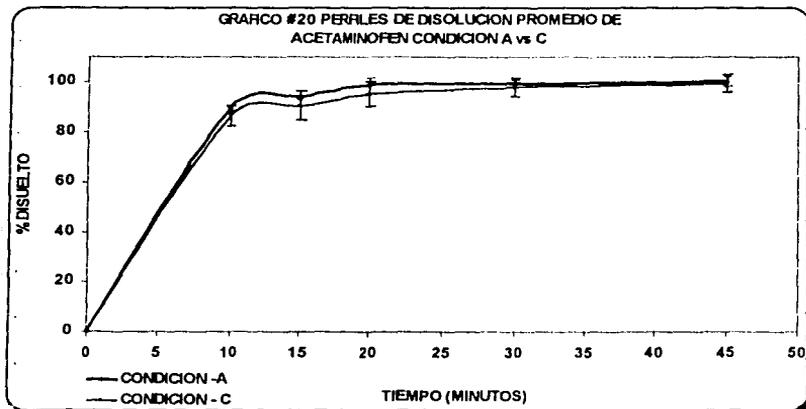
GRAFICO #19 PERFILES PROMEDIO DE NAPROXEN CONDICION B vs D EN HUMEDAD RELATIVA



RESULTADOS

TAREA COM
 PLETA EN ORIGEN
 NOO 08/11

Desarrollo de una formulación de tabletas de Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén



RESULTADOS

TABLETS CON
PLA DE ORIGEN

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

Tabla #36 ORDEN MAESTRA DE FABRICACION

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA
ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN
PRODUCTO: NAPROXÉN-ACETAMINOFEEN FORMA FARMACÉUTICA: TABLETAS
PARA USO: DOCENCIA AREA: FARMACÉUTICA**

ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO

FORMULA UNITARIA

Cada tableta contiene:

| | % | mg |
|---|------------|---|
| Naproxén | 43.43 | 275 |
| Acetaminofén D.C. 90% (Compap L Coarse) | 52.65 | 333.3333 equivalente a 300 mg de acetaminofén. |
| Povidona | 5.00 | 13.75 |
| Croscarmelosa Sódica | 4.00 | 11.00 |
| Total | 100 | 633.0833 ± 5% |

Tamaño de lote 1000 g (1570 tabletas)

OBSERVACIONES:

**ANALIZÓ:
FECHA:
RESULTADO:**

ELABORADO POR:
I.G. LEON CARDEÑA

APROBADO POR: Q.F.B.
LOURDES CERVANTES,
M. EN F. LETICIA CRUZ

VIGENCIA:
31-Dic-02

Vo.Bo:
Lourdes
Cervantes
Leticia Cruz

HOJA:
1/5

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA
ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN**

**PRODUCTO: NAPROXÉN-ACETAMINOFEN FORMA FARMACÉUTICA: TABLETAS
PARA USO: DOCENCIA AREA: FARMACÉUTICA**

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

EQUIPO

Tableteadora rotativa
Mezclador de corazas gemelas Erweka Korch
Mallas de acero inoxidable No. 10 y 12
Durómetro Pfyser Tester
Friabilizador Erweka TA3R
Flujómetro Erweka GDT
Desintehrador Kinet DT5
Balanza semianalítica Mettler PC200
Charola de acero inoxidable
Estufa de secado MAPASA

LIMPIEZA DE EQUIPO Y MESA DE TRABAJO

| | OPERO | SUPERVISO |
|--|-------|-----------|
| Lavar con agua y jabón. | _____ | _____ |
| Enjuagar con agua destilada. | _____ | _____ |
| Sanitizar con alcohol etílico al 70%. | _____ | _____ |
| Colocar etiquetas en equipo y área de trabajo. | _____ | _____ |

OBSERVACIONES:

**ANALIZÓ:
FECHA:
RESULTADO:**

ELABORADO POR:
I.G. LEON CARDEÑA

APROBADO POR: Q.F.B.
LOURDES CERVANTES,
M. EN F. LETICIA CRUZ

VIGENCIA:
31-Dic-02

Vo.Bo:
Lourdes
Cervantes
Leticia Cruz

HOJA:
2/5

RESULTADOS

97

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA
ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN**

**PRODUCTO: NAPROXÉN-ACETAMINOFEN FORMA FARMACÉUTICA: TABLETAS
PARA USO: DOCENCIA AREA: FARMACÉUTICA**

| PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA | OPERO | SUPERVISO | FECHA |
|---|--|---|--|
| <p>Mezclar 434.39g de naproxén con 8.69 g de croscarmelosa sódica en el mezclador de corazas gemelas durante 15 minutos a 15 r.p.m.</p> <p>Pesar 21.72 g de povidona y mezclar con 147.7 mL de alcohol al 96% hasta obtener una dispersión transparente.</p> <p>Mezclar la solución anterior con el naproxén hasta obtener una pasta homogénea.</p> <p>Granular con malla #10 con la ayuda de una espátula de plástico sobre una charola de acero inoxidable.</p> <p>Secar los granulados en estufa a 50°C durante 120 minutos.</p> <p>Tamizar por malla #14.</p> | | | |
| OBSERVACIONES: | | ANALIZÓ: FECHA: RESULTADO: | |
| ELABORADO POR: I.G. LEON CARDEÑA | APROBADO POR: Q.F.B. LOURDES CERVANTES, M. EN F. LETICIA CRUZ | VIGENCIA: 31-Dic-02 | Vo.Bo: Lourdes Cervantes Leticia Cruz HOJA: 3/5 |

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA
ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN**

**PRODUCTO: NAPROXÉN-ACETAMINOFEN FORMA FARMACÉUTICA: TABLETAS
PARA USO: DOCENCIA AREA: FARMACÉUTICA**

| PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA | OPERO | SUPERVISO | FECHA |
|--|--|---|--|
| <p>Mezclar el granulado anterior con 526.53 g de acetaminofén DC 90% (Compap Coarse L) y agregar 8.69 g de croscarmelosa sódica en un mezclador de corazas gemelas a 15 r.p.m. durante 15 minutos.</p> <p>Colocar el granulado anterior en una bolsa de plástico e identificarla con etiqueta de "uso no autorizado" y cerrar.</p> <p>Tomar una muestra representativa de la mezcla y proceder a realizar las pruebas de control de proceso establecidas para el producto, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humedad. • Ensayos de identidad para naproxén y acetaminofén. • Valoración para ambos principios activos. | | | |
| OBSERVACIONES: | | ANALIZÓ: FECHA: RESULTADO: | |
| ELABORADO POR: I.G. LEON CARDEÑA | APROBADO POR: Q.F.B. LOURDES CERVANTES, M. EN F. LETICIA CRUZ | VIGENCIA: 31-Dic-02 | Vo.Bo: <i>Loures Cervantes Leticia Cruz</i> HOJA: 4/5 |

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA
ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN**

**PRODUCTO: NAPROXÉN-ACETAMINOFEN FORMA FARMACÉUTICA: TABLETAS
PARA USO: DOCENCIA AREA: FARMACÉUTICA**

| PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA | OPERO | SUPERVISO | FECHA |
|--|--|-------------------------------|---|
| <p>Mediante el resultado aprobatorio proceder a:</p> <p>Tabletear la mezcla anterior empleando tableteadora rotativa, considerando los siguientes parámetros establecidos para el control de proceso.</p> <p>Variación de peso Dureza Friabilidad Desintegración</p> <p>Recibir el producto en bolsas de plástico identificándola con la etiqueta de "USO NO AUTORIZADO".</p> <p>Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar los controles establecidos para producto.</p> <p>Mediante el resultado obtenido proceder a .</p> <p>Rechazar Aprobar</p> | | | |
| OBSERVACIONES: | | ANALIZÓ: | |
| | | FECHA: | |
| | | RESULTADO: | |
| ELABORADO POR: I.G. LEON CARDEÑA | APROBADO POR: Q.F.B. LOURDES CERVANTES, M. EN F. LETICIA CRUZ | VIGENCIA: 31-Dic-02 | Vo.Bo: Lourdes Cervantes Leticia Cruz |
| | | HOJA: | 5/5 |

RESULTADOS

100

XI ANÁLISIS DE RESULTADOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XI ANÁLISIS DE RESULTADOS.

- EL naproxén y el acetaminofén (Compap L y Compap Coarse L) como materias primas cumplen con las especificaciones de acuerdo a la FEUM 7ª edición y con las especificaciones del proveedor. Tablas 17-20.

Preformulación.

- La degradación del acetaminofén bajo condiciones drásticas de acidez, alcalinidad y oxidación con peróxido de hidrógeno se confirmó, identificando por Cromatografía en Capa Fina un producto de degradación con RF diferente, comparado frente a un estándar del mismo. En la condición de reducción con zinc metálico no presentó ningún cambio físico ni químico según lo reportado en la tabla # 21.
- La degradación del Naproxén bajo condiciones de oxidación con peróxido de hidrógeno se confirmó, al ser encontrado un producto de degradación con Rf diferente, por cromatografía en Capa Fina comparado frente a un estándar del mismo. Tabla # 21.
- El naproxén como materia prima presenta baja compactación. Las propiedades reológicas determinadas al naproxén evidenciaron sus pobres características de fluidez y compactación al obtenerse un alto índice de Carr y un bajo índice de Hausner y al no poderse determinar su ángulo de reposo ya que no fluía. Así también se determinó el tamaño de partícula del mismo. Tablas # 24.
- El acetaminofén en sus dos "presentaciones" Compap L y Compap Coarse L, presentan buenas propiedades reológicas, el índice de Carr indica que tienen excelente propiedades de compresibilidad, así mismo el índice de Hausner y el ángulo de reposo indican que tienen un flujo excelente, que no es modificado aun cuando presentan tamaños de partícula diferente.
- Así también se determinó el tamaño de partícula de los Compap. Tablas # 25.

