

72

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

“DESARROLLO DE UNA FORMULACION DE
ISONIAZIDA - RIFAMPICINA CAPSULAS”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ALEJANDRO URBANO GARCIA

Presidente: Q. Ma. Guadalupe Miranda Jimeno
Vocal: Q.F.B. Ma. Esther Hernández Jiménez
Secretario: Q.F.B. Ma. de Lourdes Cervantes M.
Suplente: Q.F.B. Ma. Cirenía Sandoval López
Suplente: Q.F.B. Irma Alejandre Razo

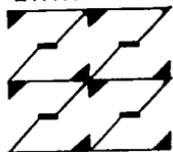
MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LO HUMANO EJE
DE NUESTRA REFLEXION



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

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

ALEJANDRO URBANO GARCÍA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: " Desarrollo de una formulación de isoniazida-rifampicina cápsulas ".

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

PRESIDENTE	Q. MA. GUADALUPE MIRANDA JIMENO
VOCAL *	Q.F.B. MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
SECRETARIO	Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ
SUPLENTE	Q.F.B. MA. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
SUPLENTE	Q.F.B. IRMA ALEJANDRE RAZO

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 28 de Noviembre de 2001.

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

A mi madre:

La realización de este trabajo es la culminación de una etapa en mi vida, una etapa en la cual estoy gracias a usted, por lo cual le puedo decir que este trabajo esta dedicado totalmente a usted con todo mi cariño y respeto, aunque yo se que con esto ni con nada podré pagar todos los esfuerzos y sacrificios que realizo por llevarnos hacia adelante, por eso lo quiero compartir con usted, que lo considere como suyo, por que sin usted no hubiera sido posible. Para mi es una forma de decirle muchísimas gracias por todo lo que me brindo fuese mucho o poco, ya que lo que lo mejor de todo fue que siempre estuvo conmigo y que siempre estará en los buenos y malos momentos por los que llegue a pasar. MUCHÍSIMAS GRACIAS POR TODO MADRE.

TE QUIERE ALEJANDRO.

A mis hermanos:

A ustedes en especial Verónica y Juan quiero darles las gracias por que también forman parte de esto, cada uno de ustedes contribuyo de una forma u otra para poder llegar a terminar la universidad, por lo mismo también quiero que lo consideren como suyo este logro y que lo lleven siempre presente como una forma de agradecimiento hacia ustedes, se los ofrezco con cariño

A mis otros 2 hermanos: Alan y Margarita, les ofrezco también este trabajo como una forma de cariño hacia ustedes y a mis sobrinos, Brayan, Atena, Diego y los que vengan.

A mi pequeña Andrea Liset : Tú Andy por que eres una fuente de inspiración en mi vida y alguien por quien siempre voy a luchar, sabes que te quiero muchísimo y que siempre voy a estar contigo, por que significas un todo y eres lo más sincero y puro que ha pasado en mi vida. Un agradecimiento especial a Erika y a toda la familia Nava Amador por su comprensión.

H. O. Y.:

Yliana, tú eres parte importante de este proyecto ya que me impulsaste a llevarlo a cabo, me apoyaste muchísimo, independientemente de esto también quiero darte las gracias por los años que has compartido conmigo donde como todo pasamos buenos y malos momentos, aunque en este momento no sepamos hacia donde van a virar nuestras vidas. Recuerda siempre que: Todo Arde si le Aplicas la CUISPA ADECUADA. Te Quiere Mucho Alejandro.

S.S.M.A

A mis amigos:

Toño, Martha y Rocío, a ustedes en especial por todo lo que pasamos juntos, donde al igual podríamos emborracharnos, ayudarnos, platicar o llorar, muchísimas gracias por todo, supieron ser compañeros y amigos en los buenos y malos momentos que pasamos y espero nunca perderlos.

También una mención especial para: Yesenia, Aurora, Gisela, Gina, Gloria, Noe, Rolando, Saúl, Guillermo, Rafael, Miguel Angel. Gracias por haberme brindado su amistad. También a todos los compañeros con los que compartí las clases en la universidad y que también compartimos buenos momentos.

A todas aquellas personas que estuvieron involucradas en el lapso que ha transcurrido de mi vida y que me apoyaron y significaron algo importante en mi vida gracias.

Un agradecimiento especial a la Q. F. B. Ma. Esther Hernandez J. por haberme dado la oportunidad de llevar a cabo este trabajo, por su comprensión y paciencia. A todos los asesores que intervinieron en la revisión de este trabajo Muchísimas Gracias a todos.

TABLA DE CONTENIDO

	Introducción	3
1	Fundamentación Teórica	5
1.1	La tuberculosis	5
1.1.1	Agente Causal	5
1.1.2	Morfología	5
1.1.3	Fisiología	6
1.1.4	Fuentes de Transmisión	6
1.1.5	Desarrollo de la Infección	7
1.1.6	Tratamiento	8
1.2	Fármacos Utilizados en el Tratamiento de la Tuberculosis	8
1.2.1	Clasificación de los Fármacos Antituberculosos	8
1.2.2	Farmacología de la Isoniazida	9
	a) Mecanismo de acción	10
	b) Farmacocinética	10
	c) Reacciones adversas e interacciones	11
1.2.3	Farmacología de la Rifampicina	11
	a) Mecanismo de acción	11
	b) Farmacocinética	12
	c) Reacciones adversas e interacciones	12
1.3	Preformulación	13
1.4	Formulación	16
1.4.1	Formulación de Cápsulas de Gelatina Dura	18
1.5	Características Reológicas de los Polvos	19
1.5.1	Densidad	19
1.5.2	Compresibilidad	20
1.5.3	Ángulo de Reposo	21
1.5.4	Velocidad de Flujo	22
1.5.5	Tamaño de Partícula	22
1.6	Cápsulas	24
1.6.1	Cápsulas de Gelatina Dura	24
1.6.2	Pruebas de Control de Calidad que se les realiza a las Cápsulas de Gelatina Dura	25
1.6.3	Ventajas y Desventajas de las Cápsulas de Gelatina Dura	27
1.6.4	Sistemas de Llenado de las Cápsulas de Gelatina Dura	27
1.7	Estabilidad	28
1.7.1	Estudios de Estabilidad	30
1.7.2	Estabilidad Acelerada	30
1.8	Monografía de los Principios Activos	31
1.8.1	Isoniazida	31
1.8.2	Rifampicina	32
2	Planteamiento del Problema	33
3	Objetivo General	34
3.1	Objetivos Particulares	34
4	Hipótesis	35

5	Material y Método	36
5.2	Metodología de Trabajo	38
5.3	Métodos	39
5.3.1	Preformulación	39
5.3.1.1	Caracterización del Principio Activo	39
5.3.1.2	Características Reologicas	40
5.3.1.3	Estabilidad de de los Principios Activos	42
5.3.1.4	Compatibilidad con los Excipientes	43
5.3.2	Formulación	43
5.3.3	Análisis como Producto Terminado	44
5.3.4	Estudio de Estabilidad Acelerada	46
6	Resultados	48
7	Discusión de Resultados	69
8	Conclusiones	72
9	Bibliografía	73
10	Anexos	75

INTRODUCCIÓN.

La tuberculosis es una enfermedad antigua que se ha reconocido en esqueletos procedentes de la Edad de Piedra. La naturaleza infecciosa de la tuberculosis fue establecida por Villemin alrededor del año 1865.

La tuberculosis es un padecimiento infeccioso, usualmente de larga duración, que ataca al hombre y es producida por Mycobacterium Tuberculosis. La enfermedad se transmite de persona a persona por la vía aérea, al estornudar o toser, por medio de pequeñas gotas de moco que contienen abundantes microbios.

El tratamiento de la tuberculosis se basa en el uso de una combinación de 2 o más fármacos para prevenir la aparición de mutantes resistentes. Los objetivos del tratamiento son : curar al paciente, eliminar la posibilidad de contagio lo antes posible y evitar las recaídas o los fracasos después del tratamiento.

Por lo antes mencionado, el desarrollo de este trabajo se basa en obtener una formulación de cápsulas de gelatina dura, la cual contenga a la isoniazida y rifampicina, como principios activos con propiedades antituberculosas, que al combinarse, puedan llevar a cabo el objetivo terapéutico.

El primer paso que se dio fue el llevar a cabo un estudio de preformulación para conocer las propiedades fisicoquímicas de estos dos fármacos y así tener los conocimientos necesarios y poder llevar a cabo el diseño de la formulación. El llevar a cabo este estudio dio la pauta para conocer los excipientes que se podrían utilizar, además del comportamiento reológico que presentaban los fármacos. El segundo paso en la etapa de formulación fue el proponer matrices con formulaciones con los excipientes seleccionados, para poder elegir tipo y proporción en la que estarían presentes en la formulación final.

Una vez que se obtuvo la formulación final, se llevó a cabo un estudio de estabilidad acelerada según la norma oficial mexicana NOM-073-SSA-1993 (en la cual indica que debe durar 90 días, a 2 condiciones diferentes, llevando muestreos cada 30 días, en los cuales se evaluara las pruebas de descripción, valoración, desintegración y disolución).

En base a los resultados obtenidos durante el estudio de estabilidad acelerada, se concluye que la formulación es estable física, químicamente.

I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.

I.1 LA TUBERCULOSIS.

La tuberculosis es una enfermedad antigua que se ha reconocido en esqueletos procedentes de la edad de piedra y en los huesos de algunas de las primeras momias egipcias. Aunque la naturaleza infecciosa de la tuberculosis fue establecida por Villemin alrededor de 1865, la índole proteiforme de su manifestación clínica retardó la comprensión de la enfermedad hasta que Koch descubrió el agente causal en 1882. Koch siempre encontró al microorganismo asociado con la enfermedad clínica, lo aisló en cultivos puros, reprodujo la enfermedad en animales y recuperó los bacilos en cultivos puros a partir de animales infectados de manera experimental. ⁽²⁴⁾

1.1.1 Agente Causal.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, usualmente de duración larga, que ataca al hombre y es producida por Mycobacterium tuberculosis. Este es un padecimiento primordialmente de seres humanos y el principal reservorio es el hombre infectado que cuando tiene lesiones destructivas, disemina el bacilo y propaga la infección. ⁽²⁴⁾

1.1.2 Morfología.

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo delgado, recto o ligeramente curvo y con extremos redondeados. Los microorganismos poseen un ancho que varía entre 0.3 y 0.6 μm . De forma ocasional las ramificaciones verdaderas que se observan en cultivos envejecidos y en extendidos de ganglios linfáticos caseoso también pueden producirse in vitro en condiciones específicas de cultivo.

Los bacilos son ácido resistentes, no formadores de esporas y no capsulados. La tinción de ácido-alcohol resistente de Ziehl-Neelsen es útil para la coloración de microorganismos obtenidos de cultivos o de material clínico. Con esta tinción los bacilos aparecen como bastones de color rojo brillante contra un fondo azul. Los bacilos tuberculosos son difíciles de teñir con la coloración de Gram; aunque habitualmente se les considera como Gram positivos, la coloración es mala e irregular debido a que el colorante no puede penetrar en la pared celular. ^(18,24)

1.1.3 Fisiología.

Mycobacterium Tuberculosis es un aerobio obligado y no prolifera en ausencia de oxígeno, incluso una pequeña reducción en la tensión de oxígeno se traduce en la disminución apreciable en la velocidad de multiplicación. Los bacilos tuberculosos proliferan en medios sintéticos muy simples, pero para el aislamiento primario de muestras clínicas se requiere de un medio más complejo que contenga una base de agar papa-huevo o una base de agar-suero. Los microorganismos tienen un crecimiento muy lento, incluso en condiciones óptimas y se requiere de 10 a 20 días de incubación a 37 °C. Las colonias son pequeñas secas y con aspectos escamosos. El pH óptimo para la proliferación es de 7, pero puede tener lugar en un espectro de 6 a 7.6. ⁽¹⁸⁾

1.1.4 Fuentes de Transmisión.

La enfermedad se transmite generalmente de persona a persona por la vía aérea, al estornudar o toser, por medio de pequeñas gotas de moco que contienen abundantes microbios. La vía de entrada es el aparato respiratorio y la infección inicial se localiza en el pulmón. Puede efectuarse la infección por medio de fomites contaminados, pero esto es más raro. El bacilo puede excretarse por las heces o la orina. Otra vía de entrada poco frecuente es la inoculación directa a través de una pequeña lesión en la piel. La tuberculosis puede también adquirirse por vía digestiva cuando se ingiere leche de vacas infectadas con Mycobacterium bovis.

