

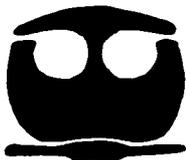


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN PARA GRAGEAS
DE DICLOFENACO SÓDICO CON COMPLEJO B (MONONITRATO
DE TIAMINA, CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA
Y CIANOCOBALAMINA).**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA-BIÓLOGA
P R E S E N T A :
EMILIA LECONA MONTES



**COLEGIO PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

MEXICO, D.F., MARZO DE 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO SEGÚN EL TEMA:

PRESIDENTE: Gabriel René Guzmán Martínez
VOCAL: María del Socorro Alpizar Ramos
SECRETARIO: María Esther Hernández Jiménez
1er SUPLENTE: Fernando Alcantar Magaña
2do SUPLENTE: Esteban Quintanar García

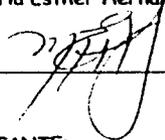
SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Grupo Industrial Farmex

Puente de Xoco Núm. 35 Col. General Anaya C.P. 03340

ASESOR DEL TEMA:

Q.F.B. María Esther Hernández Jiménez



SUSTENTANTE:

Emilia Lecona Montes



AGRADECIMIENTOS

Es para mí un placer aprovechar este espacio para expresar mis más sinceros agradecimientos a todas aquellas personas que he tenido la fortuna de conocer, ya que cada una a su manera han contribuido en mi desarrollo como ser humano y profesionalista y ahora sin duda, muchas de sus ideas se encuentran íntimamente mezcladas dentro de mí, apareciendo implícitas aquí para la culminación de este trabajo.

A Dios

*Por haberme dado la oportunidad de vivir
y realizar uno de mis más grandes anhelos.*

A mis padres

*Por el apoyo, cariño,
comprensión y confianza
que me demostraron a lo largo de mi formación
y sobre todo por aquellos momentos difíciles
que siempre estuvieron conmigo.*

A la cosa

*Por su amor, cariño y confianza
Y sobre todo por estar siempre conmigo.*

A tí

*Que llegaste en el último momento
a formar parte de este gran logro,
depositando en mí confianza,
seguridad y compañía (FCR)*

A mis amigos

Luis Antonio Barrera, Verónica Fariás, Alejandro Paredes, José Manuel Saavedra, Felipe Días, Miriam, Melisa, Yu-Mey, Nefertiti, Bety, Diana, Martín, Adrian, Mario, Karyn, Alfredo y Dinah que hicieron de mi estancia en la facultad la etapa más feliz de mi vida.

A María Esther Hernández

Por formar parte de este último esfuerzo asesorándome como profesor, persona y brindarme la confianza para desarrollar este proyecto. Agradezco en general a todas las personas de PRODUCTOS MAVI por dejarme formar parte de su equipo de trabajo y prestarme sus instalaciones para la elaboración de este trabajo.

ÍNDICE

	Páginas
• Introducción	6
• Objetivos	7
• Hipótesis	7
• Planteamiento del problema	8

CAPÍTULO 1. GENERALIDADES

1.1	Monografía de los Principios Activos	
1.1.1	Diclofenaco Sódico	10
1.1.2	Tiamina	13
1.1.3	Piridoxina	16
1.1.4	Cianocobalamina	19
1.2	Etapas de la formulación	
1.2.1	Preformulación	22
1.2.2	Formulación	22
1.2.3	Evaluación	23
1.3	Forma farmacéutica	
1.3.1	Gragea	25
1.3.2	Componentes	29
1.3.3	Método de fabricación	31
1.4	Estabilidad	38
1.4.1	Requisitos mínimos para las pruebas de estabilidad	39

CAPÍTULO 2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1	Material	
2.1.1	Material de laboratorio	42
2.1.2	Equipos e instrumentos	43
2.2	Métodos	
2.2.1	Preformulación	44
	Estudio reológico	
	Estabilidad de los principios activos	
	Compatibilidad con excipientes	

2.2.2	Desarrollo de la formulación	53
	Selección de excipientes y método de fabricación	
	Criterios de evaluación y especificaciones de producto terminado	

CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y ANÁLISIS

3.1	Preformulación	
3.1.1	Reología de los principios activos	58
3.1.2	Estabilidad de los principios activos	61
3.1.3	Compatibilidad con excipientes	63
3.2	Formulación	
3.2.1	Formulaciones propuestas	67
3.2.2	Evaluación de las formulaciones	68
3.2.3	Procedimiento de manufactura	69
3.3	Estabilidad acelerada	71
3.4	Análisis de Lotes Piloto	75

CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES

4.1	Formulación farmacéutica	78
-----	--------------------------	----

CAPÍTULO 5. BIBLIOGRAFÍA

5.1	Citas bibliográficas utilizadas	82
-----	---------------------------------	----

INTRODUCCIÓN (7, 8, 9)

En el siguiente trabajo se da a conocer el desarrollo de una formulación para el Diclofenaco sódico y el complejo B (mononitrato de tiamina, clorhidrato de piridoxina y cianocobalamina) en gragea.

De acuerdo con las propiedades del diclofenaco sódico y del complejo B se selecciona el método de fabricación con la combinación apropiada de excipientes hasta obtener una formulación que llene los requisitos farmacopéicos para tabletas.

Las tabletas obtenidas son recubiertas para proteger de la luz, enmascarar olor y para mejorar la apariencia.

El diclofenaco sódico es un antiinflamatorio no esteroideo que se absorbe rápidamente en el duodeno y es metabolizado en el hígado, su potencia es sustancialmente más grande que el de la indometacina, naproxeno y otros antiinflamatorios. La combinación de las vitaminas B1, B6 y B12 posee actividad antinociceptiva, de acuerdo a observaciones clínicas recientes (7), lo que se traduce en efectos analgésicos, además participan en el metabolismo de todas las células del organismo, pero su actividad predominante se ejerce sobre las células del sistema nervioso, por lo que se les ha denominado vitaminas neurotropas.

OBJETIVOS

Generales

- * El objetivo de este trabajo es desarrollar una formulación de una tableta recubierta conteniendo diclofenaco sódico y complejo B.

Específicos

- * Realizar estudios de preformulación a los principios activos, para determinar sus características fisicoquímicas y su estabilidad.
- * Elegir los excipientes adecuados basado en los estudios de preformulación.
- * Optimizar el proceso de fabricación llegando a la formulación deseada.
- * Elaborar las grageas que cumplan con características de diseño establecidas.

HIPÓTESIS

Si se eligen los excipientes y procedimientos de manufactura adecuados para la elaboración de grageas de diclofenaco sódico con complejo B, se obtendrá una formulación de este medicamento que cumpla con todas las características requeridas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El consumo de medicamentos constituye una de las acciones principales en la prevención y alivio de enfermedades. Uno de los objetivos primordiales de la Industria Farmacéutica Nacional, es obtener productos que tengan calidad de diseño para poder ser realmente competitivos en el mercado; por tal motivo, se deben desarrollar sistemas y procedimientos que garanticen la seguridad en su uso, así como una mejor actividad terapéutica.

Los antiinflamatorios se han difundido ampliamente debido a la aparición de nuevos fármacos de este tipo siendo los no esteroideos los que presentan un mayor efecto terapéutico y sus efectos secundarios son menores. Ahora bien, la alimentación en la mayoría de los individuos no es la adecuada, afectando la concentración de una o varias vitaminas en los tejidos del organismo, lo cual trae como consecuencia dolores de cabeza, resfriados, cansancio, lumbalgias, neuropatías periféricas, insomnio y disturbios gastrointestinales.

Por lo anterior se pretende desarrollar una formulación para grageas de diclofenaco sódico con complejo B, empleando materias primas de fácil adquisición y bajo costo para que las grageas puedan competir con las ya existentes en el mercado, cumpliendo con especificaciones oficiales y sobre todo que estén al alcance de toda la población.

CAPÍTULO 1

GENERALIDADES

1. GENERALIDADES

1.1 Monografía de los principios activos

1.1.1 DICLOFENACO SÓDICO ^(4,6)

Nombre Química: Sal monosódica del ácido 2-[(2,6 diclorofenil)amino] benzenacético
Sal monosódica del ácido acético [O-(2,6 dicloroanilino)fenil]
Acetato sódico de [O-(2,6 diclorofenil) amino fenil]

Nombre Genérico: Diclofenaco sódico

Fórmula condensada: C₁₄ H₁₀ Cl₂ NO₂ Na

Fórmula desarrollada:



Peso molecular: 318.13 g/mol

Propiedades fisicoquímicas

Descripción: Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro, ligeramente higroscópico.

Solubilidad. La solubilidad en varios disolventes, a temperatura ambiente se muestra en la siguiente tabla:

DISOLVENTE	SOLUBILIDAD
Agua desionizada (pH=5.2)	> 9
Metanol	> 24
Acetona	6
Acetonitrilo	< 1
Ciclohexano	< 1
Acido clorhídrico (pH=1.1)	< 1
Solución reguladora de fosfatos (pH=7.2)	6

TABLA I. DISOLVENTES EN LOS QUE ES SOLUBLE EL DICLOFENACO SODICO

Punto de fusión. El rango normal de fusión es de 283-285° C

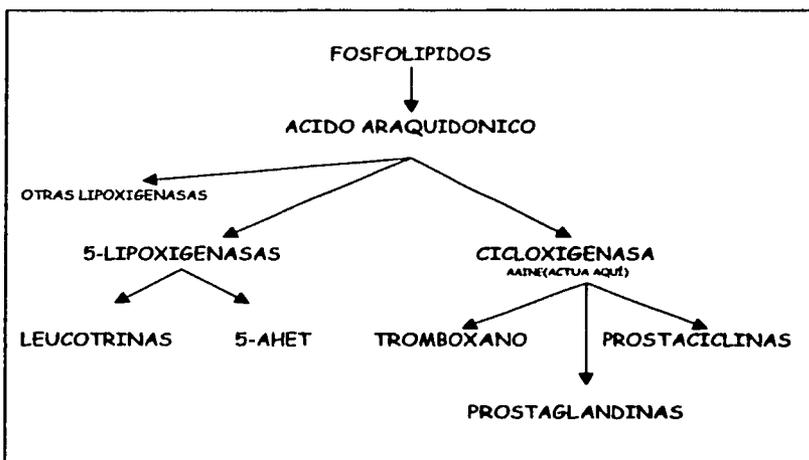
pKa: 4.7

Coefficiente de partición. En n-octanol/ solución amortiguadora (pH=7.4) es 13.4.

Propiedades farmacológicas

Antecedentes históricos. El diclofenaco sódico es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con actividad analgésica y antipirética; derivado del ácido fenilacético, su estructura fue diseñada con base en la información obtenida acerca de la relación estructura-actividad de otros fármacos antiinflamatorios. Estructuralmente es único ya que incluye un grupo ácido fenilacético, un grupo amino secundario y un anillo fenilo conteniendo dos átomos de cloro en posición orto respecto al grupo amino, lo cual causa torsión máxima del anillo. El diclofenaco ha estado disponible desde 1973 fuera de México; en 1988 la Food and Drug Administration aprobó su venta comercial en los Estados Unidos.

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción del diclofenaco está involucrado con la ruta de la ciclooxigenasa. Compite con el ácido araquidónico tanto "in vitro" como "in vivo", en forma de dosis dependiente en el bloqueo de la ciclooxigenasa, resultando una disminución en la formación de las prostaglandinas E₂ y F₂, la prostaciclina y el tromboxano A₂. Al inhibir la producción de estas prostaglandinas, el diclofenaco reduce la inflamación, la tumefacción y el dolor que acompañan a la artritis.



CUADRO 1. Cascada del ácido araquidónico. Sitios bioquímicos de interacción: 5-AHET = ácido 5-hidroxicicosatetraónico, AAINE= agente antiinflamatorio no esteroideo.

Absorción, distribución y eliminación: Estudios de biodisponibilidad realizados con diclofenaco sódico marcado isotópicamente, indican que el fármaco administrado oralmente se absorbe casi en su totalidad. Sin embargo, el diclofenaco sufre metabolismo del primer paso y aproximadamente un 60% de la dosis alcanza la circulación sistémica en forma inalterada.

Uso terapéutico y dosis: Numerosos estudios clínicos muestran que el diclofenaco sódico es un agente analgésico y antipirético efectivo. Se han realizado algunos estudios que sugieren que el diclofenaco sódico, a dosis entre 75 a 150 mg al día, produce una buena respuesta terapéutica en el 60% al 80% de los pacientes.