**ESTABILIDAD DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y
COMPATIBILIDAD DE LOS EXCIPIENTES.**

1. Para la estabilidad de los principios activos solos se comprobó que el acetaminofén es estable en las condiciones de temperatura y luz, el naproxén es estable en las condiciones de temperatura pero, presentó una inestabilidad en la condición de almacenamiento en luz blanca detectada por C.C.F., dicha inestabilidad fue corroborada confirmada a través de su espectro en la región U.V. (datos no presentados en este trabajo), alrededor de los 2 meses de almacenamiento. Tabla #22.
2. Durante esta parte del estudio de (interacción fármaco-excipiente) se comprobó la compatibilidad con los excipientes seleccionados de acuerdo con la tabla #11, la evaluación degradativa se identifico por cromatografía en capa fina, barridos por U.V. y observación visual para detectar interacciones físicas por los cambios de color en las mezclas de polvos; determinándose que no hubo interacción en ninguna de las mezclas excepto para el naproxén en condición de luz blanca.
3. La incompatibilidad se presentó en la condición de almacenamiento de luz blanca con el naproxén, se relaciona con la inestabilidad del naproxén como materia prima, detectada anteriormente como compuesto individual en esta condición. Dicha incompatibilidad se presento alrededor de los 2 meses de almacenamiento. Tabla # 22.
4. La compatibilidad del naproxén y acetaminofén con los excipientes seleccionados en la condición de temperatura llevadas a cabo, NO resulto en ninguna interacción por lo tanto no hay incompatibilidad entre estos dos principios activos.

SELECCIÓN DE LOS EXCIPIENTES.

De forma general los excipientes fueron seleccionados de acuerdo a la composición de los Compap tales como: almidón pregelatinizado, povidona, crospovidona, ácido esteárico, se propusieron con el fin de evitar tener una formulación con multicomponentes además de evitar problemas en la formulación.

A continuación se explicarán las razones específicas de selección de los excipientes para las posibles formulaciones.

- Aumento en costo de adicionar un posible aglutinante en esta formulación en particular povidona y almidón, se vería recompensado al darle al polvo (naproxén), la adhesión y cohesión para mejorar las propiedades de flujo de este, en caso necesario.
- Existe un número pequeño de excipientes que tienen la capacidad de ejercer una o más funciones, como el caso de la povidona que además de aglutinar es un agente solubilizante, el cual puede favorecer la condición de disolución en el producto final. (12)
- El uso de ácido y estearato de magnesio y Aerosil podría resolver el problema de flujo en la mezcla de polvos.
- El uso de crospovidona, almidón pregelatinizado y la croscarmelosa sódica ayudan a la desintegración.
- La elección de los Compap en esta formulación es para evitar granular junto con el Naproxén el Acetaminofén, además de que por las características de partícula favorecerán el flujo y la buena compresión.
- Cabe mencionar que todos los excipientes seleccionados para el estudio de compatibilidad con los activos, ninguno se descartó ya que fueron compatibles con estos.

FORMULACIÓN.

- Con base a la pobres propiedades de flujo del naproxén el estudio de formulación comenzó en la granulación del mismo, probando dos concentraciones de povidona 3 y 5% y dos concentraciones de almidón pregelatinizado 5 y 7%.
- En la granulación de naproxén con povidona al 3% y 5% no se observan diferencias en la distribución del tamaño de partícula, pues son casi semejantes ver gráfica #8 . Pero si se observan diferencias en sus propiedades reológicas donde la concentración del 5% presenta mejores cualidades reológicas.
- Esto se debe que a mayor concentración el índice de Carr y Hausner mejoran, la velocidad de flujo aumenta, pero el ángulo de reposo no depende de la concentración pues no varían sus valores de una concentración a otra.
- En granulación de naproxén con almidón al 3% y 5% tampoco se observan diferencias en la distribución del tamaño de partícula, lo que también demuestra que el proceso para la obtención de los granulados fue reproducible. Las características reológicas de las mezclas con almidón son casi similares entre sí, pero no mejores que los granulados de povidona, ya que los índices de Carr y Hausner son mayores así como el ángulo de reposo y la velocidad de flujo es menor en comparación con los resultados de la reología de povidona.

De este estudio podemos explicar lo siguiente:

- Que el índice de Carr es inversamente proporcional a la concentración, es decir que a mayor concentración de aglutinante (povidona) disminuye el índice de Carr y se favorece la comprensibilidad del granulado.
- El índice de Hausner es inversamente proporcional a la concentración de aglutinante, indicando que a mayor concentración de aglutinante, disminuye y favorece la comprensibilidad del granulado, para el caso de la povidona y no tanto para el almidón.

- El ángulo de reposo no se ve favorecido por el aumento de la concentración en el granulado solo para el caso de la povidona, pero es bueno según los resultados obtenidos, considerando que el granulado no tiene agente lubricante.
- En el caso del almidón, el aumento en la concentración del aglutinante es directamente proporcional con el aumento del ángulo de reposo, pero el aumento es ligero, (0.59°). Señalando que estos valores se pueden considerar buenos considerando que el granulado no tiene agente lubricante.
- La velocidad de flujo es directamente proporcional con el aumento de la concentración de povidona e inversamente proporcional con el aumento de almidón pregelatinizado.
- La humedad es directamente proporcional con el aumento de la concentración de aglutinante para ambos excipientes
- El uso del almidón hace más difícil la granulación, pues se obtienen gránulos más duros en comparación con los de povidona, por lo que retarda el proceso de granulación y provoca el desgaste más rápido de las mallas, además de que se requieren tiempos más largos de secado.
- Según los resultados obtenidos se optó por elegir povidona como agente aglutinante al 5%, por lo que se llevaron a cabo dos lotes de prueba para mezclar los granulados de naproxén con Compap L y Compap Coarse L. Los resultados se observan en la tabla #30 donde se denotan que el índice de Carr y de Hausner aumentan en el caso de Compap L (18.99 y 1.23 respectivamente) y disminuyen los valores con el Compap Coarse L (1.14 y 12.49 respectivamente). El ángulo de reposo se ve favorecido pues disminuye con ambos Compap, pero se ve más favorecido el Compap L. La velocidad de flujo aumenta también con ambos Compap, pero se ve más favorecido el Compap Coarse L. Las propiedades reológicas favorecen a los granulados con povidona al 5% mezclados con Compap Coarse L. Ver tabla #31.

- Siguiendo estos resultados se procedió a fabricar tabletas en la prensa manual, las tabletas obtenidas tenían durezas de alrededor de 2 kg por lo que los tiempos de desintegración eran de 30 segundos aproximadamente por las características muy porosas de las mezclas, por lo que se decidió comprimirlas en la tableteadora monopunzónica.
- Las tabletas obtenidas en la tableteadora monopunzónica presentaron muchos problemas al momento de comprimir, debido a que no se pudo ajustar el peso deseado (620 mg aproximadamente), la dureza también tuvo dificultad para ajustarse dado que tendía a disminuir en el proceso y había que ajustar la máquina nuevamente.
- La desintegración determinada fue mayor a los 30 minutos y la friabilidad estaba dentro de los parámetros de aceptación. Las dificultades presentadas en esta tableteadora se atribuyeron a una mezcla de gránulos gruesos, dado que se observó que dicha tableteadora funcionaba con polvos más finos ó gránulos más pequeños que con los que se estaba trabajando. Ver tabla #32.
- Aún con los resultados obtenidos el parámetro de desintegración determinado dentro de un valor alto (mayor a 30 minutos), es la justificación para proponer un diseño experimental 2 x 2 (dos concentraciones diferentes con dos desintegrantes diferentes), para evaluar la concentración y tipo de desintegrante dentro de la formulación, además de proponer el uso de la tableteadora rotativa para obtener las tabletas en el peso y dureza deseadas.
- Se fabricaron ocho lotes, dos lotes con croscarmelosa sódica al 2% y dos para 4%, dos lotes para crospovidona al 2% y dos para 4% del mismo desintegrante, como se observa en el anexo 1 tablas #38-44, fabricándose, lotes tanto para Compap L y Compap Coarse L.
- El rango de peso de las tabletas para la concentración de 2% de desintegrante (croscarmelosa sódica y crospovidona) fue menor (614 mg a 618 mg) al calculado teóricamente (623 mg), pero no hay problema pues esta dentro del 3% en variación de peso.