En México es un padecimiento que aparece con mayor frecuencia en jóvenes entre los 15 y 21 años; pero en sus diversas formas puede aparecer en cualquier edad, es frecuente en la población con malas condiciones de vida y escasos recursos económicos, aún en las grandes ciudades industrializadas. En los países desarrollados la tuberculosis es mucho menos frecuente y aparece en ciertos grupos de malas condiciones económicas e higiénicas o en ancianos alcohólicos o desnutridos. ⁽²⁴⁾

1.1.5 *Desarrollo de la Infección.*

La infección primaria o primo infección aparece generalmente en el pulmón, en nuestro medio habitualmente en niños y se encuentra en individuos que jamás se habían puesto en contacto previamente con el bacilo de la tuberculosis. Generalmente es una lesión única conocida como el foco de Gohn, de localización subpleural, que se acompaña posteriormente de una lesión semejante en el ganglio traqueobronquial correspondiente. En esta primoinfección los bacilos llegan al alveolo dentro de los fagos en los cuales siguen reproduciéndose. Poco tiempo después aparece un exudado inflamatorio y se observa un proceso de tipo neumónico. A partir de este sitio los microbios se diseminan a los ganglios linfáticos regionales y por vía sanguínea por todo el cuerpo. En raros casos puede aparecer un cuadro grave de tuberculosis generalizada y si no se trata adecuadamente puede fallecer el paciente. Sin embargo, en la mayoría de los casos después de varias semanas hay un cambio dramático, el bacilo deja de reproducirse, la lesión inflamatoria involuciona y cesa la multiplicación del germen. Posteriormente sólo persisten pequeñas lesiones calcificadas en el pulmón y en el ganglio traqueobronquial. ⁽¹⁸⁾

La infección tuberculosa secundaria aparece en un individuo que habría sufrido previamente la primoinfección y que por tanto, ya se había puesto en contacto con el bacilo de la tuberculosis. Esta infección secundaria, puede ser debida a una exacerbación de la infección primaria o puede corresponder a una reinfección. Esta infección secundaria se localiza con mayor frecuencia en los vértices pulmonares y se caracteriza por su tendencia a la localización, es decir a la no diseminación y a la necrosis del tejido pulmonar. La enfermedad tiende sólo a extenderse localmente, excepto en el caso de que un bronquio o un vaso sanguíneo que sea invadido y se produzca diseminación por estas vías. ⁽²⁴⁾

La tuberculosis ya sea como primoinfección o como una infección secundaria, ataca preferentemente el pulmón, pero puede aparecer en otros órganos asociados o no con el proceso pulmonar. Así se observa en ganglios linfáticos, riñón, oviductos, epidítmio, esqueleto, meninges, intestinos y otros sitios. En todos los sitios tiende a producir un proceso de estructura semejante: el granuloma tuberculosis con su zona central de necrosis caseosa, rodeada por una proliferación de histocitos con abundante citoplasma llamadas células epiteloideas que origina células gigantes polinucleadas. ⁽¹⁸⁾

1.1.6 Tratamiento.

El tratamiento de la tuberculosis se basa en el uso de una combinación de 2 o más fármacos para prevenir la aparición de mutantes resistentes. Existen varios seguimientos que pueden lograr una esterilización real, en el curso de un tratamiento de 9 meses; la elección inicial del régimen depende del paciente. Para pacientes con tuberculosis recién diagnosticada en quienes el riesgo de resistencia inicial es baja, el tratamiento de elección consiste en la combinación de 2 agentes bactericidas antituberculosos, durante un período de 9 meses.⁽²⁴⁾

1.2 FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS.

Los agentes antimicobacterianos pueden utilizarse para el tratamiento de las infecciones por Mycobacterium tuberculosis. Los objetivos del tratamiento son: curar al paciente, eliminar la posibilidad de contagio lo antes posible y evitar las recaídas o los fracasos luego del tratamiento. Las tasas de recaída aceptables son del 5% o menos. En general el tratamiento debe de consistir en 2 o más agentes. El número de fármacos empleados depende de la carga de microorganismos y del patrón de susceptibilidad de la cepa infecciosa del paciente en particular.⁽¹⁹⁾

1.2.1 Clasificación de los fármacos antituberculosos.

Los fármacos antituberculosos guardan entre sí muy poca relación, al menos aparente en su estructura; quizá a ello se deba su eficacia de la administración combinada. Por eso, suelen dividirse atendiendo a su valor terapéutico en dos grandes grupos:

- a) Principales o de primera línea: poseen un alto índice eficacia/riesgo, por lo que deben ser empleados en primer lugar: isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomycin y pirazinamida.
- b) Secundarios o menores: su índice eficacia/riesgo es menor, pero pueden resultar muy eficaces cuando la toxicidad de los anteriores o la resistencia a ellos desarrollada los deja fuera del juego: capreomicina, kanamicina, etionamida, ácido p-aminosalicílico y cicloserina.⁽⁴⁾

Otra forma de clasificarlos es por el mecanismo de acción que presentan:

1) Inhibidores de la biosíntesis de proteínas y nucleoproteídos:

- ✓ Antibióticos, aminoglicosidos (estreptomicina y Kanamicina)
- ✓ Viomicina
- ✓ Rifamicinas
- ✓ Capreomicina
- ✓ Estreptovacirina
- ✓ Oxitetraciclina
- ✓ Etambutol

2) Antagonistas del ácido p-aminobenzoico y análogos:

- ✓ Acido p-amino salicílico (PAS)
- ✓ Tiocarbanilidas

3) Inhibidores de la respiración del bacilo tuberculoso:

- ✓ Hidracidas (isoniazida y reacida)
- ✓ Tioisonicotinamidas (etionamida y protionamida)
- ✓ Piracinamida y morfacinamida.
- ✓ Etilmercaptanos. ⁽¹³⁾

1.2.2 Farmacología de la Isoniazida.

La hidracida del ácido isonicotínico, isoniazida, se introdujo en la terapéutica en 1952. El grupo hidrazida (-CONH-NH₂) es esencial para la actividad farmacológica; si se sustituye por un grupo amídico o hidroxámico, se anula el efecto antibacteriano. Cualquier sustitución realizada en el anillo piridínico o la pérdida de la aromaticidad del mismo anula la efectividad.

Su actividad es específica frente a las micobacterias tuberculosas, se comporta como altamente bactericida contra los bacilos en fase de crecimiento rápido, tanto extracelulares, como intracelulares; en cambio, es bacteriostática contra los bacilos en estado de reposos. ⁽⁴⁾

a) Mecanismo de Acción.

La isoniazida es captada por las bacterias en reposo y actúa sobre las que están en fase de multiplicación, teniendo las células hijas menor contenido de fosfolípidos. Además, el fármaco interacciona con el componente lípido de la membrana de las micobacterias. Por otra parte la isoniazida es sustrato de la peroxidasa y puede ser oxidada dentro de la célula, originando un metabolito activo con actividad bactericida. La isoniazida puede formar quelatos con los metales, tales como el hierro, cobalto y cobre hecho que pudiera explicar alguno de sus efectos sobre las micobacterias. Se ha demostrado que la isoniazida inhibe la fosforilación de la vitamina B6; por eso bloquea todos aquellos sistemas enzimáticos que requieren fosfato de pirodixal como coenzima, tales como las descarboxilasas y transaminasas, pudiendo afectar también a través de este mecanismo al componente lípido de la membrana celular. La isoniazida disminuye el contenido de piridinucleótidos de las micobacterias, alterando el transporte de electrones y por esta causa podría existir un incremento compensador de la oxidación de hidrógeno por flavinas autooxidables, formándose peróxido de hidrógeno, que inhibiría la multiplicación bacteriana. Por último, se ha descrito que la hidracida del ácido nicotínico inhibe la síntesis de DNA y secundariamente de RNA, interfiriendo en la biosíntesis de nucleótidos y porfirinas. (4,19)

b) Farmacocinética.

Se absorbe muy bien por vía oral; los valores de biodisponibilidad son de hasta el 90%, pero puede haber un fenómeno de primer paso; el tiempo máximo es de 1-2 horas. Excepcionalmente y en casos críticos se puede administrar por vía parenteral. Apenas se une a las proteínas y se difunde con facilidad a los tejidos, material caseoso y líquido pleural; en el líquido cefalorraquídeo la concentración es del 20% de la plasmática, pero en caso de afección meníngea la permeabilidad aumenta y los niveles en el líquido se aproximan a los plasmáticos.

La isoniazida es metabolizada casi en su totalidad en el hígado, mediante procesos que acetilan e hidoxilan. Existe heterogeneidad de carácter genético en la capacidad de acetilar la isoniazida, lo que repercute en la vida media de la isoniazida que es de 80 minutos, mientras que en los lentos es de 3 horas; pero en la práctica esto no suele tener repercusión ni en la eficacia terapéutica ni en el riesgo de toxicidad, por lo que la dosis diaria proporciona niveles sanguíneos que se encuentran en el rango terapéutico; 4 mg / Kg, que proporciona niveles de 0.8 µg / ml en los acetiladores lentos y 0.2-0.4 µg / ml en los rápidos. Sólo en los inactivadores lentos que tengan insuficiencia renal asociada puede haber una acumulación que ofrezca mayor incidencia de reacciones tóxicas. (13)

c) *Reacciones adversas e interacciones.*

La isoniazida puede considerarse un fármaco poco tóxico y ello ha contribuido a su actual posición en la terapéutica antituberculosa. Sin embargo deben vigilarse con especial cuidado los signos de alteración hepática y alteración neurológica: La alteración hepática no es frecuente pero puede llegar a provocar hepatitis entre las 4 y 8 semanas de tratamiento de necrosis. Las alteraciones neurológicas abarcan el sistema periférico y el central; Guardan relación con la depleción de la piridoxina, por lo que se aconseja asociar esta vitamina de manera sistémica. La isoniazida se combina con el pirodixal y su fosfato e inhibe su capacidad de actuar como coenzima. Produce neuritis periférica, neuritis óptica con atrofia, sacudidas musculares, convulsiones, ataxia, mareo, encefalopatía tóxica y alteraciones mentales de diverso tipo, incluidas las de carácter sicótico. A pesar de ello, no está contraindicada en pacientes epilépticos y psiquiátricos. Pero la isoniazida inhibe el metabolismo de la fenitoína por lo que aumenta sus niveles plasmáticos y puede llegar a causar intoxicación.

Otras reacciones son: erupciones, fiebre, alteraciones hematológicas (agranulocitosis, eosinofilia, anemia), vasculitis, síndromes artríticos y molestias gástricas. ⁽¹⁷⁾

1.2.3 *Farmacología de la Rifampicina.*

La rifampicina es un derivado de un antibiótico complejo macrocíclico, la rifampicina B, obtenida de Streptomyces mediterranei. Es un antibiótico de amplio espectro ya que inhibe el crecimiento de numerosas micobacterias, tanto típicas como atípicas, y de bacterias grampositivas y gramnegativas, es bactericida contra formas intracelulares y extracelulares. ⁽⁴⁾

a) *Mecanismo de acción.*

Las rifampicinas son antibióticos bactericidas que inhiben la respiración y también se fija de manera específica a la subunidad β de la ARN-polimerasa dependiente del ADN de los bacilos y bacterias, inhibe su actividad y suprime la iniciación de la formación de las cadenas de ARN. Estos antibióticos son extraordinariamente selectivos, ya que no afectan a la enzima RNA-polimerasa de células de organismos superiores. ⁽⁴⁾

b) Farmacocinética.

La rifampicina por vía oral tiene una biodisponibilidad superior al 90%; dosis de 600 mg proporcionan un nivel máximo de 7-8 µg / ml, pero la administración repetida induce a la enzima desacetilante hepática e incrementa el aclaramiento biliar. El alimento interfiere en la velocidad e intensidad de la absorción. Difunde libremente a los tejidos y líquidos corporales atraviesa la placenta; en personas normales la concentración en el LCR es mínima. Sufre desacetilación en el hígado y se transforma en 2,5-o-desacetilrifampicina, también activa, eliminándose en gran parte por la bilis; pero hasta el 50 % de la forma original lo hace por el riñón y la bilis con lo que alcanzan concentraciones terapéuticas en estos líquidos. En el intestino entra en la circulación entero hepática.

Debido a la inducción enzimática de sus propias enzimas (acopladas al citocromo P-450), la administración acelera el aclaramiento, de forma que el tiempo de vida media desciende de 2-5 horas a menos de 2 horas a las 2 semanas. ^(13,19)

c) Reacciones adversas e interacciones.

Los efectos secundarios son relativamente infrecuentes, se detectan en menos del 4 % de los individuos. Varían de acuerdo a la dosis y el régimen del tratamiento. Los efectos más frecuentes son las erupciones cutáneas, la fiebre y las alteraciones gastrointestinales. En algunos casos se ha descrito daño hepático con aparición de ictericia, pero el fármaco resulta fatal en una proporción muy pequeña de casos 1 en 3000, puede producir un síndrome parecido a la gripe. Se han descrito también diferentes síntomas asociados con alteraciones del sistema nervioso central (vértigo, cansancio, y confusión), así como algunas manifestaciones alérgicas por ejemplo urticaria y hemólisis. Puede presentar interacciones farmacológicas debidas a la inducción de las enzimas microsómicas hepáticas. Entre estas interacciones se incluye el aumento en la degradación de la warfarina, los glucocorticoides, los analgésicos narcóticos, los anti diabéticos orales, la dapsona y los estrógenos. ⁽¹⁷⁾

1.3 PREFORMULACION.

Para obtener un desempeño óptimo de los fármacos es menester que se posea un conocimiento completo de las propiedades fisicoquímicas de estas sustancias antes de formularlos en productos farmacéuticos. Obtener una fórmula óptima no es fácil ya que son muchos los factores que influyen con facilidad sobre las propiedades de la formulación. ⁽¹⁴⁾

El alto grado de uniformidad, la biodisponibilidad y la calidad terapéutica que se exige en los modernos productos farmacéuticos suelen ser resultado de un considerable esfuerzo y pericia del farmacéutico que hace la formulación. Estas cualidades se alcanzan mediante cuidadosa selección y control de calidad de los diversos componentes empleados, mediante una elaboración apropiada acorde con procesos bien definidos y, lo más importante, prestando la debida consideración a las múltiples variables que pueden influir. ⁽¹⁶⁾

A la preformulación se le puede describir como una etapa de desarrollo en la cual el farmacéutico caracteriza las propiedades fisicoquímicas del fármaco en cuestión posibles interacciones con diversos componentes inertes destinados a usar en la formulación final. Los datos obtenidos de esta evaluación proveen al farmacéutico formulador una información que le permite elegir la forma posológica óptima que contenga los componentes inertes más deseables para usar en su desarrollo. ⁽¹⁶⁾

El objetivo básico de la preformulación es el de proveer fundamentos básicos para la formulación, para llevar al máximo la oportunidad de formular un producto aceptable y por último provee una base para la optimización de la formulación. ⁽¹⁶⁾

La preformulación se define como los estudios que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además ayuda a establecer estándares de calidad.