Estudios realizados en animales han mostrado que existen altas concentraciones de diclofenaco sódico distribuidas en forma decreciente en hígado, bilis, riñones, sangre, corazón y pulmones. El diclofenaco se une en un 99.5 % a las proteínas plasmáticas, específicamente a la albúmina.

Alrededor del 60% de la dosis administrada se excreta en la orina, menos del 1% se excreta como fármaco inalterado; el resto de la dosis se elimina por la bilis en las heces. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del fármaco inalterado es de 1.2 a 1.8 horas. Cerca del 90% de una dosis oral de diclofenaco se excreta en un período de 96 horas.

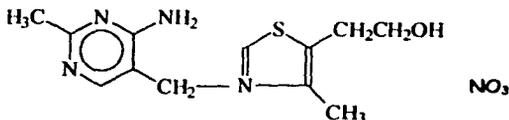
1.1.2 TIAMINA (1, 6, 10)

Nombre Química: Nitrato de 3-(4-amino-2-metilpirimidil-5-metil)-4-metil-5-(beta-Hidroxi-etil) tiazolio

Nitrato de 3-((4-amino-2-metil-5-pirimidinil)-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazolio.

Fórmula condensada: $C_{12} H_{17} N_5 O_4 S$

Fórmula desarrollada: (Mononitrato de tiamina)



Peso molecular: 327.36g/mol

Propiedades fisicoquímicas

Descripción: Polvo cristalino o cristales blancos.

Solubilidad: Poco soluble en agua; ligeramente soluble en etanol y cloroformo.

Punto de fusión: 196 - 201 ° C

Propiedades farmacológicas

Antecedentes históricos: La tiamina o vitamina B₁ fue el primer miembro que se identificó del complejo B. En 1911, Funk aisló una forma altamente concentrada del factor activo, y reconoció que pertenecía a una nueva clase de factores alimentarios, que denominó en inglés *vitamines*, y que más tarde se acortó a *vitamins* (vitaminas). El factor activo se denominó después vitamina B₁; en 1926, Hansen y Donath, la aislaron en forma cristalina, y en 1936 Williams determinó su estructura. El Council on Pharmacy and Chemistry adoptó el nombre *Tiamina* para designar a la vitamina B₁ cristalina.

Acciones farmacológicas: La tiamina está desprovista de efectos farmacológicos cuando se administra a las dosis terapéuticas habituales. Incluso las dosis grandes no producen acciones discernibles.

Mecanismo de acción: El fosfato de tiamina, la forma fisiológicamente activa de la tiamina, funciona en el metabolismo de los carbohidratos como una coenzima en la descarboxilación de alfa-cetoácidos como piruvato y alfa-cetoglutarato, así como en la utilización de pentosa en la derivación de hexosa monofosfato; esta última función comprende a la transcetolasa dependiente de tiaminpirofosfato. En la deficiencia de tiamina hay alteraciones de la oxidación de los alfa-cetoácidos, y se ha utilizado un incremento de la concentración sanguínea de piruvato como uno de los signos diagnósticos del estado de deficiencia.

Entre los procesos metabólicos que resultan afectados durante la deficiencia de tiamina está el aporte energético neuronal al inhibirse la degradación de los carbohidratos, lo que impide la regeneración de la membrana axónica. Además de participar en el proceso de síntesis de la acetilcolina el pirofosfato de tiamina interviene en la liberación de éste neurotransmisor de la membrana presináptica, pues se han encontrado altas concentraciones de tiamina fosforilada en las terminaciones nerviosas colinérgicas.

Absorción, distribución y eliminación. La absorción de las cantidades habituales de tiamina en la dieta a partir del tubo digestivo ocurre por medio de transporte activo dependiente de Na⁺ a concentraciones más altas la difusión pasiva también es importante. La absorción por lo general se limita a una cantidad diaria máxima de 8 a 15 mg pero esta cantidad puede excederse mediante administración por vía oral, en dosis divididas con los alimentos.

En adultos, los tejidos desintegran por completo cada día aproximadamente 1 mg de tiamina, y esto es a grandes rasgos el requerimiento diario mínimo. Cuando el consumo es menor de esta cifra, se excreta poca tiamina o ninguna en la orina. Cuando la ingestión excede el requerimiento mínimo, primero se saturan las reservas tisulares. A partir de entonces, el exceso aparece de manera cuantitativa en la orina como tiamina intacta o como pirimidina, que surge a partir de la desintegración de la molécula de tiamina.

Usos terapéuticos y dosis. El único uso terapéutico establecido de la tiamina es en el tratamiento o la profilaxia de deficiencia de la misma. Los síndromes de deficiencia de tiamina que se observan en clínica pueden variar desde beriberi, pasando por encefalopatía de Wernicke y síndrome de Korsakoff, hasta polineuropatía de origen alcohólico.

Para corregir el trastorno tan rápido como sea posible por lo general se administran dosis por vía intravenosa de hasta 100 mg/ L de líquido parenteral. Una vez que se ha corregido la deficiencia de tiamina, no hay necesidad de inyectar por vía parenteral, ni de administración de grandes cantidades mayores a los requerimientos diarios, salvo que haya alteraciones gastrointestinales que impidan la ingestión de cantidades adecuadas de vitamina o la absorción de la misma

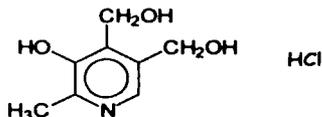
1.1.3 PIRIDOXINA^(1, 6, 10)

Nombre Química: Clorhidrato de 5-hidroxi-6-metil-3,4-piridindimetanol.

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

Fórmula condensada: $C_8 H_{11} NO_3 HCl$

Fórmula desarrollada: (Clorhidrato de piridoxina)



Peso molecular: 205.64 g/mol

Propiedades fisicoquímicas

Descripción: Polvo cristalino blanco o casi blanco, es estable en el aire y se descompone lentamente con la luz.

Solubilidad: Fácilmente soluble en agua y ligeramente soluble en etanol; casi insoluble en éter.

Punto de fusión: 196 - 200 ° C

Propiedades farmacológicas

Antecedentes históricos: En 1926, se produjo dermatitis en ratas al alimentarlas con una dieta deficiente en vitamina B₂ (riboflavina). Sin embargo en 1936 Gyorgy distinguió entre la vitamina B₁₂ y el factor hidrosoluble cuya deficiencia causó la dermatitis, y lo denominó vitamina B₆. En 1939, se elucidó la estructura de la vitamina. Se ha demostrado que varios compuestos naturales relacionados (piridoxina, piridoxal, piridoxamina) poseen las mismas propiedades biológicas; por ende, todos deben denominarse vitamina B₆. Empero, el Council on Pharmacy and Chemistry ha asignado a la vitamina el nombre de *Piridoxina*.

Acciones farmacológicas: La piridoxina tiene toxicidad aguda baja y no desencadena efectos farmacodinámicos notorios después de suministrar por vía oral o intravenosa. Aun así es posible que sobrevenga nefrotoxicidad después de consumo prolongado de apenas 200 mg de piridoxina al día. Y se han notado síntomas de dependencia en adultos que reciben 200 mg / día.

Mecanismo de acción: Como coenzima el fosfato de piridoxal participa en, varias transformaciones metabólicas de aminoácidos, entre ellas descarboxilación de aminoácidos que contienen sulfuro e hidroxilo. También participa en el metabolismo del triptófano. Una reacción evidente es la conversión del triptófano en 5-hidroxitriptamina. En seres humanos con deficiencia de vitamina B₆, y en animales, diversos metabolitos del triptófano se excretan en cantidades anormalmente grandes.

Además la vitamina B₆ interviene en la síntesis de los siguientes neurotransmisores: ácido gammaaminobutírico, dopamina, serotonina; así como en la síntesis de los esfingolípidos que constituyen la vaina de mielina.

Absorción, destino y eliminación: La piridoxina, el piridoxal y la piridoxamina se absorben con facilidad a partir del tubo digestivo luego de la hidrólisis de sus derivados fosforilados. Por lo menos el 60% de la vitamina B₆ circulante corresponde al fosfato de piridoxal. Se cree que el piridoxal es la forma primaria que cruza las membranas celulares. El principal producto de excreción es el ácido 4-piridóxico, formado por la acción de la aldehído oxidasa hepática sobre el piridoxal libre.

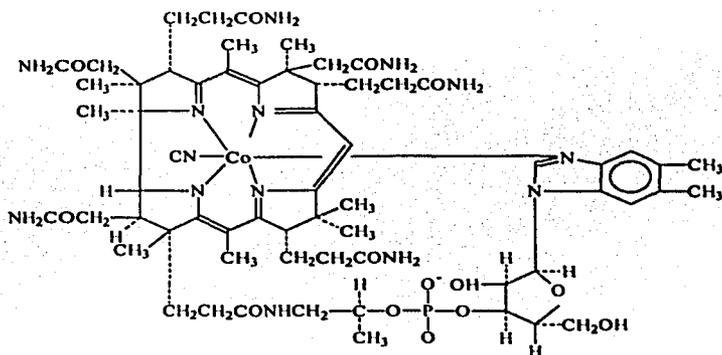
Usos terapéuticos y dosis: Si bien es indudable de que la piridoxina es esencial en la nutrición de seres humanos, el síndrome clínico de deficiencia simple de piridoxina es frecuente. Con todo, puede considerarse que un individuo con una deficiencia de otros miembros del complejo B, también puede presentar deficiencia de piridoxina. Por ende, esta última ha de ser un componente del tratamiento para quienes padecen una deficiencia de otros miembros del complejo B. Con base en que la piridoxina es esencial en la nutrición de seres humanos, se incorpora en muchas preparaciones polivitamínicas para uso profiláctico.

1.1.4 CIANOCOBALAMINA^(1, 6, 10)

Nombre Químico: Co alfa-(alfa-(5,6-dimetilbecimidazolil))-Co beta-cianocobamida

Fórmula condensada: C₆₃ H₈₈ CoN₁₄ O₁₄ P

Fórmula desarrollada:



Peso molecular: 1355.38 g/mol

Propiedades fisicoquímicas

Descripción: Cristales rojo oscuro o polvo amorfo cristalino rojo. La forma anhidra es higroscópica y cuando se expone al aire puede absorber alrededor del 12% de agua.

Solubilidad: Soluble en etanol; poco soluble en agua; insoluble en acetona, cloroformo y éter.

Punto de fusión: La sustancia cristalina se ennegrece sin fundir a 300°C.

Propiedades farmacológicas

Antecedentes históricos: La vitamina B₁₂ la última en descubrirse del grupo B, fue aislada de fracciones hepáticas en forma cristalina en 1948, y poco después mostró ser específica para el tratamiento de la anemia perniciosa addisoniana.

Mecanismo de acción: Las coenzimas activas metilcobalaminas y 5-desoxiadenosilcobalamina son esenciales para el crecimiento y la replicación celulares. La metilcobalamina se requiere para la formación de metionina y su derivado 5-adenosilmetionina a partir de homocisteína. Además cuando las concentraciones de vitamina B₁₂ son inadecuadas el folato queda "atrapado" como metiltetrahidrofolato para causar una deficiencia funcional de otras formas intracelulares requeridas de ácido fólico. La 5-desoxiadenosilcobalamina interviene en la isomerización de la L-Metilmalonil coenzima A succinil coenzima A, la que favorece la síntesis de ácidos grasos. Estas acciones metanólicas conducen a la generación de ATP que es necesario para:

- a) la síntesis de DNA mitocondrial de las neuronas
- b) para la formación de la vaina de mielina axónica
- c) para proporcionar los componentes bioquímicos de la neurotransmisión y
- d) para mantener la constancia del medio interno neuronal, necesaria para generar los potenciales de acción y permitir la transmisión de la sinapsis.

Absorción, distribución y eliminación: La vitamina B₁₂ de la dieta en presencia de ácido gástrico y proteasas pancreáticas, se libera a partir de una proteína de unión salival y se une de inmediato al factor intrínseco, una glucoproteína con masa

molecular de 59000 Da. El complejo vitamina B₁₂-factor intrínseco alcanza entonces el íleon, donde interactúa con un receptor específico en células de la mucosa ileal, y se transporta hacia la circulación.