- Para la concentración del 4% de desintegrante el rango de peso de las tabletas (624 mg a 636 mg) estaba dentro de lo calculado. Ver tablas #33-34.
- Las durezas no variaron significativamente pues estuvieron alrededor de los 8 kg en todas las formulaciones. Ver tabla #33-34.
- Para el caso de la crospovidona en las mezclas de ambos Compap, las concentraciones de 2% de desintegrante tienen tiempos de desintegración de 4 minutos, y para las concentraciones del 4%, alrededor de 1.20 minutos, lo que demuestra que el tiempo de desintegración es inversamente proporcional a la concentración de desintegrante. Como se observa en la gráfica #15.
- En el caso de la croscarmelosa sódica, varía el tiempo de desintegración también se observa una disminución de este al aumentar la concentración de desintegrante aunque este efecto no se observa tan proporcional al de la crospovidona en ambos casos. Con respecto a los Compap en la concentración de 2% de desintegrante, las tabletas fabricadas con Compap L el tiempo de desintegración fue de 2 minutos y las tabletas fabricadas con Compap Coarse L fue de 1.29 minutos, las concentraciones de 4% para Compap L fueron de 0.53 minutos y para las tabletas de Compap Coarse L de 0.42 minutos.
- En lo que se refiere a la apariencia, las tabletas fabricadas con Compap Coarse L fueron las mejores, ya que eran de aspecto liso y brillante, las fabricadas con Compap L presentaron ralladuras al momento de ser eyectadas de la tableteadora, además de ser de aspecto opaco, estas tabletas en general tuvieron una friabilidad mayor que las fabricadas con Compap Coarse L.
- Después de las pruebas físicas hechas en las tabletas fabricadas con Compap L y Compap Coarse L, se decidió escoger las tabletas fabricadas con Compap Coarse L y croscarmelosa sódica, por su apariencia, de tableta lisa y brillante, además de presentar friabilidades menores al 1%, y por presentar tiempos ligeramente menores de desintegración (0.42 a 1.29 minutos).

DISOLUCIÓN.

- La prueba de disolución se decidió realizarla a las tabletas fabricadas con Compap Coarse L, para establecer la mejor concentración de desintegrante en estas formulaciones y determinar si en estas, los principios activos eran susceptibles de sufrir una adecuada liberación a partir de la fórmula farmacéutica en cantidad y velocidad que marca de forma individual para cada activo la especificación farmacopeica de Q.
- Las tabletas de este lote están conforme a lo establecido en la uniformidad de contenido y valoración (90% y 110 %), confirmando también que se tuvo un mezclado uniforme. Ver tabla #58.
- Los resultados para la disolución de acetaminofén fueron un $Q_{2\%} = 94.73$ y un $\%E.D._{2\%} = 83.10$, $Q_{4\%} = 96.37$ y un $\%E.D._{4\%} = 83.34\%$ para la formulación al 2% y 4% de desintegrante croscarmelosa sódica respectivamente. Ver gráfica 16.
- Los resultados para la disolución de naproxén fueron un $Q_{2\%} = 94.28$ y un $\%E.D._{2\%} = 84.65$, $Q_{4\%} = 101.32$ y un $\%E.D._{4\%} = 91.81\%$ para la formulación al 2% y 4% de desintegrante croscarmelosa sódica respectivamente. Ver gráfica 17.
- Los perfiles de disolución en las formulaciones así como la cinética de disolución que se observa para ambos (naproxén-acetaminofén) fueron de primer orden.
- Los resultados anteriores nos indican que la formulación de croscarmelosa sódica al 4% favorece el proceso de disolución donde al no realizarse la prueba solamente a un solo punto, donde se establece no menos de un determinado por ciento" de fármaco disuelto en un tiempo dado" nos proporciona la ventaja de presentar y evaluar el proceso global de disolución a través del tiempo y permite evaluar la reproducibilidad de nuestro proceso.

- Se realizó un análisis de varianza para determinar el efecto del desintegrante croscarmelosa sódica (2 y 4%), en los perfiles de disolución, determinando que no existe diferencias significativas en los perfiles. Ver tablas #63 y 64 del anexo IV.

PRUEBAS DE ALMACENAMIENTO DE LAS TABLETAS.

- Con base a estos resultados y los marcados en la tabla #34, 46-49, se decidió emplear la formulación con 4% de croscarmelosa sódica, (por presentar mejores resultados en general), para las pruebas de almacenamiento a diferentes condiciones de temperatura como etapa final de este proyecto.
- Este estudio se llevo a cabo almacenando la formulación a condiciones de temperatura y humedad relativa como se describe en la tabla #16. Se registró un ligero aumento en la variación de peso de 0.01 g aproximadamente, pero no es significativo pues dicha variación se encuentra dentro del 3% en variación de peso, la dureza aumento de 8 a 11 kg, así como la desintegración, dichos fenómenos son comunes por las condiciones de aumento de temperatura, pues aumenta la cohesividad de las tabletas.
- Las friabilidades disminuyeron, también por el aumento de la dureza de las tabletas.
- La humedad de las tabletas no aumento, se mantienen las humedades, e incluso se observa una ligera disminución (1.55%), ya que las tabletas que no se sometieron a las condiciones de almacenamiento tenían una humedad de 1.80%.
- Las valoraciones no registran cambios significativos, por lo que las condiciones drásticas de almacenamiento no afectaron a los principios activos en el período que estuvieron las tabletas en almacenamiento. Ver tabla #35 .

- Las eficiencias de disolución para el naproxén después de ser sometida su formulación a las pruebas de almacenamiento presenta una disminución del 91% al 87% en promedio, que sugeriría un cambio en sus perfiles de disolución resultado que no avala el análisis de varianza realizado para determinar el efecto de las condiciones de almacenamiento sobre el perfil de disolución al determinarse que no existe diferencia significativa por estas condiciones en el perfil de disolución obtenido. Ver tablas # 65-68 anexo IV.
- Los perfiles de disolución para las condiciones de humedad relativa no reportan diferencias significativas entre ambos, además tienen casi los mismos valores (ED 91% a 87% para naproxén) y comportamiento de curva que las condiciones de temperatura sin humedad (condiciones A y C), de esto también podemos mencionar que el material de empaque utilizado para almacenar las tabletas fue óptimo, pues no permitió el paso de humedad, ya que los frascos estuvieron en humedades relativas del 100% en algunos puntos del almacenamiento.
- El mismo caso se reporta para el acetaminofén, pues el Q disuelto fue mayor del 80% a los 30 minutos para las cuatro condiciones de almacenamiento. La eficiencia de la disolución no tiene cambios significativos para las cuatro condiciones dado que se mantiene el valor como en el inicial E.D.=83%. Los perfiles de disolución mantienen su cinética de 1er orden, la eficiencia de disolución para todos los caso es muy similar en comparación con las tabletas que no fueron almacenadas en las condiciones de temperatura y humedad relativa, pues hay variaciones de 3% aproximadamente. Ver tablas # 50-57.

Cabe aclarar que el estudio de estabilidad acelerada no se llevo a cabo por no contar con los estándares de degradación de naproxén y acetaminofén, además de que se requiere validar el método indicativo de estabilidad, posiblemente con un equipo más sofisticado que el usado para cuantificación en este trabajo, ejemplo un CLAR y más tiempo para tales por lo que no esta considerado como objetivo de este proyecto y por no contarse con los recursos suficientes para poder realizarse.

*Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén*

Así mismo se sugiere el escalamiento de la formulación propuesta y su susceptible optimización, objetivo no propuesto en este trabajo, por no contarse con los recursos de materiales , equipos y tiempos para analizarlo.

XII CONCLUSIONES

- El naproxén es inestable a las condiciones de almacenamiento en luz blanca a temperatura ambiente.
- La forma y tamaño de partícula de naproxén en polvo no proporciona un buen flujo, una buena compresión, manipulación y comportamiento para una forma farmacéutica con calidad.
- Naproxén debe ser granulado para que adquiera buenas propiedades reológicas y buena compresión.
- Compap L y Compap Coarse L, presentan buenas propiedades reológicas, compresibilidad, manipulación y comportamiento para una forma farmacéutica con calidad.
- El usar Compap's evitaron el uso de lubricantes y antiadherentes al mezclar con naproxén granulado.
- El mejor aglutinante para granular naproxén fue povidona al 5%.
- La mejor concentración de desintegrante fue 4%, con el uso de una concentración de 2% se observa que la tableta tarda el doble de tiempo en desintegrar, en los dos tipos de desintegrante por lo tanto el mejor desintegrante es croscarmelosa sódica
- El mejor Compap (acetaminofén DC 90%) que presentó mejores características reológicas, y en tableta fue Compap Coarse L ya que Compap L, presenta problemas de rayado en la tableta y mayor friabilidad.
- La disolución demuestra que las tabletas al 4% de croscarmelosa sódica, presenta mayor disponibilidad en comparación con las de 2% del mismo desintegrante.
- Las pruebas del efecto de la temperatura en el almacenamiento de las tabletas cambia la dureza de las tabletas y la friabilidad de las mismas, sin embargo, el efecto de esta variación no cambia las especificaciones establecidas para estas tabletas.

- El uso de empaque de vidrio con tapones de hule protegen a este tipo de tabletas en humedades de 100%.
- La formulación propuesta tiene una alta biodisponibilidad de sus activos a través de los estudios, que se reflejan en la biodisponibilidad de los mismos.
- La formulación final propuesta, aparecen en la tabla # 36.

"FE DE ERRATAS"

Pág. 112, segundo párrafo

Dice " La formulación propuesta tiene una alta biodisponibilidad de sus activos a través de los estudios, que se reflejan en la biodisponibilidad de los mismos."