Estos estudios comprenden:

- Caracterización del principio activo.
- Estabilidad del principio activo.
- Compatibilidad del principio activo con los excipientes. (12)

La evaluación de la estabilidad física y química de un nuevo fármaco es una función muy importante del grupo de formulación. El trabajo inicial debe tener por finalidad identificar aquellos factores que puedan conducir a una alteración del fármaco en estudio. El farmacéutico físico puede anticipar el tipo de degradación al cual estará sujeto un compuesto mediante el análisis de su estructura química.

Es sumamente importante determinar la estabilidad de la sustancia química con la mayor rapidez posible. No se pueden preparar formas farmacéuticas estables con una sustancia química que no es estable en su estado puro. Las muestras de la sustancia química generalmente son expuestas a distintas condiciones de luz, calor y humedad en presencia de y ausencia de oxígeno. La sustancia en estudio se coloca en frascos sellados con humedad y sin ella, y se almacenan a temperaturas elevadas diversas que pueden variar en cierto grado entre los laboratorios. La sensibilidad a la luz se mide por exposición de la superficie del compuesto a la luz. La higroscopicidad se evalúa colocando la sustancia en cajas de petri abiertas en condiciones de humedad relativa entre el 30 y 100 %. Las muestras se monitorean regularmente para poder detectar cambios físicos, la captación de humedad y degradación química.

La hidrólisis probablemente representa el proceso de degradación observado con mayor frecuencia en la formulación de nuevos fármacos. Puede presumirse que la mayoría estarán expuestas al agua durante su procesamiento o su conservación, en consecuencia existe el riesgo de hidrólisis a menos que las condiciones sean óptimas.

La degeneración oxidativa es tan importante como la hidrólisis, se debe de establecer la vía de oxidación para determinar cuales son los aditivos capaces de minimizar la degradación.

Los estudios de interacción entre el fármaco y los excipientes se diseñan con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse de manera sistemática en las formas farmacéuticas finales. La lactosa, la celulosa microcristalina, la sucrosa, el sulfato de calcio, el fosfato de calcio, el estearato de magnesio y el almidón son algunas de las sustancias evaluadas rutinariamente o en combinaciones. Se utilizaron diversos medios para la detección de interacciones e incompatibilidades potenciales. Se recurrió a técnicas de reflectancia difusa, también se recurrió a la cromatografía en capa fina.

Las mezclas que contienen al fármaco con el excipiente se colocan en frascos herméticos con o sin humedad, estos recipientes se conservan en condiciones exageradas de luz y calor durante periodos diversos, las muestras resultantes se observa físicamente y se analizan mediante una técnica apropiada para poder tener una determinación cualitativa. Esta evaluación se basa en un efecto del todo o nada. El objetivo consiste en identificar los excipientes que no ejerzan ningún efecto sobre la estabilidad del componente activo. ⁽¹⁴⁾

1.4 FORMULACIÓN.

Se define como la etapa posterior a la preformulación, donde se han establecido las características fisicoquímicas, estabilidad y compatibilidad de las sustancias en estudio, para poder determinar la forma farmacéutica, en la que se va formular, el proceso de fabricación. Así como los excipientes a utilizar.

Para poder optimizar la eficacia de los productos farmacéuticos es necesaria una comprensión cabal de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas del o los fármacos antes de incorporarlas en la fórmula de productos farmacéuticos. El desarrollo de una formulación óptima no es tarea fácil y existen muchos factores que afectan a este proceso.

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

1.- El formulador debe conocer la hoja de datos analíticos del principio activo, que describe las propiedades físicas y químicas del mismo. Es esencial que cuando se diseñe la fórmula se tenga en cuenta los siguientes datos del principio activo:

- Fórmula estructural
- Pureza del principio activo
- Rutas y productos de degradación
- Características organolépticas
- Densidad
- Punto de Fusión
- pH
- Solubilidad
- Propiedades Farmacológicas
- Toxicología del principio activo
- Métodos analíticos.

2.- Compatibilidad del principio activo con los excipientes de una formulación típica de tabletas. Durante el desarrollo de la formulación deberán establecerse varios prototipos de formulaciones, dentro de las que se encuentran:

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

Este tipo de formulaciones deberán cumplir con todos los parámetros de control preestablecidos, además de asegurar la calidad física, química y fisicoquímica. Una vez cumplidos todos los puntos que engloban el proceso de formulación, se desarrolla el producto para someterlo a una estabilidad acelerada en el material de empaque primario.

Al seleccionar los excipientes, sus niveles y etapas en el proceso de manera racional, se ha obtenido un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo, el problema es ahora conocer que tan cerca de la formulación óptima se encuentra en el estudio; y con la utilización adecuada de técnicas de desarrollo experimental y optimización permitirá conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo.

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de 1.5 Kg. (procesables en el equipo disponible), en los que varían los niveles dentro de los rangos estrechos, con el fin de mejorar especificaciones cuantificables del producto, la experimentación inicial sirve, además de muchas otras cosas, para seleccionar el menor número posibles de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva de esta manera se pueden no sólo optimizar algunas características de calidad, si no también el costo del producto.

(14,16)

1.4.1 Formulación de Cápsulas de Gelatina Dura.

Son un número de factores los que deben ser considerados en la formulación de las cápsulas, entre los más importantes se encuentran el tamaño de la cápsula y las características del polvo que se va a encapsular y el método de llenado. El tamaño de la cápsula es determinado por la densidad de los polvos que se deseen encapsular y la cantidad. Las características reológicas del polvo son un factor demasiado importante, ya que pueden afectar durante el proceso de llenado, causando problemas de flujo y de uniformidad de dosis. En el método de llenado se debe considerar si va a hacer manual o automático, esto por las propiedades de flujo que debe presentar el polvo por la importancia que representan como ya se había mencionado. ^(6,8)

En el desarrollo de las formulaciones de cápsulas de gelatina dura se tendrá presente que esta forma farmacéutica no es fraccionable y que la idea fundamental de su empleo es que una cápsula representa una dosis. Por lo tanto el factor principal en el diseño del polvo será la dosis del o los principios activos, así como el llenado, ya sea de forma manual, semiautomática o automática. Los factores antes mencionados imponen una selección cuidadosa del tamaño de la cápsula, de los diluentes y la incorporación de coadyuvantes destinados a dar a la mezcla de polvos propiedades que eventualmente no tienen por sí solos, por ejemplo buenas propiedades de flujo. ⁽⁷⁾

El contenido en sí, queda reducido a un número muy limitado de aditivos, lo cual permite controlar bien las posibles incompatibilidades. Algunos medicamentos potentes que se administran en dosis pequeñas usualmente se mezclan un diluyente inerte. Como diluyente se emplean lactosa, almidón de maíz seco, sacarosa en polvo, manitol, fosfatos de calcio, inositol, urea, cloruro de sodio, caolín, etc.; como lubricantes se emplean estearatos alcalinotérreos o de aluminio, talco, polietilenglicoles 4000 y 6000, aerosol, etc.; como aglutinantes casi siempre se recurre a pequeñas cantidades de parafina líquida. Cuando se utilicen aditivos es necesario asegurarse que no afecten la estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y deben evitarse incompatibilidades entre los componentes de la fórmula e interferencia en los análisis. ⁽³⁾

En la fabricación por principio se debe de buscar un proceso el cual sea lo menos complejo, donde se traten de involucrar el menor número de pasos, ya que esto redundará en ahorro de tiempo y costos. Los componentes deberán ser tamizados y posteriormente mezclados, el orden de la mezcla se hará según las cantidades absolutas de cada una por dilución geométrica, los deslizantes y antiadherentes se deberán mezclar al final. ⁽⁷⁾

1.5 CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DE LOS POLVOS.

La denominación de la capacidad de un polvo para fluir es importante para la producción de formas farmacéuticas de dosificación, particularmente es de mayor importancia para las sólidas. Si el flujo no fuese el adecuado, encontraríamos variaciones muy importantes en el peso de las tabletas y cápsulas.

Los materiales sólidos en forma de polvo pueden dividirse, de acuerdo a su capacidad para fluir, en aquellos que fluyen libremente o materiales no cohesivos y en los cohesivos o fluidizables. Los materiales de flujo libre tienden a fluir de manera continua, como partículas individuales, aún a través de un orificio pequeño, esto significa que fluye de manera estable, uniforme y constantemente, como partículas individuales. Un material cohesivo, por el contrario tiende a fluir en aglomerados de partículas o en forma de masa. La medición de las características de flujo de los materiales secos, se lleva a cabo con el uso de muy diferentes mediciones como son: ángulo de reposo, velocidad de flujo, densidad verdadera, densidad aparente e índice de compresibilidad por citar sólo algunos. ^(9,14)

1.5.1 Densidad.

La densidad es la relación de la masa con respecto al volumen de una sustancia a 20 °C. Regularmente se usan unidades de g/ml. Farmacéuticamente hablando, se distinguen diferentes tipos de densidades: la densidad compactada y la aparente.

La densidad aparente no sólo considera el volumen ocupado por el cuerpo sólido de las partículas, si no que incluye también al volumen ocupado por los poros internos de las partículas y los espacios intra particulares, también conocidos como la porosidad del conjunto de partículas que forman la muestra del polvo.

La determinación de la densidad aparente es importante para el cálculo del volumen de los recipientes necesarios para almacenar, mezclar o transportar una determinada cantidad de polvos. Un polvo o granulado con mayor porosidad o menor densidad aparente tiene una mayor posibilidad de fluir mejor. ⁽⁹⁾

La densidad compactada: es la relación de la masa del material dividido por el volumen ocupado después de sedimentar el polvo por medios mecánicos, hasta un volumen constante.

La densidad verdadera considera la masa de las partículas, dividido por el volumen ocupado por las partículas, excluyendo poros abiertos, pero incluyendo poros cerrados.

1.5.2 Compresibilidad.

Neuman (1967) y Carr (1965) desarrollaron una simple prueba para evaluar el flujo por comparación entre la densidad aparente y la densidad verdadera:

$$\%C = \frac{dc - da}{dc} \times 100$$

Donde :

%C= % de Compresibilidad

da= Densidad Aparente

dc= Densidad Compactada

Esto es un simple índice y la interpretación es mostrada en la siguiente tabla:

% de Compresibilidad	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-22	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
< 40	No Fluye

Tabla No. 1. Valores de referencia para el índice de Carr. ⁽²³⁾

1.5.3 Ángulo de reposo.

Este se considera como una medición de la fricción entre las partículas que conforman la masa del polvo. El ángulo de reposo es formado entre la horizontal y la pendiente de una pila de polvo del material por determinar. Este se puede medir directamente con un transportador o a través de la relación:

$$\text{Tg}^{-1} \theta = h/r$$

Donde: $\text{Tg}^{-1} \theta =$ Arco tangente de θ

$h =$ altura de la pila de polvo formada

$r =$ radio de la base de la pila de polvo formada

Entre los métodos para medir el ángulo de reposo se pueden distinguir dos: el ángulo que se mide sobre el cono de la pila formada por un polvo y el ángulo formado por un cono invertido en una masa de polvos, cuando este se vacía a través de un orificio. Para formar la pila de polvo existe la posibilidad de dejar caer desde una altura determinada el material contenido en un recipiente, por ejemplo un embudo, otra alternativa, sería llenar un cilindro con polvo y levantarlo, dejando que se forme la pila de polvo.

De acuerdo a lo anterior los valores que se reportan de ángulos de reposo bajos se relacionan con materiales de flujo libre y viceversa, ángulos de reposo altos se relacionan con polvos que no fluyen bien, como se presenta en la tabla 2:

Ángulo de Reposo	Flujo
20-25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Regular
< 40	Pobre

Tabla No. 2. Valores de referencia para el ángulo de reposo ^(9,14)

1.5.4 Velocidad de flujo.

La velocidad de flujo de un polvo se determina como la cantidad de material que es capaz de fluir desde un recipiente, por ejemplo un embudo o una tolva, en un tiempo determinado o como el tiempo necesario para que fluya una cantidad de polvo específica. La mayor parte de los instrumentos usados incluyen básicamente una tolva o embudo, una balanza y un cronómetro, los valores obtenidos se reportan en gramos por segundo. ⁽²¹⁾

1.5.5 Tamaño de partícula.

Cuando se debe medir partículas en un intervalo desde 40 μm , seguramente la técnica de tamices será la más adecuada, aunque la forma de las partículas afecte apreciablemente la determinación.

La tamización es quizá el método más simple para medir el tamaño de partícula. Comprende la clasificación o separación y la determinación del peso en cada tamiz o fracción del polvo.

En esta técnica se coloca una determinada cantidad de polvo, regularmente 100 g, sobre una serie de tamices con aberturas en forma descendente. El polvo se agita a través de algún medio mecánico (Horizontal o vertical) para facilitar la disgregación de los posibles aglomerados. ⁽²¹⁾

En este caso se calcula la cantidad retenida en cada tamiz por diferencia de peso, entre el peso inicial del tamiz y el peso final, se determina el porcentaje que fue retenido en cada tamiz.