Una vez absorbida la vitamina B₁₂ se une a la transcobalamina II una beta-globulina plasmática, para transporte hacia los tejidos. La vitamina B₁₂ unida a transcobalamina II se elimina con rapidez del plasma y se distribuye preferentemente hacia las células del parenquema hepático. El hígado es un depósito de almacenamiento para otros tejidos. En adultos normales hasta 90% de las reservas corporales de vitamina B₁₂ entre 1 y 10 mg, están en el hígado. La vitamina B₁₂ se almacena como coenzima activa, con una tasa de recambio de 0.5 a 8 μ / día, dependiendo del sitio de las reservas corporales. Se estima que la ración diaria mínima requerida de la vitamina es de apenas 1 μ .

Cada día se secretan en la bilis aproximadamente 3 μ de cobalaminas, 50-60% de lo cual representa análogos de cobalamina no destinados a resorción. Este ciclo enterohepático es importante, puesto que la interferencia con la resorción por enfermedad intestinal puede dar por resultado agotamiento continuo de las reservas hepáticas de la vitamina.

Usos terapéuticos y dosis: La deficiencia de vitamina B₁₂ puede ocasionar daño irreversible del sistema nervioso. Se observan tumefacción progresiva de neuronas mielinizadas, demielinización y muerte de las células neuronales en la médula espinal y la corteza cerebral. La dosis empleada de cianocobalamina va desde 1 a 1000 μ g. Su captación, almacenamiento y utilización en los tejidos depende de la disponibilidad de transcobalamina II.

1.2 Etapas de la formulación

1.2.1 PREFORMULACIÓN_(1, 11, 12, 13)

Al momento de diseñar una formulación, es indispensable tener toda la información bibliográfica acerca del principio activo para conocer los diferentes excipientes que se ensayarán en la formulación.

Los estudios entre fármaco-excipiente tienen la finalidad de determinar una lista de excipientes que se pueden usar como rutina en las formas posológicas finales. A veces un análisis visual del fármaco como cambio de color y aspecto físico pueden decidir qué excipientes convienen más.

Sin embargo, se han empleado varios métodos para reconocer interacciones e incompatibilidades potenciales, uno de ellos es la cromatografía en capa fina que es el más sencillo, pero se puede ir hasta un método analítico específico para el fármaco deseado.

1.2.2 FORMULACIÓN_(1, 13)

Recordando que los excipientes que forman parte de una tableta o núcleo deben ser inertes con el fin de evitar efectos indeseables en la estabilidad y biodisponibilidad de la tableta, los formuladores deben tener precaución en la selección de cada excipiente.

Los resultados obtenidos en los estudios de preformulación van a permitir seleccionar los excipientes más apropiados para tener una forma farmacéutica estable y biodisponible.

Los estudios de formulación son las pruebas que se realizan variando los porcentajes de las concentraciones de excipientes para ver el efecto que tienen en la formulación hasta llegar a las concentraciones apropiadas para que la forma farmacéutica cumpla con todos los requerimientos necesarios; y así mismo poder establecer las cantidades de excipientes usados en la formulación.

1.2.3 EVALUACIÓN ⁽²⁾

Una vez que se propone una formulación, ésta debe ser evaluada para ver si cumple con las características que se requieren.

Una vez fabricado el lote, se procede a los análisis, los cuales incluyen (según proceda):

- *Identificación del o los principios activos*, donde se asegura que el o los ingredientes activos que se están analizando sean efectivamente los de interés, éste puede realizarse, según la estructura de la molécula y sus propiedades, por medio de cromatografía de alta resolución de líquidos (HPLC), espectroscopía de ultravioleta, espectroscopía de infra-rojo, cromatografía en capa fina (C.C.F.), pruebas específicas de identificación, etc.
- *Aspecto*, que la aceptación del producto por su elegancia, y no sea sólo como presentación, sino también como un indicativo de una buena práctica de manufactura, que con frecuencia representa para el paciente una referencia de confianza.

-
- *Dureza*, que mide la resistencia de la tableta a la abrasión o ruptura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación.
 - *Friabilidad*, que determina la capacidad que tengan los comprimidos de resistir las fuerzas tangenciales durante la producción, envasado, transporte y consumo, ya que chocan entre sí pudiendo partirse, arruinando la forma posológica, con el consecuente error posológico.
 - *Desintegración*, mide el tiempo requerido para que un comprimido se desintegre en unidades menores.
 - *Variación de peso*, en donde se establece si el llenado de la cavidad de la matriz, que determina el peso de la tableta comprimida, es homogéneo.
 - *Variación de masa o uniformidad de contenido*, (según sea el caso), en donde se determina la uniformidad de dosificación de una forma farmacéutica.
 - *Disolución*, nos indica la cantidad de principio activo que se encuentra en solución después de mantener en condiciones específicas a la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado:
 - *Valoración*, que es la determinación de la cantidad de principio activo que contiene el medicamento.

En lo que se refiere a la estabilidad, se realiza un programa para probar la estabilidad del fármaco en la formulación propuesta.

-
- La *estabilidad* es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

El estudio que se lleva a cabo puede incluir las pruebas de: ciclado térmico, en donde se evalúa si la formulación es estable a temperaturas extremas, y la de estabilidad acelerada, que es el estudio diseñado para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.

1.3 Forma farmacéutica

1.3.1 GRAGEA ⁽⁵⁾

Es la forma farmacéutica sólida de dosificación única que tiene como característica principal el recubrimiento del comprimido, mismo que puede ser obtenido por compresión directa, granulación vía húmeda o vía seca, y que incluye al o los principios activos y excipientes.

La definición de la gragea lleva consigo la del comprimido, puesto que también puede definirse como un comprimido cuya principal característica es su recubrimiento.

Recubrimiento

El recubrimiento para tabletas es la operación unitaria en la cual una capa de espesor determinado y de una combinación apropiada, se coloca sobre la superficie de una tableta.

Este recubrimiento se emplea para:

- *Mejorar el aspecto del comprimido:* Algunos colores propios de los fármacos o de algún excipiente, no son gratos, o semejan material alterado, igualmente al mezclar granulados de diverso color en las formulaciones complejas, queda un comprimido micropunteado en colores. Tal aspecto se toma como expresión de una mala manufactura o de descomposición, por lo que se acude a un enmascaramiento por medio de una cobertura.
- *Proteger los componentes:* Pese a que una forma farmacéutica sólida como es en este caso el núcleo, donde las incompatibilidades promovidas por el medio ambiente se deben reducir al mínimo, este se deberá proteger en forma adicional contra la humedad, oxígeno, dióxido de carbono, luz, etc., de modo que el recubrimiento es una capa protectora genuina y no meramente decorativa.
- *Enmascarar un olor o sabor desagradables:* existen muchos fármacos de sabor amargo o desagradable. Como comprimidos, algunas de esas medicaciones son inaceptables o bien, requieren de un gran esfuerzo por parte del enfermo para ingerir una segunda dosis, en tales casos resulta favorable el uso del recubrimiento para aumentar el grado de aceptación del medicamento.
- *Lograr una biodisponibilidad programada:* cuando se requiere que un fármaco se libere y absorba en el intestino, el uso de recubrimiento gastrorresistentes permite obviar la acción del jugo gástrico sobre el fármaco, que puede ser indeseable, o bien, en otros casos, protegerá a la mucosa gástrica de un medicamento agresivo. Del mismo modo, con el empleo de cubiertas, pueden lograrse preparados duales, de liberación inmediata y de acción controlada.

-
- *Identificar al medicamento:* cuando un fármaco tiene varias presentaciones de distinta concentración, todas con el mismo nombre comercial, el empleo de colores distintivos ayuda a evitar errores posológicos que incluso pueden ser fatales.
 - *Facilitar la administración:* la superficie suave y deslizante de una gragea permite que pase con facilidad por las gargantas rebeldes, además al presentarse en un color atractivo predispone a la ingestión.

Comprimido-núcleo

La tableta o comprimido de que se parte pierde su categoría propia para transformarse en núcleo, como se le llama. Ello da una idea de que no sirve cualquier comprimido para la operación de cobertura. Las características geométricas como forma y tamaño; y las físicas como densidad, superficie y resistencia mecánica, son de importancia, y determinan el procedimiento por emplear.

Requisitos para cubrir un núcleo

El núcleo debe reunir las siguientes características para que pueda ser recubierto:

- a) Biconvexo.- Esta forma permite que los núcleos rueden con facilidad como cuerpos independientes. Debe tener el máximo diámetro que permita el peso, así el borde se reducirá al mínimo, esto facilitará su rápido recubrimiento.
- b) Dureza.- Para que pueda resistir el proceso de recubrimiento, se requiere usar tabletas con una dureza mínima de 3 Kg. Además debe tener un tiempo de desintegración óptimo, de acuerdo con los requerimientos farmacopéicos.
- c) Aspecto del comprimido.- libre de polvo y superficie sin trozos, astillas o láminas.

-
- d) **Seco.**- Toda pieza por recubrir sea comprimido, cápsula, píldora, gránulo, cristal, etc., deberá estar seca, ya que el mayor enemigo de la firmeza y duración de las cubiertas es la humedad interna.
- e) **Friabilidad.**- Deberá ser mínima, no mayor al 1%.

Clasificación del recubrimiento

El recubrimiento se clasifica generalmente como entérico y no entérico de acuerdo con la solubilidad del material en el jugo gastrointestinal.

Entérico

Es el que resiste la acción de fluidos estomacales y se desintegra y disuelve en el intestino.

Se recomienda el recubrimiento entérico para:

- Evitar la descomposición del fármaco
- Proteger al estómago de posibles irritaciones
- Prevenir la disolución del fármaco antes de llegar al intestino
- Evitar náuseas y vómitos causados por el fármaco
- Dar acción prolongada del fármaco
- Liberar el medicamento en el tracto intestinal para obtener absorción en duodeno y yeyuno.

No entérico

El recubrimiento no entérico se utiliza para tabletas que tienen un mal sabor y mal olor. También se emplea para proteger al principio activo del ambiente (luz, humedad y aire).

1.3.2 COMPONENTES (1)

Excipientes

En las formas dosificadas sólidas, el fármaco, está en íntimo contacto con uno o más excipientes, lo cual puede influir en la estabilidad del fármaco. El conocimiento sobre interacciones fármaco excipiente es indispensable para la selección apropiada de excipientes.

Por tanto, los excipientes que intervienen en la formulación de una tableta deben reunir ciertas características como son:

- Alta fluidez o flujo.
- Alta compresibilidad.
- Fisiológicamente inerte
- Compatibilidad con los ingredientes activos
- Estable al aire, humedad y temperatura
- No interferir con la eficacia biológica de los ingredientes activos
- Tamaño de partícula uniforme
- Fácil adquisición.

Los excipientes se dividen en 4 grandes grupos:

- Aglutinantes (adhesivos y fijadores)
- Lubricantes (deslizantes y antiadherentes)
- Diluentes
- Desintegrantes

Aglutinantes

Son sustancias que imparten adhesividad y facilitan la aglomeración de los polvos. Cuando se incorporan en solución, se les conoce como adhesivos; mientras que cuando se agregan en seco, se les conoce como fijadores.

Lubricantes

El término "lubricante" designa diferentes funciones asociadas, con la manufactura de tabletas. Como deslizantes reduce la fricción interparticular favoreciendo el flujo de los gránulos; como antiadherentes disminuye la adhesión entre las partículas y el equipo; y como lubricantes reduce la fuerza de eyección necesaria para expulsar la tableta de la matriz. Además los lubricantes proporcionan a los comprimidos una superficie tersa y agradable.

Diluentes

Se utilizan como cuerpo o relleno, en la mayoría de las veces, tanto para obtener una buena dispersión del fármaco como para evitar aglomeraciones dentro de la tableta, que provocarían una disminución de la disolución del fármaco.

Desintegrantes

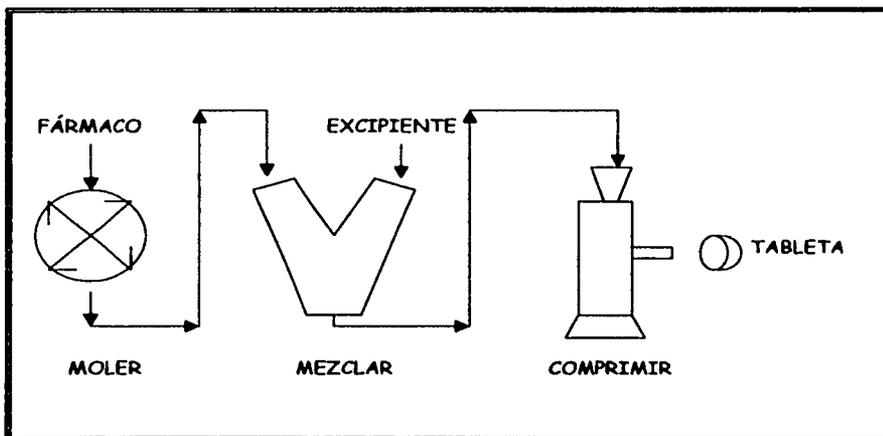
Son agentes que al absorber agua se hinchan por efecto de la hidratación, aumentan así la porosidad y favorecen la desintegración de la tableta.