Debe decir "La formulación propuesta tiene una alta disponibilidad de sus activos, que se reflejan en los estudios de disolución de los mismos."

XIII ANEXOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1 TABLAS DE FORMULACIÓN

Tabla # 37 Cantidades utilizadas para el estudio de los aglutinantes

| CANTIDAD DE NAPROXEN | AGLUTINANTE | CONCENTRACION DEL AGLUTINANTE | DISOLVENTE |
|----------------------|-------------------------|-------------------------------|------------|
| 50 g | Povidona | 3% (1.5 g) | etanol |
| 50 g | Povidona | 5% (2.5 g) | etanol |
| 50 g | Almidón pregelatinizado | 5% (2.5 g) | agua |
| 50 g | Almidón pregelatinizado | 7% (3.5 g) | agua |

Tabla # 38 Cantidades utilizadas para el estudio de los desintegrantes. 2% de desintegrante y utilizando Compap L

| 2 % CROSCARMELOSA SODICA | | | |
|--------------------------|------------|-----------|---------------|
| NAPROXEN | COMPAP L | POVIDONA | DESINTEGRANTE |
| 219.0943 g | 265.5689 g | 10.9547 g | 4.3818 g |

Tabla # 39 Cantidades utilizadas para el estudio de los desintegrantes. 2% de desintegrante y utilizando Compap L Coarse

| 2 % CROSCARMELOSA SODICA | | | |
|--------------------------|-----------------|-----------|---------------|
| NAPROXEN | COMPAP L COARSE | POVIDONA | DESINTEGRANTE |
| 219.0943 g | 265.5689 g | 10.9547 g | 4.3818 g |

Tabla # 40 Cantidades utilizadas para el estudio de los desintegrantes. 4% de desintegrante y utilizando Compap L

| 4 % CROSCARMELOSA SODICA | | | |
|--------------------------|------------|-----------|---------------|
| NAPROXEN | COMPAP L | POVIDONA | DESINTEGRANTE |
| 217.1909 g | 263.2618 g | 10.8595 g | 8.6876 g |

**Tabla # 41 Cantidades utilizadas para el estudio de los desintegrantes. 4%
de desintegrante y utilizando Compap L Coarse**

| 4 % CROSCARMELOSA SODICA | | | |
|---------------------------------|-----------------|-----------|---------------|
| NAPROXEN | COMPAP L COARSE | POVIDONA | DESINTEGRANTE |
| 217.1909 g | 263.2618 g | 10.8595 g | 8.6876 g |

**Tabla # 42 Cantidades utilizadas para el estudio de los desintegrantes. 2%
de desintegrante y utilizando Compap L**

| 2 % CROSPROVIDONA | | | |
|--------------------------|------------|-----------|---------------|
| NAPROXEN | COMPAP L | POVIDONA | DESINTEGRANTE |
| 219.0943 g | 265.5689 g | 10.9547 g | 4.3818 g |

**Tabla # 43 Cantidades utilizadas para el estudio de los desintegrantes. 2%
de desintegrante y utilizando Compap L Coarse**

| 2 % CROSPROVIDONA | | | |
|--------------------------|-----------------|-----------|---------------|
| NAPROXEN | COMPAP L COARSE | POVIDONA | DESINTEGRANTE |
| 219.0943 g | 265.5689 g | 10.9547 g | 4.3818 g |

**Tabla # 44 Cantidades utilizadas para el estudio de los desintegrantes. 4%
de desintegrante y utilizando Compap L**

| 4 % CROSPROVIDONA | | | |
|--------------------------|------------|-----------|---------------|
| NAPROXEN | COMPAP L | POVIDONA | DESINTEGRANTE |
| 217.1909 g | 263.2618 g | 10.8595 g | 8.6876 g |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

*Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén*

**Tabla # 45 Cantidades utilizadas para el estudio de los desintegrantes. 4%
de desintegrante y utilizando Compap L Coarse**

| 4 % CROSPVIDONA | | | |
|------------------------|------------------------|-----------------|----------------------|
| NAPROXEN | COMPAP L COARSE | POVIDONA | DESINTEGRANTE |
| 217.1909 g | 263.2618 g | 10.8595 g | 8.6876 g |

ANEXO 2 TABLAS DE RESULTADOS

| TABLA #46 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE NAPROXÉN CON CROSCARMELOSA SODICA AL 2 % | | | | | | | |
|--|----------|------------|--------|--------------|---------|---------|-----------|
| TIEMPO | MEDIA %D | Desv. Est. | C.V. | ABC | % E.D. | % N.D. | Ln % N.D. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 84.6591 | 0 | 0 |
| 10 | 86.7240 | 0.2769 | 0.3193 | 433.6200 | | 13.2760 | 2.5860 |
| 20 | 91.4882 | 1.5419 | 1.6854 | 891.0612 | | 8.5118 | 2.1414 |
| 30 | 92.9272 | 0.3663 | 0.3942 | 922.0773 | | 7.0728 | 1.9563 |
| 45 | 94.2863 | 2.0770 | 2.2029 | 1404.1013 | | 5.7137 | 1.7429 |
| 60 | 96.2049 | 4.7906 | 4.9796 | 1428.6840 | | 3.7951 | 1.3337 |
| | | | | TOTAL | | | |
| | | | | 5079.5438 | | 0.8736 | 0.9633 |

| TABLA #47 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE NAPROXÉN CON CROSCARMELOSA SODICA AL 4 % | | | | | | | |
|--|-----------|------------|--------|--------------|---------|--------|-----------|
| TIEMPO | MEDIA % D | Desv. Est. | C.V. | ABC | % E.D. | % N.D. | Ln % N.D. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 91.8107 | 0 | 0 |
| 10 | 95.3579 | 0.7327 | 0.7684 | 476.7897 | | 4.6421 | 1.5352 |
| 20 | 99.5626 | 1.4588 | 1.4652 | 974.6026 | | 0.4374 | 0.8268 |
| 30 | 100.3620 | 1.5604 | 1.5548 | 999.6229 | | 0.3620 | -1.0161 |
| 45 | 101.3213 | 0.5539 | 0.5466 | 1512.6252 | | 1.3213 | -0.2786 |
| 60 | 104.6790 | 0.1385 | 0.1323 | 1545.0025 | | 4.6790 | -1.5431 |
| | | | | TOTAL | | | |
| | | | | 5508.6428 | | 0.0269 | 0.7559 |

FALLA DE IMPRESIÓN

*Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén*

| TABLA #48 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE ACETAMINOFÉN C.C.L. CON CROSCARMELOSA SODICA AL 2 % | | | | | | | |
|--|----------|------------|--------|--------------|---------|--------|-----------|
| TIEMPO | MEDIA %D | Desv. Est. | C.V. | ABC | % E.D. | % N.D. | Ln % N.D. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 83.1032 | 0 | 0 |
| 10 | 90.9661 | 5.3642 | 5.8969 | 454.8306 | | 9.0339 | 2.2010 |
| 15 | 91.8051 | 5.0363 | 5.4859 | 456.9281 | | 8.1949 | 2.1035 |
| 20 | 93.5723 | 3.5903 | 3.8370 | 463.4434 | | 6.4277 | 1.8606 |
| 30 | 94.7335 | 3.8373 | 4.0506 | 941.5287 | | 5.2665 | 1.6614 |
| 45 | 94.9881 | 2.1707 | 2.2852 | 1422.9116 | | 5.0119 | 1.6118 |
| | | | | TOTAL | | 0.8166 | 0.8512 |
| | | | | 3739.6425 | | | |

| TABLA #49 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE ACETAMINOFÉN C.C.L. CON CROSCARMELOSA SODICA AL 4 % | | | | | | | |
|--|----------|------------|--------|--------------|---------|---------|-----------|
| TIEMPO | MEDIA %D | Desv. Est. | C.V. | ABC | % E.D. | % N.D. | Ln % N.D. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 83.3458 | 0 | 0 |
| 10 | 89.0364 | 1.0210 | 1.1467 | 445.1822 | | 10.9636 | 2.3946 |
| 15 | 89.7024 | 1.1148 | 1.2428 | 446.8471 | | 10.2976 | 2.3319 |
| 20 | 92.3243 | 1.6530 | 1.7904 | 455.0666 | | 7.6757 | 2.0381 |
| 30 | 96.3724 | 2.8275 | 2.9339 | 943.4833 | | 3.6276 | 1.2886 |
| 45 | 98.2916 | 0.1047 | 0.1066 | 1459.9800 | | 1.7084 | 0.5356 |
| | | | | TOTAL | | 0.9413 | 0.9836 |
| | | | | 3750.5592 | | | |

*Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén*

| TABLA #50 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE NAPROXÉN PARA LA CONDICION DE ALMACENAMIENTO A | | | | | | | |
|---|----------|------------|--------|--------------|---------|---------|-----------|
| TIEMPO | MEDIA %D | Desv. Est. | C.V. | ABC | % E.D. | % N.D. | Ln % N.D. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 88.5776 | 0 | 0 |
| 10 | 86.0521 | 1.7350 | 2.0162 | 430.2603 | | 13.9479 | 2.6353 |
| 20 | 95.6453 | 2.9601 | 3.0949 | 908.4869 | | 4.3547 | 1.4713 |
| 30 | 97.4840 | 3.1938 | 3.2762 | 965.6468 | | 2.5160 | 0.9227 |
| 45 | 99.8024 | 2.3129 | 2.3174 | 1479.6483 | | 0.1976 | -1.6215 |
| 60 | 104.2793 | 0.8423 | 0.8077 | 1530.6125 | | 4.2793 | -1.4538 |
| | | | | TOTAL | | 0.4095 | 0.9054 |
| | | | | 5314.6548 | | | |

| TABLA #51 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE NAPROXÉN PARA LA CONDICION DE ALMACENAMIENTO C | | | | | | | |
|---|-----------|------------|--------|--------------|---------|---------|-----------|
| TIEMPO | MEDIA % D | Desv. Est. | C.V. | ABC | % E.D. | % N.D. | Ln % N.D. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 87.7382 | 0 | 0 |
| 10 | 84.2933 | 1.1334 | 1.3446 | 421.4664 | | 15.7067 | 2.7541 |
| 20 | 93.8066 | 1.8107 | 1.9302 | 890.4995 | | 6.1934 | 1.8235 |
| 30 | 98.2035 | 0.7327 | 0.7461 | 960.0507 | | 1.7965 | 0.5858 |
| 45 | 100.2821 | 0.6345 | 0.6328 | 1488.6420 | | 0.2821 | -1.2656 |
| 60 | 100.2021 | 0.8423 | 0.8406 | 1503.6315 | | 0.2021 | -1.5989 |
| | | | | TOTAL | | 0.7092 | 0.9549 |
| | | | | 5264.2901 | | | |

| TABLA #52 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE NAPROXÉN PARA LA CONDICION DE ALMACENAMIENTO B H.R. | | | | | | | |
|--|----------|------------|--------|--------------|---------|---------|-----------|
| TIEMPO | MEDIA %D | Desv. Est. | C.V. | ABC | % E.D. | % N.D. | Ln % N.D. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 88.8674 | 0 | 0 |
| 10 | 86.0521 | 1.7350 | 2.0162 | 430.2603 | | 13.9479 | 2.6353 |
| 20 | 95.6453 | 2.9601 | 3.0949 | 908.4869 | | 4.3547 | 1.4713 |
| 30 | 99.4027 | 3.1209 | 3.1396 | 975.2400 | | 0.5973 | -0.5153 |
| 45 | 100.5219 | 2.0491 | 2.0385 | 1499.4344 | | 0.5219 | -0.6503 |
| 60 | 101.9609 | 0.9693 | 0.9506 | 1518.6210 | | 1.9609 | -0.6734 |
| | | | | TOTAL | | | |
| | | | | 5332.0426 | | 0.5122 | 0.7448 |

| TABLA #53 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE NAPROXÉN PARA LA CONDICION DE ALMACENAMIENTO D H.R. | | | | | | | |
|--|-----------|------------|--------|--------------|---------|---------|-----------|
| TIEMPO | MEDIA % D | Desv. Est. | C.V. | ABC | % E.D. | % N.D. | Ln % N.D. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 87.0870 | 0 | 0 |
| 10 | 84.2933 | 1.1334 | 1.3446 | 421.4664 | | 15.7067 | 2.7541 |
| 20 | 93.8066 | 1.8107 | 1.9302 | 890.4995 | | 6.1934 | 1.8235 |
| 30 | 95.9651 | 1.6788 | 1.7494 | 948.8586 | | 4.0349 | 1.3950 |
| 45 | 98.1236 | 1.9036 | 1.9400 | 1455.6651 | | 1.8764 | -0.6294 |
| 60 | 103.0401 | 0.5088 | 0.4937 | 1508.7279 | | 3.0401 | -1.1119 |
| | | | | TOTAL | | | |
| | | | | 5225.2175 | | 0.6240 | 0.9627 |

*Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén*

| TABLA #54 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE ACETAMINOFEN PARA LA CONDICION DE ALMACENAMIENTO A | | | | | | | |
|---|----------|------------|--------|--------------|---------|---------|-----------|
| TIEMPO | MEDIA %D | Desv. Est. | C.V. | ABC | % E.D. | % N.D. | Ln % N.D. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 86.0766 | 0 | 0 |
| 10 | 89.6657 | 1.0974 | 1.2239 | 448.3284 | | 10.3343 | 2.3355 |
| 15 | 93.9026 | 0.5899 | 0.6282 | 458.9207 | | 6.0974 | 1.8079 |
| 20 | 98.6587 | 3.0699 | 3.1117 | 481.4032 | | 1.3413 | 0.2937 |
| 30 | 99.2536 | 1.5250 | 1.5364 | 989.5612 | | 0.7464 | -0.2925 |
| 45 | 100.1112 | 1.7939 | 1.7919 | 1495.2356 | | 0.1112 | -2.1967 |
| | | | | TOTAL | | | |
| | | | | 3873.4491 | | 0.6626 | 0.9628 |

| TABLA #55 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE ACETAMINOFEN PARA LA CONDICION DE ALMACENAMIENTO C | | | | | | | |
|---|-----------|------------|--------|--------------|---------|---------|-----------|
| TIEMPO | MEDIA % D | Desv. Est. | C.V. | ABC | % E.D. | % N.D. | Ln % N.D. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 |
| 10 | 86.4356 | 3.8360 | 4.4380 | 432.1778 | | 13.5644 | 2.6075 |
| 15 | 90.5361 | 5.9997 | 6.6268 | 442.4293 | 84.0473 | 9.4639 | 2.2475 |
| 20 | 95.1506 | 4.8696 | 5.1178 | 464.2169 | | 4.8494 | 1.5789 |
| 30 | 97.7463 | 3.7806 | 3.8678 | 964.4843 | | 2.2537 | 0.8126 |
| 45 | 99.4295 | 3.4095 | 3.4291 | 1478.8181 | | 0.5705 | -0.5612 |
| | | | | TOTAL | | | |
| | | | | 3782.1263 | | 0.8245 | 0.9963 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén

| TABLA #56 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE ACETAMINOFEN PARA LA CONDICION DE ALMACENAMIENTO B H.R. | | | | | | | |
|--|----------|------------|--------|--------------|---------|---------|-----------|
| TIEMPO | MEDIA %D | Desv. Est. | C.V. | ABC | % E.D. | % N.D. | Ln % N.D. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 86.2937 | 0 | 0 |
| 10 | 88.1817 | 4.1725 | 4.7317 | 440.9086 | | 11.8183 | 2.4696 |
| 15 | 93.2000 | 1.8025 | 1.9340 | 453.4542 | | 6.8000 | 1.9169 |
| 20 | 97.3635 | 2.4489 | 2.5152 | 476.4085 | | 2.6365 | 0.9695 |
| 30 | 101.9779 | 1.0101 | 0.9905 | 996.7070 | | 1.9779 | 0.6821 |
| 45 | 100.1204 | 3.1945 | 3.1907 | 1515.7372 | | 0.1204 | -2.1173 |
| | | | | TOTAL | | | |
| | | | | 3883.2154 | | 0.7350 | 0.9524 |

| TABLA #57 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE ACETAMINOFEN PARA LA CONDICION DE ALMACENAMIENTO D H.R. | | | | | | | |
|--|-----------|------------|--------|--------------|---------|--------|-----------|
| TIEMPO | MEDIA % D | Desv. Est. | C.V. | ABC | % E.D. | % N.D. | Ln % N.D. |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 87.2156 | 0 | 0 |
| 10 | 90.0485 | 1.6674 | 1.8516 | 450.2424 | | 9.9515 | 2.2977 |
| 15 | 97.3844 | 3.4921 | 3.5859 | 468.5823 | | 2.6156 | 0.9615 |
| 20 | 97.7934 | 0.3251 | 0.3324 | 487.9447 | | 2.2066 | 0.7914 |
| 30 | 100.9135 | 1.9280 | 1.9105 | 993.5345 | | 0.9135 | -0.0905 |
| 45 | 102.3397 | 1.9904 | 1.9449 | 1524.3991 | | 2.3397 | -0.8500 |
| | | | | TOTAL | | | |
| | | | | 3924.7030 | | 0.3419 | 0.8982 |

TRABAJOS CON
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén*

TABLA #58 UNIFORMIDADES DE CONTENIDO DE LAS TABLETAS

| UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE TABLETAS DE NAPROXEN CON CROSCARMELOSA SODICA EN DIFERENTES CONCENTRACIONES COMO DESINTEGRANTE | | | UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE TABLETAS DE ACETAMINOFÉN CON CROSCARMELOSA SODICA EN DIFERENTES CONCENTRACIONES COMO DESINTEGRANTE | |
|---|----------------|-----------------|---|----------------|
| TABLETA | 2% | 4% | 2% | 4% |
| 1 | 92.2843 | 93.8972 | 95.8130 | 100.9120 |
| 2 | 111.3267 | 104.8540 | 95.1586 | 94.8656 |
| 3 | 96.5432 | 104.2858 | 97.4874 | 92.6829 |
| 4 | 96.4682 | 97.5697 | 96.5529 | 94.0849 |
| 5 | 97.6223 | 106.3020 | 92.7700 | 97.9215 |
| 6 | 104.8330 | 102.8759 | 92.4495 | 102.5394 |
| 7 | 99.9609 | 103.0768 | 93.4432 | 107.6950 |
| 8 | 94.6494 | 93.61804 | 92.1831 | 95.0332 |
| 9 | 104.1752 | 106.7561 | 96.3929 | 97.0962 |
| 10 | 91.3457 | 105.0930 | 93.7208 | 101.9235 |
| MEDIA | 98.9209 | 101.8329 | 94.5971 | 98.4754 |
| D. EST. | 6.2412 | 4.95818 | 1.9170 | 4.7053 |