Número de Tamiz	Abertura (μ)
325	44
270	53
230	62
200	74
170	88
140	105
120	125
100	149
80	177
70	210
60	250
50	297
40	420
35	500
30	590
25	710
20	840
18	1000
16	1190
14	1410
12	1680
10	2000
8	2380
6	3360

Tabla No. 3. Número y abertura de los tamices U.S. estándar. ⁽²¹⁾

La tabla anterior indica la equivalencia que hay entre el número de tamiz y el tamaño de la abertura. Para que al realizar la prueba de tamaño de partícula, se pueda determinar una medición aproximada de las partículas en micras.

1.6 CAPSULAS:

Las cápsulas son formas sólidas de dosificación de gelatina dura o blanda, existen diferentes formas y tamaños, usualmente contienen un fármaco y un número de excipientes formulados para proveer un peso constante durante el llenado y la eficacia terapéutica al ser administrada al paciente. La gelatina que se utiliza para la manufactura de las cápsulas, es una proteína purificada que se obtiene por hidrólisis parcial de colágeno. Existen 2 tipos de gelatina, el A que en su mayor parte se obtiene de la piel de cerdo mediante procesado con ácido y el B que se obtiene de los huesos y pieles de animales mediante procesos con álcalis, para obtener soluciones de gelatina con la viscosidad y consistencia se pueden emplear mezclas de estas. ⁽⁹⁾

1.6.1 Cápsulas de gelatina dura.

Las cápsulas de gelatina dura, también conocidas como cápsula envasada en seco, constan de 2 partes, una de las cuales se desliza sobre la otra, de modo que rodea por completo así la formulación medicamentosa. Estas cápsulas se llenan introduciendo el material en polvo en el extremo más largo o cuerpo de la cápsula y después cubriéndolo con la tapa. Las cápsulas de gelatina dura consisten en su mayor parte de gelatina, colorante y a veces, un agente opacificante como dióxido de titanio, las cápsulas de gelatina contienen de un 12 a 16 % de agua, pero el contenido de agua puede variar dependiendo de las condiciones de almacenamiento. ⁽⁸⁾

Las cápsulas vacías son clasificadas por tamaños, algunos de los más empleados para uso humano son en el rango del tamaño del .00 al 5. Generalmente las cápsulas de gelatina dura son usadas para encapsular desde 65 mg hasta 1.5 g de una mezcla de polvos incluyendo el principio activo y los excipientes de la formulación. ⁽¹⁰⁾

Tabla No. 4. Capacidad aproximada de cápsulas de gelatina dura vacías. ⁽⁹⁾

Cápsula Tamaño	Volumen Aproximado (ml)	Capacidad Aspirina (g)	Capacidad Quinina (g)
0	0.75	0.55	0.33
1	0.55	0.33	0.23
2	0.4	0.25	0.2
3	0.3	0.2	0.12
4	0.25	0.15	0.1
5	0.15	0.1	0.07

En la tabla No. 4 se muestra la capacidad que presentan las cápsulas de gelatina dura, en la primera columna nos muestra una relación con respecto al agua que presenta una densidad de 1 mg / ml y en las siguientes dos columnas con 2 polvos que son menos densos, esta tabla dependiendo de la densidad de nuestra mezcla de polvos nos puede ayudar como referencia para escoger el tamaño de cápsula

1.6.2 Pruebas de control de calidad que se les realiza a las cápsulas de gelatina dura.

Los controles que se deben hacer a las cápsulas son: inspección de defectos de presentación o de formas aparentes, uniformidad, dimensión promedio de la cápsula cerrada, se comprobará y registrará el olor que no debe ser anómalo o de gelatina fermentada, uniformidad de dosis, identificación y cuantificación de él o los ingredientes activos y los contaminantes más probables, incluyendo productos de degradación. ⁽³⁾

Desintegración. Esta prueba se verifica utilizando un mínimo de 6 tabletas o grageas. No se verifica con trociscos, con las tabletas masticables o con aquellas cuyo contenido sea liberado gradualmente en un periodo de tiempo determinado, ni con los que liberan principios activos en 2 o más periodos de tiempo, separados entre sí a intervalos diferentes.

La desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aún de sus principios activos. La desintegración completa se define como la condición en la que no quedan más residuos insolubles en la cubierta o gelatina de la muestra sobre la malla del aparato de prueba, pudiendo quedar una masa suave sin núcleo palpable.

En cada uno de los 6 tubos de la canastilla se deposita una cápsula, se coloca un tamiz de alambre removible malla No. 10 en la parte superior de la canastilla y se pone en movimiento, usando como líquido de inmersión agua a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, o bien el líquido especificado en la monografía respectiva. Observar las cápsulas cuando haya transcurrido el tiempo especificado en la monografía respectiva. Todas las cápsulas deben haberse desintegrado permaneciendo solamente fragmentos de la cápsula. Si 1 ó 2 cápsulas no se han desintegrado completamente repetir la prueba con 12 cápsulas más, de un total de 18 cápsulas ensayadas cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

Disolución. Este método se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución en tabletas o cápsulas establecidos en la monografía individual, excepto cuando el marbete especifique que son tabletas masticables, y a menos que se especifique lo contrario en la monografía correspondiente. De los tipos de aparatos, usar el especificado en la monografía individual.

Para cápsulas o tabletas no recubiertas y recubiertas, colocar el volumen del medio de disolución indicado para cada producto, en el vaso del aparato, calentar y permitir que la temperatura del medio se equilibre. Colocar la o las unidades de dosis en el aparato, sin provocar burbujas y operar el aparato inmediatamente la velocidad y tiempo indicado en la monografía del producto. Si se utiliza el aparato la unidad de dosis, se coloca en la canastilla seca y está en el aparato, antes de iniciar la operación. En el caso de utilizar el aparato 2, la muestra se deposita en el fondo del vaso antes de iniciar la rotación de la paleta. Cuando transcurra el tiempo establecido, tomar la alcuota necesaria para la determinación, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o la paleta y a no menos de 10 mm de la pared del vaso.

A menos que la monografía del producto correspondiente indique una especificación especial, realizar la prueba con 6 muestras (S1) y ninguno de los resultados individuales deberá ser menor de Q más 5%. Si esto no se cumple, repetir la muestra con 6 muestras adicionales (S2) y el promedio de los doce resultados debe ser igual o mayor de Q y ninguno de los resultados individuales será menor de Q menos 15%. Si esto no cumple, probar 12 muestras más (S3) y el promedio de las 24 determinaciones debe de ser igual o mayor que Q, no más de 2 muestras tendrán resultado de Q menos 15% y ninguna de las determinación será menor de Q menos 25%.

Uniformidad de dosis. La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de variación de masa o el de uniformidad de contenido. Los requisitos de variación de masa deben aplicarse si el producto a analizar contiene 50 mg o más de un principio activo y si el principio activo constituye el 50 por ciento o más de la masa total del preparado farmacéutico.

Variación de masa. Para determinar la uniformidad de dosificación en una preparación por este método seleccionar no menos de 30 unidades, pesar con precisión individualmente 10 cápsulas para obtener el peso bruto, identificando cada una. Vaciar el contenido de cada recipiente, pesar con precisión cada envase vacío y calcular el peso neto individual por diferencia de peso. Con el resultado de la valoración obtenido como se indica en la monografía individual calcular el contenido del ingrediente activo en cada una de las 10 unidades.⁽³⁾

1.6.3 Ventajas y Desventajas de las Cápsulas de Gelatina Dura.

Las cápsulas de gelatina dura tienen una serie de ventajas como son:

- Protección del fármaco contra factores ambientales
- Enmascara características organolépticas desagradables
- Presenta mayor biodisponibilidad con respecto a las tabletas.
- Puede utilizar el color de la cápsula para identificar un producto
- Fácil deglución para niños y ancianos en comparación con las tabletas.

Pero también presentan desventajas como pueden ser:

- Mayor costo de producción
- Uniformidad de peso difícil o no homogénea. (1,7)

1.6.4 Sistemas de llenado de las cápsulas de gelatina dura.

Este puede ser llevado a cabo de forma manual semimanual o automática, las dos últimas requieren equipo. El principio básico de todos los métodos de llenado es el mismo: se abre la cápsula, separando la tapa del cuerpo, se llena este volumétricamente con la composición de la mezcla de polvos y se vuelve a tapar.

El procedimiento manual por el cual se llena una cápsula realmente es sencillo, se pesa la cantidad de polvo que va llevar, se retira la tapa del cuerpo de la cápsula se vacía el polvo dentro del cuerpo y se tapa.

Los sistemas semimanuales emplean máquinas sencillas en el cual bastidores perforados reciben las cápsulas vacías, que quedan ancladas con las tapas hacia arriba. Se calzan los bastidores en el cuerpo de la máquina y se aprisionan firmemente los cuerpos sin que se rompan o se marquen, se retira el bastidor, con lo que se destaparán todas las cápsulas a la vez, se coloca la tolva y sobre ella se vierte el polvo correspondiente al número de cápsulas y con una espátula se distribuye de manera uniforme el polvo, se colocan nuevamente las tapas, se destraba el bastidor y se vuelve a calzar, quedando tapadas. Para facilitar la inserción del bastidor y mayor comodidad se emplean aparatos ordenadores, en los cuales se colocan las cápsulas vacías en forma desordenada por la tolva, insertándose de forma ordenada, tapas arriba en el bastidor.

Los equipos semi o totalmente automatizados, trabajan por medio de distintos sistemas; las diferencias radican en las maneras de resolver los dos momentos importantes de la operación: destapado de las cápsulas vacías y llenado. En el manejo inicial de las cápsulas hay siempre una tolva donde se les coloca como caigan. Esta tolva alimenta un ordenador que las ubicará, con la tapa hacia arriba, en un bastidor o una platina, dobles y perforados. Acto seguido se desencajan, ya sea, aprisionando los cuerpo con una pestaña de bloqueo, o lo más común, aplicando a los cuerpos una succión de vacío desde abajo, levantando la mitad superior de los bastidores o platinas quedan separadas las tapas de los cuerpos. (7,15)

Los sistemas de llenado pueden ser de varios tipos:

- Sistema de disco. El bastidor con los cuerpos, es un disco que se hace girar bajo una tolva cargada con el polvo. Este cae por gravedad, produciendo un llenado volumétrico, por flujo libre, hasta el tope o borde del cuerpo de la cápsula.
- Sistema tornillo-gusano. La tolva tiene un sinfín que bloquea su salida inferior. De acuerdo al número de revoluciones de ese tornillo. Será la cantidad de polvo que caiga. Esta pieza es en consecuencia la que da la que da la medida. Este sistema permite llenar los cuerpos a cualquier nivel.

Y Sistema de pistón. Es adecuado toda vez que se quiera insertar una cantidad relativamente grande de polvo en un volumen mínimo. Una porción de polvo, se empuja, reiteradamente dentro de la cápsula por medio de pequeños pistones metálicos, el procedimiento compacta el polvo.

Llenadas y tapadas las cápsulas se someten a operaciones complementarias, algunas necesarias, otras optativas.

Y Limpieza y pulido. Sea un ciclo manual o automático, queda algo de polvo adherido a la superficie externa. Algunas máquinas se proveen con equipo succionador de salida. La corriente hace que el lote se limpie haciendo rodar las cápsulas en una sustancia que las pulirá por ejemplo: sal seca o azúcar granulada, un tamizado posterior separa la sustancia de pulimento de las cápsulas.

Y Existe la posibilidad de individualizar adecuadamente las cápsulas, utilizando máquinas impresoras que graban, sea en la tapa, sea en el cuerpo o en ambos, marcas letras u otro tipo de información. ^(7,15)

1.7 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, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

1.7.1 Estudios de Estabilidad.

Son pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.

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

1.7.2 Estabilidad Acelerada.

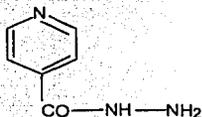
Son estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y / o biológico o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento. Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro de acuerdo al siguiente cuadro: ⁽¹⁰⁾

MEDICAMENTOS CON FÁRMACOS CONOCIDOS:

Condiciones de Almacenamiento	Análisis
40 ± 2 °C con 75 ± 5 % de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas.	30,60,90 y 180 días.
40 ± 2 °C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30,60,90 y 180 días.
40 ± 2 °C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días.

1.8 MONOGRAFIA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS:

1.8.1 Isoniazida:



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fórmula condensada: C₆H₇N₃O

Nombres químicos: Hidracida del ácido isonicotínico, Isonicotimol, Hidracida, 4-ácido piridino carboxílico hidracida.

Nombres comunes: Isotamina, Isotinil, Neoteben y Posiniazid.

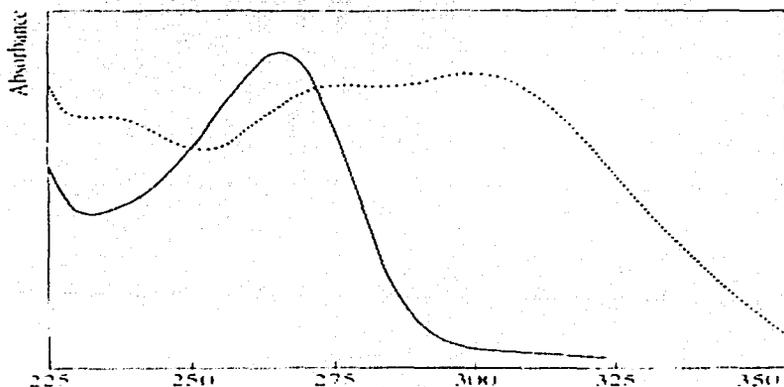
P.M.: 137.14 g/mol.

P.F.: 171.4 °C.