1.3.3 MÉTODOS DE FABRICACIÓN (3)

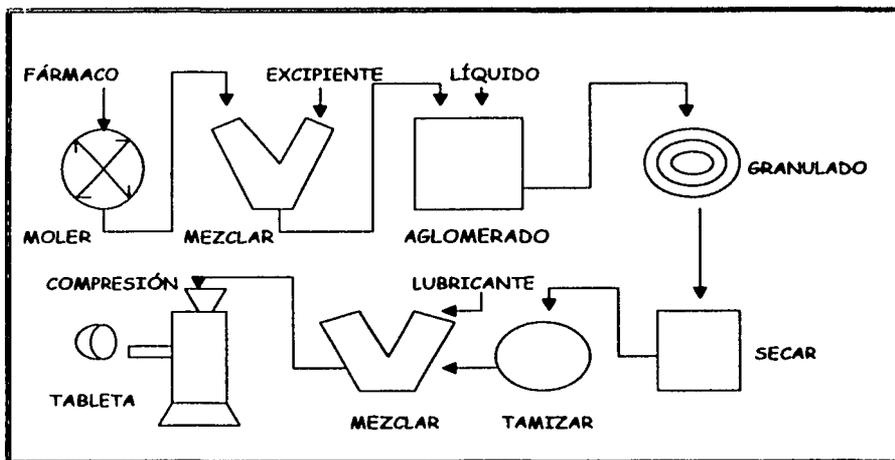
Para el núcleo

Existen tres métodos para fabricar comprimidos: *compresión directa*, *granulación vía húmeda* y *granulación vía seca*, dependiendo de las características de los principios activos y de los excipientes, será el método que deba utilizarse para la fabricación de los mismos.

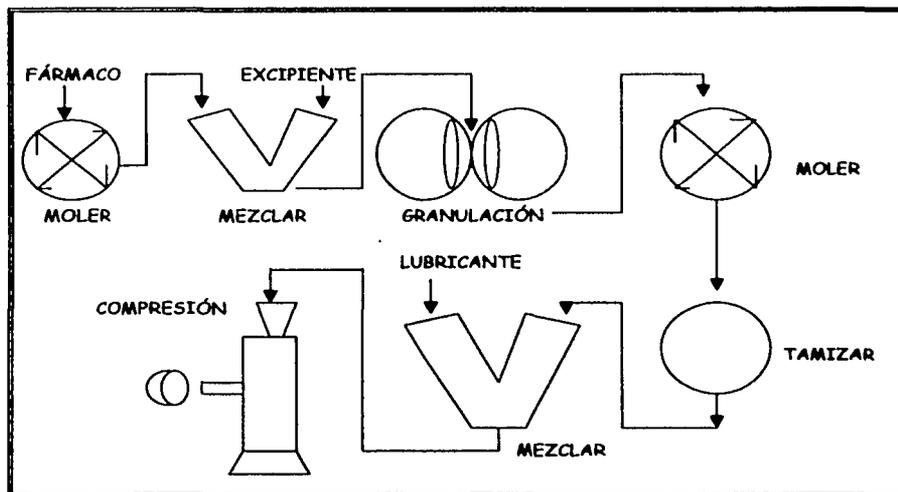
Secuencia de operaciones en la elaboración de comprimidos.



CUADRO 2. COMPRESIÓN DIRECTA



CUADRO 3. GRANULACIÓN VÍA HUMEDA



CUADRO 4. GRANULACIÓN VÍA SECA

Compresión directa.

La compresión directa consiste en compactar un polvo sin modificación de su naturaleza física. Originalmente, el método de compresión directa para la elaboración de comprimidos se reservaba para un pequeño grupo de sustancias químicas cristalinas que tenían todas las características físicas necesarias para la formación de un buen comprimido.

Actualmente desde que la industria farmacéutica procura incesantemente aumentar la eficiencia de las operaciones necesarias a los comprimidos y reducir los costos con la menor cantidad posible de espacio físico y de mano de obra para una operación dada. Las propuestas para hacer que este método sea aplicable en forma más universal incluyen la introducción de excipientes capaces de impartir a la formulación las características necesarias para la compresión.

Ventajas

- a) Económica.- Considerable ahorro en la mano de obra y en las materias primas que se emplean. No se requieren grandes instalaciones ni mucho equipo.
- b) Menor número de etapas.- Disminución en los pasos del proceso de fabricación.
- c) Estabilidad.- Disminución del riesgo de que los fármacos se descompongan, pues no se les somete a la humedad ni a altas temperaturas que puedan afectar su estabilidad.

Desventajas

- a) Altas concentraciones.- Algunos principios activos en altas concentraciones son poco compresibles y ofrecen poca fluidez; esto se debe a su elevada densidad aparente y a su forma, la cual puede ser cristalina o amorfa.

-
- b) **Bajas concentraciones.**- Cuando los principios activos se encuentran en bajas concentraciones puede variar la uniformidad de contenido del fármaco a causa de que puede producirse una mezcla no homogénea durante el proceso de fabricación.
 - c) **Contaminación cruzada.**- La cantidad producida de polvos finos aumenta la posibilidad de una contaminación cruzada.
 - d) **Deterioro del equipo.**- La acumulación de polvos aumenta el deterioro del equipo.

Compresión vía húmeda

En la mayoría de los casos, antes de efectuar la compresión de medicamentos era precisa su granulación, es decir, transformar las partículas de polvo en granulados. De esta manera se consigue el tamaño de partícula adecuada, conservando la capacidad de cohesión del polvo y mejorando el flujo. Gracias a este flujo se consigue, por otra parte, un llenado continuo y uniforme de las matrices de la máquina de comprimir. La uniformidad del granulado da como consecuencia uniformidad en las tabletas, de esta manera se consigue una medida constante en las tabletas y por ende una dosificación adecuada.

Los requisitos que debe cumplir un granulado son los siguientes:

- Ser lo más regular posible en forma y color.
- Presentar un grado de dispersión de tamaño de gránulo más estrecho posible y no contener más del 10% de polvo libre.
- Poseer buen flujo.
- Presentar suficiente resistencia mecánica.
- No estar demasiado seco (2-5% de humedad residual).

Para la fabricación de granulados, se utiliza soluciones acuosas que tengan propiedades aglutinantes, determinando la cantidad de líquido y aglutinante adecuado. Nunca deberá utilizarse el líquido de granulación en exceso pues la granulación puede resultar imposible o requerir un tiempo de secado excesivamente largo.

Después de la adición al polvo de la solución aglutinante, se fragmenta la masa de forma que se produzca el granulado. La formación de gránulos puede lograrse pasando la masa húmeda a través de tamices o de láminas perforadas, aplicando procedimientos mecánicos o manuales.

Una vez formado el granulado se extiende en capa delgada y se seca a una temperatura que no sobrepase los 45°C. La velocidad de secado depende de la porosidad del granulado, entre más poroso, el secado será mayor.

Una vez seco el granulado es pasado por un tamiz para tener un tamaño de partícula uniforme, entonces se adiciona el complemento de los excipientes, para quedar en condiciones de ser comprimido.

Ventajas

- a) Poca contaminación.- La cantidad producida de polvos finos es mínima mediante la granulación.
- b) Mejor compresibilidad.- Los problemas de compresibilidad son menores porque el tamaño de la partícula es homogénea.
- c) Disponibilidad de excipientes.- Los excipientes utilizados por éste método son de fácil adquisición y bajo costo.

Desventajas

- a) Mayor número de etapas.- El número de etapas del proceso de fabricación es mayor que en el de la vía seca, por tanto se utiliza mayor mano de obra, así como más instalaciones y equipo, lo que eleva el costo de este método.

b) Limitaciones.- No se puede procesar fármaco sensible al calor y a la humedad.

Para el recubrimiento.

Mientras los recubrimientos farmacéuticos fueron predominantemente de azúcar, ahora el recubrimiento de película ha venido a representar el proceso de elección en la industria farmacéutica hoy en día.

El recubrimiento de película es un proceso relativamente complejo⁽²⁰⁾. En términos simplificados, podemos considerarlo como un proceso en el cual una capa delgada (20-150 μ) con base de polímeros es aplicada a la superficie de un sustrato apropiado (tableta, granulado, cápsulas, cristales de principio activo) Al hacer esto, debemos tener cuidado de que el proceso permita:

- Que la velocidad de la adición del líquido que recubre y el proceso de secado estén balanceados y controlados.
- Que el recubrimiento sea distribuido uniformemente en toda la superficie del producto que está siendo recubierto.
- La calidad (tanto visual como funcional) del producto final recubierto debe ser maximizada.

Otro tipo de recubrimiento es el de por compresión que diferente a los anteriores trabaja siempre en seco y usa sólo tecnología de los comprimidos, incluyendo las prensas para que quede al final un comprimido como núcleo dentro de otro mayor.

A continuación se describe el método clásico y el método por película más detalladamente.

En el método de *cobertura por el método clásico*, el núcleo debe contar con ciertas características como son: que sea biconvexo, con el máximo diámetro que permita el peso (para que el borde esté reducido al mínimo); que sea más duro que lo común, aunque no de mayor tiempo de desintegración; que esté libre de polvo y sin trozos, astillas o láminas y que se encuentre seco, ya que el mayor enemigo de la firmeza y duración de las cubiertas es la humedad interna.

La primera capa que se da es de barnizado, destinada a impermeabilizar el núcleo y ofrece una base firme y continua (no porosa) a las cubiertas posteriores; el paso siguiente es el engrose que tiene como fin principal cubrir todo el comprimido y en especial los bordes. Una vez seca la primera capa o mano de engrose, se suprime al aire caliente y se reitera la adición de jarabe de engrose en la misma forma, hasta redondear bien la cubierta y llegar a aproximadamente al peso estipulado, en general se dan de cuatro a diez capas. Después el comprimido puede ser alisado o afinado, lo cual se hace en dos etapas, en la primera se aplica jarabe simple y en la segunda se aplican las manos del mismo jarabe ligeramente diluido, en rápida sucesión.

En general una operación bien conducida dura entre tres y cuatro días. Por medio de la automatización es posible reducir dicho lapso de manera sensible, pero aún así, las exigencias del mercado actual, han dado origen a buscar otro método que no consuma mucho tiempo al recubrir los comprimidos.

En cuanto a la *cobertura por película* se puede destacar lo siguiente: las coberturas peliculares tienen una gran versatilidad, pueden hacerse transparentes u opacas, gastrorresistentes o no, incoloras, coloreadas, etc., entre sus ventajas podemos mencionar: el menor número de etapas, la drástica disminución del tiempo de

recubrimiento, menores costos, escaso aumento en el peso del comprimido, posibilidad de apreciar las marcas del núcleo, etc.

Las características del núcleo, además de los caracteres generales de forma, ausencia de polvo, etc., ya señalados para el método clásico, deben poseer una superficie uniforme y lisa, ya que dado el espesor pequeño de la cubierta, todos los defectos del núcleo se transmiten al exterior, pudiendo quedar una película dispareja.

Los agentes filmógenos deben ser atóxicos, inertes física y químicamente, no pegajosos, fáciles de aplicar, solubles en los disolventes comunes, con sabor y olor aceptables; si no se desea que sean gastrorresistentes, que sean solubles en las condiciones normales presentes en el tracto gastrointestinal; estables a la luz, aire, calor y compatibles con los fármacos a ser cubiertos y no hacerse quebradizos por envejecimiento.

Los disolventes seleccionados deberán ser capaces de disolver el filmógeno, serán de tensión de vapor adecuada para poder eliminarlos fácilmente por insuflación de aire sin necesidad de temperaturas muy altas. En este método el recubrimiento se realiza en una capa única, en varias manos, pero de composición y aplicación uniforme. En general no se requiere lustre.

1.4 Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan con el propósito de verificar que el principio activo no va a sufrir algún cambio físico o químico y en caso contrario investigar que cantidad de principio activo se está descomponiendo y cuales son sus productos de degradación sometiendo la forma farmacéutica a condiciones normales y aceleradas de estabilidad.

Se realiza la estabilidad física y química del fármaco para determinar la forma farmacéutica apropiada para este, el empaque y condiciones adecuadas de fabricación, así como el almacenaje del mismo.

La *humedad* es uno de los factores más importantes que afecta la estabilidad de las formas farmacéuticas sólidas. La humedad puede venir del agua residual del producto elaborado y la humedad atmosférica.

La influencia de la humedad sobre la velocidad de reacción depende directamente de la temperatura, la cual acelera en la mayoría de los casos, las reacciones. La absorción directa de moléculas de agua en la superficie del fármaco fácilmente induce a una descomposición hidrolítica. Por absorción en la interface excipiente-fármaco, puede ionizar uno o ambos de los potenciales de los reactantes.

Mediante la *temperatura* pueden acelerarse la mayoría de los procesos que producen degradación del fármaco y preparados farmacéuticos, siendo ésta la base de los métodos de envejecimiento artificial. Lo cual permite la predicción de la estabilidad del producto.

1.4.1 REQUISITOS MÍNIMOS PARA LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD.

Todos los análisis que se lleven a cabo durante el estudio de estabilidad de cualquier forma farmacéutica, deben hacerse con métodos analíticos validados.

Para poder obtener una fecha de caducidad tentativa de 24 meses a temperatura ambiente, se requieren datos analíticos de 3 lotes piloto, en el material de empaque, (envase primario), con que el producto saldrá al mercado a 35-37° C a temperatura ambiente y a 40° C (75% de humedad relativa). Durante este periodo el principio

activo no deberá perder más de un 10% de la potencia mostrada en el análisis inicial. Y el aspecto no deberá haber sufrido un cambio apreciable.

Para las tabletas el estudio de estabilidad deberá incluir pruebas para las siguientes características: contenido del principio activo, apariencia, friabilidad, dureza, color, olor, humedad, desintegración y/o disolución.

CAPÍTULO 2

MÉTODO EXPERIMENTAL

2. MÉTODO EXPERIMENTAL

2.1 *Material*

2.1.1 MATERIAL DE LABORATORIO

- Vasos de precipitados de 250, 100, 50 y 1000 mL
- Probeta de 50 mL
- Piseta
- Espátula
- Cámara para CCF
- Anillo metálico
- Soporte universal
- Pinzas de tres dedos con nuez
- Matraces volumétricos de 25, 50 y 100 mL
- Pipetas volumétricas de 1 y 5 mL
- Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 mL
- Embudo para pruebas reológicas
- Embudo de tallo corto
- Mallas de acero inoxidable de Número 8,16,20,30,40,60,80,100,150 y 200
- Papel filtro
- Papel glacil
- Cromatoplasmas de 25 TLC aluminium sheets 20x20 cm silica gel 60 F₂₅₄

2.1.2 EQUIPOS E INSTRUMENTOS

- Agitador portátil de propela,
Lightnin
- Balanza semianalítica digital
Sartorius de 0.01-310.0 g
- Bomba peristáltica
Watson Marlow
- Cámara climática (estufa de estabilidad de 40°C/75% H.R.)
Hot Pack
- Desintegrador
- Durómetro manual
Stokes-Merrill
- Estufa de estabilidad a 65°C
J. Mortiz SIC DGE 774
- Friabilizador
ELECSA Mod.DSE30
- Horno de secado
- Motor universal digital
Erweka, Mod. AR-402 Con el bombo de recubrimiento como accesorio
- Parrilla de agitación
- Pistola de secado
Timco, Mod. Pro-super 1500
- Tableteadora rotativa
Marquet, Mod. R12
- Tamizador vibratorio
Ro-Tap, Mod. VGA1

2.2 Métodos

2.2.1 PREFORMULACIÓN (1,3)

Al momento de diseñar una formulación, es indispensable el conocimiento de la compatibilidad que tiene el principio activo, ahora bien su caracterización en el laboratorio se llevó a cabo de la siguiente manera:

Estudio reológico

- Densidad

Se debe determinar la densidad del fármaco así como de los excipientes ya que permite conocer el volumen que ocupan los polvos por gramo y en el momento de formular se elegirán excipientes con la misma densidad para evitar problemas de segregación tanto en el mezclado de polvos como en la tolva de la tableteadora.

- Densidad aparente

Se define como la masa de polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo.

Se pesó la probeta de 50 mL vacía en una balanza, registrando el peso de esta (P_1), posteriormente se adicionó la materia prima hasta el nivel de 20 mL y se registró el volumen exacto (V), posteriormente se pesó la probeta con la muestra anotando el peso (P_2), para realizar el cálculo de la densidad aparente se utilizó la siguiente fórmula:

$$DA = \frac{P_2 - P_1}{V}$$

- **Densidad compactada**

Se define como la masa de polvo dividida por el volumen verdadero del mismo.

Con la probeta utilizada para calcular la densidad aparente se calcula la densidad compactada, dejando caer a una distancia de 3 cm en una base amortiguadora 25, 50, 75, 100 y 125 veces, determinando en cada ocasión el volumen que ocupa el contenido, hasta que el volumen permanezca constante (V_1), calculándose con la siguiente fórmula:

$$DC = \frac{P_2 - P_1}{V_1}$$

- **Índice de Carr (% de compresibilidad)**

Utilizando los datos obtenidos de densidad aparente y compactada se realizó el cálculo del Índice de Carr con la siguiente fórmula, comparando los resultados con los mostrados en la tabla II.

$$\%C = \frac{DC - DA}{DC} \times 100$$

Donde:

$\%C$ = Por ciento de compresibilidad

Da = Densidad aparente

Dc = Densidad compactada

Criterios de aceptación:

% de compresibilidad	Flujo y compresibilidad
5 - 15	Excelente
12 - 16	Bueno
18 - 21	Regular
23 - 35	Pobre
33 - 38	Muy pobre
> 40	Pésimo

TABLA II. COMPRESIBILIDAD Y FLUJO DE POLVOS Y GRANULADOS DE USO FARMACÉUTICO

- Velocidad de flujo

Se colocó el embudo para pruebas reológicas en el soporte universal con las pinzas para bureta aproximadamente a 7 cm de altura de la base, colocando como base una caja petri invertida en el centro de la salida del embudo. Se pesaron aproximadamente 20g de la materia prima (P) adicionándola al embudo que previamente fue cubierto de la parte posterior con una trozo de fibra, con el cronómetro se determinó el tiempo en que la materia prima fluyó (t) después de quitar el trozo de fibra. Para determinarlo se calculó con la siguiente fórmula:

$$VF = \frac{P}{t}$$

El flujo de un polvo está determinado por el tamaño de la partícula así como de su forma y el porcentaje de humedad del polvo.

- **Angulo de reposo**

Se mide para observar la facilidad de flujo así como la cohesividad del polvo. La manera de determinar este ángulo es vaciando polvo a través de un embudo, el cual al caer formará un cono de polvo. Para obtener el ángulo de reposo se utilizó la siguiente ecuación:

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

Donde:

θ = Ángulo de reposo.

h = Altura del cono formado expresado en cm.

r = Radio de la base del cono en cm.

Criterios de aceptación:

INTERPRETACIÓN DEL ÁNGULO DE REPOSO	
Ángulo de reposo	Flujo
< 25	Excelente
25 - 30	Bueno
30 - 40	Regular
> 40	Muy pobre

TABLA III. ÁNGULO DE REPOSO Y FLUJO DE POLVOS Y GRANULADOS DE USO FARMACÉUTICO

Al menor tamaño de partícula o partículas irregulares aumenta el ángulo de reposo.

- Tamaño de partícula

Es de gran importancia determinar la distribución del tamaño de partícula ya que ésta afecta el flujo de los polvos, así como la homogeneidad de las mezclas y sobre todo la biodisponibilidad del fármaco. Los métodos para determinar el tamaño de partícula son: el método de medida directa, en el cual se utiliza un microscopio que contenga un ocular graduado con una escala micrométrica y el método de tamizado, el cual comprende la selección y acomodo de una serie de mallas de alambre:

NÚMERO DE MALLA	ABERTURA (μm)
20	840
40	420
60	250
80	177
100	149
120	125
200	74

TABLA IV. RELACIÓN ENTRE NÚMERO DE MALLA Y LA MEDIDA DE LA ABERTURA

Se pesó de manera individual cada uno de los tamices y la base, posteriormente se registró el peso de cada uno (P_1), se pesó aproximadamente 20 gramos de la materia prima (M); se ensambló el equipo Ro-Tap en el siguiente orden: Base, malla 200, 150, 100, 80, 60, 40 y 20 colocando la muestra sobre la malla 20 poniendo su tapa, accionar el equipo durante 15 min. Posteriormente se peso cada uno de los tamices y la base de manera individual (P_f) para determinar el porcentaje de muestra retenida por diferencia de pesos, utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Retenido} = \frac{P_f - P_1}{M} \times 100$$

Del tamaño de partícula depende el grado de disolución, velocidad de absorción; mezclado (sino hay un mezclado homogéneo se afecta la uniformidad de contenido) y la dureza (partículas pequeñas alcanzan durezas altas) en el caso de las tabletas.

CLASIFICACIÓN DEL PÓLVO	NÚMERO DE MALLA
GRUESO	20 a 40
SEMIGRUESO	50 a 70
FINO	80 a 100
MUY FINO	120 a 200

TABLA V. RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE POLVO DE USO FARMACÉUTICO Y EL NÚMERO DE MALLA RETENIDO

Estabilidad de los principios activos

Colocar en frascos viales, previamente etiquetados, 500 mg de cada uno de los principios activos y adicionar 0,5 mL de:

- Ácido clorhídrico 2N
- Hidróxido de sodio 2N
- Agua desmineralizada

Se utilizó por cada principio activo una muestra para que ésta sea el testigo de cada uno. Las muestras se introducen en estufa de estabilidad a 65°C y la misma cantidad de frascos se dejan a temperatura ambiente (T.A.). Se analizan por cromatografía en capa fina (C.C.F.)

Transcurrida la primer semana las muestras se evaluaron al igual que en la segunda semana bajo las siguientes condiciones:

Sistema de elución	→	Agua, etanol y ácido clorhídrico 2N
Sistema de revelado	→	Yodo
Cromatoplaca	→	Silica gel 60 F 254

La CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA C.C.F., es una técnica de cromatografía de absorción que consiste en un absorbente sólido (fase estacionaria) gel de silica, distribuido uniformemente sobre una superficie plana, generalmente vidrio. Este absorbente presenta cierta capilaridad dada por las partículas finamente divididas y que permite que la fase móvil pase entre las partículas del adsorbente. La separación ocurre cuando uno de los componentes de la mezcla es retenido en mayor grado por la fase estacionaria que los otros componentes. La fase estacionaria puede modificarse de acuerdo a las necesidades de separación aunque el factor más importante para que se lleve en forma adecuada es la fase móvil elegida. El movimiento de cada sustancia en un determinado sistema es característico y puede ser un dato valioso en la identificación de ella. Esta característica se conoce con el nombre de R_f (relación al frente) y se representa la distancia recorrida por la fase móvil por lo que sus valores siempre oscilan entre 0 y 1. (10)

$$R_f = \frac{D_o}{D_{fm}}$$

Donde:

D_o = Distancia recorrida por un compuesto desde el origen

D_{fm} = Distancia recorrida por el frente de la fase móvil

Se aplicó la misma cantidad de alícuota de muestras de estabilidad y de solución de referencia en la cromatoplaaca a una distancia de 1.0 cm de la base. Se introdujeron dentro de la cámara cromatográfica para eluir, revelándose en una cámara de Yodo.

La mancha de la referencia debe coincidir en color, tamaño y R.f. con las de las muestras, de no ser así, probablemente existe algún producto de degradación, el cual debe ser detectado. Algo que también es importante y que se debe observar es el cambio físico que presente a simple vista los principios activos.

Compatibilidad con excipientes

Para poder hacer una tableta se requiere de diversos componentes que van a ayudar a la formulación. Por esto es necesario hacer un estudio de compatibilidad del fármaco con diferentes excipientes para que finalmente de acuerdo a los resultados obtenidos se pueda seleccionar a los excipientes que no sufrirán cambios físicos y químicos (degradación) en combinación con el principio activo.

Considerando que la evaluación de las pruebas fármaco-excipiente se hicieron cualitativamente, el método utilizado fue por cromatografía en capa fina.

Las muestras se colocaron en frascos tapados, en una proporción 1:1 y se determinó si el activo sufría degradación con los excipientes empleados a condiciones de 65°C y Temperatura Ambiente (T.A.) con exposición a la luz. Las combinaciones se muestran en la siguiente tabla:

PRINCIPIOS ACTIVOS				EXCIPIENTES
D	M	C		EUDRAGIT
I	O	L	C	DIÓXIDO DE TITANIO
C	N	O	I	POLISORBATO 80 (TWEEN 80)
L	O	R	A	POLIETILENGLICOL
O	N	H	N	ÓXIDO FÉRRICO AMARILLO
F	I	I	O	ESTEARATO DE MAGNESIO
E	T	D	C	SILICE COLOIDAL (AEROSIL)
N	CROSCARMELOSA SODICA (AC-DI-SOL)			
A	CELULOSA MICROCRISTALINA(AVICEL)			
C	POLIVINILPIRROLIDONA(PLASDONEK29/32)			
O	HIDROXIPROPILMETILCELULOSA (HPMC)			
S	LACTOSA SUPER TAB			
Ó	LACA ALUMÍNICA AMARILLA			
D	LACA ALUMÍNICA ROJA			
I	ETANOL 96°			
C				
O				

TABLA VI. ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS CON ALGUNOS EXCIPIENTES PROBABLES PARA LA FORMULACIÓN.

NOTA: Se hizo la combinación de cada uno de los principios activos con cada uno de los excipientes y la combinación de los 4 principios activos con los excipientes.

Transcurrida la primera semana, las muestras se evaluaron al igual que en la segunda semana bajo las siguientes condiciones:

Sistema de elución	→	Agua, etanol y ácido clorhídrico 2N
Sistema de revelado	→	Yodo
Cromatoplaca	→	Silica gel 60 F ²⁵⁴

2.1.3 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN

Selección de excipientes y métodos de fabricación

Recordando que los excipientes que forman parte de una tableta deben ser inertes con el fin de evitar efectos indeseables en la estabilidad y biodisponibilidad de la tableta. Los formuladores deben tener precaución en la selección de cada excipiente.

Los resultados obtenidos en los estudios de preformulación van a permitir seleccionar los excipientes más apropiados para tener una forma farmacéutica estable y biodisponible.

Los estudios de formulación son las pruebas que se realizan variando los porcentajes de las concentraciones de excipientes para ver su efecto que tienen en la formulación hasta llegar a las concentraciones apropiadas para que la forma farmacéutica cumpla con todos los requerimientos necesarios; y así mismo poder establecer las cantidades de excipientes usados en la formulación.

La selección del método de fabricación es otra cosa que se considera muy importante ya que debe relacionarse directamente con los atributos del principio activo, ya que sin no es factible comprimir directamente, por ejemplo, debe considerarse llevar a cabo otro método, en la medida de que sus características se lo permitan; por ejemplo, al realizar una granulación vía húmeda, el principio activo no debe sufrir degradación en condiciones de humedad ni a altas temperaturas, como las que son manejadas en los hornos, al secar el granulado. Al igual que con los

excipientes, deben tomarse en cuenta algunos otros criterios, como los recursos operativos disponibles.

Criterios de evaluación

Una vez que se propone una formulación ésta debe ser evaluada para verificar si cumple con las características que esta requiere. Se evalúa si existe algún problema con el núcleo, como es porosidad y si no se pega a los punzones, ya que esto podría presentar problemas de corrosión.

Los análisis que se efectuaron a los núcleos obtenidos después de que las pruebas reológicas son favorables fueron:

- *Apariencia* donde se examina la uniformidad del color (que en este caso no es fundamental ya que esta va cubierta), ausencia de grietas, polvo suelto o partículas extrañas.
- *Dureza* para ésta determinación se utiliza el durómetro, en donde se prueba la dureza de 10 comprimidos, los cuales deben encontrarse dentro de 6-10 Kgf.
- *Friabilidad* en la friabilidad se utilizan 10 comprimidos previamente pesados (P_i) los cuales son introducidos dentro del friabilizador (por un tiempo de 4 min. -aproximadamente 100 revoluciones-) transcurrido este tiempo se vuelven a pesar (P_f) y la friabilidad no debe ser mayor al 1% y se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Friabilidad} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

-
- *Desintegración* para esta prueba se utiliza 6 núcleos que son introducidos en un desintegrador utilizando como medio agua desmineralizada a 37°C, se dice que hubo desintegración completa cuando sobre la malla se encuentre una masa blanda que no tiene un núcleo firme palpable. El tiempo máximo establecido es de 15 minutos.
 - *Variación de peso* Se pesan 20 comprimidos individualmente y estos deben estar dentro del peso establecido $\pm 0.5\%$

Los comprimidos recubiertos están exentos de algunos ensayos, como son la variación de peso, la friabilidad y la uniformidad de dosis, aunque los núcleos que de dan origen a la gragea deben cumplir con las especificaciones marcadas por farmacopea.

Otro parámetro que se evalúa es la estabilidad de la formulación propuesta. Si las pruebas anteriores resultan satisfactorias, se preparan lotes piloto de la formulación elegida. Estos lotes se someten a una prueba de estabilidad acelerada, que para formas farmacéuticas sólidas se realizan a Temperatura Ambiente (T.A.), estufas de estabilidad de 30°C y 40°C con 75% de humedad relativa, durante tres meses, analizando los lotes cada cuatro semanas. Los parámetros que se evalúan en este periodo son: apariencia, variación de peso, desintegración, valoración de la sustancia activa y monitoreo de posibles degradaciones por C.C.F.

Características de diseño

En la siguiente tabla se muestran las características de diseño que deben presentar tanto los núcleos como las grageas.

Especificaciones para núcleos de Diclofenaco sódico con complejo B

CARACTERÍSTICAS	ESPECIFICACIONES
DESCRIPCIÓN	Tableta blancas con puntos rojos dispersos, libres de fracturas y partículas extrañas.
VARIACIÓN DE PESO	500.00 mg \pm 5.0 %
FRIABILIDAD	Máximo 1.0 %
DUREZA	No menor a 9 Kg F
DÉSINTEGRACIÓN	Máximo 15 minutos
VALORACIÓN	Cromatografía de Líquidos * Diclofenaco Sódico 90.0 - 110.0 % * Mononitrato de tiamina 90.0 - 110.0 % * Clorhidrato de Piridoxina 90.0 - 110.0 % * Cianocobalamina 90.0 - 110.0 %

TABLA VII.. ESPECIFICACIONES PARA NÚCLEOS DE DICLOFENACO SÓDICO CON COMPLEJO B

Especificaciones para producto terminado de Diclofenaco sódico con complejo B grageas

CARACTERÍSTICAS	ESPECIFICACIONES
DESCRIPCIÓN	Tabletas recubiertas de color homogéneo, libres de fracturas y partículas extrañas.
VARIACIÓN DE PESO	510.00 mg \pm 5.0 %
VALORACIÓN	Cromatografía de Líquidos * Diclofenaco Sódico 90.0 - 110.0 % * Mononitrato de tiamina 90.0 - 110.0 % * Clorhidrato de Piridoxina 90.0 - 110.0 % * Cianocobalamina 90.0 - 110.0 %

TABLA VIII.. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO DE DICLOFENACO SÓDICO CON COMPLEJO B GRAGEA

CAPÍTULO 3

RESULTADOS Y ANÁLISIS

3. RESULTADOS Y ANÁLISIS

3.1 Preformulación

3.1.1 REOLOGÍA DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Algunas de las pruebas que se le realizaron a los principios activos se muestran a continuación en la siguiente tabla:

PRINCIPIOS ACTIVOS	DENSIDAD APARENTE (g/mL)	DENSIDAD COMPACTADA (g/mL)	VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)	ÁNGULO DE REPOSO (°)	ÍNDICE DE CARR (%)
DICLOFENACO SÓDICO	0.4776	0.7715	No fluye	-----	-----
MONONITRATO DE TIAMINA	0.6125	0.7859	No fluye	-----	-----
CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA	0.7742	0.813	8.62	22	5
CIANOCOBALAMINA	0.6570	0.8212	No fluye	-----	-----

TABLA IX REOLOGÍA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

NOTA: Cuando el polvo no fluye, ya no es necesario realizar la prueba de ángulo de reposo e índice de Carr.

De los resultados anteriores se puede clasificar al polvo de flujo muy pobre y altamente cohesivo. La velocidad de flujo y el ángulo de reposo (nulo) en 3 de los

principios activos describen (según el criterio de clasificación en métodos) un polvo muy cohesivo y por lo tanto con un flujo muy pobre.

Por este motivo debe realizarse un método de fabricación alternativo a la compresión directa, como el de granulación vía húmeda, ya que mejoraría estas propiedades. Ahora bien puede probarse la compresión directa utilizando algún o algunos deslizantes adecuados.

Tamaño de partícula. Su principio es la separación física de las partículas en su forma y dimensiones que caracterizan a ella, por medio de métodos mecánicos.

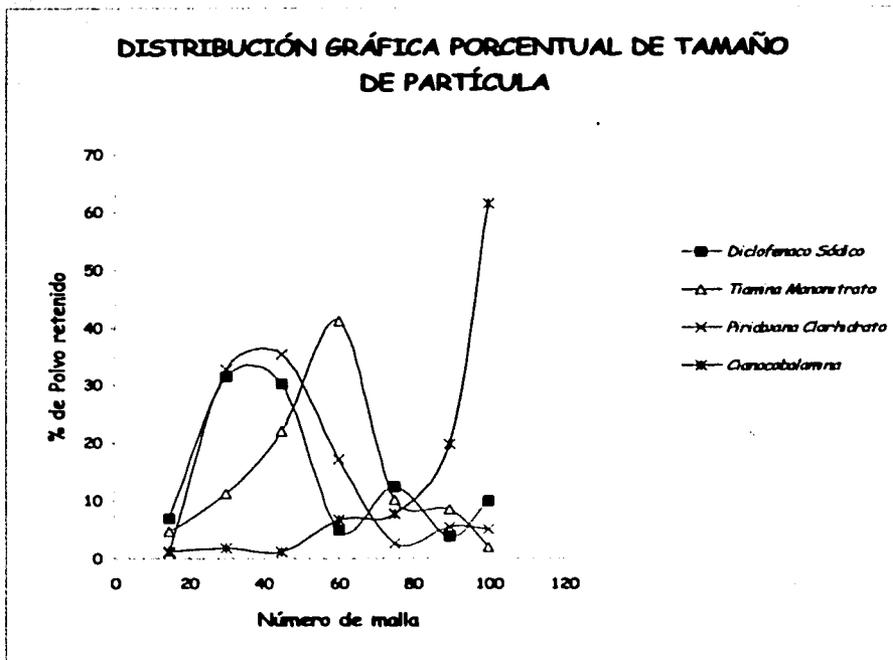
En donde el tamaño de partícula influye, entre otros factores:

- El peso promedio de las tabletas.
- El tiempo de desintegración.
- La friabilidad del gránulo.
- El flujo de gránulo

Los resultados fueron obtenidos por triplicado para cada uno de los principios activos, estos se promediaron en forma estadísticamente individual. Ver a continuación.

	Diclofenaco Sódico	Mononitrato de Tiamina	Clorhidrato de Piridoxina	Cianocobalamina
No. Malla	% de polvo retenido	% de polvo retenido	% de polvo retenido	% de polvo retenido
20	7.00	4.69	1.11	1.19
30	31.45	11.21	32.73	1.85
40	30.26	22.12	35.50	1.27
60	4.89	41.18	17.25	6.69
80	12.42	10.28	2.67	7.83
100	3.95	8.53	5.58	19.77
Base	10.03	1.99	5.16	61.40
Total	100.00	100.00	100.00	100.00

TABLA X. DETERMINACIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.



Con los resultados observados en la gráfica podemos concluir que el tamaño de partícula de los principios activos es muy diferente por lo que resulta un inconveniente más para utilizar el método de compresión directa.

3.1.2 ESTABILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

En la siguiente tabla se muestran las características físicas que se observaron durante el estudio de estabilidad de los principios activos.

P. A.	CONDICIONES				
	HCl 2N	NaOH 2N	H ₂ O	Luz	T 60°C
Diclofenaco sódico	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Mononitrato de tiamina	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Clorhidrato de Piridoxina	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Cianocobalamina	Se forma una solución roja	Se forma una solución roja	Se forma una solución roja	Sin cambio	Sin cambio

TABLA XI. CAMBIOS FÍSICO QUE PRESENTARON LOS P.A. EN LOS ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN DESPUÉS DE UNA SEMANA DE EXPOSICIÓN.

A continuación se muestran los resultados obtenidos del análisis por cromatografía en capa fina de cada uno de los principios activos:

CONDICIONES	Rf
DICLOFENACO SÓDICO *	0.8
ÁCIDO CLORHÍDRICO 2N	0.8
HIDRÓXIDO DE SODIO 2N	0.8
AGUA DESMINERALIZADA	0.8
LUZ SOLAR	0.8
TEMPERATURA 65°C	0.8

* DICLOFENACO SÓDICO SUSTANCIA DE REFERENCIA
TABLA XII. ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO DE DICLOFENACO SÓDICO DURANTE LA PREFORMULACIÓN A LAS 24, 48 Y 72 HRS. DE SU EXPOSICIÓN

CONDICIONES	Rf
MONONITRATO DE TIAMINA *	0.2
ÁCIDO CLORHÍDRICO 2N	0.2
HIDRÓXIDO DE SODIO 2N	0.2
AGUA DESMINERALIZADA	0.2
LUZ SOLAR	0.2
TEMPERATURA 65°C	0.2

* MONONITRATO DE TIAMINA SUSTANCIA DE REFERENCIA
 TABLA XIII. ANÁLISIS CROMATOGRAFICO DE LA VITAMINA B1 DURANTE LA PREFORMULACIÓN
 A LAS 24, 48 Y 72 HRS. DE SU EXPOSICIÓN.

CONDICIONES	Rf
CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA *	0.7
ÁCIDO CLORHÍDRICO 2N	0.7
HIDRÓXIDO DE SODIO 2N	0.7
AGUA DESMINERALIZADA	0.7
LUZ SOLAR	0.7
TEMPERATURA 65°C	0.7

* CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA SUSTANCIA DE REFERENCIA
 TABLA XIV. ANÁLISIS CROMATOGRAFICO DE LA VITAMINA B6 DURANTE LA PREFORMULACIÓN
 A LAS 24, 48 Y 72 HRS. DE SU EXPOSICIÓN.

CONDICIONES	Rf
CIANOCOBALAMINA *	0.6
ÁCIDO CLORHÍDRICO 2N	0.6
HIDRÓXIDO DE SODIO 2N	0.6
AGUA DESMINERALIZADA	0.6
LUZ SOLAR	0.6
TEMPERATURA 65°C	0.6

* CIANOCOBALAMINA SUSTANCIA DE REFERENCIA
 TABLA XV. ANÁLISIS CROMATOGRAFICO DE LA VITAMINA B12 DURANTE LA PREFORMULACIÓN
 A LAS 24, 48 Y 72 HRS. DE SU EXPOSICIÓN.

Basada en los resultados anteriores podemos decir que los principios activos Diclofenaco sódico (D.S.), Mononitrato de tiamina (B₁), Clorhidrato de piridoxina (B₆) y cianocobalamina (B₁₂) son estables física y químicamente en las condiciones evaluadas, por lo que el método de fabricación del núcleo se puede realizar por compresión directa o por granulación vía húmeda ya que se observó que *no sufre ningún cambio al humedecerlo ni a temperaturas altas (máxima 65° C).*

3.1.3 COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES

A continuación se resumen algunas de las observaciones que se hicieron de los principios activos con los excipientes.

EXCIPIENTES	O B S E R V A C I O N E S			
	D. S	B ₁	B ₆	B ₁₂
Eudragit	Formación de grumos	Coloración ligeramente amarilla	Sin cambios	Sin cambios
Dióxido de Titanio	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Polisorbato 80 (Tween 80)	Ligera coloración amarilla	Ligera coloración amarilla	Ligera coloración amarilla	Ligera coloración roja
Polietilenglicol 4000	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Óxido Férrico amarillo	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Estearato de Magnesio	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Silice Coloidal (Aerosil)	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Lactosa Super Tab	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios

TABLA XVI.A CAMBIO FÍSICO QUE PRESENTARON LOS P.A. CON ALGUNOS EXCIPIENTES

A 65°C DESPUÉS DE DOS SEMANAS DE EXPOSICIÓN.

EXCIPIENTES	O B S E R V A C I O N E S			
	D. S	B ₁	B ₆	B ₁₂
Croscarmelosa Sódica (AC-DI-SOL)	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Celulosa microcristalina (Avicel)	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Polividona (Povidona K29/32)	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Laca aluminica amarilla No. 10	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Laca aluminica roja No. 40	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Etanol 96°	Se formó una solución transparente	Se formó una solución transparente con partes no disueltas de la vitamina	Se formó una solución transparente con pequeños cristales no disueltos de la vitamina en el fondo.	Se formó una solución roja

TABLA XVI.B CAMBIO FISICO QUE PRESENTARON LOS P.A. CON ALGUNOS EXCIPIENTES
A 65°C DESPUES DE DOS SEMANAS DE EXPOSICIÓN.

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos del estudio por cromatografía en capa fina, del estudio de los principios activos con los diferentes excipientes.

EXCIPIENTES	Rf DE CADA P.A.			
	D. S	B ₁	B ₆	B ₁₂
Eudragit	Formación de productos de degradación	0.2	Formación de productos de degradación.	Formación de productos de degradación.
Dióxido de Titanio	0.8	0.2	0.7	0.6
Polisorbato 80 (Tween 80)	0.8	0.2	0.7	0.6
Polietilenglicol 4000	0.8	0.2	0.7	0.6
Óxido férrico amarillo	0.8	0.2	0.7	0.6
Estearato de magnesio	0.8	0.2	0.7	0.6
Silice coloidal (Aerosil)	0.8	0.2	0.7	0.6
Croscarmelosa sódica (AC-DI-SOL)	0.8	0.2	0.7	0.6
Celulosa microcristalina (Avicel)	0.8	0.2	0.7	0.6
Polividona (Povidona K29/32)	0.8	0.2	0.7	0.6
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	0.8	0.2	0.7	0.6
Lactosa Super Tab	0.8	0.2	0.7	0.6
Laca aluminica amarilla No. 10	0.8	0.2	0.7	0.6
Laca aluminica roja No. 40	0.8	0.2	0.7	0.6
Etanol 96°	0.8	0.2	0.7	0.2

TABLA XVII. RESULTADOS DEL ANALISIS POR C.C.F. DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS CON LOS EXCIPIENTES A 65°C DESPUÉS DE DOS SEMANAS DE EXPOSICIÓN.

Durante la realización del análisis por C.C.F. se tuvieron algunas complicaciones con el Tween 80 ya que este es muy viscoso y no se tomaba la muestra suficiente por lo que en la cromatoplaque no se observaba la mancha de los P.A. lo cual condujo a que se tomara una cantidad mayor de muestra, obteniendo resultados satisfactorios.

En lo que se refiere al Eudrogit en combinación con los P.A. se observaron muchas manchas por lo que se decidió descartarlo como componente en la formulación.

En general podemos decir que los P.A. son compatibles químicamente con casi todos los excipientes en todas las condiciones estudiadas puesto que no hay cambio alguno al evaluarlo.

3.2 Formulación

Después de tener los resultados de los excipientes que no sufrieron cambio físico y químico en condiciones drásticas, se hizo una combinación mezclando diferentes excipientes con los principios activos para investigar si la combinación de los posibles excipientes que van a formar parte de la formulación no interaccionan con los principios activos.

Afortunadamente no hubo cambios significativos y por esta razón se procedió a realizar varias formulaciones manteniendo constante la cantidad de los principios activos (Diclofenaco sódico 50.00 mg, Mononitrato de tiamina 50.00 mg, Clorhidrato de piridoxina 50.00 mg y Cianocobalamina 1.00 mg) y variando las proporciones de diluyente, desintegrante aglutinante y lubricante hasta llegar a un peso final de 500 mg por tableta.

A continuación se ilustran en las tablas XVIII Y XIX, las formulaciones desarrolladas experimentalmente así como también los resultados (tabla XX) obtenidos con los parámetros probados (friabilidad, desintegración y dureza).

Los resultados obtenidos fueron promedio de 3 determinaciones en cada uno de los parámetros establecidos.

3.2.1 FORMULACIONES PROPUESTAS

COMPONENTE	FORMULACIÓN		
	1	2	3
Principios Activos	30.2	30.20	30.20
Diluyente 1	44.68	51.30	63.80
Diluyente 2	19.12	12.50	-----
Deslizante	0.50	0.50	0.50
Lubricante	1.00	1.00	1.00
Desintegrante	4.50	4.50	4.50
Total	100.00	100.00	100.00

TABLA XVIII. MUESTRA LAS FORMULACIONES PROBADAS

NOTA: LOS DATOS ESTAN DADOS EN %

COMPONENTE	FORMULACIÓN		
	4	5	6
Principios Activos	30.2	30.20	30.20
Diluyente	55.80	55.80	55.80
Aglutinante	8.00	8.00	8.00
Lubricante	1.00	1.00	1.00
Desintegrante	5.00	5.00	5.00
Total	100.00	100.00	100.00
Etanol 96°	10 mL	10 mL	10 mL.

TABLA XIX. MUESTRA LAS FORMULACIONES PROBADAS

NOTA: LOS DATOS ESTAN DADOS EN %

3.2.2 EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES

Se presentan en la siguiente tabla los resultados de las evaluaciones reológicas realizadas a los lotes de prueba.

FOR M U L A S	P A R A M E T R O S							
	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Velocidad de flujo (g/seg.)	Angulo de reposo (°)	Indice de Carr (%)	Friabilidad (%)	Dureza (Kgf)	Tiempo de Desintegración (min.)
1	0.4900	0.6431	3.4	21	24	0.1	4.0	5.3
2	0.4714	0.6000	3.6	24	21	0.5	6.0	4.0
3	0.4832	0.6120	3.5	21	21	0.2	9.5	5.3
4	0.4880	0.5577	15.16	15.59	12.15	0.2	6.0	13.5
5	0.4915	0.5461	16.58	17.99	9.9	0.3	8.0	10.7
6	0.4635	0.5297	15.12	15.87	12.49	0.4	8	9.7

TABLA XX. RESULTADOS DE LAS EVALUACIONES REALIZADAS A LOS LOTES DE PRUEBA

Después de obtener la formulación que cumple con los parámetros establecidos, el siguiente criterio a evaluar, antes de realizar los lotes piloto, es la prueba de ciclado térmico, cuyos resultados se muestran a continuación en la siguiente tabla:

TIEMPO DE EXPOSICIÓN	CAMBIOS FÍSICOS	CAMBIOS QUÍMICOS
15 días	No	No
25 días	No	No
40 días	No	No

TABLA XXI. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE ESTABILIDAD DE CICLADO TÉRMICO
NOTA: LOS CAMBIOS QUÍMICOS FUERON EVALUADOS POR C.C.F.

Aunque los resultados fueron satisfactorios, esta prueba no nos indica que el producto sea estable, para decir esto se requiere de un estudio de estabilidad acelerada.

Se fabricaron 3 lotes piloto utilizando la formulación 6. Antes de recubrir el núcleo éste se evaluó obteniendo los siguientes resultados:

P A R A M E T R O S					
No. LOTE	VARIACIÓN DE PESO (mg)	DUREZA (Kgf)	FRIABILIDAD (%)	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min)	APARIENCIA
DFIC241	508.5	11.94	0.3	12.0	Libre de partículas extrañas, sin porosidades.
DFIC242	508.0	11.28	0.1	11.0	Libre de partículas extrañas, sin porosidades.
DFIC243	502.6	10.87	0.3	10.0	Libre de partículas extrañas, sin porosidades.

TABLA XXII. RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS A LOS LOTES PILOTO

Como último paso se procedió al recubrimiento de los núcleos y a su acondicionado con papel celopolial (celofán/polietileno/aluminio) con caja individual de cartón, los cuales fueron sometidos a la prueba de estabilidad acelerada.

3.3 Estabilidad acelerada.

Son los estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.

Las condiciones a las que se evaluaron los 3 lotes piloto son las siguientes: 30° C (T.A.) y 40° C con 75% H.R. a los 30, 60 y 90 días.

Los resultados manejados en las siguientes tablas están basados en el peso de la tableta (100%); sacando el porcentaje de los 50 mg y 1 mg respectivamente, el resto se repartió en los excipientes para obtener 100% . (con respecto a la valoración) .

TABLA XXIII. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACCELERADA DEL LOTE PILOTO DFIC241

		DETERMINACIONES / ESPECIFICACIONES								
		VALORACIÓN				REOLOGÍA				
Tiempo de análisis	Condiciones de estudio	Diclofenaco Sódico	Clorhidrato de Piridoxina	Mononitrato de Tiamina	Cianocobalamina	Descripción	Variación de peso (mg)	Dureza (Kg F)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)
		90.0 - 110.0 %	90.0-110.0%	90.0 - 110.0 %	90.0 - 110.0 %	*	500.00mg ± 5.0%	9-12 KgF	Máximo 1%	Máximo 15 min.
INICIAL	INICIAL	103.78%	104.72%	100.63%	101.06%	CUMPLE	501.3	10.80	0.3	10
30 DIAS	40°C/75 % HR	101.55%	104.20%	99.08%	100.93%	CUMPLE	503.8	10.98	0.2	11
60 DIAS	40°C/75 % HR	102.17%	103.97%	102.34%	102.65%	CUMPLE	507.6	11.05	0.1	11
90 DIAS	30° C	102.92%	102.68%	99.11%	100.11%	CUMPLE	500.8	11.83	0.1	10
90 DIAS	40°C/75 % HR	100.33%	99.10%	100.47%	100.71%	CUMPLE	505.3	11.94	0.3	12

* Gragea de color amarillo claro, libre de fracturas y partículas extrañas

TABLA XXIV. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACCELERADA DEL LOTE PILOTO DFIC242

		DETERMINACIONES / ESPECIFICACIONES								
		VALORACIÓN				REOLOGÍA				
Tiempo de análisis	Condiciones de estudio	Diclofenaco Sódico	Clorhidrato de Piridoxina	Mononitrato de Tiamina	Cianocobalamina	Descripción	Variación de peso (mg)	Dureza (Kg F)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)
		90.0 - 110.0 %	90.0-110.0%	90.0 - 110.0 %	90.0 - 110.0 %	*	500.00mg ± 5.0%	9-12 KgF	Máximo 1%	Máximo 15 min.
INICIAL	INICIAL	103.09%	104.95%	99.67%	104.35%	CUMPLE	508.9	10.90	0.5	10
30 DIAS	40°C/75 % HR	102.37%	104.46%	100.10%	102.99%	CUMPLE	511.5	11.36	0.3	12
60 DIAS	40°C/75 % HR	100.10%	103.04%	99.56%	101.65%	CUMPLE	502.9	11.96	0.1	12
90 DIAS	30° C	100.82%	101.49%	99.32%	101.52%	CUMPLE	498.2	09.56	0.1	11
90 DIAS	40°C/75 % HR	100.08%	99.23%	98.04%	100.36%	CUMPLE	500.3	10.58	0.2	10

* Gragea de color amarillo claro libre de fracturas y partículas extrañas

TABLA XXV. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACCELERADA DEL LOTE PILOTE DFIC243

		DETERMINACIONES / ESPECIFICACIONES								
		VALORACIÓN				REOLOGÍA				
Tiempo de análisis	Condiciones de estudio	Diclofenaco Sódico	Clorhidrato de Piridoxina	Mononitrato de Tiamina	Cianocobalamina	Descripción	Variación de peso (mg)	Dureza (Kg F)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)
		90.0 - 110.0 %	90.0-110.0%	90.0 - 110.0 %	90.0 - 110.0 %	-	500.00mg ± 5.0%	9-12 KgF	Máximo 1%	Máximo 15 min.
INICIAL	INICIAL	103.74%	105.19%	100.02%	104.38%	CUMPLE	498.2	10.87	0.1	11
30 DIAS	40°C/75 % HR	100.58%	103.91%	100.30%	103.03%	CUMPLE	506.2	11.69	0.2	11
60 DIAS	40°C/75 % HR	101.87%	104.62%	101.72%	102.59%	CUMPLE	508.4	12.06	0.2	13
90 DIAS	30° C	101.95%	100.81%	98.07%	102.26%	CUMPLE	500.6	11.56	0.1	10
90 DIAS	40°C/75 % HR	98.19%	101.71%	97.05%	101.25%	CUMPLE	503.9	10.98	0.3	11

* Gragea de color amarillo claro libre de fracturas y partículas extrañas.

3.4 Análisis de Lotes Piloto

- Durante la realización de los lotes de prueba se obtuvieron diferentes resultados los cuales fueron delimitando las variables para llegar a la formulación óptima. En la *primera formulación* probada se observó una dureza muy baja la cual afectó la friabilidad, esto debido a que la velocidad de flujo no fue la adecuada presentándose problemas de llenado de las matrices.
- Con estos resultados anteriores se decidió disminuir la cantidad del diluyente 2 en una *segunda formulación*, observándose una mejoría en la velocidad de flujo pero aún así el índice de Carr es regular, por lo que se descartó el diluyente 2 ya que a menor cantidad de éste se observó una mejoría.
- Se probó una *tercera formulación* obteniéndose resultados óptimos, pero al momento de comprimir el polvo no se distribuía uniformemente por lo que no hay un llenado uniforme en la matriz afectando el peso de la tableta.
- Se probaron 3 formulaciones más, las cuales presentaron problemas de flujo por lo que se decidió cambiar el procedimiento de manufactura, pasando de una compresión directa a una por granulación vía húmeda.
- En la *cuarta formulación* se mejoró el flujo pero se tuvieron problemas de dureza y desintegración.

-
- En la *quinta formulación* se cambió el procedimiento de manufactura obteniéndose una mejor dureza y mejorando el tiempo de desintegración, pero la apariencia del núcleo no es agradable, además de que podría presentar problemas al recubrirlo.
 - En una sexta formulación probada, se mejoró la apariencia del polvo y no se modificó la desintegración que fue el parámetro que presentaba más problemas, por lo que se puede decir que esta formulación es la óptima.

CAPÍTULO 4

CONCLUSIONES

4. CONCLUSIONES

4.1 Formulación farmacéutica

Con base a los resultados obtenidos se puede concluir lo siguiente:

- De los estudios de preformulación se pudo comprobar que los principios activos (Diclofenaco Sódico, Mononitrato de tiamina, Clorhidrato de piridoxina y Cianocobalamina) son estables con los diferentes compuestos con los que fueron probados, observándose que su estabilidad aumenta previniendo el contacto con la humedad y que la luz los degrada muy lentamente.
- Por estudios de compatibilidad se demostró que los principios activos son compatibles entre sí y con diferentes excipientes, de los cuales se hizo una selección para poder realizar los ensayos para llegar al desarrollo de la formulación.
- Con los estudios de formulación se pudo llegar a la conclusión de que el método de granulación por vía húmeda era el más adecuado para la realización de los núcleos ya que mejoraba en gran medida la velocidad de flujo lo cual trae como consecuencia un buen llenado de las matrices y por lo tanto una uniformidad de peso y cantidad de principios activos en las grageas.

-
- La formulación propuesta se optimizó mejorando el tiempo de desintegración que era otra de las variables que se tenían que controlar, basada en el diseño estadístico de experimentación (Diseño factorial bajo el modelo 2^1 para la evaluación del desintegrante) y finalmente la formulación óptima es: 55.80 % del Diluyente, 8 % del Aglutinante, 1 % del Lubricante, 5 % del Desintegrante y el 30.20 % de los Principios Activos.
 - Con la prueba de ciclado térmico se demostró que la formulación es estable térmicamente.
 - Se eligió el material de empaque adecuado (papel celopial (celofan/polietileno/aluminio) con caja individual de cartón para proteger el producto del efecto de la luz y la humedad excesiva >70% para posteriormente someterlo a estabilidad acelerada.
 - Los estudios de estabilidad acelerada, confirmaron que las características fisicoquímicas y organolépticas del producto (grageas de Diclofenaco Sódico con Complejo B) no se alteraron significativamente durante el tiempo y las condiciones de estudio establecidas, es decir, que la formulación es estable en el material de empaque empleado.
 - Finalmente se infiere que la formulación desarrollada de grageas de Diclofenaco Sódico con Complejo B, cuenta con las características de calidad de diseño establecidas para un producto farmacéutico y se considera altamente competitivo con lo ya existentes en el mercado.

-
- La experiencia personal fue haber conocido a nivel industrial lo que realmente es mi carrera por medio del aprendizaje de métodos y procedimientos de manufactura, así como la maquinaria e instrumentación. Con la realización de este proyecto adquirí los conocimientos para desarrollarme profesionalmente en una de las áreas más importantes en una industria farmacéutica como lo es el desarrollo de medicamentos.

CAPÍTULO 5

BIBLIOGRAFÍA

5. BIBLIOGRAFÍA

5.1 Citas bibliográficas utilizadas.

- 1) Remington "Farmacia" 19ª edición. Ed. Médica Panamericana Buenos Aires Argentina (1995) pág. 873-877, 2471-2477, 2481-2499, 2234, 1690-1709, 1838,1839 y 2504-2509.
- 2) Villafuerte Robles Leopoldo " Productos farmacéuticos sólidos operaciones unitarias farmaceuticas" 1ª edición. Instituto Politécnico Nacional (1999) pág. 96-111.
- 3) Boylan, J. Cooper C. "Handbook of Pharmaceutical Excipients" 3ª edición 2000. Editorial American Pharmaceutical Association, pág. 102-105, 160-162, 305-307, 433-439, 244-248 y 252-255.
- 4) USP 24 Nf 19 pág. 546 y 547.
- 5) Helman, J. " Farmacotecnia teórica y práctica" México 1982. Ed. Continental. Formas compactadas de polvos: comprimidos y granulados. pág. 1692-1789.
- 6) Goodman & Gilman A. Y Cols. " Las bases Farmacológicas de la terapéutica" 9ª Edición. Ed. Mc Graw-Hill interamericana. México 1996. pág. 1655-1658, 1662-1664, 683, 684 y 1409-1414.

-
- 7) Rosenstein Ster, " Diccionario de especialidades farmacéuticas" cuadragésima edición 2001. Ediciones PLM, S.A. de C.V. pág. 622 y 623.
 - 8) NOM-073-SSA-1-1993. Estabilidad de medicamentos.
 - 9) Guía Profesional de Medicamentos. pág. 208.
 - 10) Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª edición. 2000. pág. 683-684, 912, 994-995.
 - 11) Roman, F; "Innovación y desarrollo farmacéutico"; Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C, México, D.F, pág. 246-295.
 - 12) Lieberman, H; Lachman, L: " The theory and Practice of Industrial Pharmacy" ; 3th, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, pág. 66-75,171-193,293-302.
 - 13) Lieberman, H; Lachman, L: "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets "; 2nd, Ed. Marcel Dekker, New York, 1990, pág. 75-127,137,146,147,151-179,198-224,243-245.
 - 14) Miller, A.: "Pharmaceutical Tablet Lubrication", Int. J. Pharm.: 1988, pág. 1-19.
 - 15) Vademecum Farmacéutico; Información Profesional Especializada, S.A. de C.V., 5º Ed., Rezza Editores, 1996, pág. 2459-2460.
 - 16) Adeyeye, M:C, "Diclofenac Sodium". Florey's Analytical Profiles o drug substances; Editorial Academic Press: USA, 1990: V.19, pág. 123-144.

-
- 17) Litter, M; "Farmacología: experimental y clínica", 7ª Edición; Editorial: el Ateneo; Buenos Aires, 1988, pág. 146-147.
- 18) The Merk Index, 12th Edición; Editorial Merk & Co; USA, 1996; pág. 3133.
- 19) Carstensen, J.T; "Preformulation in modern pharmaceuticals" Editorial Marcel Dekker, NY, 1990; Capitulo 7.
- 20) S.C. Porter & K. Saraceni "Opportunities for Cost Containment in Aqueous Film Coating," Pharm. Tech. 12 (9), 62-76 (1988).
- 21) F.A. Rowley, "Common Problems to Avoid in Aqueous Coating," Pharm. Tech. 15 (10), 68-72 (1991).
- 22) F.A. Rowley, Fundamentals of Tablet Production, course manual (Center for Professional Advancement, East Brunswick, NJ, (1991).
- 23) Paul E. Wray. THE PHYSICS OF TABLET COMPACTATION. Drug Development and industrial Pharmacy, 18(6&7), 627-658 (1992).
- 24). H. Leuenberger, R. Leu and J. D. APPLICATION OF PERCOLATION THEORY AND FRACTAL GEOMETRY TO TABLET COMPACTATION. Drug Development and industrial Pharmacy, 18(6&7), 723-766 (1992).
- 25) C. Wang, COMPACTATION PROPERTIES OF SPHERONIZED BINARY GRANULAR MIXTURE. Drug Development and industrial Pharmacy, 21(7), 753-779 (1995).