ANEXO 3 CURVAS DE VALORACIÓN

| Tabla # 59 CURVA DE VALORACIÓN PARA NAPROXÉN (n=3) | | | | |
|--|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------------------|
| CONCENTRACIONES PROMEDIO μ /mL | DESVIACION ESTÁNDAR CONCENTRACIONES | ABSORBANCIAS PROMEDIO | DESVIACION ESTÁNDAR | r^2 |
| 30.17952 | 0.1197 | 0.2113 | 0.0045 | 0.9996 |
| 45.26928 | 0.1796 | 0.3206 | 0.0066 | ORDENADA AL ORIGEN 0.0108 |
| 60.35904 | 0.2395 | 0.4273 | 0.0028 | |
| 90.53856 | 0.3592 | 0.6333 | 0.0125 | PENDIENTE 0.0068 |
| 120.71808 | 0.4790 | 0.8296 | 0.0075 | |

| Tabla # 59 CURVA DE VALORACIÓN PARA PERFIL DE DISOLUCIÓN DE NAPROXÉN (n=3) | | | | |
|--|--|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| CONCENTRACIONES PROMEDIO μ /mL | DESVIACION ESTÁNDAR DE CONCENTRACIONES | PROMEDIO DE ABSORBANCIA | DESVIACION ESTÁNDAR ABS. | r^2 |
| 30.65856 | 0.2395 | 0.2516 | 0.0081 | 0.9992 |
| 45.98784 | 0.3592 | 0.3853 | 0.0143 | ORDENADA AL ORIGEN 0.0056 |
| 61.31712 | 0.4790 | 0.4893 | 0.0120 | |
| 91.97568 | 0.7185 | 0.7376 | 0.0056 | PENDIENTE 0.0080 |
| 122.63424 | 0.9580 | 0.9966 | 0.0255 | |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

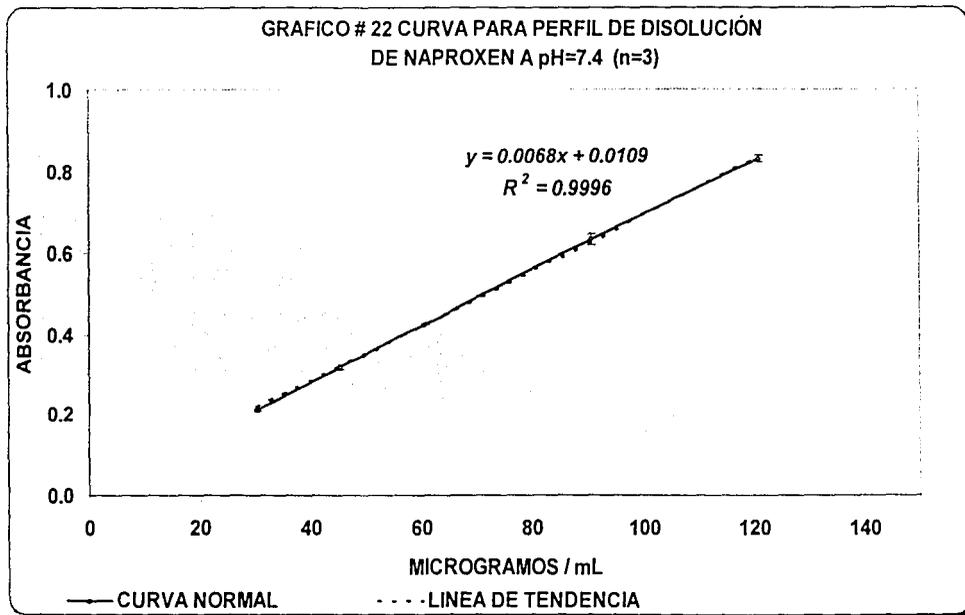
Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén

Tabla # 60 CURVA DE VALORACIÓN PARA ACETEMINOFEN EN HCl 0.1 N (n=3)

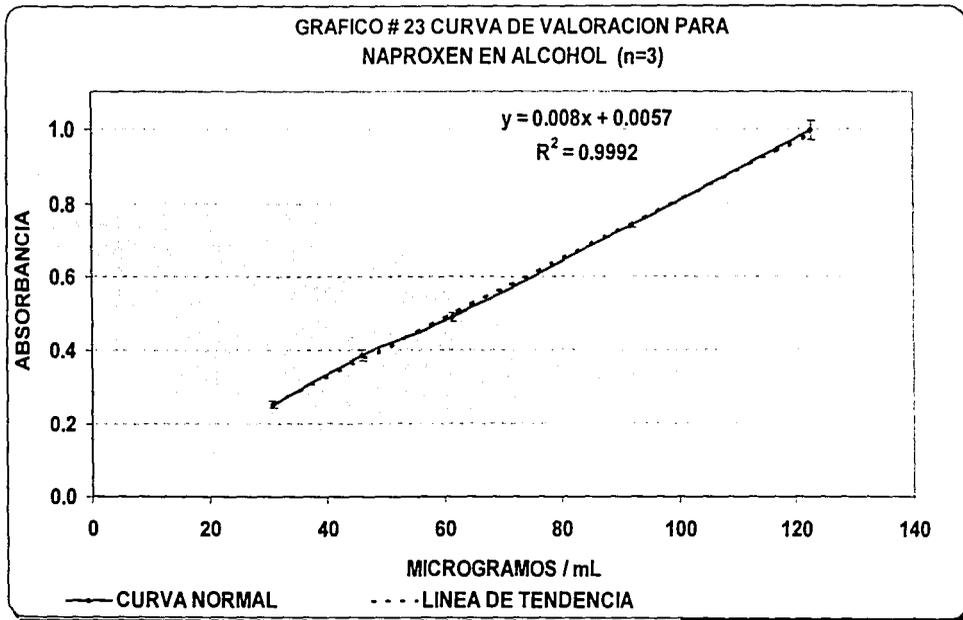
| RACIONES PROMEDIO $\mu\text{/mL}$ | DESVIACION ESTANDAR CONCENTRACIONES | DERIVADA PROMEDIO | DESVIACION ESTANDAR | r^2 |
|--------------------------------------|---|----------------------|------------------------|---------------------------------|
| 1.0246 | 0.0152 | 0.6313 | 0.0928 | 0.9999 |
| 2.0492 | 0.0304 | 1.0956 | 0.0336 | ORDENADA AL ORIGEN 0.1142 |
| 4.0984 | 0.0609 | 2.0823 | 0.0045 | |
| 8.1969 | 0.1219 | 4.0553 | 0.0623 | PENDIENTE 0.4829 |
| 12.2953 | 0.1829 | 6.067 | 0.1215 | |

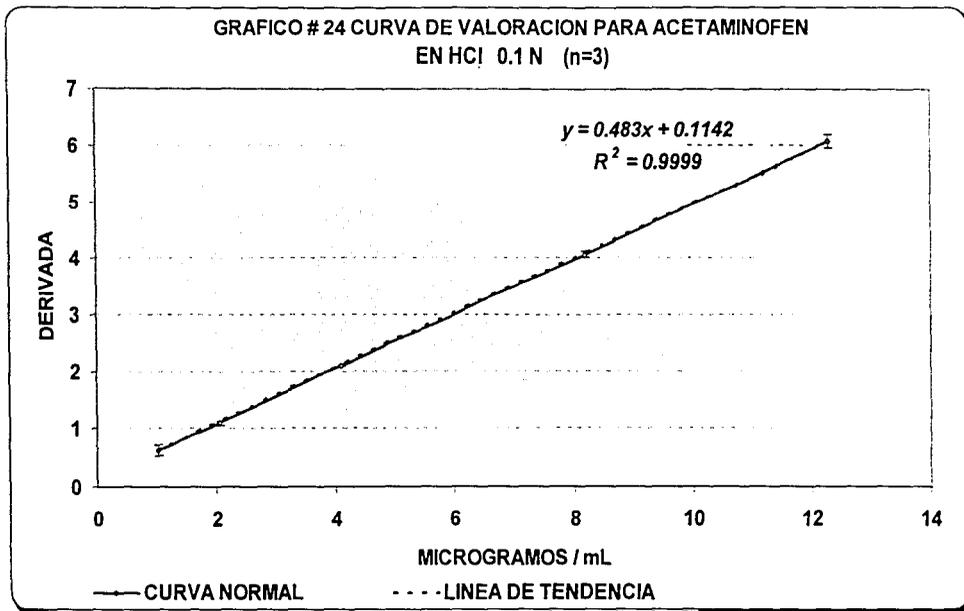
Tabla # 61 CURVA DE VALORACIÓN PARA PERFIL DE DISOLUCIÓN DE ACETAMINOFEN (n=3)