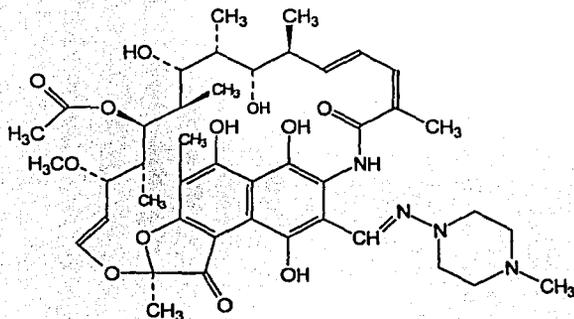
Descripción: Polvo cristalino incoloro blanco o cristales blancos; lentamente se degrada por exposición al aire y la luz.

Solubilidad: Fácilmente soluble en agua; poco soluble en etanol; ligeramente soluble en cloroformo y éter.

Absorción máxima UV: 266 nm. (2.3.5.19)



1.8.2 RIFAMPICINA:



Fórmula condensada: C₄₃H₈N₄O₁₂

Nombre químico: Acetato de 3-[[4-metil-1-piperazinil] imino] metil] Rifamina.

Nombres comunes: Rifaldizina, Rifampin y Rifamicina.

P.M.: 822.95 g/mol.

P.F.: 185°C.

Descripción: Polvo cristalino rojo.

Solubilidad: Muy soluble en cloroformo; soluble en metanol; poco soluble en agua, acetona y éter.

Absorción máxima UV: 237, 255 y 334 nm. ^(2,3,5,19)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los objetivos del tratamiento contra la tuberculosis son: curar al paciente, eliminar su capacidad de contagio lo antes posible y evitar las recaídas o los fracasos luego del tratamiento, pero uno de los problemas más importantes de la quimioterapia de la tuberculosis es que ésta es una enfermedad crónica, que ninguno de los fármacos conocidos utilizados aisladamente, lleva a la curación del proceso infeccioso; rápidamente se presentan fenómenos de resistencia o dependencia. Además que el bacilo causante de esta enfermedad Mycobacterium Tuberculosis se disemina dentro del organismo en localizaciones y situaciones diversas dentro de microfagos, en cavidades abiertas o dentro de nódulos necróticos cerrados. Debido a estas 2 razones mencionadas con anterioridad es necesario llevar a cabo el tratamiento de la enfermedad con asociaciones de fármacos, ya que cada uno actúa de forma diferente en su mecanismo de acción y por lo tanto se puede evitar que se presente resistencia y que los fármacos puedan llegar a cualquier lugar donde se encuentre hospedado el microorganismo causal y de esta manera conseguir a la curación total del paciente; siendo además que esta enfermedad como se mencionó, se desarrolla principalmente en las zonas geográficas de bajos recursos y marginadas, en donde no se tiene acceso tan fácil a los medicamentos por el costo que representan estos.

Sobre la base de lo anterior, el objetivo de este trabajo es desarrollar una forma farmacéutica con 2 fármacos antituberculosos que además de potencializar el efecto terapéutico contra la tuberculosis, será una alternativa en el mercado de mayor accesibilidad económica para el consumidor.

3. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una formulación de isoniazida / rifampicina en cápsulas, que sea estable física y químicamente, que cumpla con los parámetros de control de calidad establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Séptima Edición.

3.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- Y Llevar a cabo un estudio de preformulación para los principios activos
- Y Obtener una formulación de isoniazida / rifampicina en cápsulas, con base en los resultados obtenidos en el estudio de preformulación.
- Y Llevar a cabo un estudio de estabilidad acelerada para la formulación final obtenida, de acuerdo a la norma oficial mexicana NOM-073-SSA-1993, Estabilidad de Medicamentos.

4. - HIPOTESIS

Al llevar a cabo el estudio de preformulación, formulación y de estabilidad acelerada, se obtendrá una formulación de isoniazida / rifampicina en cápsulas que sea estable física, químicamente que cumpla con los parámetros establecidos de control de calidad por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Séptima Edición.

5. MATERIAL y MÉTODO.

5.1 MATERIAL.

Probetas graduadas de 50 ml Kimax.
Espátula.
Soporte universal.
Mallas no. 200,150,100,80,60,40,20.
Embudo para sólidos.
Balanza granataria Ohaus.
Agitador de mallas Ro-tap.
Cronómetro Hahna.
Vernier Mitutoyo.
Anillo de fierro.
Frascos viales de vidrio de 10 ml
Cromatoplacas de silica gel 60F 254.
Micro jeringas Hamilton de 10 mcl.
Cámara cromatográfica.
Lámpara de luz UV.
Estufa Blue M. Stabil Therm a 65°C
Balanza analítica Shimadzu.

Reactivos:

Hidróxido de sodio 2N.
Ácido clorhídrico 2N
Peróxido de Hidrógeno. R.A. J.T.Baker.
Metanol R.A. Merck.
Cloroformo R.A. J.T.Baker.
Agua desmineralizada.

Las siguientes materias primas utilizadas son grado farmacéutico:

- Dióxido de Silicio
- Lauril Sulfato de Sodio
- Dióxido de Titanio
- Avicel pH 101
- Estearato de Magnesio
- Benzoato de Sodio
- Ácido Esteárico
- Talco
- Almidón Glicolato de Sodio
- Croscarmelosa Sódica
- Poliplasdone XI-10
- Almidón 1500
- Lactosa malla 200

5.2. METODOLOGIA DE TRABAJO.

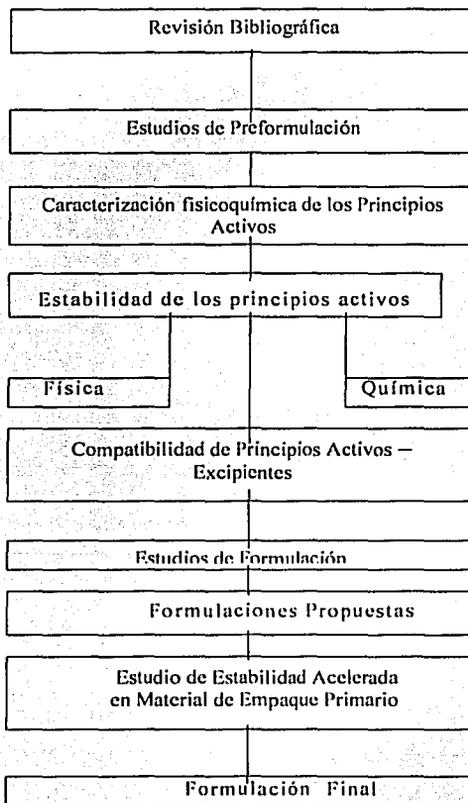


Diagrama No 1. Descripción de los pasos seguidos durante el desarrollo del trabajo.

5.3 METODOS.

5.3.1 Preformulación.

5.3.1.1 Caracterización del principio activo.-

Las siguientes pruebas se realizaron a los dos principios activos.

- a) *Descripción:* Se realizó una descripción visual de los principios activos, enlistando olor, color y forma.
- b) *Punto de Fusión:* Se colocó una pequeña muestra del principio activo a analizar sobre un cubreobjetos en el Fischer-Johns y se comenzó a incrementar la temperatura ajustando la perilla de calentamiento a una velocidad lenta. Se registró el intervalo de fusión de la muestra y se repitió la determinación tres veces.
- c) *Solubilidad:* Se colocó 50 mg de la muestra en tubos de ensaye de 15 ml, adicionando poco a poco y con agitación continua, en porción de 0.5 ml de los disolventes seleccionados para el estudio: cloroformo, metanol, agua, acetona, éter y etanol, en base a la referencia que marca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, en cuanto a los criterios de solubilidad.

Tabla No. 5. Criterios de para determinar la solubilidad, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, séptima edición.

Términos	Partes de disolvente en volúmenes requeridas para 1 parte de soluto.
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Poco soluble	De 31 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 101 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1001 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes

5.3.1.2 Características reológicas

a) *Determinación de la Densidad Aparente:*

- * Se pesó una probeta de 50 ml.
- * Se colocó materia prima o granulado hasta el nivel de 20 ml.
- * Se pesó la probeta con la materia prima o el granulado.
- * Se calculó la densidad aparente (da).

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

Donde: da= densidad aparente.

P₁= Peso de la probeta vacía.

P₂= Peso de la probeta con el polvo.

V= Volumen ocupado por el polvo en la probeta.

b) *Determinación de la Densidad Compactada:*

- * Se tapó la probeta del punto anterior.
- * Se colocó la probeta con el polvo a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa (sobre su base amortiguadora) y se dejó caer 25, 50, 75, 100, 125, 150 veces, determinando el volumen cada 25 veces hasta que permaneció constante V_c.
- * Se calculó la densidad compactada (dc).

$$dc = \frac{P_2 - P_1}{V_c}$$

Donde: da= densidad aparente.

P₁= Peso de la probeta vacía.

P₂= Peso de la probeta con el polvo.

V_c= Volumen compactado ocupado por el polvo en la probeta.

c) Determinación de la velocidad de flujo:

- * Se colocó un embudo de acero inoxidable en un soporte universal, sostener con unas pinzas para bureta aproximadamente a 10 cm de altura de la base.
- * Se Transfirió 20 g. Del polvo o granulado dentro del embudo, tapando la salida del embudo.
- * Se tomó el tiempo con un cronómetro, del flujo del polvo a través del embudo en segundos. (S).
- * Se determinó la velocidad del flujo (Vf).
- * La prueba se realizó por triplicado.

$$Vf = g / s$$

Donde: Vf= Velocidad de flujo
g= Peso de la muestra en gramos.
s= Tiempo en segundos.

d) Determinación del ángulo de reposo:

- * Se Midió la altura de la pila del polvo (en cm) del punto anterior (h)
- * Se midió el radio (r) en cm de la circunferencia ocupada por la pila del polvo.
- * Se calculó el ángulo de reposo.

$$Tg^{-1} \theta = h/r$$

Donde: $Tg^{-1} \theta$ = Arco tangente de θ
h= altura de la pila de polvo formada
r= radio de la base de la pila de polvo formada

e) *Determinación de la distribución del tamaño de partícula:*

* Se pesaron los tamices y el plato y se registraron los pesos iniciales (Pi) se armó el equipo Ro-Tap en el orden siguiente: Plato, mallas, 200, 150, 100, 80, 60, 40, 20.

* Se pesaron 20g (g) de la muestra de interés y colocaron sobre la malla 20.

* Se tapó y se accionó el interruptor para sacudir durante 15 minutos.

* Se separaron y se pesaron individualmente los tamices (Pf) para determinar la cantidad de polvo retenido (Pr) sobre los tamices por diferencia de peso:

* Se calculó el % retenido de acuerdo a :

$$\%Pr = \frac{(Pf - Pi) * 100}{20}$$

Donde: %Pr= Por ciento retenido

Pi= Peso inicial del tamiz

Pf= Peso final del tamiz

5.3.1.3 Estabilidad de los principios activos.

La estabilidad del principio activo se siguió por cromatografía en capa fina (CCF), utilizando el siguiente sistema de elusión :

Fase móvil : cloroformo-metanol-hidróxido de amonio 85:15:1

Fase estacionaria: Placa de sílica gel F₂₅₄

Las pruebas de estabilidad se realizaron para ambos principios activos.

a) Estabilidad en estado Sólido:

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

- Luz solar
- Temperatura 65 ° C

Se analizó cada tercer día, por CCF, utilizando un estándar como referencia.

b) Degradación química del principio activo:

Se colocaron en frascos transparentes aproximadamente 50 mg de los fármacos, y se adicionó a cada frasco 0.5 ml de las soluciones descritas a continuación:

Hidróxido de sodio 2N
Ácido clorhídrico 2N
Peróxido de Hidrógeno 35%
Agua desmineralizada

Se colocó cada uno de los frascos en la estufa a 65° C, debidamente etiquetados e identificados, a excepción del frasco con peróxido de hidrógeno que se colocó a 30° C. Se analizaron por CCF cada tercer día comparando con un estándar preparado al momento del análisis, durante 15 días.

5.3.1.4 Compatibilidad con excipientes:

Colocar en frascos transparentes (debidamente identificados) aproximadamente 50 mg de ambos principios activos en estudio y el excipiente seleccionado en la proporción correspondiente: con los diluentes 1:1, desintegrantes y aglutinantes 2:1, deslizantes y lubricantes 3:1. Colocar la mezcla en la estufa a 65° C. Se realizó un análisis por CCF, utilizando las mismas condiciones de elusión y revelado que el análisis de estabilidad del principio activo preparado al momento del análisis, el estudio se realizó durante 30 días.

5.3.2 *Formulación.*

Después de haber realizado el estudio de preformulación se procedió a la obtención de las fórmulas propuestas, para determinar los excipientes y concentraciones adecuadas, en las cuales se debe mantener constante la cantidad de los principios activos y evaluar los parámetros propuestos como son: tiempo de desintegración, velocidad de flujo, ángulo de reposo, según proceda, para determinar cual de las formulaciones será al final en base a los resultados obtenidos que se muestran en las tablas: 16,19,20,22,23 y 24.

5.3.3 Análisis como producto terminado de las cápsulas.

1) Ensayos de Identidad.

Rifampicina:

- a) Se preparo una solución de referencia de 4 mg / ml de rifampicina en cloroformo.
- b) Se preparo una solución de referencia de 4 µg / ml de rifampicina en cloroformo.
- c) Se preparo una solución de 60 µg / ml de rifampicina N-óxido en cloroformo.
- d) Se preparo una solución de 20 µg / ml de 3-formilrifamicina en cloroformo.
- e) Se preparo una solución de 160 µg / ml de rifampicina quinona en cloroformo.
- f) Se preparo una solución de la muestra de 4 mg / ml en cloroformo.
- e) Se inyectaron 100 µl de cada una de las soluciones mencionadas anteriormente en una placa de silica gel F₂₅₄, se desarrollo el cromatograma.

Isoniazida:

- a) Se preparo una solución de referencia de isoniazida de 50 µg / ml en agua.
- b) Se preparo una solución de la muestra conteniendo 50 µg / ml de isoniazida en agua.
- c) Se inyectaron 100 µl de cada una de las soluciones en una placa de silica gel F₂₅₄, se desarrollo el cromatograma.

2) Disolución.

Aparato: No. 1 (Canastillas).
Medio: Ácido clorhídrico 0.1 N.
Velocidad: 100 rpm.
Tiempo: 45 minutos.

a) Preparación de referencia de Isoniazida. Se pesó 10 mg de la sustancia de referencia de isoniazida, se paso a un matraz volumétrico de 50 ml y se llevo al aforo con ácido clorhídrico 0.1 N, de este se tomo una alcuota de 4 ml y se llevo a un matraz de 50 ml, se agregaron 10 ml de solución reguladora 0.68 M de fosfatos pH 6, se llevo al aforo con agua.

b) Preparación de referencia de Rifampicina. Se pesaron 10 mg de la sustancia de referencia, se paso a un matraz de 50 ml, se disolvió y se llevo al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1 N desgasificado. De este se paso una alcuota de 4 ml a un matraz volumétrico de 25 ml, se adicono 5 ml de solución reguladora 0.68 M de fosfatos pH 6 y se llevo al aforo con agua.

c) Se coloco cada cápsula en las canastillas, utilizando como medio 900 ml de ácido clorhídrico desgasificado, se accionó a 100 rpm, durante 45 minutos.

d) Preparación de la muestra para Isoniazida. Se transfirió una alícuota de 4 ml a un matraz volumétrico de 50 ml, se adicionaron 10 ml de solución reguladora 0.68 M de fosfatos pH 6, se llevo al aforo con agua y se mezcló.

e) Preparación de la muestra de Rifampicina. Se transfirió una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 25 ml, se adiciono 5 ml de solución reguladora 0.68 M de fosfatos pH 6.0, se llevo al aforo con agua.

f) Para la isoniazida. Se llevo la determinación en cromatografía de líquidos de alta resolución utilizando como fase móvil una mezcla de metanol y solución reguladora 0.068 de fosfatos pH 6.0 filtrada y desgasificada; detector de ultravioleta; longitud de onda 254 nm; flujo de 1.5 ml / min, se calculo el % disuelto.

g) Para la rifampicina. Se obtuvo la absorbancia espectrofotométricamente de la preparación de referencia y la muestra, a una longitud de onda máxima de 475 nm, se calculo el % disuelto.

3) Valoración de la Isoniazida

a) Preparación de la fase móvil. Se preparo una solución de acetonitrilo-solución 0.05 M de fosfato monobásico de potasio (30-970) con pH de 4.

b) Se preparo un patrón interno de paracetamol conteniendo 1 mg / ml en agua.

c) Preparación de la referencia. Se preparo una solución de referencia de isoniazida conteniendo 400 µg / ml. Se transfirió una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, se adiciono una alícuota de 5 ml del patrón interno, se llevo al aforo con fase móvil.

d) Preparación de la muestra. Se pesaron no menos de 20 cápsulas, se mezclaron los contenidos, se peso una cantidad equivalente a 200 mg de isoniazida, se paso a un matraz volumétrico de 100 ml, se le adiciono 50 ml de de una mezcla de acetonitrilo-solución 0.1 M de fosfato monobásico de sodio, se disolvió y se llevo al aforo con el mismo disolvente, se tomo una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, se adiciono una alícuota de 5 ml del patrón interno, se llevo al aforo con la fase móvil.

e) Se llevo a cabo la cuantificación utilizando cromatografía de líquidos de alta resolución, con un detector de ultravioleta a una longitud de onda de 254 nm; precolumna de acero inoxidable, empacada con L7; columna empacada con partículas de sílica porosa de 7 µ de diámetro, recubiertas químicamente con octilsilano; flujo de 2 ml / min. Se inyectaron por separado 20 µl de la referencia y de la muestra, se obtuvieron las áreas bajo los picos y se calculo el % de contenido

4) Valoración de la Rifampicina.

a) Preparación de referencia de Rifampicina. Se pesaron 10 mg de la sustancia de referencia, se pasó a un matraz de 50 ml, se disolvió y se llevo al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1 N. De este se paso una alícuota de 4 ml a un matraz volumétrico de 25 ml, se adiciono 5 ml de solución reguladora 0.68 M de fosfatos pH 6 y se llevo al aforo con agua.

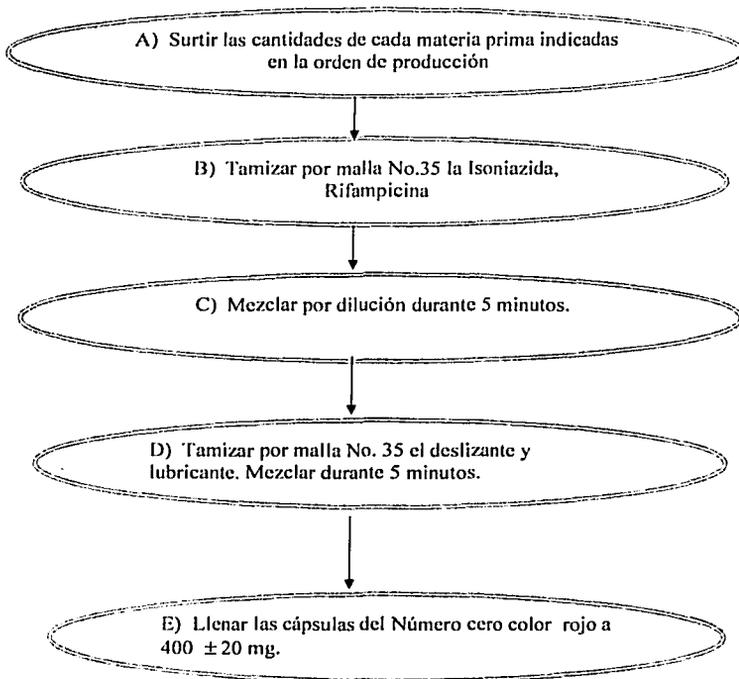
b) Se pesaron no menos de 20 cápsulas, se mezclaron los contenidos, se peso una cantidad equivalente a 150 mg de rifampicina, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 ml, se disolvió con ácido clorhídrico 0.1 N, se tomo una alícuota de 2 ml y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 ml, se agrego 5 ml de solución reguladora 0.68 M de fosfatos pH 6 y se llevo al aforo con agua.

c) Se obtuvo la absorbancia espectrofotometricamente de la preparación de referencia y la muestra, a una longitud de onda máxima de 475 nm, utilizando un blanco de reactivos, se calculo el % de contenido.

5.3.4 Estudio de estabilidad acelerada:

Se llevó a cabo en tres lotes piloto de la formulación final, ya acondicionados en el material de empaque primario, blister de PVC transparente con capacidad para 10 cápsulas, por un período de tres meses sometándolo a las siguientes condiciones: 40° C / 75% H.R. y a 30° C. Se llevó a cabo una evaluación de la apariencia, desintegración, disolución y valoración estas determinaciones se realizaron a los 30, 60, y 90 días.

Diagrama 2. Procedimiento de fabricación de las cápsulas.



6. RESULTADOS:

6.1 Estudios de preformulación.

Isoniazida:

Descripción: Polvo cristalino o blanco, o cristales blancos, lentamente se afecta por exposición al aire y a la luz.

Solubilidad: Muy soluble en agua, poco soluble en etanol; ligeramente soluble en cloroformo y éter.

Punto de Fusión: 170-173 °C

Rifampicina :

Descripción Polvo cristalino o blanco, o cristales blancos, lentamente se afecta por exposición al aire y a la luz.

Solubilidad Muy soluble en agua, poco soluble en etanol; ligeramente soluble en cloroformo y éter.

Los resultados de la caracterización reológica de la Rifampicina e isoniazida se muestran en las siguientes tablas:

Tabla No. 6. Propiedades reológicas de la Rifampicina

Determinación	Resultado	Observaciones
Velocidad de Flujo	20 g / s	Excelente Flujo
Angulo de Reposo	19.03 °	Excelente flujo
Densidad Aparente	0.5814 g / ml	
Densidad Compactada	0.6437 g / ml	
Índice de Carr	15.89	Excelente flujo y compresibilidad

** Las determinaciones de estas pruebas se realizaron por triplicado y los resultados que se muestran es la media de las determinaciones

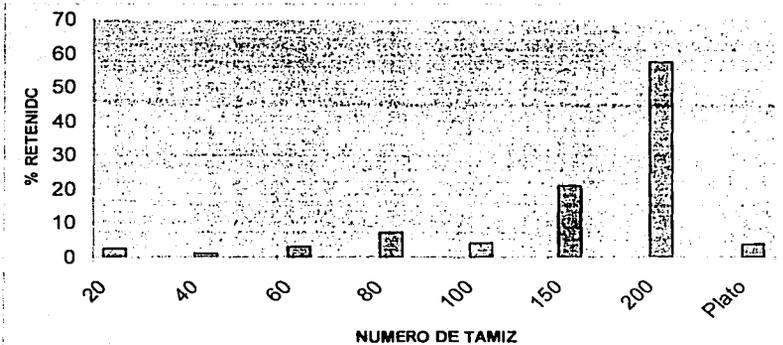
Conforme a los resultados obtenidos en las pruebas reológicas de velocidad de flujo, ángulo de reposo e índice de Carr, tenemos que la rifampicina presenta excelentes propiedades de flujo y compresibilidad.

Tabla No. 7. Distribución del tamaño de partícula de la Rifampicina.

Número de malla	% Retenido
20	2.5
40	1.2
60	3.1
80	7.5
100	4.3
150	21.
200	57.5
Plato	3.7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica No. 1. Distribución del tamaño de partícula de la Rifampicina



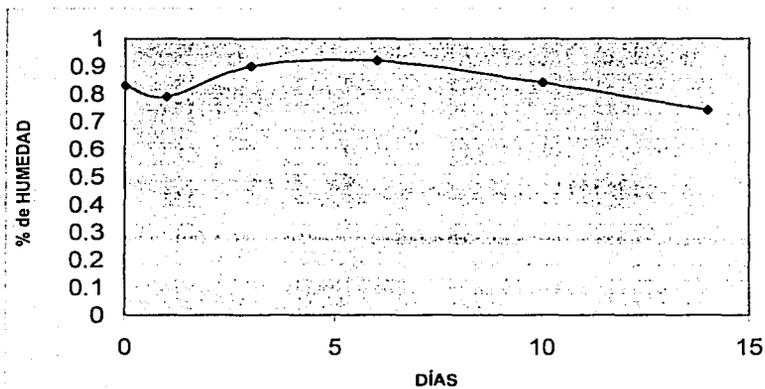
En la gráfica No 1. Podemos observar como el tamaño de partícula de la rifampicina predomina es de malla 150-200.

Tabla No. 8. Comportamiento de la higroscopicidad de la Rifampicina.

Días	% de Humedad
0	0.83
1	0.79
3	0.90
6	0.92
10	0.84
14	0.74

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica No. 2. Comportamiento higroscópico de la Rifampicina



El comportamiento que presenta la rifampicina al ser sometida a la presencia de humedad nos indica que este principio activo no es higroscópico.

Tabla No. 9. Propiedades reológicas de la Isoniazida

Determinación	Resultado	Observaciones
Velocidad de Flujo	20.1 g / s	Excelente Flujo
Angulo de Reposo	19.31 °	Excelente flujo
Densidad Aparente	0.6705 g / ml	
Densidad Compactada	0.7438 g / ml	
Indice de Carr	10.52	Excelente flujo y compresibilidad

** Las determinaciones de estas pruebas se realizaron por triplicado y los resultados que se muestran es la media de las determinaciones

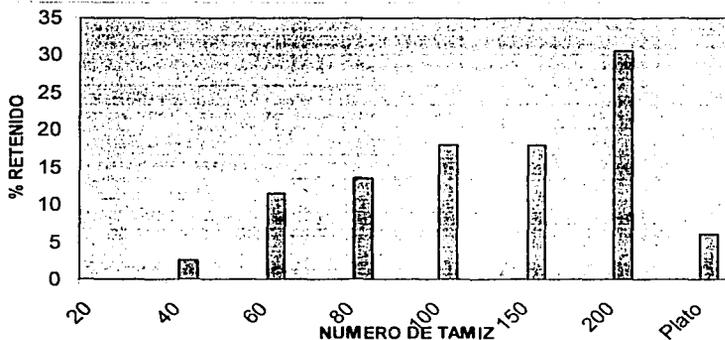
Como podemos observar en la tabla anterior al igual que la rifampicina la Isoniazida presenta excelentes propiedades de flujo y compresibilidad.

Tabla No. 10. Distribución del tamaño de partícula de la Isoniazida

Número de malla	% Retenido
20	0
40	2.5
60	11.5
80	13.5
100	18
150	18
200	30.5
Plato	6.0

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gráfica No. 3. Distribución del tamaño de partícula de la Isoniazida.



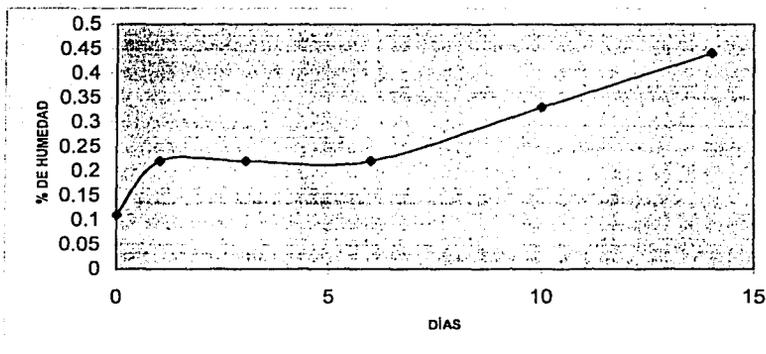
En la gráfica de determinación del tamaño de partícula de la isoniazida podemos observar que las partículas que son menores a malla 150, son aproximadamente 50% y el resto mayores a malla 150, no hay un tamaño que predomine.

Tabla No. 11. Comportamiento higroscópico de la Isoniazida.

Días	% de Humedad
0	0.11
1	0.22
3	0.22
6	0.22
10	0.33
14	0.44

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica No. 4. Comportamiento higroscópico de la Isoniazida.



La Isoniazida, como podemos observar tiene una tendencia a absorber la humedad conforme el transcurso del tiempo, por lo tanto es higroscópica..

ESTABILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

Tabla No. 12. Resultados de la degradación de la Isoniazida

Condición	Tiempo de días					
	0	3	6	9	12	15
Luz Solar	-	-	+	+	+	+
Temperatura 65°C	-	-	-	-	-	-
H ₂ O ₂	-	+	+	+	+	+
H ₂ O	-	+	+	+	+	+
H ⁺	-	+	+	+	+	+
OH ⁻	-	+	+	+	+	+

(+) Presenta Degradación

(-) No presenta degradación

Tabla No. 13. Resultados de la degradación de la Rifampicina.

Condición	Tiempo de días					
	0	3	6	9	12	15
Luz Solar	-	-	-	-	-	-
Temperatura 65°C	-	-	-	-	-	-
H ₂ O ₂	-	+	+	+	+	+
H ₂ O	-	+	+	+	+	+
H ⁺	-	+	+	+	+	+
OH ⁻	-	+	+	+	+	+

(+) Presenta Degradación

(-) No presenta degradación

Tabla No. 14. Resultados del estudio de compatibilidad de la Rifampicina / Isoniazida con los Excipientes propuestos a temperatura de 65°C:

Tiempo en días

Excipiente	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Aerosil	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lauril Sulfato de Sodio	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Dióxido Titanio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Avicel pH 101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estearato de Magnesio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzoato de Sodio	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Acido Esteárico	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Talco	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Primojel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Acdisol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poliplasdone XL-10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Almidón 1500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(+) Presenta Interacción con los principios activos

(-) No presenta interacción con los principios activos

Se descarta benzoato de sodio, ácido esteárico y lauril sulfato de sodio, por presentar interacción con los fármacos.

ESTUDIO DE FORMULACION.

Teniendo los excipientes con los cuales los fármacos no se presentó interacción, se comenzó con la elaboración de matrices de posibles formulaciones para elegir a los excipientes que conformarían la formulación final.

Para poder iniciar se llevó a cabo la elección de un diluyente el cual proporcionara buenas propiedades de flujo, semejantes a las que presentaban los fármacos, este se eligió en base a las propiedades reológicas que se tenían según referencias bibliográficas, en este caso no se elaboraron matrices, la concentración de este excipiente en la formulación se modificó según las necesidades

Elección del desintegrante.

Tabla No. 15. Formulaciones propuestas para el desintegrante I.

COMPONENTES	NIVEL DE CONCENTRACIÓN		
	2%	4%	6%
ISONIAZIDA (mg)	200	200	200
RIFAMPICINA (mg)	150	150	150
DILUYENTE (mg)	42	34	26
DESINTEGRANTE I (mg)	8	16	24

Tabla No. 16. Formulaciones propuestas para el desintegrante 2.

COMPONENTES	NIVEL DE CONCENTRACION		
	2%	4%	6%
ISONIAZIDA (mg)	200	200	200
RIFAMPICINA (mg)	150	150	150
DILUENTE (mg)	42	34	26
DESINTEGRANTE 2 (mg)	8	16	24

Tabla No. 17. Tiempos de desintegración para las formulaciones propuestas.

TIPO DE DESINTEGRANTE	TIEMPO DE DESINTEGRACION (¹ Minutos ² Segundos)
Sin desintegrante	4'43"
Desintegrante 1	
2%	3'43"
4%	3'06"
6%	3'01"
Desintegrante 2	
2%	
4%	4'15"
6%	3'59"
	3'47"

Una vez que se eligió al desintegrante uno en una concentración del 4 % se continuó ahora con la elección del deslizante, para esto se probaron 2 deslizantes a 3 diferentes concentraciones, se hizo una evaluación de las propiedades reológicas como son ángulo de reposo y velocidad de flujo, para determinar cual es el más adecuado.

Elección del Deslizante.**Tabla No. 18. Formulaciones propuestas para la elección del deslizante 1.**

COMPONENTES	NIVEL DE CONCENTRACIÓN		
	0.1%	0.25%	0.5%
ISONIAZIDA (mg)	200	200	200
RIFAMPICINA (mg)	150	150	150
DILUENTE (mg)	42	34	26
DESINTEGRANTE 1 (mg)	16	16	16
DESLIZANTE 1 (mg)	0.4	1	2

Tabla No. 19. Formulaciones propuestas para la elección del deslizante 2.

COMPONENTES	NIVEL DE CONCENTRACIÓN		
	0.1%	0.25%	0.5%
ISONIAZIDA (mg)	200	200	200
RIFAMPICINA (mg)	150	150	150
DILUENTE (mg)	42	34	26
DESINTEGRANTE 1 (mg)	16	16	16
DESLIZANTE 2 (mg)	0.4	1	2

Tabla No. 20. Resultados de las pruebas reológicas de las formulaciones con el deslizante 1.

Nivel de concentración	Determinación	Resultado	Observaciones
0.1 %	Velocidad de Flujo	23.13 g / s	Excelente Flujo
	Angulo de Reposo	14.51 °	Excelente flujo
0.25%	Velocidad de Flujo	23.13 g / s	Excelente Flujo
	Angulo de Reposo	14.12 °	Excelente flujo
0.5%	Velocidad de Flujo	22.53 g / s	Excelente Flujo
	Angulo de Reposo	15.71°	Excelente flujo

Tabla No. 21. Resultados de las pruebas reológicas de las formulaciones con el deslizante 2.

Nivel de concentración	Determinación	Resultado	Observaciones
0.2 %	Velocidad de Flujo	27.3 g / s	Excelente Flujo
	Angulo de Reposo	17.56 °	Excelente flujo
0.25%	Velocidad de Flujo	27.8 g / s	Excelente Flujo
	Angulo de Reposo	18.80 °	Excelente flujo
0.5%	Velocidad de Flujo	27.76 g / s	Excelente Flujo
	Angulo de Reposo	16.53°	Excelente flujo

Como se puede observar en los resultados el deslizante con el que se presentan mejores resultados en las pruebas reológicas es número 1 a una concentración de 0.25%

El siguiente paso para obtener nuestra formulación fue el llevar a cabo la elección de un lubricante, para lo cual se eligió uno y se evaluó a 3 concentraciones diferentes, la elección de la concentración se tomara en base a los resultados que se obtengan de evaluar las propiedades reológicas como son: ángulo de reposo, velocidad de flujo.

Elección del Lubricante

Tabla No. 22. Formulaciones propuestas para la elección del lubricante.

COMPONENTES	NIVEL DE CONCENTRACIÓN		
	0.25%	0.50%	0.1%
ISONIAZIDA (mg)	200	200	200
RIFAMPICINA (mg)	150	150	150
DILUENTE (mg)	32	31	29
DESINTEGRANTE (mg)	16	16	16
DESLIZANTE (mg)	0.4	1	2
LUBRICANTE (mg)	1	2	4

Tabla No. 23. Resultados de las pruebas reológicas para el Lubricante al 0.25%.

Determinación	Resultado	Observaciones
Velocidad de Flujo	34.96 g / s	Excelente Flujo
Angulo de Reposo	12.65 °	Excelente flujo
Densidad Aparente	0.6156 g / ml	
Densidad Compactada	0.7576 g / ml	
Índice de Carr	13.74	Excelente flujo y compresibilidad

Tabla No. 24. Resultados de las pruebas reológicas para el Lubricante al 0.5%.

Determinación	Resultado	Observaciones
Velocidad de Flujo	30.0 g / s	Excelente Flujo
Angulo de Reposo	12.86 °	Excelente flujo
Densidad Aparente	0.6187 g / ml	
Densidad Compactada	0.792 g / ml	
Índice de Carr	14.21	Excelente flujo y compresibilidad

Tabla No. 25. Resultados de las pruebas reológicas para el Lubricante al 1.0 %.

Determinación	Resultado	Observaciones
Velocidad de Flujo	34.89g / s	Excelente Flujo
Angulo de Reposo	14.32 °	Excelente flujo
Densidad Aparente	0.6312 g / ml	
Densidad Compactada	0.8416 g / ml	
Índice de Carr	15.0	Excelente flujo y compresibilidad

Al haber evaluado las propiedades reológicas, se eligió el Lubricante a una concentración del 0.25%, ya que como se puede observar presenta los mejores resultados en las pruebas reológicas.

Se llevo a cabo la elaboración de un lote piloto, el cual fue analizado, determinando ensayo de identidad, valoración y disolución, encontrando que los resultados de estas pruebas se encuentran dentro de los límites establecidos.

Tabla No. 26-A. Resultados de los controles determinados al lote piloto, para la Isoniazida.

Isoniazida

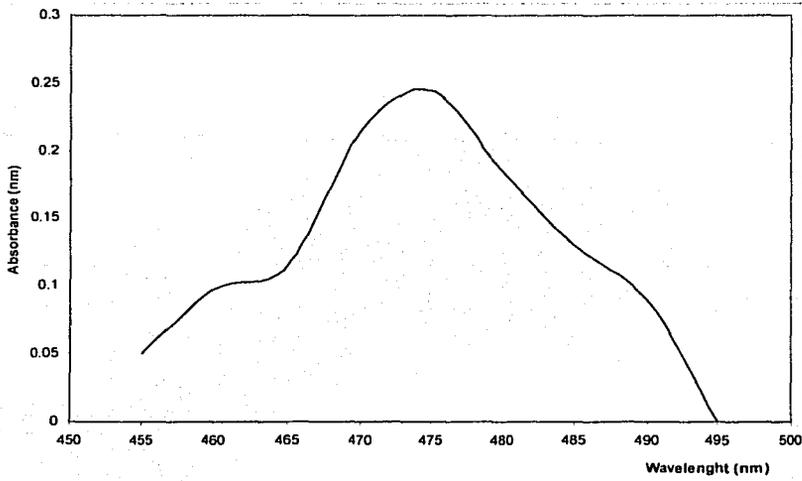
Determinación	Especificación	Resultado
Valoración	Contiene no menos del 90% y no menos del 110% de lo indicado en el marbete	99.4
Disolución	Q= 70%	98.7
Ensayo de Identidad	Corresponde	Corresponde

Tabla No. 26-B. Resultados de los controles determinados al lote piloto, para la Rifampicina.

Rifampicina

Determinación	Especificación	Resultado
Valoración	Contiene no menos del 90% y no menos del 130% de lo indicado en el marbete	103.6
Disolución	Q= 70%	97.6
Ensayo de Identidad	Corresponde	Corresponde

Gráfica No. 5. Espectro de absorción de la Rifampicina en el rango visible del espectro al



Teniendo ya los componentes de la formulación y sus concentraciones (tabla No. 26), se procede a la elaboración de 3 lotes piloto para llevar a cabo la evaluación de estos en un estudio de estabilidad acelerada según la NOM-073-SSA-1993.

La elaboración de los tres lote piloto se realizó siguiendo el procedimiento de fabricación, según el diagrama No. 2 y con la siguiente formulación final:

Tabla No. 27. Formulación final para las cápsulas de Isoniazida / Rifampicina

Componente	Cantidad (mg)	%
Isoniazida	200	50
Rifampicina	150	37.5
Desintegrante I	16	4.0
Diluyente	32	8
Deslizante I	1	0.25
Lubricante	1	0.25

Tabla No. 28. Resultados del Estudio de Estabilidad para el Lote No. 1

TIEMPO DE ANÁLISIS	CONDICIÓN DE ESTUDIO	DETERMINACIÓN / ESPECIFICACION					
		ENSAYO DE IDENTIDAD ISONIAZIDA / RIFAMPICINA	DESINTEGRACION Menos de 10 minutos	VALORACION		DISOLUCION	
				Isoniazida 90-110%	Rifampicina 90-130 %	Isoniazida Q= 70%	Rifampicina Q= 70%
INICIAL	INICIAL	CORRESPONDE	3'15''	99.8	102.4	99.4	96.5
30 DÍAS	30°C	CORRESPONDE	3'25''	100.4	101.8	98.6	95.9
30 DÍAS	40°C/ 75% H.R.	CORRESPONDE	3'40''	100.6	103.5	98.2	97.3
60 DÍAS	30°C	CORRESPONDE	3'20''	101.2	102.4	100.6	94.8
60 DÍAS	40°C/ 75% H.R.	CORRESPONDE	4'00''	99.7	102.9	102.3	96.7
90 DÍAS	30°C	CORRESPONDE	3'30''	100.9	100.8	99.7	93.2
90 DÍAS	40°C/ 75% H.R.	CORRESPONDE	4'10''	101.4	103.2	101.2	95.4

Tabla No. 29. Resultados del Estudio de Estabilidad para el Lote No. 2

		DETERMINACIÓN / ESPECIFICACION					
TIEMPO DE ANÁLISIS	CONDICIÓN DE ESTUDIO	ENSAYO DE IDENTIDAD	DESINTEGRACION	VALORACION		DISOLUCION	
		ISONIAZIDA / RIFAMPICINA	Menos de 10 minutos	Isoniazida	Rifampicina	Isoniazida Rifampicina	Isoniazida Rifampicina
				90-110 %	90-130 %	Q= 75 %	Q= 75 %
INICIAL	INICIAL	CORRESPONDE	3'20"	100.6	102.6	98.7	96.4
30 DÍAS	30°C	CORRESPONDE	3'30"	99.8	101.9	99.6	97.3
30 DIAS	40°C/ 75% H.R.	CORRESPONDE	3'25"	101.2	100.7	97.3	95.6
60 DÍAS	30°C	CORRESPONDE	3'40"	100.2	106.9	99.2	98.1
60 DÍAS	40°C/ 75% H.R.	CORRESPONDE	4'10"	99.7	105.7	97.9	95.8
90 DÍAS	30°C	CORRESPONDE	3'55"	102.4	103.4	97.8	98.6
90 DÍAS	40°C/ 75% H.R.	CORRESPONDE	4'34"	103.5	104.2	100.2	95.9

Tabla No. 30. Resultados del Estudio de Estabilidad para el Lote No. 3

DETERMINACION / ESPECIFICACION							
TIEMPO DE ANALISIS	CONDICIÓN DE ESTUDIO	ENSAYO DE IDENTIDAD	DESINTEGRACION	VALORACION		DISOLUCION	
		ISONIAZIDA / RIFAMPICINA	Menos de 10 minutos	Isoniazida	Rifampicina	Isoniazida	Rifampicina
				90-110 %	90-130 %	Q=75 %	Q= 75 %
INICIAL	INICIAL	CORRESPONDE	3'38"	101.2	103.2	98.7	95.8
30 DIAS	30°C	CORRESPONDE	3'56"	101.6	102.1	99.5	96.9
30 DIAS	40°C/ 75% H.R.	CORRESPONDE	4'09"	103.2	105.4	97.6	94.3
60 DIAS	30°C	CORRESPONDE	4'25"	102.1	100.7	99.5	97.8
60 DIAS	40°C/ 75% H.R.	CORRESPONDE	4'39"	99.7	98.8	96.8	95.8
90 DIAS	30°C	CORRESPONDE	3'49"	100.4	103.5	99.3	95.8
90 DIAS	40°C/ 75% H.R.	CORRESPONDE	5'16"	99.4	99.2	98.6	93.8

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Al realizar la caracterización de los 2 principios activos (Isoniazida, Rifampicinal), tenemos que se realizó el control de calidad de ambas materias primas como se indica en la monografía de cada uno, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª ed. obteniendo que estos se encuentran dentro de los límites marcados para cada especificación anexo No. 1, al cumplir con las especificaciones, se consideran adecuadas para llevar a cabo el diseño de una formulación.

En lo que se refiere a la caracterización reológica de los principios activos, ambos presentan valores muy semejantes en cuanto a las pruebas de ángulo de reposo, velocidad de flujo y compresibilidad. Estos resultados que se obtuvieron de las 3 pruebas mencionadas, nos indica que ambos principios activos presentan excelentes propiedades de flujo.

Para llevar a cabo la estabilidad de los principios activos se buscó un sistema de elusión, el cual permitió dentro de los estudios de preformulación poder determinar una posible degradación que se presentara, en este caso se utilizó como disolvente una mezcla de cloroformo-metanol-hidróxido de amonio 85:15:1 para ambos principios activos. Al llevar a cabo la evaluación de la compatibilidad con diluentes, deslizantes, lubricantes y desintegrantes, se llevó a cabo en condiciones secas, ya que los resultados obtenidos en la caracterización reológica, que nos indicaban que no había necesidad de llevar a cabo una granulación debido a las buenas propiedades de flujo, que presentaban los fármacos por si solos.

De los excipientes propuestos se presentó interacción con 3 de estos: Benzoato de sodio, ácido esteárico y lauril sulfato de sodio, interaccionando más rápido con el ácido esteárico a los 9 días, con los otros 2 excipientes mencionados esta interacción se presentó hasta los 15 días, por lo cual quedaron descartados para la formulación.

Una vez obtenidos los resultados de caracterización estabilidad y compatibilidad se propusieron formulaciones tentativas y se evaluaron según correspondiera, como se menciona más adelante, para poder determinar la formulación final.

El primer paso fue seleccionar un diluyente que presentara buenas propiedades de flujo y no afectara a las de los fármacos. El segundo paso fue la elección del desintegrante.

Se evaluaron 2 en proporciones de 2,4 y 6% para ambas. Se tomó como parámetro inicial el tiempo de desintegración de las cápsulas conteniendo sólo los fármacos y el diluyente. Al observar los resultados entre desintegrantes 1 y 2, se tiene que los tiempos de desintegración menor se presentan con el desintegrante número 1 en una proporción del 4% y 6%, pero la diferencia de tiempo es muy poca por lo cual se elige el desintegrante en una proporción al 4%.

Después de elegir el desintegrante el tercer paso fue la elección del deslizante, se evaluaron 2 en proporciones de 0.1, 0.25 y 0.5% al evaluar el ángulo de reposo y la velocidad de flujo, se encontró que con el deslizante uno, en una proporción al 0.25%. se tiene un ángulo de reposo menor y una velocidad de flujo mayor, en comparación con el deslizante 2, lo cual nos indica que presenta mejores propiedades de flujo, por lo cual se eligió al deslizante 1 con una proporción de 0.25%.

Teniendo ya el diluyente, desintegrante y deslizante, el cuarto paso fue la elección de un lubricante. Sólo se evaluó un lubricante en proporciones de 0.1, 0.25 y 0.5%. Entre las 2 primeras proporciones se obtuvieron resultados muy semejantes en cuanto al ángulo de reposo y velocidad de flujo, por lo cual se elige la proporción de 0.25% y que en comparación con el 1% el ángulo de reposo es menor y la velocidad de flujo es similar. Con la adición de este lubricante, se mejoran las propiedades reológicas de ángulo de reposo y velocidad de flujo en comparación con las que se tenían únicamente el deslizante, por lo cual la formulación final tentativa es la siguiente:

	(mg)	%
Isoniazida	200	50
Rifampicina	150	37.5
Desintegrante	16	4.0
Deslizante	1	0.25
Diluyente	32	8
Lubricante	1	0.25

Al tener la posible formulación se llevo a cabo la elaboración de un lote de prueba, al cual se le realizaron las pruebas de valoración y disolución, encontrando que estas cumplían con los parámetros establecidos por la farmacopea, por lo cual se fabricaron los tres lotes piloto para el estudio de estabilidad acelerada con la formulación anteriormente mencionada como la final.

Al llevar a cabo el estudio de estabilidad acelerada de los tres lotes fabricados, como se puede observar en las tablas de los resultados No. 26,27 y 28, tanto de la disolución como de la valoración, se encuentran dentro de los límites que se marcan, al igual que en la prueba de ensayo de identidad, esta prueba se puede considerar muy importante, ya que al ser una prueba que se realiza por cromatografía en capa fina nos permite detectar cuando se presenta productos de degradación de los fármacos, la cual al corresponder a las especificaciones nos indica que no tenemos una degradación significativa.

Al llevar a cabo la prueba de desintegración específicamente para la condición de 40°C / 75 % H.R., se observó un endurecimiento de las cápsulas que a su vez también las hacia quebradizas, este fenómeno afecto a la desintegración pero no de una forma significativa, ya que los tiempos se elevaron en un máximo de un minuto y medio.

8. CONCLUSIONES

Con base a los resultados obtenidos, podemos concluir que:

- La Isoniazida y Rifampicina cumple con las especificaciones marcadas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª ed., como materia prima.
- La caracterización reológica de las materias primas, proporciono los fundamentos para elegir la forma de fabricación más adecuada, en este caso sólo como mezcla de polvos.
- El estudio de compatibilidad permitió seleccionar los excipientes con los cuales se podría desarrollar la formulación.
- La desarrollo de la fase de formulación permitió seleccionar en tipo y cantidad los excipientes que formarían parte de la formulación final.
- Los resultados del estudio de estabilidad acelerada demuestran que las cápsulas de Isoniazida / Rifampicina cumplen con las especificaciones que marca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª ed., durante el tiempo que marca la norma de Estabilidad de Medicamentos NOM-073-SSA-1993. Por lo que se considera que la formulación es estable física y químicamente.

9. BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Ansel H. C. Introduction to Pharmaceutical Dosage Form. Fourth Edition. Philadelphia U:S:A.: Lea & Febiger, 1985: 130-131.
- 2) Clark' s. Insolation and Identification of Drug. London: Ed. The Pharmaceutical Press, 1974: 254 y 345.
- 3) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6ª Ed. México: Secretaria de Salud, 1994: 1203,1204 y 1205.
- 4) Flores, J. Farmacología Humana 2ª Ed. México D.F.: Ed. Ediciones Científicas y Técnicas, 1992: 1069-1073.
- 5) Florey, K. Analytical Profiles of Drug Substances. London: Ed. Academic Press., 1985: Vol. 5 y 6 : 467-513.
- 6) Graham C. C. Pharmaceutical Production Facilities. England: Ed. Ellis Horwood Limited, 1990:127-136
- 7) Herman, J. Farmacotecnia. Teoría y Practica Vol. 6. México: Ed. Continental, 1981:1663-1674.
- 8) Lachman, L y H.A. Lieberman, y J.L. Kanig. The Theory and Practique of Industrial Pharmacy. 2a. Ed. Philadelphia: Ed. Lea & Febiger, 1986: 182-184 y 386.
- 9) Lachman, L.,Lieberman, H.A. y J.B. Schwartz. Pharmaceutical Dosage Forms. 2a. Ed. New York: Marcel Dekker Inc. 1998, Vol I: 77-78.
- 10) Norma oficial mexicana: NOM-073-SSA-1993. ¿
- 11) Physicanss Desk Reference 50ª Ed. U.S.A.: Ed. Medical Economics, 1996: 322 y 1530.
- 12) Ramírez, f. y R. Villafuerte, Caracterización de Polvos para Compresión: Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 1994; 25; (2): 19-28.
- 13) Rang, H.P. y M.M. Dale. Farmacología, 2a Ed. Livingstone España: Ed. Churchill, 1992: 896-898.
- 14) Remington. Farmacia. 19ª Ed. Buenos Aires, Argentina: Ed. Médica Panamericana, 1998. Vol. II: 2220-2238 y 2509-2514.

- 15) Rid W. K. Hard Capsules Development and Technology. London Great Britain: Ed. The Pharmaceutical Press, 1987: 165-175.
- 16) Román F. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990: 272-274.
- 17) Smith, C.M. y A.M. Reynard. Farmacología. Buenos Aires, Argentina: Ed. Médica Panamericana, 1993: 813-818.
- 18) Tay, J.Z. Microbiología y parasitología, México: Ed. Méndez Editores, 1995: 1.328-1.334.
- 19) Velásquez. Farmacología, 16ª Ed. España: Ed. Interamericana, 1993: 1013-1018.
- 20) The Merck Index. 12a Ed. U.S.A. 1996: 885-1413 y 1414.
- 21) Villafuente, R.L. Productos Farmacéuticos Sólidos, Operaciones Farmacéuticas Unitarias, México: Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, 1998: 96-99 y 102-106.
- 22) Wade, A. y P. J. Séller. Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Ed. The Pharmaceutical Press, 1994: 84, 85, 141, 143, 252, 254, 280, 281, 424, 425, 433, 434, 448, 449, 462, 463, 494, 495 y 519.
- 23) Wells, J.Y. Pharmaceutical Preformulación. New York: Ed. John Wiley & Sons, 1988: 209-211.
- 24) Zinser. Microbiología. Buenos Aires, Argentina: Ed. Médica Panamericana, 1995: 685-698.

10. ANEXOS

Resultados del análisis rutinario de control de calidad como materia prima a los principios activos.

Tabla No. 31. Resultados del análisis de la Rifampicina como materia Prima.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACION	RESULTADO
Solubilidad	Soluble en cloroformo, metanol, poco soluble en agua, acetona y éter.	Satisface
Cristalinidad	Cumple con los requisitos	Satisface
PH	Entre 4 y 6	5.57
Ensayo de Identidad	Comparación con estandar UV	Positiva
Perdida al Secado	No más del 2 %	0.48%
Residuo de Ignición	No más del 0.1 %	0.03 %
Metales Pesados	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
Valoración	Su potencia es no menor de 900 µg / mg	994 µg / mg

Tabla No. 32. Resultado del Análisis de la Isoniazida como Materia Prima.

DETERMINACION	ESPECIFICACION	RESULTADO
Descripción	Polvo cristalino o blanco, o cristales blancos, lentamente se afecta por exposición al aire y a la luz.	Satisface
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua, poco soluble en etanol; ligeramente soluble en cloroformo y éter.	Satisface
Ensayo de Identidad	Cumple con los requisitos	Positiva
PH	Entre 6 y 7.5	6.98
Perdida al Secado	No más del 1 %	0.18 %
Residuo de Ignición	Nomás del 0.2 %	0.07%
Metales Pesados	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm.
Valoración	Contiene no menos del 98 % y no más del 101 %.	99.46 %