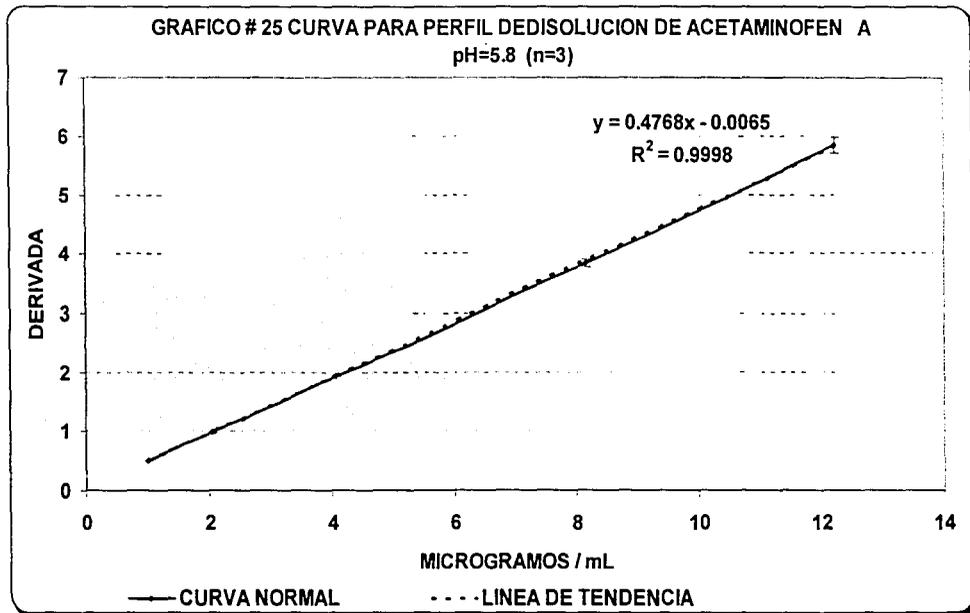
| CONCENTRACIONES PROMEDIO $\mu\text{/mL}$ | DESVIACION ESTANDAR CONCENTRACIONES | DERIVADA PROMEDIO | DESVIACION ESTANDAR | r^2 |
|---|---|----------------------|------------------------|----------------------------------|
| 1.0179 | 0.0099 | 0.4963 | 0.0085 | 0.9998 |
| 2.0359 | 0.0199 | 0.9656 | 0.0136 | ORDENADA AL ORIGEN -0.0065 |
| 4.0718 | 0.0399 | 1.9300 | 0.0078 | |
| 8.1436 | 0.0798 | 3.8333 | 0.0685 | PENDIENTE 0.4767 |
| 12.2155 | 0.1196 | 5.8456 | 0.1330 | |



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN







TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

ANEXO IV ANÁLISIS DE VARIANZA

Tabla # 62 Análisis de varianza para un diseño aleatorizado por bloques completos.

| FUENTE DE VARIACIÓN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | MEDIA DE CUADRADOS | F CALCULADA |
|---------------------|--|--------------------|--|---|
| TRATAMIENTOS | $\sum \frac{y^2_{.i}}{b} - \frac{y^2_{..}}{N}$ | a-1 | $\frac{SS_{\text{TRATAMIENTOS}}}{a-1}$ | $\frac{SS_{\text{TRATAMIENTOS}}}{MS_E}$ |
| BLOQUES | $\sum \frac{y^2_{.j}}{a} - \frac{y^2_{..}}{N}$ | b-1 | $\frac{SS_{\text{BLOQUES}}}{b-1}$ | |
| ERROR | SS _E (por diferencia) | (a-1)(b-1) | $\frac{SS_E}{(a-1)(b-1)}$ | |
| TOTAL | $\sum \sum y^2_{ij} - \frac{y^2_{..}}{N}$ | N-1 | | |

$$Y_{ij} = \mu + \tau_i + \beta_j + \epsilon_{ij}$$

TABLA #63 ANDEVA DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ACETAMINOFEN PARA OBSERVAR EL EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE DESINTEGRANTE CROSCARMELOSA SODICA (2 Y 4%)

| CONCENTRACIÓN DE DESINTEGRANTE | % DISUELTO (MINUTOS) | | | | |
|--------------------------------|----------------------|---------|---------|---------|---------|
| | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 |
| 2 % | 96.0788 | 97.3530 | 96.9282 | 97.7534 | 97.4946 |
| | 85.3816 | 87.5210 | 89.7863 | 90.4155 | 93.7348 |
| | 91.4381 | 90.5414 | 94.0022 | 96.0316 | 93.7348 |
| 4 % | 88.9053 | 90.4155 | 92.0516 | 93.2471 | 98.4070 |
| | 88.0873 | 88.4177 | 90.8245 | 98.7530 | 98.2025 |
| | 90.1166 | 90.2740 | 94.0966 | 97.1170 | 98.2654 |

| FUENTE DE VARIACIÓN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | MEDIA DE CUADRADOS | F CALCULADA | F TABLAS |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------|----------|
| Tratamientos (concentraciones) | 520942.059 | 5 | 208376.803 | 1.3389 | 2.71 |
| Bloques (tiempos) | 201.8752071 | 4 | 325639.2171 | | |
| Error | 3112578.187 | 20 | 155628.9094 | | |
| Total | 3646594.207 | 29 | | | |

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

TABLA #64 ANDEVA DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE NAPROXEN PARA OBSERVAR EL EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE DESINTEGRANTE CROSCARMELOSA SODICA (2 Y 4%)

| CONCENTRACIÓN DE DESINTEGRANTE | % DISUELTO (MINUTOS) | | | | |
|--------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------|----------|
| | 10 | 20 | 30 | 45 | 60 |
| 2 % | 86.8839 | 92.1278 | 92.6075 | 93.0871 | 93.8066 |
| | 86.4042 | 89.7295 | 93.3269 | 93.0871 | 93.0871 |
| | 86.8839 | 92.6075 | 92.8473 | 96.6846 | 101.7211 |
| 4 % | 95.5178 | 101.2414 | 101.9609 | 101.9609 | 104.5990 |
| | 94.5585 | 98.6032 | 100.2821 | 101.0016 | 104.5990 |
| | 95.9975 | 98.8431 | 98.8431 | 101.0016 | 104.8389 |
| FUENTE DE VARIACIÓN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | MEDIA DE CUADRADOS | F CALCULADA | F TABLAS |
| Tratamientos (concentraciones) | 557736.5373 | 5 | 222811.6017 | 0.26655 | 2.71 |
| Bloques (tiempos) | 286.7584663 | 4 | 348126.3756 | | |
| Error | 3330387.651 | 20 | 3330387.651 | | |
| Total | 3901325.629 | 29 | | | |

TABLA #65 ANDEVA DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ACETAMINOFEN PARA OBSERVAR EL EFECTO DEL ALMACENAMIENTO (CONDICION A Y C)

| CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO | % DISUELTO (MINUTOS) | | | | |
|--------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------|----------|
| | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 |
| A | 89.2829 | 93.9079 | 95.9214 | 98.5557 | 99.0519 |
| | 88.8110 | 93.3101 | 101.9779 | 98.2025 | 99.0991 |
| | 90.9032 | 94.4899 | 98.0766 | 101.0026 | 102.1824 |
| C | 90.8560 | 97.3530 | 100.3891 | 101.9465 | 103.3623 |
| | 84.4692 | 86.0580 | 90.7616 | 96.6765 | 97.6204 |
| | 83.9815 | 88.1974 | 94.3011 | 94.6158 | 97.3058 |
| FUENTE DE VARIACIÓN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | MEDIA DE CUADRADOS | F CALCULADA | F TABLAS |
| Tratamientos (concentraciones) | 542650.8175 | 5 | 217033.123 | 1.3389 | 2.71 |
| Bloques (tiempos) | 567.7151944 | 4 | 339247.6822 | | |
| Error | 3242002.877 | 20 | 162100.1439 | | |
| Total | 3798283.682 | 29 | | | |

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

| TABLA #66 ANDEVA DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ACETAMINOFEN PARA OBSERVAR EL EFECTO DEL ALMACENAMIENTO (CONDICION B Y D) | | | | | |
|--|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------|
| CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO | % DISUELTO (MINUTOS) | | | | |
| | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 |
| B | 83.7613 | 91.7370 | 97.1013 | 101.0655 | 97.5378 |
| | 92.0516 | 95.2135 | 99.9329 | 101.8049 | 103.6926 |
| | 88.7323 | 92.6494 | 95.0562 | 103.0634 | 99.1306 |
| D | 90.8245 | 100.7352 | 98.0609 | 102.8746 | 103.7241 |
| | 88.1345 | 97.6519 | 97.8878 | 100.8453 | 103.2364 |
| | 91.1864 | 93.7663 | 97.4316 | 99.0205 | 100.0587 |
| FUENTE DE VARIACIÓN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | MEDIA DE CUADRADOS | F CALCULADA | F TABLAS |
| Tratamientos (concentraciones) | 563804.7172 | 5 | 225511.3909 | 1.3389 | 2.71 |
| Bloques (tiempos) | 618.3453081 | 4 | 352512.8546 | | |
| Error | 3368503.815 | 20 | 168425.1908 | | |
| Total | 3946528.061 | 29 | | | |

| TABLA #67 ANDEVA DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE NAPROXEN PARA OBSERVAR EL EFECTO DEL ALMACENAMIENTO (CONDICION A Y C) | | | | | |
|--|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------|
| CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO | % DISUELTO (MINUTOS) | | | | |
| | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 |
| A | 85.1727 | 98.1236 | 99.5626 | 101.4812 | 104.3592 |
| | 84.9328 | 96.4448 | 99.0829 | 100.7617 | 103.3999 |
| | 88.0506 | 92.3676 | 93.8066 | 97.1643 | 105.0787 |
| C | 85.1727 | 95.7253 | 98.8431 | 100.5219 | 101.0016 |
| | 84.6930 | 93.5668 | 98.3634 | 100.7617 | 99.3227 |
| | 83.0142 | 92.1278 | 97.4041 | 99.5626 | 100.2821 |
| FUENTE DE VARIACIÓN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | MEDIA DE CUADRADOS | F CALCULADA | F TABLAS |
| Tratamientos (concentraciones) | 553056.1498 | 5 | 221214.9122 | 0.2667 | 2.71 |
| Bloques (tiempos) | 1065.237837 | 4 | 345912.2512 | | |
| Error | 3304190.409 | 20 | 165209.5204 | | |
| Total | 3871317.572 | 29 | | | |

ANEXOS

132

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**Desarrollo de una formulación de tabletas de
Acetaminofén (Compap-L y Compap L Coarse) - Naproxén**

| TABLA #68 ANDEVA DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE NAPROXEN PARA OBSERVAR EL EFECTO DEL ALMACENAMIENTO (CONDICION B Y D) | | | | | |
|---|----------------------|--------------------|--------------------|-------------|----------|
| CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO | % DISUELTO (MINUTOS) | | | | |
| | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 |
| B | 85.1727 | 98.1236 | 102.4406 | 102.6804 | 101.9609 |
| | 84.9328 | 96.4448 | 99.5626 | 100.2821 | 101.0016 |
| | 88.0506 | 92.3676 | 96.2049 | 98.6032 | 102.9202 |
| D | 85.1727 | 95.7253 | 97.8838 | 96.6846 | 101.7211 |
| | 84.6930 | 93.5668 | 95.2456 | 97.4041 | 102.6804 |
| | 83.0142 | 92.1278 | 94.7659 | 100.2821 | 103.3999 |
| FUENTE DE VARIACIÓN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | MEDIA DE CUADRADOS | F CALCULADA | F TABLAS |
| Tratamientos (concentraciones) | 551155.5953 | 5 | 220448.3185 | 0.2667 | 2.71 |
| Bloques (tiempos) | 1032.267788 | 4 | 344704.2146 | | |
| Error | 3292797.437 | 20 | 164639.8719 | | |
| Total | 3857949.97 | 29 | | | |

Nota: Se realizó el estudio estadístico para determinar matemáticamente si existía alguna diferencia entre los perfiles de disolución, tomando en cuenta los parámetros de % Disuelto a los cinco diferentes tiempos de muestreo. Se observa claramente que no hay diferencia estadística en todos los análisis de varianza, pero el criterio que se toma para la elección de la formulación de tabletas con croscarmelosa sódica al 4%, como desintegrante, es que se tiene un Q mayor a los 30 minutos y relativamente el %Disuelto es mayor al último punto de la disolución y como se mencionó en el análisis de resultados.

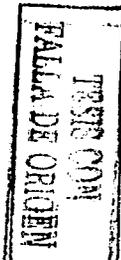
El estudio de análisis de varianza se realizó para el estudios de almacenamiento a condiciones extremas, para determinar estadísticamente si afectó el almacenamiento en el perfil de disolución de los principios activos. Se observa que matemáticamente no afectaron las condiciones de almacenamiento en los perfiles de disolución.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

XIV REFERENCIAS

1. Román D. F. **"Innovación y desarrollo farmacéutico"**. México: Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.,1990: 272-289.
2. Wells J.I. **Pharmaceutical preformulation. The physicochemical properties of drug substances.** Inglaterra: Ed. Ellis Horwood Limited, 1993: 11-220.
3. Schenpky G., Gmbh K: T; **"Preformulation the role of moisture in solid dosage forms"**. Drug. Dev. Ind. Pharm. 1989: 15(10): 1715-1741.
4. Lieberman, H., Lachman, L. , **The theory and practice of industrial pharmacy**, 3a edición. Philadelphia: Ed. Lea & Febiger, 1986: 66-75, 171-193, 293-302.
5. Lieberman, H., Lachman. L . **Pharmaceutical dosage forms.** 2a edición. New York: Marcel Decker, 1990: vol 1:1-69, vol 2: 2, 3, 5, 75-83, 110-119, 284-286, 298-306.
6. Remington J: **Farmacía.** 19ª edición. Buenos Aires. Ed. Panamericana, 1999: vol.2: 1510, 1521, 2179-2188, 2223-2228, 2470-2509.
7. Swarbick J., **Encyclopedia of pharmaceutical technology.** New York: Marcel Decker, 1991: vol. 4: 85-106.
8. Voig H.R., Bornschein M. **Tratado de tecnología farmacéutica.** España: Ed. Acribia, 1982: 59, 217-224.
9. Kumar V. Sunder N., Potar A. **Critical factors in developing pharmaceutical formulations - an overview, part I, II"**. Pharmaceutical Technology. 1992; 16(4): 86-92.
10. Clark B.S., Frost T. **Techniques in visible and ultraviolet spectrometry.** Inglaterra: Ed. Chapman, and Hall, 1993: Vol. 4: 137-138.
11. Primer A. Owen T. **Fundamentals of modern UV-Visible spectroscopy.** Alemania: Hewlett Packard Company,. 1996. p.p.14-19, 80-84.
12. Handboook of pharmaceutical excipientes, Londres: American Association, 1994. 392-299, 462-466.
13. Goodman G. A., Goodman L.S., Gilman A. **Las bases farmacológicas de la terapéutica.** 6ª edición. Buenos Aires: Ed. Panamericana, 1982: 693-696,703-705.
14. Florey C. **Analytical Profiles of drug substances.** U.S.A.: Academic Press Inc, 1985: Vol. 4.:552-590.

18. Clarke's. **Isolation and identification of drug**. Londres: Ed. Staff Moffat A.C., 1986: p.p.168-170, 799-800, 849-850
19. Connors K.A., Gordon L.A. **Chemical stability of pharmaceuticals**. 2a.edición. U.S.A.: Editorial.Jhon Wiley and Sons, 1986: 163-168.
20. Harry G. Brittain. **Analytical Profiles of drug substances and excipients**. U.S.A.: Academic Press, 1992: vol. 21: 345-373.
21. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 45ª edición. México: **P.L.M.**, 1999: 897-898.
22. Información técnica Helm de México, **Compap**, México.
23. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos**, 7ª edición. México: Secretaria de Salud, 1999: 877, 901-903, 1476-1477, 1526-1527,
24. Parikh D., comp. **Handbook of pharmaceutical technology**. New York: Marcel Dekker Inc., 1997: 52-53, 430-434.
25. Banker G. **"Drugs and the pharmaceutical sciences modern pharmaceuticals"**, 2ª edición. New York. Marcel Dekker, 1990: 40: 355-384.
26. Yu H.C.M., Rubinstein M.H., **Caracterización de la compactación de mezclas de avicel y Paracetamol**. Drug. Dev.Ind. Pharm.1989; 15(5):801.
27. Botha S.A., Löter A.P., **Compatibility study between Naproxén and tablet excipient. using differential scanning calorimetry**. Drug. Dev.Ind. Pharm. 1990; 16(4): 673-683.
28. Patel N.K., Poola N.R., **Fluidized-bed agglomeration of acetaminofen: compresion direct of tablets and physiologic availability**. Drug. Dev.Ind. Pharm1990; 15(8):1175.
29. Dahl T.C., Bormeth A.P., **Naproxén controlled release matrix tablets: fluid ben granulation freasibility**. Drug. Dev.Ind. Pharm. 1990; 16(4):581.
30. Phadke D.S., Anderson N.R. **Effect of crosprovidone on the wet granulation aspects of acetaminophen**. Drug. Dev.Ind. Pharm .1990; 16(6): 983.
31. Domínguez M., Hurtado R. **Perfiles de disolución de productos comerciales de paracetamol**. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. 1996; 27(1-2):13-19.



29. Gordon M.S., Chowhan Z.T. **Crystallization technique to achieve a directly compressible raw material.** Drug. Dev.Ind. Pharm .1990; 16(8): 1279.
30. Bettineti G., Mura P. **Dissolution properties of naproxen in combination with p.v.p.** Drug. Dev.Ind. Pharm 1994; 20(8): 1353.
31. Bansal P, Haribhakti. **Effect of formulation and process variables on the dissolution profile of Naproxén sodium from tablets.** Drug. Dev.Ind. Pharm .1994; 20(13): 2151.
32. The United States Pharmacopeia XXIII. National Formulary XVIII. U.S. Pharmacopeia Convention, Rockville, MD, 1995; 1981.
33. The United States Pharmacopeia XXVI. National Formulary XIX. U.S. Pharmacopeia Convention, Rockville, MD, 2000; 16-20, 1053-1055,
34. Ruey-ching Hwang, Gemoules M.k., Ramlose D. **A systematic approach for optimizing the blending process of a direct-compression tablet formulation.** Pharm. technol. 1988; (3):158-170.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN