

00524  
37



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN EN  
GRAGEAS PARA UN FÁRMACO CON ACCIÓN  
ANTIBACTERIANA  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**  
**P R E S E N T A :**  
**NANCY CUENCA GÓMEZ**



MÉXICO, D.F.



**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA**

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

Presidente      Profra. MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS  
Vocal            Profra. HONORIA FUENTES SIXTOS  
Secretario      Profra. MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ  
1er. Suplente    Profra. LILIANA AGUILAR CONTRERAS  
2o. Suplente     Prof. ESTEBAN QUINTANAR GARCÍA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Nancy Cuenca

Sitio donde se realizó el tema:

FECHA: 26-03-03

Productos MAVI S.A. DE C.V.,

Osa menor 197 Col. Prado Churubusco. México, D.F.

FIRMA: [Firma]

Asesor del tema:    Ma. Esther Hernández Jiménez [Firma]

Supervisor técnico:    Rosalba Méndez Rangel [Firma]

Sustentante:            Nancy Cuenca Gómez [Firma]

---

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios*

*Por dejarme realizar todos mis sueños hasta ahora y  
estar presente en cada instante de mi vida.  
Gracias por darme esta familia.*

*A mis Padres*

*Concepción Gómez R. y Alfredo Cuenca R.  
Por su amor, ejemplo, apoyo, consejos, cariño y la oportunidad de ser lo que soy.  
Gracias por confiar en mí.  
Los amo.*

*A mis hermanos*

*Alfredo y Nelly*

*Por todos los momentos que pasamos juntos y dejarme aprender de ustedes...  
lo que no se debe hacer. °°)  
Los quiero muchísimo.*

*A mis abuelitos maravillosos*

*Rodolfo, Esperanza y Gudelia,*

*Por su amor, cuidados, consejos y valores que dejan en mí.  
Gracias.*

---

*A la Universidad Nacional Autónoma de México  
Por darme la oportunidad de estudiar en mi Facultad de Química  
en donde dejó años de mi vida y me lleva años de aprendizaje en todos los sentidos.*

*A las químicas Mta. Esther Hernández y Rosalba Méndez  
Por guiar este trabajo hasta su culminación, por su tiempo y la gran oportunidad  
de aprender de ustedes.*

*A la profesora Mta. del Socorro Alpizar, persona a la que admiro y respeto,  
por enseñarme infinidad de cosas tanto en lo profesional, como en lo personal.*

*A la profesora Honoria Fuentes, por sus observaciones en este trabajo y la ayuda  
que siempre me ha brindado.*

*A mis tíos Esperanza y Manuel, por sus ánimos para que siga adelante, los  
quiero mucho.*

*A las personas que conocí a lo largo de este camino y que fueron y seguirán siendo  
una parte importante de mí, por que con ustedes aprendí que un amigo es una  
persona que te conoce a fondo y a pesar de esto, te sigue queriendo.*

*Gracias amigos y amigas del club.*

---

---

*Cualquiera*

*Cualquiera reclama un derecho.*

*Pero todos se atienen a sus deberes.*

*A cualquiera le brota una idea.*

*Pero pocos saben realizarla.*

*Cualquiera tiene un pensamiento brillante.*

*Pero pocos tienen la capacidad de hacerlo provechoso.*

*Cualquiera tiene un plan.*

*Pero pocos pueden llevarlo a cuetsas hasta que cueje y florezca.*

*Cualquiera puede divisar un camino.*

*Pero pocos saben desandararlo.*

*Cualquiera puede criticar.*

*Pero pocos enmendar.*

*Cualquiera puede señalar el mal.*

*Pero pocos trabajan bien.*

*Cualquiera se compromete.*

*Pero pocos cumplen.*

*Cualquiera se pone un disfraz en la sociedad.*

*Pero pocos se lo quitan ante Dios y se miran tal cual son.*

*Cualquiera lanza una queja de la vida.*

*Pero pocos reconocen lo que se merecen y la hacen llevadera.*

*Cualquiera quisiera mejorar el mundo.*

*Pero pocos se ponen al servicio de esa causa.*

*Cualquiera grita por la paz.*

*Pero pocos destierran la guerra en la batalla de todos los días.*

*Cualquiera se enamora de una estrella.*

*Pero pocos tienen la fuerza de alargar el brazo... ¡Y conseguirla!*

*Genaida Bacardi de Argamasilla*

---

## Í N D I C E

	Pág.
<b>CAPÍTULO 1.</b>	
1.1 INTRODUCCIÓN	9
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.3 OBJETIVOS	11
1.4 HIPÓTESIS	12
1.5 DIAGRAMA GENERAL DE TRABAJO	13
<b>CAPÍTULO 2.</b>	
ANTECEDENTES	
2.1 PRINCIPIO ACTIVO	15
2.2 ETAPAS EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS	18
2.3 FORMA FARMACÉUTICA	22
2.3.1 Tabletas	22
2.3.1.1 Excipientes	24
2.3.2 Grageas	27
2.4 MÉTODOS DE FABRICACIÓN	31
2.4.1 Granulación vía Húmeda	32
2.4.2 Granulación vía Seca	34
2.4.3 Compresión Directa	35
2.5 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	37
<b>CAPÍTULO 3.</b>	
PARTE EXPERIMENTAL	
3.1 MATERIAL, EQUIPOS E INSTRUMENTOS	39
3.2 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN	41
3.2.1 Análisis de materia prima	41

---

	Pág.
3.2.2 Reología del principio activo	47
3.2.3 Estabilidad del principio activo	53
3.2.4 Compatibilidad con excipientes	55
3.3 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN	57
<b>CAPÍTULO 4.</b>	
RESULTADOS	
4.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN	63
4.1.1 Análisis de materia prima	63
4.1.2 Reología del principio activo	64
4.1.3 Estabilidad del principio activo	67
4.1.4 Compatibilidad con excipientes	68
4.2 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN	69
4.2.1 Diagrama del proceso	71
4.3 ESTABILIDAD ACELERADA	75
<b>CAPÍTULO 5.</b>	
ANÁLISIS DE RESULTADOS	
5.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN	79
5.2 LOTES DE PRUEBA	80
<b>CAPÍTULO 6.</b>	
CONCLUSIONES	85
APÉNDICE	87
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89

---



---

# CAPÍTULO 1

---

## 1.1 INTRODUCCIÓN. (1)

El descubrimiento de que los cambios en la estructura química de las quinolonas, modificaba de manera importante su actividad antimicrobiana, permitió sintetizar otros compuestos de esta familia hasta llegar a las nuevas quinolonas, estos nuevos agentes contienen un átomo de fluor que les confiere actividad contra especies grampositivas, como los *estafilococos* y un anillo que amplía su espectro de actividad contra especies gramnegativas aerobias y *Pseudomona aeruginosa*.

Además de que las quinolonas se absorben rápidamente por vía oral, se distribuyen ampliamente en tejidos y líquidos corporales, así como dentro de las células, excretándose por el riñón.

Las nuevas quinolonas son excelentes para el tratamiento de infecciones urinarias, prostatitis aguda, la gonorrea, infecciones del tracto respiratorio e infecciones en la piel.

Es por esto que los medicamentos representan una herramienta valiosa para poder combatir problemas de salud, aquí el desarrollo de medicamentos juega un papel muy importante.

En este trabajo se presenta el procedimiento que se siguió para desarrollar una formulación para grageas de un fármaco con acción antibacteriana. Para dicho fin se partió de la revisión bibliográfica, seguida de diferentes etapas, una de ellas es la preformulación en donde se caracterizó al principio activo y se sometió a pruebas de estabilidad, después una vez seleccionada la formulación, se realizan los lotes piloto que fueron sometidos a las pruebas de estabilidad acelerada y así tener la seguridad de obtener un producto estable.

---

## **1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Hoy en día los medicamentos representan una de las herramientas más valiosas con las que cuenta el ser humano para combatir los problemas de salud pública, pero en ocasiones no se cuenta con los recursos necesarios para acceder a medicamentos de costo elevado, es por esto que surge la necesidad de desarrollar formulaciones que cumplan con una calidad similar o superior a las ya existentes en el mercado.

Es por esto que Grupo Industrial Farmex tiene como uno de sus propósitos, desarrollar productos que cumplan con la efectividad terapéutica, seguridad, estabilidad, aceptación y precios accesibles para el público consumidor.

En los últimos años a causa de la contaminación bacteriana se ha encontrado un aumento en las infecciones de las vías urinarias, prostatitis, infecciones en el tracto respiratorio e infecciones en la piel, debido a esto se eligió este principio activo, ya que se trata de un fármaco con acción antibacteriana de amplio espectro que se encuentra en el mercado pero a un costo elevado.

---

### **1.3 OBJETIVOS.**

#### **Objetivo general.**

- Desarrollar una formulación en grageas para un fármaco con acción antibacteriana que sea estable física y químicamente, la cual deberá de cumplir con las especificaciones de calidad para satisfacer las necesidades del público consumidor.

#### **Objetivos particulares.**

- Realizar el análisis de materia prima y las pruebas de compatibilidad con excipientes, como un primer paso para asegurar un buen resultado en el desarrollo de la formulación.
- Realizar las determinaciones reológicas para poder elegir el método de fabricación más adecuado que garantice núcleos uniformes.
- Establecer una metodología acorde con la tecnología presente en el laboratorio para diseñar la formulación de las grageas.
- Asegurar la estabilidad del principio activo, así como la de los excipientes utilizados a través de las pruebas de estabilidad acelerada.

---

#### **1.4 HIPÓTESIS.**

Llevando a cabo los estudios de preformulación y formulación se obtendrá un producto con acción antibacteriana de calidad que cumpla con las especificaciones requeridas.

## 1.5 DIAGRAMA GENERAL DE TRABAJO.

A continuación se muestra el diagrama general a seguir en el desarrollo de la formulación.

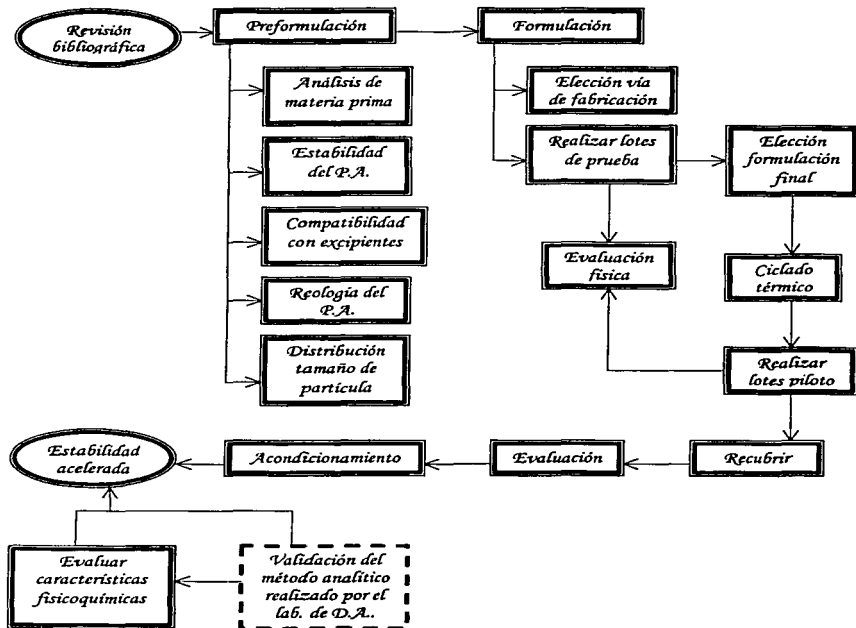


Figura 1. Diagrama general del desarrollo de la formulación.

---

# CAPÍTULO 2

---

## **2 ANTECEDENTES.**

### **2.1 PRINCIPIO ACTIVO. (1, 2, 3)**

Desde hace años se ha contado con algunos de los miembros originales de la clase de las quinolonas sintéticas para el tratamiento de infecciones en las vías urinarias, los productos de esta categoría tienen poca importancia por su limitada utilidad terapéutica y la rápida aparición de resistencia bacteriana. Contra estos inconvenientes, se han introducido las 4-quinolonas fluoradas, estos compuestos poseen una amplia actividad antimicrobiana y son eficaces después de ingeridas para combatir diversas enfermedades infecciosas. El uso de dichas fluoroquinolonas al parecer se acompañan de un número menor de efectos adversos y la resistencia microbiana a su acción no surge con rapidez.

El principio activo pertenece a las fluoroquinolonas. Debido a su amplio espectro de actividad antimicrobiana contra bacilos gram negativos, estafilococos y cocos gram negativos aerobios y también por su biodisponibilidad después de ingerirlos, constituye una clase importante de los antibióticos del tipo de las quinolonas.

Está indicado para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias, prostatitis, infecciones de vías respiratorias, incluyendo sinusitis, bronquitis y neumonías, también para el tratamiento de infecciones en la piel.

Las 4-quinolonas contienen una fracción de ácido carboxílico en la posición 3 del anillo fundamental, también contienen el sustitutivo flúor en posición 6 y muchos de estos compuestos contienen una fracción piperazínica en la posición 7.



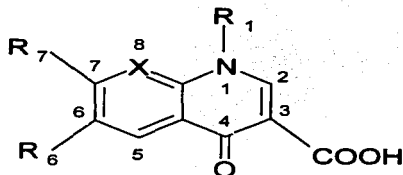


Figura 2. Estructura general de las 4-fluoroquinolonas

**Mecanismo de acción:** Se necesita que estén separados los dos cordones de la doble hélice del DNA para que haya replicación o transcripción del ácido ribonucleico. Sin embargo, todo lo que separe a los cordones ocasiona un “desenrollado” o un “superenrollado” positivo excesivo del DNA, ante el punto de separación. Para eliminar este obstáculo mecánico, la enzima DNA girasa es la encargada de la introducción continua de superespiras negativas en el DNA; para que pase el segmento de éste a través del espacio así producido; una vez terminado el paso, se sellan de nuevo las espiras de los cordones.

La DNA girasa de *E. coli* está compuesta de dos unidades A de 105 000 Da y otras dos subunidades B de 95 000 Da. Las unidades A que transportan la función “de recorte del cordón” de la girasa con el sitio de acción de las quinolonas (Fig. 3). Los fármacos inhiben el superenrollamiento de DNA mediado por la girasa a concentraciones que guardan relación neta con las necesarias para inhibir la proliferación bacteriana (0.1 a 10  $\mu$ g/ml). Las mutaciones del gen que codifica el polipéptido de la subunidad A confiere resistencia a dichos medicamentos.

Las células eucarióticas no contienen DNAGirasa. Sin embargo, incluyen una DNA topoisomerasa del tipo II, desde los puntos de vista teórico y mecánico, similar que elimina los superenrollamientos positivos del DNA de eucariotes para evitar su enrollamiento durante la réplica. Las quinolonas inhiben la topoisomerasa del tipo II de eucariotes sólo a concentraciones mucho mayores (100 a 1000  $\mu$  g/ml).

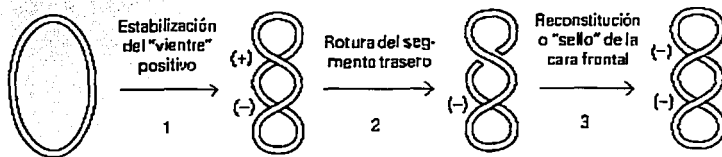


Figura 3. Modelo de la formación de superhélices de DNA negativas por la DNAGirasa.

Las quinolonas se absorben adecuadamente después de ingerirlas y se distribuyen de manera amplia en los tejidos corporales.

Los alimentos no aminoran la absorción después de ingerir los fármacos, pero pueden prolongar el lapso que media hasta que alcanzan las concentraciones máximas. La biodisponibilidad de las fluoroquinolonas excede de 50% con todos los medicamentos y con algunos de ellos, rebasa 95%.

Las vías de eliminación difieren entre las fluoroquinolonas, pero en el caso de este principio activo la excreción es por riñones.

---

## **2.2 ETAPAS EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS. (4, 5)**

El buen diseño de un medicamento debe contemplar la caracterización de las materias primas, establecer con claridad las especificaciones de los componentes y del proceso, debe ser escalado al lote de manufactura típico, la tecnología para producirlo y control debe ser transferida adecuadamente a los responsables de esas actividades.

Una metodología práctica y eficiente para la formulación de cualquier medicamento debe integrar el conocimiento técnico y la experiencia acumulada. La metodología sistematizada propuesta a seguir para cada medicamento a desarrollar, consiste en una serie de pasos que a continuación se presentan.

### **A. Revisión bibliográfica.**

Se debe realizar una revisión bibliográfica exhaustiva de la literatura referente al principio activo, al posible producto y proceso, a los métodos de evaluación, al objetivo terapéutico y de mercado a conseguir. El hecho de analizar lo que otros han realizado antes de ahondar más en el tema puede ayudarnos a evitar pérdida de tiempo y recursos valiosos.

### **B. Estudios de preformulación.**

Puede ser definido como una investigación de las propiedades físicas y químicas de un medicamento sólo y combinado con excipientes.

El objetivo en conjunto de los ensayos de preformulación es generar información, la cual será empleada por el formulador en desarrollar formas de dosificación estables, biodisponibles y que puedan ser producidas en masa. Obviamente, el tipo de información requerida depende de la forma de dosificación que se desarrollará.

A continuación se muestra la información fisicoquímica típica que debe ser generada para la caracterización del principio activo, así como su objetivo (tabla 1).

Pruebas / Métodos	Objetivos
<b>I. Fundamentales</b>	
1. Análisis (U.V., I.R., R.M.N., isomería óptica, impurezas, C.C.D., titulación, descripción, humedad)	Identidad / pureza / potencia / calidad
2. Solubilidad	Pureza / Métodos / Formulación
3. Punto de fusión	Polimorfismo / Hidratos / solvatos
4. Estabilidad en estado sólido y en solución (métodos analíticos específicos)	Pirrólysis / hidrólisis / pH / oxidación / identificación y aislamiento de degradantes. Formulación
<b>II. Funcionales</b>	
1. Propiedades organolépticas	Formulación
2. Microscopía	Morfología
3. densidad real, aparente y compactación	Formulación de productos sólidos
4. Flujo y ángulo de reposo	Formulación de productos sólidos
5. Compresibilidad	Selección de proceso y excipientes
6. Distribución del tamaño de partícula	Homogeneidad / selección del proceso
7. Compatibilidad con excipientes	Selección de excipientes

*Tabla 1. Determinaciones fisicoquímicas realizadas al principio activo.<sup>3</sup>*

---

De esta manera la información generada en esta etapa es invaluable para la toma de decisiones que hagan eficientes a todas las áreas de investigación y desarrollo del medicamento.

La búsqueda adecuada en la bibliografía, la teoría y la predicción, pueden y deben ser aplicadas con el fin de disminuir la experimentación necesaria con referencia a la sustancia candidata a ser formulada. Más adelante se hablará mas a fondo de las pruebas que se llevan a cabo en la etapa de preformulación.

### C. Selección de la tecnología.

La selección de la tecnología a emplear en la fabricación futura del producto está íntimamente relacionada con la forma farmacéutica y por tanto no debe basarse sólo en las necesidades del mercado, sino además en la identificación de los recursos operativos disponibles.

La selección de los excipientes deberá ser cuidadosa, de tal forma que se considere para cada ingrediente su utilidad específica y la cantidad requerida, de manera que se reduzca la cantidad total y el número requerido.

Es importante recordar, que el producto final será el que reciba el paciente y para esto se debe llevar a cabo adecuadamente su acondicionamiento, almacenaje y distribución, la responsabilidad como formulador no se reduce al desarrollo del producto a granel. Los materiales de empaque no sólo coadyuvan a la protección del medicamento, sino que también son un elemento importante en la adecuada utilización y aceptación que este tenga por el consumidor.

---

#### D. Formulación.

En el desarrollo de la formulación se debe poner atención en los aspectos críticos, tal como la cantidad de aglutinante, el método de adición, temperatura, tiempos de mezclado y secado. Aquí las evaluaciones físicas a determinar son de gran importancia ya que de ello dependerá que se obtenga un producto con la calidad deseada.

Los datos obtenidos en esta etapa se integran con los que se obtienen de la caracterización y estudios farmacológicos, obteniéndose así información que permita elegir la formulación más óptima.

#### E. Optimización.

Una vez ya seleccionados los distintos excipientes, sus niveles y las etapas del proceso, es momento de conocer que tan cerca se encuentra dicho sistema de lo óptimo. En esta etapa se fabrican lotes a nivel piloto, es aquí cuando se suelen utilizar las técnicas de diseño experimental para ahorrar tiempo y dinero, además de ayudarnos a mejorar la reproducibilidad, robustez de la fórmula y del proceso.

#### F. Escalación y caracterización del proceso.

Una vez optimizada la formulación, se procede a elaborar lotes piloto, esto tiene como finalidad comprobar que el método desarrollado es reproducible a mayor escala, se debe tener cuidado de las operaciones que por diferentes razones sean inaplicables a la planta de fabricación. Al finalizar se tendrán determinados los límites de tolerancia, dentro de los cuales se conserva la calidad del producto.

---

## **G. Transferencia de la tecnología.**

Este es un proceso en el cual la comunicación juega un papel importante, aquí el departamento de desarrollo transfiere la tecnología al departamento de producción y control de calidad, la información debe ser clara, concisa y suficiente para permitir la calidad y reproducibilidad del producto desarrollado.

En esta etapa se lleva a cabo la validación del proceso en el equipo y en las condiciones reales de fabricación.

## **2.3 FORMA FARMACÉUTICA.**

### **2.3.1 Tabletas. (4, 6)**

Las tabletas son una forma farmacéutica sólida que contienen una dosis por unidad de uno o más fármacos junto con excipientes y que se obtienen por compresión uniforme de las partículas o moldeo.

Las tabletas son la forma farmacéutica mas usada debido a que la posología es inequívoca, versátil y exacta ya que cada comprimido contiene la cantidad del fármaco (s) que se indica en el marbete, sencillez en su manufactura (proceso y maquinaria conocida), además presentan mayor estabilidad en comparación con otras formas farmacéuticas, fácil manejo, transportación y venta. Es fácil enmascarar su olor o sabor, atenuar o eliminar su color mediante

---

el uso de técnicas de recubrimiento.

Sin embargo tienen algunas limitaciones ya que no se pueden administrar a los lactantes y a pacientes en estado de coma, son de manufactura compleja, para poder ejercer su efecto terapéutico se deben disgregar en los fluidos entéricos y luego los fármacos activos que los componen, fármacos que tienen una dosis alta o muy pequeña, se dificulta su uniformidad o la compresión, fármacos higroscópicos presentan una dificultad en la preparación como tabletas.

#### **Características de las tabletas.**

- Las tabletas deben ser lo suficientemente fuertes y resistentes a los golpes y la abrasión que sufrirán durante la manufactura, empaque, envío y uso. Esta propiedad es medida mediante dos pruebas, la dureza y la friabilidad.
- El peso de la tableta y el contenido del fármaco deberán ser uniformes. Esto es medido por la determinación de variación de peso y la determinación de uniformidad de contenido.
- El contenido del fármaco debe estar biodisponible. Esta propiedad es medida por dos pruebas, el tiempo de desintegración y el % de disolución.
- Las tabletas deben de tener aspecto elegante y para la identificación del producto deben de cumplir con características de color, dimensiones, la presencia de logos y variedad de formas.
- Las tabletas deben de retener todos sus atributos funcionales, los cuales incluyen la estabilidad y la eficacia del fármaco.



---

### **2.3.1.1 Excipientes. (4)**

Dentro de un comprimido existen los principios activos y los excipientes, dichos excipientes deben de ser inertes, estables física y químicamente, no deben interferir con la biodisponibilidad del fármaco, fácil adquisición y cumplir con los requerimientos regulatorios actuales.

Los excipientes se clasifican en dos grupos, en el primero se incluyen los materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación, tal como los diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes. En el segundo grupo se encuentran aquellos materiales que ayudan a adquirir las características físicas deseadas a los comprimidos terminados, entre ellos se encuentran los desintegrantes, los colorantes, saborizantes, edulcorantes, polímeros o ceras.

#### **Diluyentes.**

Son utilizados para aumentar el volumen de la tableta, para que el comprimido tenga un tamaño práctico para la compresión. Además proporciona fluidez y compresibilidad a los polvos. Entre los más comunes se encuentran el Sulfato de calcio, Carbonato de calcio, Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Lactosa, Manitol, Sorbitol y Dextrosa.

#### **Aglutinantes.**

Son utilizados para impartir propiedades cohesivas a los materiales en polvo. También mejoran las propiedades de flujo para las formulaciones de gránulos de dureza y el tamaño

---

deseados. Los aglutinantes son empleados tanto en solución como en forma seca, esto depende de los demás componentes de la formulación y del método de preparación. Entre los más usados se encuentran el Almidón, Glucosa, Dextrosa, Carboximetilcelulosa, Metilcelulosa, Veegum, Polivinilpirrolidona e Hidroxipropilmetilcelulosa.

#### **Lubricantes.**

Son utilizados en la formulación de tabletas para facilitar la expulsión de la tableta de la matriz, prevenir la adherencia de la tableta en los punzones, evitar el desgaste excesivo de los punzones y de las matrices. Existen factores que son críticos en el uso de lubricantes, tal es el caso de el tamaño de partícula del lubricante y el tipo, además de la duración del mezclado. Entre los más usados se encuentran el Estearato de magnesio, Estearato de calcio, Silicato de magnesio, Benzoato de sodio, Lauril sulfato de sodio, Lauril sulfato de magnesio y Polietilenglicoles.

#### **Desintegrantes.**

Son aquellas sustancias adicionadas a un comprimido para facilitar la ruptura o desintegración después de su administración. La función del desintegrante es contrarrestar la acción del aglutinante y de las fuerzas físicas de compresión necesarias para formar la tableta.

Existen dos métodos para incorporar al desintegrante dentro de la formulación, estos son adición externa y adición interna, el método más común en la adición externa en la cual el desintegrante es adicionado y mezclado con el granulado justo antes de la compresión; mientras que en la adición interna, el desintegrante es mezclado con los demás polvos antes de adicionar la solución aglutinante para formar los gránulos. Entre los desintegrantes más comunes se

---

encuentran el Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Ácido algínico, Hidroxipropilmetilcelulosa y Bentonita.

#### **Deslizantes.**

Son sustancias que se adicionan a mezclas de polvos cohesivos y granulaciones para mejorar sus propiedades de flujo por reducción de la fricción interpartícula, trayendo como consecuencia que el polvo fluya de la tolva a la matriz. Los deslizantes comúnmente utilizados son el Sílice coloidal, Estearato de calcio, Estearato de magnesio, Estearato de zinc, Óxido de magnesio y Silicato de magnesio.

#### **Colorantes.**

Tienen la función de mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica. El color puede ser usado para identificar un producto de otro en una línea de producción, también sirve para identificar la dosificación para el paciente. Los colorantes usados están limitados a los certificados por la FDA (Food and Drug Administration) como colorantes FD&C (Food Drug and Cosmetics) y colorantes D&C (Drug and Cosmetics).

#### **Saborizantes y edulcorantes.**

Son comúnmente usados para proveer sabor a las tabletas, no sólo a las masticables, sino a cualquier tipo de tableta. Entre los más usados se encuentran la sacarina y el aspartame.

---

### 2.3.2 Grageas. (6, 7, 8)

Las grageas son una variedad de los comprimidos que contienen el o los principios activos y aditivos, generalmente son de superficie convexa, recubierta con una o más capas de mezclas de diversas sustancias, también en la cubierta se pueden encontrar los principios activos.

Los beneficios de aplicar recubrimientos a formas farmacéuticas son:

- Para enmascarar el sabor, olor, o color del fármaco.
- Mejorar la estabilidad del producto protegiéndolo del medio ambiente que lo rodea.
- Mejorar su ingestión.
- Fácil identificación para el paciente.
- Facilitar el manejo del producto terminado, en las líneas de producción.
- Modificar las características de liberación del principio activo, tal es el caso de los productos con capa entérica y de liberación prolongada.
- Prevenir la formación de polvos y así facilitar el acondicionamiento.

Para que un núcleo pueda ser recubierto debe de cumplir con ciertas características, que se muestran a continuación:

- *Biconvexo*. Esto permite a los núcleos rodar con facilidad como cuerpos independientes; con el máximo diámetro que permita el peso para que el borde esté reducido al mínimo; para así facilitar el recubrimiento.

- 
- *Dureza.* Los núcleos deberán estar lo suficientemente duros para aguantar el proceso de recubrimiento, se recomienda que los núcleos tengan una dureza de 3.0 kg/cm<sup>2</sup>.
  - *Aspecto físico del comprimido.* Deberán estar libres de polvo y de superficie lisa.
  - *Secos.* Para prevenir desintegración de los núcleos.
  - *Friabilidad.* Deberán tener una baja friabilidad.

Existen cuatro técnicas para el recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas, las cuales son:

*Cobertura con azúcar.* Consiste en el depósito a partir de una solución acuosa, de una cobertura basada principalmente de sacarosa como materia prima. Este proceso es largo y tedioso, además de que aumenta considerablemente el peso del comprimido terminado. Principalmente es utilizado en confitería.

*Cobertura con película (film coating).* Es un proceso relativamente complejo, se puede considerar como un proceso en el cual una capa delgada de una película polimérica se deposita sobre la forma farmacéutica a partir de soluciones que, en un principio, tenían como base un solvente orgánico, pero en el presente se busca que el agua se utilice como solvente principal.

*Microencapsulación.* Es una forma modificada de revestimiento de película, pero difiere en el tamaño de las partículas que se van a procesar. Este proceso se basa en métodos mecánicos.

*Cobertura por compresión.* Incorpora el uso de máquinas compresoras modificadas, las cuales permiten compactar el revestimiento seco alrededor del centro del comprimido producido por ellas.

---

A continuación se describe más a fondo el método de recubrimiento por película (film coating), ya que es el método que se empleará en el recubrimiento.

En este proceso es aplicada una capa delgada (20-150 micras) de una base de polímero en la superficie de un sustrato apropiado, los cuales pueden ser tabletas, granulado, cristales de principio activo o cápsulas.

El proceso debe permitir que la velocidad de la adición del líquido que recubre y el proceso de secado estén balanceados y controlados, que el recubrimiento sea distribuido uniformemente en toda la superficie del producto que está siendo recubierto y que la calidad del producto final recubierto debe ser maximizada.

Las ventajas que este proceso ofrece con respecto al proceso de revestimientos con azúcar se muestran a continuación:

- Existe un aumento mínimo de peso (2 al 3 % del peso)
- Disminución de los tiempos de proceso.
- Mayor eficiencia y rendimientos del proceso.
- Mejor resistencia al astillado de la cobertura.
- Mayor flexibilidad en la optimización de formulaciones como resultado de la disponibilidad de un amplio rango de materiales para recubrir.

Pero también presentan ciertas desventajas que hay que tener en consideración:

- Debido al empleo de solventes orgánicos, existen riesgos de inflamación, peligros de toxicidad y preocupación por la contaminación ambiental.

- 
- No se corrigen las imperfecciones del núcleo.
  - Requiere de una inversión alta en material y equipo.

Los principales componentes dentro de una formulación de película consisten en el polímero, plastificante, colorante y solvente (o vehículo).

En el caso del *polímero*, debe tener una buena solubilidad en diversos sistemas de solventes, así como la capacidad de producir películas con propiedades mecánicas adecuadas y solubilidad apropiada en líquidos gastrointestinales, de tal manera que no se comprometa la biodisponibilidad del fármaco.

El *plastificante* confiere flexibilidad a la cobertura, reduce el riesgo de agrietamiento de la película y mejora la adherencia de esta al sustrato.

Los *colorantes* se utilizan para poder identificar más fácilmente al producto y hacerlo más agradable a la vista. El colorante elegido debe tener un alto poder de tintura, ser inerte y además ser estable.

Entre los *solventes* más utilizados se encuentran los alcoholes (metanol, etanol), cetonas (acetona), ésteres (etilacetato, etil lactato), hidrocarburos clorados (cloruro de metileno, tricloroetano) y agua; dichos solventes facilitan la aplicación del revestimiento a la superficie del sustrato.

## 2.4 MÉTODOS DE FABRICACIÓN. (4, 9)

Existen tres métodos de fabricación para preparar tabletas. Estos son (a) Granulación húmeda, (b) Granulación seca y (c) Compresión directa (tabla 2). Cada uno de estos métodos tiene ventajas y desventajas que se mencionan posteriormente.

<b>Granulación Húmeda</b>	<b>Granulación Seca</b>	<b>Compresión Directa</b>
1. Molienda y tamizado de fármacos y excipientes.	1. Molienda y tamizado de fármacos y excipientes.	1. Molienda y tamizado de fármacos y excipientes.
2. Mezclado de polvos.	2. Mezclado de polvos.	2. Mezclado de los polvos.
3. Preparación de la solución aglutinante.	3. Compresión de la mezcla para obtener tabletas.	3. Compresión de la mezcla de polvos.
4. Mezclado de la solución aglutinante con los polvos para formar una masa húmeda.	4. Fraccionamiento de las tabletas y tamizado para obtener gránulos.	
5. Tamizado de la masa húmeda usando malla No. 6 a No. 12.	5. Mezclado del gránulo con lubricante y desintegrante.	
6. Secado del granulado.	6. Compresión final.	
7. Tamizado del granulado seco, usando malla No. 14 a No. 20.		
8. Mezclado con el lubricante y el desintegrante.		
9. Compresión del granulado.		

Tabla 2. Métodos de fabricación para tabletas.<sup>4</sup>



---

#### **2.4.1 Granulación Húmeda. (4,9)**

La granulación húmeda es el método más viejo y convencional para la manufactura de tabletas. Este método proporciona una mayor probabilidad de que la granulación cumpla con los requerimientos físicos convenientes para la compresión de buenos comprimidos. La operación de la granulación es afectada por variables, las cuales se pueden dividir, de manera general, en variables relativas que son los materiales de la fórmula y sus propiedades, al equipo, las condiciones de procesamiento y al tamaño del lote por procesar.

La razón más común para usar la granulación húmeda es la obtención de polvos que compriman bien. El humedecimiento de los polvos con un líquido, en el cual se encuentra disuelto un aglutinante, produce gránulos con mejores propiedades de adhesión para la compresión.

#### **Ventajas de la granulación húmeda**

- Las características físicas del fármaco usualmente no son importantes.
- Fármacos con dosis altas y flujo y/o compresibilidad pobre deben de granularse por esta vía para obtener un flujo conveniente y cohesión para la compresión.
- Se mejora la cohesividad y compresibilidad de los polvos, debido a la adición de aglutinantes, para formar los gránulos.
- Obtención de gránulos de tamaño y forma homogéneos.

- 
- Se puede favorecer la disolución de un fármaco hidrofóbico.
  - Previene la segregación de componentes de una mezcla de polvos homogénea durante su procesamiento.

### **Limitaciones de la granulación húmeda**

- No se pueden procesar fármacos sensibles al calor y humedad.
- Involucra una gran cantidad de pasos separados.
- Costo elevado, ya que requiere de más tiempo de trabajo para llevar a cabo el proceso, en especial en gran escala, así mismo requiere de más personal, equipo y áreas con control de temperatura y humedad.
- Hay una gran posibilidad de tener contaminación cruzada.
- El empleo de solventes orgánicos representan un riesgo para el medio ambiente.
- Si el granulado se humedece demasiado, los gránulos pueden quedar duros; esto implicaría una presión considerable para formar los comprimidos, que resultarían con una apariencia moteada, además de presentar problemas de disolución y desintegración.
- Si la mezcla del polvo no se humedece de manera suficiente y, como, consecuencia de ello, los gránulos son demasiado blandos, estos pueden disgregarse durante la lubricación y ocasionar dificultades en la compresión.

En el proceso de secado de las granulaciones es conveniente mantener una cantidad de humedad residual, esto es necesario para que los diferentes componentes de la granulación, como las gomas, permanezcan en estado hidratado. Así mismo, la humedad residual contribuye

---

a reducir las cargas eléctricas estáticas de las partículas. En la selección de cualquier proceso de secado se intenta obtener un contenido de humedad uniforme. El contenido de la humedad de la granulación es importante no solo en la fabricación, sino también para la estabilidad de los productos que tienen componentes activos sensibles a la humedad.

#### **2.4.2 Granulación Vía Seca. (4,9)**

La granulación vía seca se utiliza cuando los componentes de los comprimidos son sensibles a la humedad o incapaces de soportar temperaturas elevadas durante el secado, o cuando los componentes de los comprimidos poseen propiedades inherentes aglutinantes o cohesivas, puede utilizarse el golpeteo para formar los gránulos, también es llamado precompresión o doble compresión. Se mezcla el componente activo, el diluyente y parte del lubricante. Uno de los componentes, el principio activo o el diluyente deben tener propiedades cohesivas. Cuando se utiliza el golpeteo o precompresión, se hacen comprimidos grandes como pastillones debido a que los polvos finos fluyen mejor dentro de las cavidades grandes.

#### **Ventajas de la granulación seca**

- Permite manejo mecánico sin pérdida de la calidad de la mezcla.
- Elimina los problemas debido al calentamiento y humedad.

- 
- Provee flujo a los polvos mediante el incremento del tamaño de partícula.
  - Se utiliza menos equipo y espacio en comparación con la granulación húmeda.
  - Mejora la desintegración debido a que las partículas no son aglomeradas por un aglutinante.
  - Menor costo y tiempo empleado en la fabricación.

#### **Limitaciones de la granulación seca**

- Se requiere equipo especializado.
- Posible pérdida de material durante la compresión de las tabletas.
- Limitaciones en la variedad de color.
- Segregación de las partículas durante el mezclado final.

#### **2.4.3 Compresión Directa. (4, 9)**

La compresión directa es el proceso mediante el cual las tabletas son comprimidas directamente desde mezclas de polvos que contienen, el principio activo y los excipientes adecuados, los cuales deben fluir de una manera uniforme hacia la matriz para la formación del comprimido. Este proceso envuelve dos pasos dentro del proceso, el mezclado y la compresión.

---

### **Ventajas de la compresión directa**

- Economía en mano de obra, tiempo, equipo, energía operacional y espacio.
- Problemas debido al calentamiento y humedad son eliminados.
- Proporciona una gran estabilidad física; menos cambios en la dureza y porosidad comparada con la granulación húmeda.
- Elección de excipientes que permitan al formulador mejorar la velocidad de disolución.

### **Limitaciones de la compresión directa**

- La naturaleza de las materias primas es crítica.
- Dificultad para obtener tabletas duras para fármacos con dosis altas o que requieren ser recubiertas.
- Distribución no homogénea de fármacos con dosis bajas debido a la segregación después del mezclado (uniformidad de contenido).
- Limitaciones en las variaciones de color.
- Principios activos con problemas de disolución y biodisponibilidad, deberán ser micronizados, lo cual disminuye su flujo y no son aptos para compresión directa.
- El costo de los excipientes para compresión directa es más alto que el de los materiales tradicionalmente empleados.
- Problemas para optimizar el tiempo de mezclado para lubricación.

---

## **2.5 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD. (4, 5, 10)**

Un medicamento puede sufrir modificaciones o descomposición con el tiempo, dando como resultado una pérdida de la actividad biológica o terapéutica, en su aceptación, o un aumento en las posibilidades de ocasionar efectos adversos, aun cuando el producto inicialmente cumpla con la potencia. Los estudios de estabilidad tienen como finalidad contar con evidencia de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento contenido dentro de un envase de determinado material, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tal como la temperatura, humedad y luz.

Para obtener un periodo de caducidad tentativo de 24 meses, se requieren los resultados analíticos de los estudios de estabilidad acelerada, los cuales deberán demostrar que no hay cambios en los límites de las especificaciones.

Las pruebas de estabilidad acelerada son útiles para evaluar el comportamiento de un medicamento por periodos largos de tiempo, bajo condiciones exageradas de almacenamiento ya que así se incrementa la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento. Dichos estudios se llevan a cabo en tres lotes piloto los cuales deben estar acondicionados en el material de empaque seleccionado y se almacenan a 40 °C / 75 % de humedad relativa, 30 °C y a temperatura ambiente por un periodo de 90 días.

Los parámetros a evaluar en las grageas son, las características organolépticas, concentración del fármaco, desintegración, disolución, uniformidad de contenido y cuando proceda humedad.

---

# CAPÍTULO 3

---

### 3. PARTE EXPERIMENTAL.

#### 3.1 MATERIAL, EQUIPOS E INSTRUMENTOS.

##### *Material*

- Agitador de vidrio
- Agitador magnético
- Anillo metálico
- Cámara para CCF
- Cromatoplasmas de 25 TLC aluminium sheets 20x20 cm sílica gel 60 F<sub>254</sub>
- Embudo para pruebas reológicas
- Espátula
- Gradilla
- Mallas de acero inoxidable No. 8, 10, 20, 24, 30, 40, 60, 80, 100, 120, 140, base.
- Matraces volumétricos de 25, 50 y 100 mL Pyrex
- Matraces erlenmeyer de 100 mL Pyrex
- Papel filtro Watman
- Papel glacil
- Pinzas
- Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 mL Pyrex
- Piseta
- Probeta graduada de 50 mL
- Propipeta
- Soporte universal
- Tubos de ensayo
- Vasos de precipitados de 50, 100, 250 y 1000 mL Pyrex



---

***Equipos e instrumentos.***

- Agitador portátil de propela Lightnin
- Balanza analítica digital Sartorius
- Balanza semianalítica digital Sartorius
- Bomba peristáltica Watson Marlon
- Cámara climática (estufa de estabilidad de 40 °C / 75 % H.R.)
- Desintegrador
- Disolutor Distek 2100
- Durómetro de resorte Stokes-Merrill
- Espectrofotómetro UV
- Estufa de estabilidad a 65 °C
- Friabilizador ELECSA
- Horno de secado
- Motor universal digital Erweka (con bombo)
- Parrilla de agitación
- Pistola de secado
- Tableteadora rotativa Marquet, mod. R 12
- Tableteadora monopunzónica
- Tamizador vibratorio Ro-Tap
- Termómetro de -10 °C a 400 °C
- Vernier

---

### **3.2 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN. (4, 5, 6, 11)**

#### **3.2.1 Análisis de materia prima.**

##### **Descripción**

Un programa de preformulación comienza con la descripción del principio activo. Se debe de utilizar una terminología clara para describir el color, olor y sabor, de tal manera que evite confusiones.

*Especificación:* polvo cristalino blanco o amarillo claro, libre de partículas y material extraño, con ligero olor agrio y sabor amargo.

##### **Ensayos de identidad**

Los ensayos de identidad se realizan mediante las técnicas espectroscópicas I.R. y U.V.

#### **A. Espectroscopia IR.**

Preparación de SRef y muestra. Pulverizar en un mortero de ágata aproximadamente 10 mg de muestra, agregar 20 mg de bromuro de potasio seco, moler y mezclar. De esta mezcla colocar una cantidad suficiente de polvo en una matriz cilíndrica de acero inoxidable.

Antes de iniciar la determinación ajustar el aparato con el blanco a cero de absorbancia y 100 % de transmitancia, proceder a registrar el espectro de la SRef y posteriormente el de la muestra.

---

*Interpretación:* El espectro de absorción de la región infrarroja, exhibe máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el espectro obtenido para la solución de referencia.

#### B. Espectroscopia U.V.

Preparación de SRef y muestra: Preparar una solución tanto de referencia como de la muestra de 200  $\mu$  g/mL ocupando como disolvente HCl 0.1 N. Realizar un barrido de 200 a 380 nm, utilizando como blanco HCl 0.1 N.

*Interpretación.* El espectro U.V. de una solución de la muestra en ácido clorhídrico exhibe máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la de una preparación similar de la SRef.

#### Solubilidad.

Colocar en un tubo de ensayo 0.1 mg de muestra y adicionar la cantidad de disolvente necesario para que se solubilice la muestra. Los disolventes a utilizar son ácido clorhídrico 0.1 N, agua, metanol y acetonitrilo, todos a 25 °C.

*Interpretación:* Se realizará conforme a la tabla siguiente.

<b>Términos</b>	<b>Cantidad aprox. de disolvente en volumen por una parte de sustancia en masa.</b>
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	Mas de 10000 partes

*Tabla 3. Tabla de solubilidad a 25 °C.<sup>6</sup>*

### Rotación específica

Muchas moléculas son óptimamente activas, esto es, la luz polarizada que incide en ellas emerge en un plano, formando un ángulo perceptible con el plano de la luz incidente, este fenómeno se puede expresar como rotación específica. Las sustancias óptimamente activas, son dextrógiras si desvían el plano de la luz polarizada hacia la derecha y se designan (+) o (d); y son levógiras si lo desvían hacia la izquierda y se designan (-) o (l).

Colocar 0.5 g de la muestra en un matraz aforado de 50 mL y disolver con metanol a temperatura ambiente, pasarlo al tubo del polarímetro, evitando la formación de burbujas de aire, efectuar cinco lecturas. Sustituir la solución de la muestra por el disolvente y efectuar cinco lecturas. Calcular la rotación específica mediante la siguiente fórmula:

$$[\alpha]_x^t = \frac{100 a}{lc} \quad (1)$$

---

Donde:

**a** = rotación observada corregida en grados

**l** = longitud del polarímetro en decímetros

**c** = concentración de la solución expresada en gramos de la sustancia por cada 100 mL de la solución.

*Interpretación:* la rotación específica deberá encontrarse entre  $-95^{\circ}$  a  $-103^{\circ}$

### Pérdida por secado

Se usa para determinar en una sustancia, la cantidad de materia volátil de cualquier naturaleza que se elimina bajo condiciones especificadas.

En un pesafiltros tarado, se coloca aproximadamente 1 g de muestra, se tapa y se pesa, distribuir el contenido uniformemente. Se coloca el pesafiltros en el horno de desecación a  $110^{\circ}\text{C}$ , se quita la tapa y se deseca la muestra durante 2.5 horas. Una vez transcurrido el tiempo abrir el horno y tapar el pesafiltros y colocarlo en un desecador hasta que alcance la temperatura ambiente, para después ser pesado. Para calcular la pérdida por secado, se tiene la siguiente fórmula:

$$P_s = P_i - P_f \quad (2)$$

Donde:

**P<sub>i</sub>** = peso inicial de la muestra en gramos

**P<sub>f</sub>** = peso final de la muestra en gramos

**P<sub>s</sub>** = peso perdido durante el secado

---

Para calcular la pérdida por secado en porcentaje, se utiliza la siguiente fórmula:

$$\% Ps = ( Ps / Pi ) \times 100 \quad (3)$$

*Especificación:* No debe perder más del 4.0 % de su peso.

### **Residuo de la ignición**

Esta prueba se basa en la relación que existe entre el peso inicial de una muestra representativa de un producto y el residuo de las sales inorgánicas finales obtenidas, después de someter la muestra mencionada a un proceso de calcinación bajo las condiciones establecidas.

En un crisol a peso constante, transferir 1 g de muestra, calentar el crisol hasta la combustión total de la muestra. Enfriar y humedecer con 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. Calentar hasta el desprendimiento de vapores blancos, una vez terminado, calentar cinco minutos más, trasladar el crisol a la mufla y calcinar a  $800\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , hasta que el carbón sea consumido. Enfriar en un desecador, pesar y calcular el porcentaje del residuo mediante la siguiente formula:

$$\%R = ( Pr / Pi ) \times 100 \quad (4)$$

Donde:

**%R** = porcentaje del residuo de la ignición

**Pr** = peso del residuo

**Pi** = peso de la muestra inicial

*Especificación:* no más de 0.2%.

---

### **Metales pesados**

Esta prueba determina el contenido de impurezas metálicas que son coloreadas por el ión sulfuro.

*Referencia:* en un tubo Nessler de 50 mL, tomar una alícuota de dos mililitros de solución estándar de plomo ( $20 \mu\text{g}$ ) y diluir con agua a 25 mL, ajustar con hidróxido de amonio 6 N a un pH entre 3 y 4, diluir con agua a 40 mL y mezclar.

*Muestra:* Pesar 1 g de muestra y transferirlo a un crisol, agregar ácido sulfúrico para humectar la sustancia, someter a ignición hasta que la sustancia este completamente carbonizada, agregar a la masa carbonizada 2 mL de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico, calentar, someter a ignición en la mufla hasta que el carbón se quemé completamente. Enfriar, agregar 4 mL de ácido clorhídrico 6 N, cubrir y digerir en un baño de vapor por 15 minutos, destapar y evaporar a sequedad. Humectar con una gota de ácido clorhídrico, agregar 10 mL de agua caliente y digerir por 2 minutos. Agregar hidróxido de amonio 6 N hasta que la solución sea alcalina, diluir con agua a 25 mL y ajustar con ácido acético 1N a un pH entre 3 y 4. Enjuagar el crisol y el filtro con 10 mL de agua, combinar el filtrado y el enjuague en un tubo de comparación de color de 50 mL; diluir con agua a 40 mL y mezclar.

*Procedimiento:* a cada tubo, adicionar 10 mL de la solución de referencia de sulfuro de hidrógeno, mezclar, dejar reposar por 5 minutos y comparar sobre una superficie blanca.

*Interpretación:* El color de la muestra no debe ser más oscuro que el color de la solución de referencia.

---

### **Valoración**

Pesar con exactitud aproximadamente 200 mg de la muestra, transferir a un matraz erlenmeyer y disolver en 50 ml de ácido acético glacial. Adicionar 2 gotas de SI de cristal violeta y titular con solución 0.1 N de ácido perclórico. Llevar a cabo una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias. Esta prueba se realiza por triplicado.

Cada mililitro de solución 0.1 N de ácido perclórico equivale a 36.14 mg de principio activo.

*Especificación:* la materia prima contiene el equivalente a no menos de 98.5 % calculado sobre la sustancia anhidra.

### **3.2.2 Reología del principio activo.**

Al momento de diseñar una formulación es importante tomar en cuenta la caracterización del principio activo, así como su compatibilidad con los excipientes ya que estos influyen en el proceso de manufactura, estas determinaciones se realizaron en el laboratorio de la siguiente manera:

### **Densidad aparente**

Es la relación de la masa dividida por el volumen total ocupado por la muestra. Se pesa una probeta vacía y seca de 50 ml en una balanza, registrar el peso (P1), adicionar la



---

materia prima hasta el nivel de 20 ml, registrar el volumen exacto ocupado (V), pesar la probeta con la muestra (P2), para calcular la densidad aparente se utiliza la siguiente fórmula:

$$D_a = \frac{P_2 - P_1}{V} \quad (5)$$

### **Densidad compactada**

Es la relación de la masa dividida por el volumen ocupado después de sedimentar el polvo por medios mecánicos, hasta que el volumen permanezca constante.

Esta determinación se realiza con la probeta que se ocupó para calcular la densidad aparente, se coloca el anillo metálico a una altura de 3 cm, a partir de la cual se deja caer la probeta sobre una superficie plana 25, 50, 75, 100, 125 y 150 veces, midiendo el volumen ocupado por la muestra en cada ocasión hasta que el volumen permanezca constante ( $V_{cte}$ ), para calcular la densidad compactada se utiliza la siguiente fórmula:

$$D_c = \frac{P_2 - P_1}{V_{cte}} \quad (6)$$

### **Índice de Carr (% de compresibilidad) y el Índice de Hausner (IH)**

La compresibilidad de un polvo se define como la habilidad para disminuir un volumen bajo presión. El índice de compresibilidad y el índice de Hausner son simples, rápidos y nos permiten una proyección de las características de flujo de los polvos. La compresibilidad y el

Índice de Hausner son determinados por medición de la densidad aparente y la densidad compactada de un polvo. Se determinan mediante las siguientes fórmulas:

*Porcentaje de compresibilidad:*

$$\%C = \frac{D_c - D_a}{D_c} \times 100 \quad (7)$$

*Índice de Hausner:*

$$IH = \frac{D_c}{D_a} \quad (8)$$

*Interpretación:*

Índice de compresibilidad (%)	Flujo	Índice de Hausner
1-10	Excelente	1.00-1.11
11-15	Bueno	1.12-1.18
16-20	Regular	1.19-1.25
21-25	Pasable	1.26-1.24
26-31	Pobre	1.35-1.45
32-37	Muy pobre	1.46-1.59
> 38	Muy, muy pobre	> 1.60

*Tabla 4. Escala de flujo de polvos y granulados de uso farmacéutico.<sup>11</sup>*

---

### Velocidad de flujo

La fluidez de un polvo es importante para asegurar una alimentación uniforme así como un llenado reproducible en las matrices.

Colocar un embudo de acero inoxidable para pruebas reológicas en el soporte universal a una altura de 7 cm. Sobre la superficie horizontal colocando una hoja de papel glacil sobre la superficie, pesar aproximadamente 20 g de materia prima (m) y adicionarla al embudo, el cual deberá estar cerrado del orificio de salida, con el cronómetro se determina el tiempo que tarda en fluir la muestra. Se realiza ésta determinación por triplicado. Se determina la velocidad de flujo mediante la siguiente fórmula:

$$V = \frac{m}{t} \quad (9)$$

Donde:

**V** = velocidad de flujo

**m** = masa de la muestra expresada en gramos

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

### Ángulo de reposo

Se considera como una medida de la fricción intrapartícula o resistencia para el movimiento entre partículas.

Colocar un embudo para pruebas reológicas en el soporte universal a una altura de 7 cm sobre la superficie y vaciar al embudo una cantidad de polvo determinada, al caer se forma un

cono de polvo al cual se le mide la altura y el diámetro. Con la siguiente ecuación se calcula el ángulo de reposo:

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r} \quad (10)$$

Donde:

$\theta$  = ángulo de reposo

$h$  = altura del cono formado en centímetros

$r$  = radio de la base del cono en centímetros

*Interpretación:*

<b>Propiedades de flujo</b>	<b>Ángulo de reposo (grados)</b>
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Regular	36-40
Pasable	41-45
Pobre	46-55
Muy pobre	56-65
Muy, muy pobre	> 66

*Tabla 5. Propiedades de flujo y ángulo de reposo de polvos y granulados de uso farmacéutico.<sup>11</sup>*

---

**Distribución del tamaño de partícula**

Se utiliza este método para determinar el tamaño de partícula de un medicamento en forma de polvo, esto se logra al hacerlo pasar a través de una malla de abertura específica y bajo condiciones establecidas.

Pesar aproximadamente 20 gramos de muestra (m) y transferirlos al conjunto de mallas previamente pesadas individualmente ( $P_i$ ), las cuales están colocadas en forma descendente (ver tabla 6), tapar la malla superior y colocarlas en el equipo Ro-Tap, a continuación accionarlo durante 15 minutos, esto facilitará la disgregación de los posibles aglomerados. Posteriormente pesar cada uno de los tamices y la base individualmente ( $P_f$ ) y determinar la cantidad de muestra retenida sobre los tamices por diferencia de peso utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ retenido} = \frac{P_f - P_i}{m} \times 100 \quad (11)$$

En la siguiente tabla se muestra la relación que hay entre el número de malla y la abertura de la misma.

No. de malla	Abertura ( $\mu\text{m}$ )
30	590
40	420
60	250
80	177
100	149
120	125
140	105

Tabla 6. Número y abertura de mallas utilizadas.

**Interpretación:**

Dependiendo de donde quede la mayor cantidad de polvo retenido en la malla, se clasifica como se muestra a continuación:

<b>Clasificación del polvo</b>	<b>No. de malla</b>
Grueso	20 a 40
Semigrueso	50 a 70
Fino	80 a 100
Muy fino	120 a 200

*Tabla 7. Relación entre el tipo de polvo de uso farmacéutico y el número de malla<sup>6</sup>.*

**Especificación:**

Malla 40: > 40 % retenido

Malla 60: > 75 % retenido

Malla 80: > 95 % retenido

### **3.2.3 Estabilidad del principio activo.**

Este estudio es importante ya que nos permite conocer la estabilidad del principio activo, además de que nos da una idea de que excipientes utilizar y saber si no se forman sustancias tóxicas.

En frascos viales rotulados, se coloca 500 mg del principio activo y se adiciona 0.5 ml de los siguientes reactivos:

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

Las muestras con agua desmineralizada, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio se introducen en la estufa de estabilidad a 65 °C y se deja la misma cantidad de frascos más la muestra que contiene peróxido de hidrógeno a temperatura ambiente.

En otros dos frascos viales se coloca 500 mg de principio activo, los cuales se someten a las siguientes condiciones:

- Luz visible
- Calor (65°C)

Para evaluar si existe degradación química originado por las condiciones a las cuales fue sometida la muestra, se analizan mediante cromatografía en capa fina (CCF) cada semana por un periodo de cuatro semanas, para esto se emplean cromatoplasmas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> de 0.2 mm de espesor como fase estacionaria, como fase móvil se utiliza una mezcla de MeOH:NH<sub>4</sub>OH (80:20) y como sistema de revelado utilizar luz U.V. de longitud corta.

La solución de referencia se prepara al momento de análisis y se aplica junto con las muestras en la cromatoplasma a una distancia de 0.5 cm de la base.

---

***Interpretación:***

La mancha de la referencia debe coincidir en color, tamaño y R.f. con las manchas de las muestras, si no fuera así, esto nos estaría indicando que existe alguna modificación en el principio activo. Es importante evaluar los cambios físicos que sufre el principio activo cuando es sometido a estas condiciones.

**3.2.4 Compatibilidad con excipientes.**

En una forma farmacéutica sólida el principio activo esta en contacto directo con uno o más excipientes, los cuales pueden afectar la estabilidad del mismo. Por esta razón es necesario realizar un estudio de compatibilidad del fármaco con diferentes excipientes, para así poder seleccionar los excipientes adecuados.

En frascos de vidrio, colocar una cantidad de principio activo igual a la del excipiente y tapar el frasco. Someter estos frascos a condiciones de temperatura ambiente en presencia de luz visible y a temperatura de 65 °C.

Los excipientes utilizados en este estudio se muestran en la siguiente tabla:



### **Excipientes**

*Lauril sulfato de sodio*  
*Fosfato de calcio dibásico*  
*Celulosa microcristalina*  
*Silice coloidal*  
*Crospovidona XL-10*  
*Croscarmelosa sódica*  
*Silicato de magnesio*  
*Polivinilpirrolidona*  
*Ácido cítrico*  
*Almidón pregelatinizado*  
*Cloruro de sodio*  
*Estearato de magnesio*  
*Hidroxipropilmetilcelulosa*  
*Ácido benzóico*  
*Etanol 96 °*  
*Polietilenglicol*  
*Dióxido de titanio*  
*Polisorbato*  
*Laca aluminica rojo No 30*  
*Laca aluminica amarillo No.6*

*Tabla 8. Excipientes utilizados en el estudio de compatibilidad con el principio activo.*

El análisis se realizó mediante inspección visual para evaluar cambios físicos y los cambios químicos mediante cromatografía en capa fina (CCF) para evaluar si existe degradación del principio activo en presencia del excipiente.

Este análisis se realiza cada tres días por un periodo de cuatro semanas. Utilizar como fase estacionaria placas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> de 0.2 mm de espesor, como fase móvil una mezcla de MeOH : NH<sub>4</sub>OH (80 : 20) y como sistema de revelado luz UV de longitud corta.

---

### 3.3 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN.

Una vez realizadas las pruebas de compatibilidad del principio activo con excipientes, se pueden elegir los posibles candidatos para la realización de la formulación. La selección que de ellos se haga debe ser cuidadosa, ya que solo los excipientes que son física y químicamente compatibles con el fármaco podrán ser incorporados dentro de la formulación.

Es importante la selección ya que de ellos dependerá en gran medida la estabilidad de la forma farmacéutica.

Otro parámetro importante dentro del desarrollo de formulaciones es conocer cual es el proceso de fabricación más apropiado de acuerdo con las características del fármaco, teniendo en cuenta que el proceso de fabricación elegido no modificará las características tanto físicas como químicas del fármaco.

Una vez realizadas las formulaciones que pudieran ser buenos candidatos para la formulación final, se deben evaluar los núcleos para comprobar que cumplen con las características necesarias para poder ser recubiertas, tal como:

- *Apariencia.* El núcleo deberá ser de color uniforme, libre de partículas extrañas y fracturas.
- *Variación de peso.* Se determina en 20 núcleos, los cuales se pesan individualmente y deberán estar dentro del peso establecido.

- **Dureza.** Es la resistencia a la ruptura por la carga radial mínima necesaria para partir el comprimido. Se determina con la ayuda del durómetro de Stokes y se realiza en 10 núcleos.
- **Friabilidad.** Es la medida de la resistencia a la abrasión. Se determina en 10 núcleos los cuales se deben limpiar con una brocha para quitar el exceso de polvo, se pesan y se introducen dentro del friabilizador a 25 rpm por un periodo de 4 minutos. Concluido este tiempo se pesan las fracciones significativas de los núcleos y se determina la friabilidad.
- **Tiempo de desintegración.** Se determina en 6 núcleos, los cuales se introducen en la canastilla del desintegrador, el cual contiene 900 mL de agua desmineralizada a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se determina el tiempo en el cual sólo queda un residuo en forma de masa suave sin núcleo palpable.

Los resultados de los ensayos anteriores deben de cumplir con las siguientes especificaciones:

<b>Ensayo</b>	<b>Especificación</b>
<i>Aspecto</i>	<i>Núcleos amarillo claro, libre de partículas extrañas y fisuras.</i>
<i>Variación de peso</i>	<i>630 mg <math>\pm</math> 5.0 %</i>
<i>Dureza</i>	<i>10-13 kgf</i>
<i>Friabilidad</i>	<i>Menor a 0.3 %</i>
<i>Tiempo de desintegración</i>	<i>Máximo 15 minutos</i>

*Tabla 9. Especificaciones con las que deben de cumplir los núcleos.*

---

Una vez obtenidos los núcleos que cumplen con las especificaciones, se procede a recubrirlos por el método film coating para dar origen a las grageas.

Para el recubrimiento, se prepara la suspensión disolviendo el polímero en el solvente alcohólico, en otro recipiente que contenga el solvente acuoso se adiciona el plastificante y los colorantes mezclando hasta su perfecta incorporación. Se mezclan ambas disoluciones hasta su completa homogenización. Se recubren los núcleos hasta un aumento en peso del 2.5%.

Ya recubiertos los núcleos deben de cumplir con ciertas especificaciones, además del aspecto y variación de peso, deberán cumplir con las siguientes determinaciones:

- *Disolución.* Se utiliza el aparato No. 2 (paletas) a 100 rpm, utilizando como medio de disolución 900 mL de ácido clorhídrico 0.1N, por un periodo de 60 minutos.
- *Valoración del principio activo.* Se realiza mediante Cromatografía de líquidos de alta resolución, se utiliza un equipo Waters Millenium 32. Como fase móvil Solución Reguladora de fosfatos pH 2.4 : Acetonitrilo (80:20). Para la preparación de la muestra pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio y triturar hasta polvo fino. Pesar una cantidad de polvo equivalente a 50.0 mg de principio activo y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de fase móvil y someter a baño de ultrasonido, enfriar y aforar con fase móvil, mezclar. Transferir una alícuota de 5 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 25 mL, aforar con fase móvil y mezclar. Filtrar. Esta solución

---

contiene aproximadamente 200 µg/mL de principio activo. La solución de referencia deberá tener una concentración de 200 µg/mL.

- **Uniformidad de dosis.** Se realiza mediante el método de variación de masa, ya que se tiene más de 50 % del principio activo en el producto. Se realiza en por lo menos 20 tabletas. Se pesan con precisión individualmente 10 tabletas y calcular la masa promedio. Con el resultado de la valoración del principio activo, calcular el contenido del ingrediente activo a cada una de las 10 tabletas, suponiendo que el principio activo esta distribuido homogéneamente.

Los resultados deberán cumplir con las siguientes especificaciones:

<b>Ensayo</b>	<b>Especificación</b>
<i>Aspecto</i>	<i>Grageas de color salmón, libre de fracturas y partículas extrañas.</i>
<i>Variación de peso</i>	<i>654 mg ± 5%</i>
<i>Disolución</i>	<i>Q = 70 %</i>
<i>Valoración</i>	<i>90.0 – 110.0 %</i>
<i>Uniformidad de dosis</i>	<i>85.0 – 115.0 % C.V. &lt; 6.0 %</i>

*Tabla 10. Especificaciones con las que deben de cumplir las grageas.*

---

Una vez que se tiene la formulación que cumpla con los parámetros anteriores, se somete a un estudio de ciclado térmico de 24 x 24 hrs a 60 °C por un periodo de dos semanas, en caso de que el producto no muestre degradación tanto física como química se procede a elaborar tres lotes piloto, los cuales deben de estar recubiertos y acondicionados en el material de empaque para ser sometidos a la prueba de estabilidad acelerada, esto con el fin de incrementar la velocidad de degradación del medicamento, empleando condiciones exageradas de almacenamiento.

---

# CAPÍTULO 4

#### 4. RESULTADOS.

##### 4.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

###### 4.1.1 Análisis de materia prima.

Los resultados del análisis de materia prima se muestran en la siguiente tabla:

Determinación	Resultado
Descripción	Polvo cristalino blanco o amarillo claro, libre de partículas extrañas y material extraño.
Punto de fusión	219-221 °C
Solubilidad	Soluble en ácido clorhídrico 0.1 N, acetonitrilo, ligeramente soluble en metanol y poco soluble en agua.
Ensayos de identidad	I.R. El espectro de absorción de la región I.R., exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la solución de referencia.  U.V. El espectro U.V. De la solución de la muestra en solución de ácido sulfúrico en etanol exhibe, máximos y mínimos solamente a las mismas longitudes de onda que la de una preparación similar de la solución de referencia.
Rotación específica	-97.0
Pérdida por secado	2.3 %
Residuo de la ignición	0.13 %
Metales pesados	Menor de 0.002 %
Valoración	100.07 %

Tabla 11. Resultados del análisis de materia prima.



#### 4.1.2 Reología del principio activo.

Los resultados de las pruebas de reología realizadas al principio activo se muestran a continuación:

<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
<i>Densidad aparente (g/mL)</i>	<i>0.377</i>
<i>Densidad compactada (g/mL)</i>	<i>0.5464</i>
<i>Índice de Carr (%)</i>	<i>31</i>
<i>Índice de Hausner</i>	<i>1.45</i>
<i>Velocidad de flujo (g/s)</i>	<i>No fluye</i>
<i>Ángulo de reposo (°)</i>	<i>No fluye</i>

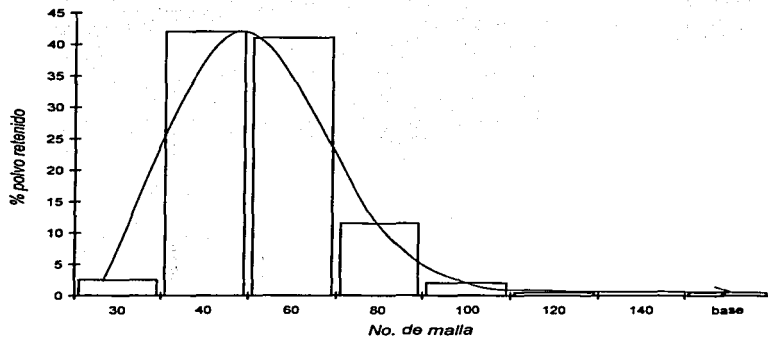
*Tabla 12. Reología del principio activo.*

Distribución del tamaño de partícula:

<b>Abertura (<math>\mu</math> m)</b>	<b>% de polvo retenido</b>	<b>% acumulado</b>
<i>590</i>	<i>2.5</i>	<i>100.0</i>
<i>420</i>	<i>42.0</i>	<i>97.5</i>
<i>250</i>	<i>41.0</i>	<i>55.5</i>
<i>177</i>	<i>11.5</i>	<i>14.5</i>
<i>149</i>	<i>2.0</i>	<i>3.0</i>
<i>125</i>	<i>0.5</i>	<i>1.0</i>
<i>105</i>	<i>0.0</i>	<i>1.0</i>
<i>base</i>	<i>0.5</i>	<i>0.5</i>
<i>Total</i>	<i>100.0</i>	

*Tabla 13. Distribución del tamaño de partícula del principio activo.*

La representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula se muestra en la siguiente figura:



*Figura 4. Curva de distribución del tamaño de las partículas del principio activo.*

Con los datos obtenidos en la distribución del tamaño de partícula se calcula el porcentaje acumulado en las mallas (ver tabla 12), para así poder conocer con mayor exactitud el diámetro medio de las partículas de polvo del principio activo.

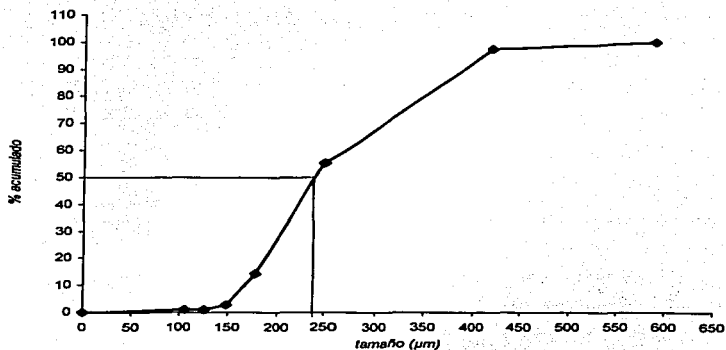


Figura 5. Gráfico de porcentaje acumulado para los datos de la tabla 12.

#### 4.1.3 Estabilidad del principio activo.

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos del principio activo sometido a diferentes condiciones, así como el resultado del análisis cromatográfico (R.f.)

Los resultados presentados corresponden a los iniciales y los de la cuarta semana del análisis.

<b>Condición</b>	<b>Cambio físico</b>	<b>R.f. (inicial)</b>	<b>R.f. (final)</b>
<i>Agua desmineralizada</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Ácido clorhídrico</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Hidróxido de sodio</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Peróxido de hidrógeno</i>	<i>Formación de un pp. color blanco</i>	<i>0.6</i>	<i>---</i>
<i>Luz visible</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Temperatura 65 °C</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Solución de referencia</i>	<i>---</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>

*Tabla 14. Cambios físicos del estudio de estabilidad del principio activo y resultado del análisis cromatográfico, después de cuatro semanas de exposición.*

#### 4.1.4 Compatibilidad con excipientes.

Los resultados obtenidos en las pruebas de compatibilidad del principio activo con los excipientes se muestran en la siguiente tabla.

<b>Excipientes</b>	<b>Cambio físico</b>	<b>R.f. (inicial)</b>	<b>R.f. (final)</b>
<i>Lauril sulfato de sodio</i>	<i>Sin cambio visible</i>	<i>0.6</i>	<i>--</i>
<i>Fosfato de calcio dibásico</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Celulosa microcristalina</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Silice coloidal</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Crospovidona XL-10</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Croscarmelosa sódica</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Silicato de magnesio</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Polivinilpirrolidona</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Ácido cítrico</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Almidón pregelatinizado</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Cloruro de sodio</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Estearato de magnesio</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Hidroxipropilmetilcelulosa</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Ácido benzóico</i>	<i>Formación de una pasta</i>	<i>0.6</i>	<i>--</i>
<i>Etanol</i>	<i>Solución amarilla transparente</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Polietilenglicol</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Dióxido de titanio</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Polisorbato</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Laca aluminica rojo No.30</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>
<i>Laca aluminica amarilla No.6</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>0.6</i>	<i>0.6</i>

Tabla 15. Resultados del cambio físico y R.f. en la prueba de compatibilidad del principio activo con los excipientes a 65 °C

---

En la tabla anterior se observan casos en los que no aparece el resultado del R.f., esto es debido a que no se pudieron determinar ya que se observaban manchas alargadas, lo cual no permitió su medición.

#### **4.2 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN.**

De acuerdo con los resultados obtenidos en la etapa de preformulación se eligieron algunos excipientes con los cuales no se observaron cambios físicos y químicos. Con dichos excipientes se realizaron lotes de prueba para así obtener la formulación ideal.

Debido a que las características reológicas del principio activo indican que tiene flujo pobre y a que la concentración del principio activo dentro del núcleo es alta, se eligió la granulación vía húmeda.

Las formulaciones de los lotes de prueba se muestran en la siguiente tabla:

Componente	1 %	2 %	3 %	4 %	5 %	6 %	7 %
<i>Principio activo</i>	81.3	81.3	81.3	81.3	81.3	81.3	81.3
<i>Diluyente</i>	10.7	9.2	7.7	6.7	4.7	12.7	10.7
<i>Aglutinante 1</i>	2.0	2.5	--	--	--	--	--
<i>Aglutinante 2</i>	--	--	5.0	6.0	6.0	--	--
<i>Aglutinante 3</i>	--	--	--	--	--	5.0	7.0
<i>Desintegrante 1</i>	5.0	6.0	5.0	--	--	--	--
<i>Desintegrante 2</i>	--	--	--	5.0	7.0	--	--
<i>Lubricante</i>	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
<b>Total</b>	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

*Tabla 16. Formulaciones de los lotes de prueba.*

Nota: para granular se utilizó agua desmineralizada.

A continuación se muestran los resultados de las evaluaciones reológicas de las formulaciones de los lotes de prueba, así como los resultados de los controles en el proceso.

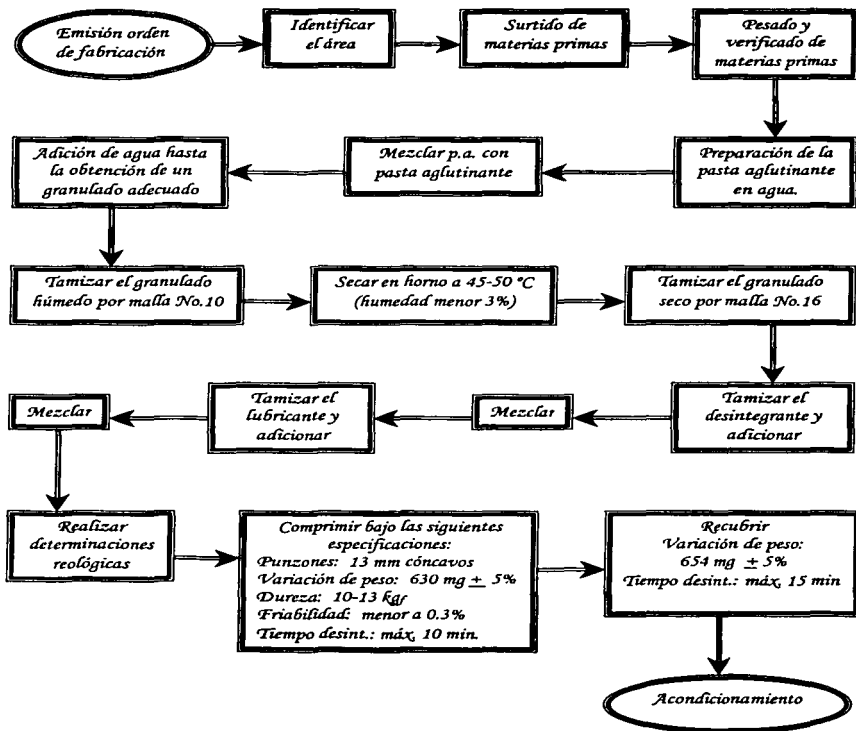
<b>Parámetro medido</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<i>Densidad aparente (g/mL)</i>	0.560	0.467	0.460	0.476	0.554	0.494	0.516
<i>Densidad compactada (g/mL)</i>	0.629	0.524	0.518	0.500	0.669	0.552	0.561
<i>Índice de Carr (%)</i>	10.97	10.87	11.19	4.80	17.19	10.51	8.02
<i>Índice de Hausner</i>	1.12	1.12	1.13	1.05	1.20	1.11	1.08
<i>Velocidad de flujo (g/seg)</i>	21.05	17.39	18.44	17.3	17.51	17.56	21.6
<i>Ángulo de reposo (°)</i>	22.97	23.75	23.61	23.76	23.2	23.92	22.50
<i>Friabilidad (%)</i>	21.05	2.01	0.47	0.32	0.25	0.29	0.18
<i>Dureza (kg<sub>f</sub>)</i>	9	10-13	10	10-13	10-13	10-13	10-13
<i>Tiempo de desintegración (min)</i>	6.5	16.4	7.2	10.3	9	2.1	3.3

*Tabla 17. Resultados de los parámetros medidos de los lotes de prueba.*

#### **4.2.1 Diagrama del proceso.**

De acuerdo con los resultados la formulación elegida fue la 7. A continuación se muestra el diagrama del proceso a seguir en la elaboración de un lote para la formulación elegida.





Una vez elegida la formulación y realizadas las pruebas de ciclado térmico se procede a realizar tres lotes piloto, los cuales deberán ser de una cantidad significativa.

Los resultados tanto reológicos como control en proceso se presentan a continuación para cada uno de los lotes:

Parámetro	Especificación	No. LOTE		
		1	2	3
<i>Flujo y compresibilidad</i>	<i>Excelente</i>	<i>Excelente</i>	<i>Excelente</i>	<i>Excelente</i>
<i>Apariencia</i>	<i>Núcleo amarillo claro, libre de partículas extrañas y fisuras.</i>	<i>Cumple</i>	<i>Cumple</i>	<i>Cumple</i>
<i>Variación de peso (mg)</i>	<i>630 ± 5 %</i>	<i>636.0</i>	<i>630.0</i>	<i>627.0</i>
<i>Dureza (kgf)</i>	<i>10-13 kgf</i>	<i>11</i>	<i>11</i>	<i>11</i>
<i>Friabilidad (%)</i>	<i>Menor a 0.3 %</i>	<i>0.16</i>	<i>0.16</i>	<i>0.16</i>
<i>Tiempo de desint. (min)</i>	<i>Máximo 10 min.</i>	<i>3.4</i>	<i>3.0</i>	<i>4.1</i>

Tabla 18. Resultados de las determinaciones realizadas a los núcleos de los lotes piloto.

Posteriormente se procede a recubrir los núcleos de cada lote piloto a los cuales se les determinaron los siguientes parámetros:

Parámetro	Especificación	No. LOTE		
		1	2	3
<i>Apariencia</i>	<i>Gragea de color salmón, libres de fracturas y partículas extrañas.</i>	<i>Cumple</i>	<i>Cumple</i>	<i>Cumple</i>
<i>Variación de peso(mg)</i>	<i>654 mg ± 5%</i>	<i>656.0</i>	<i>650.0</i>	<i>650.5</i>
<i>Tiempo de desint. (min)</i>	<i>Máximo 15 min.</i>	<i>7.1</i>	<i>6.3</i>	<i>9.4</i>
<i>Uniformidad de contenido (%)</i>	<i>85.0 – 115.0 % C.V. &lt; 6.0 %</i>	<i>102.1 % 654.7 mg</i>	<i>101.5 % 655.4 mg</i>	<i>101.5 % 651.3 mg</i>

*Tabla 19. Resultados de las determinaciones realizadas a las grageas de los lotes piloto.*

Antes de someter los núcleos a las condiciones de estabilidad acelerada, estos fueron acondicionados en película de cloruro de polivinilo (PVC) cristal / aluminio (blister pack).

#### 4.3 ESTABILIDAD ACELERADA.

Los resultados de las pruebas de estabilidad acelerada, se muestran en las tablas siguientes para cada lote piloto.

Para el *lote 1* los resultados fueron los siguientes:

Condición de almacenamiento	Tiempo de análisis (días)	Descripción	Valoración	Disolución
		Graega de color salmón, libre de fracturas y partículas extrañas.	90.0 - 110.0 % 450.0 - 550.0 mg/gragea	Q = 70 %
<i>Inicial</i>	<i>Inicial</i>	<i>Cumple</i>	101.5 % 507.6 mg/gragea	100 %
	30	<i>Cumple</i>	101.6 % 507.8 mg/gragea	97 %
40 °C / 75 % HR	60	<i>Cumple</i>	100.7 % 503.6 mg/gragea	98 %
	90	<i>Cumple</i>	103.5 % 517.5 mg/gragea	96 %
30°C	90	<i>Cumple</i>	103.3 % 516.6 mg/gragea	99 %

Tabla 20. Resultados del estudio de estabilidad acelerada para el lote No. 1.

Los resultados de la prueba de estabilidad acelerada se muestran a continuación para el lote No. 2.

Condición de almacenamiento	Tiempo de análisis (días)	Descripción	Valoración	Disolución
		Graega de color salmón, libre de fracturas y partículas extrañas.	90.0 - 110.0 % 450.0 – 550.0 mg/gragea	Q = 70 %
<i>Inicial</i>	<i>Inicial</i>	<i>Cumple</i>	102.1 % 510.5 mg/gragea	97 %
	30	<i>Cumple</i>	102.9 % 514.3 mg/gragea	96 %
40 °C / 75 % HR	60	<i>Cumple</i>	101.4 % 506.8 mg/gragea	98 %
	90	<i>Cumple</i>	101.0 % 505.0 mg/gragea	96 %
30°C	90	<i>Cumple</i>	100.6 % 503.0 mg/gragea	97 %

Tabla 21. Resultados del estudio de estabilidad acelerada para el lote No. 2.

Los resultados de la prueba de estabilidad acelerada se muestran a continuación para el lote No. 3.

Condición de almacenamiento	Tiempo de análisis (días)	Descripción	Valoración	Disolución
		Graega de color salmón, libre de fracturas y partículas extrañas.	90.0 - 110.0 % 450.0 - 550.0 mg/gragea	Q = 70 %
<i>Inicial</i>	<i>Inicial</i>	<i>Cumple</i>	101.5 % 507.4 mg/gragea	99 %
	30	<i>Cumple</i>	101.9 % 509.5 mg/gragea	97 %
40 °C / 75 % HR	60	<i>Cumple</i>	99.9 % 499.6 mg/gragea	95 %
	90	<i>Cumple</i>	103.8 % 519.0 mg/gragea	96 %
30°C	90	<i>Cumple</i>	102.9 % 514.2 mg/gragea	99 %

Tabla 22. Resultados del estudio de estabilidad acelerada para el lote No. 3.

---

# CAPÍTULO 5

---

## 5 ANÁLISIS DE RESULTADOS.

### 5.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

Como se muestra en la tabla 11, los resultados del análisis de la materia prima cumplen con las especificaciones, lo cual nos garantiza que la materia prima puede ser empleada en los estudios de preformulación y formulación.

En lo que respecta a la reología del principio activo (ver tabla 12), los resultados de compresibilidad e Índice de Hausner, nos indican que se trata de un polvo con flujo pobre y con poca compresibilidad, mientras que no se pudo determinar la velocidad de flujo y el ángulo de reposo debido a que el polvo no fluyó, por lo cual el método de fabricación elegido fué la granulación vía húmeda, esto para que fluya mejor el activo ya que se encuentra en un alto porcentaje dentro de la formulación y así asegurar un llenado uniforme de las matrices para tener núcleos uniformes.

En cuanto a la distribución de las partículas (ver figura 4) se observa una distribución asimétrica, en donde la mayor concentración de partículas se tiene entre las mallas No. 40 y No. 60. Para conocer con mayor exactitud el tamaño de las partículas se realizó la gráfica de porcentaje acumulado contra el tamaño de partícula (ver figura 5), dando como resultado que el tamaño medio de las partículas del activo es de  $240 \mu\text{m}$ , lo cual nos estaría indicando que se trata de un polvo semigrueso.



---

Los estudios de estabilidad del principio activo son de gran ayuda, ya que se somete al activo a condiciones exageradas para ver si existe degradación, esto se llevo a cabo mediante un análisis cromatográfico en donde se observó primeramente si existían cambios físicos y después algún producto de degradación, en el caso del peróxido de hidrógeno fue donde se presentó la formación de un precipitado de color blanco, en los demás casos no se alteraron las características del activo.

En los estudios de compatibilidad con excipientes, sólo los excipientes compatibles tanto física como químicamente con el activo podrán ser incorporados dentro de la formulación. Como se muestra en los resultados de la tabla 15, el Lauril Sulfato de Sodio no resultó ser compatible con el principio activo ya que en la placa cromatográfica presentaba una mancha alargada, a la cual no se le pudo determinar el R.f., se pensó que talvez era por que estaba mas concentrado, por lo que se redujo la cantidad de muestra, pero aún así se seguía observando la misma mancha alargada.

Los demás excipientes no presentaron cambios físicos ni químicos aparentes, con lo cual se puede decir que no alteran la estabilidad del principio activo.

## **5.2 LOTES DE PRUEBA.**

Debido a que el polvo del principio activo tiene un flujo pobre y a su alta concentración en la tableta, se optó por el método de granulación por vía húmeda.

---

Antes de llegar a la formulación óptima, se realizaron diferentes lotes de prueba (ver tabla 16), en las cuales se probaron algunos de los excipientes con los cuales no sufrió degradación el activo y que cumplen con un fin dentro de la formulación.

En la primera formulación (ver tabla 17) los resultados reológicos nos indican que el granulado tiene flujo bueno, el cual es aceptable ya que esto nos asegura un llenado uniforme de las matrices en el proceso de compresión, mientras que los resultados del control en el proceso indican una friabilidad alta, esto debido a que las tabletas se quebraron en este proceso mecánico, lo cual indica que se necesita un aumento en la fuerza de compresión.

En la segunda formulación (tabla 16), se decidió incorporar a la formulación una mayor cantidad de aglutinante y aumentar un poco la dureza, esto para asegurar que los núcleos tengan más resistencia al desgaste mecánico que sufrirán durante la prueba de friabilidad, por tal motivo se aumentó la cantidad del desintegrante para no afectar el tiempo de desintegración. Se observa (tabla 17) que las características de flujo son buenas, pero también se observa que la friabilidad sigue siendo alta, además de que el tiempo de desintegración aumentó a más del doble, por lo cual, ya no se siguieron probando concentraciones más altas de este aglutinante para disminuir la friabilidad, ya que se vería afectado el tiempo de desintegración.

En la tercera formulación (tabla 16), se utilizó otro aglutinante con el mismo desintegrante y diluyente de la formulación 2. Las características de flujo son buenas, mientras que la friabilidad bajó con respecto a las primeras formulaciones, pero no cumple con la especificación que debe ser menor a 0.3 %, ya que los núcleos no deberán desprender gran

---

cantidad de polvos ya que esto afecta el proceso de recubrimiento. En lo que respecta al tiempo de desintegración, se encuentra dentro del límite especificado.

En la cuarta formulación (tabla 16), se aumentó la cantidad del aglutinante, con la finalidad de disminuir la friabilidad, además de que se realizó una prueba utilizando otro desintegrante para mejorar el tiempo de desintegración y el mismo diluyente 2, aquí las características de flujo del granulado son excelentes (tabla 17), lo cual asegurará un llenado uniforme de las matrices, mientras que la friabilidad sale un poco de la especificación y el tiempo de desintegración está dentro de especificación, sin embargo el tiempo de desintegración no mejoró comparado con la fórmula 3.

En la quinta formulación, se aumentó la cantidad de desintegrante por lo que la incorporación en la formulación fue 50 % de la cantidad intragranular y el 50 % restante se incorporó extragranularmente con el fin de mejorar el tiempo de desintegración. Esto influyó en las características de flujo del granulado ya que resultó tener flujo regular, pero esto ayudó a que el tiempo de desintegración disminuyera un poco, por lo que se decidió realizar otra formulación.

En la sexta formulación se procede a probar otro aglutinante, el cual ocupándolo en esa cantidad tiene la función de actuar como aglutinante y al mismo tiempo como desintegrante, además el diluyente a esta concentración funciona también como desintegrante, con lo cual ya no es necesaria la adición de un desintegrante. Como se observa (tabla 17), las características de flujo mejoraron con respecto a las formulaciones anteriores, ya que se encuentran entre flujo

---

bueno y excelente, mientras que se observa una notable disminución del tiempo de desintegración y la friabilidad se mantiene dentro de especificaciones.

En la séptima formulación se trató de disminuir la friabilidad, ya que el de la formulación anterior es un poco alto, esto con el fin de prevenir la posible desintegración de los núcleos durante el proceso de recubrimiento en los primeros minutos, esto se logró aumentando la cantidad del aglutinante, que como se mencionó también actúa como desintegrante. Las propiedades de flujo del granulado son excelentes, mientras que se logró disminuir la friabilidad, y aumentar un poco el tiempo de desintegración, además de que con el recubrimiento aumenta de 3 a 3.5 minutos más.

---

# CAPÍTULO 6

---

## **6 CONCLUSIONES.**

- Se logró desarrollar una formulación en grageas para un fármaco con acción antibacteriana que es estable y que cumple con las especificaciones necesarias para un producto farmacéutico de calidad para satisfacer las necesidades del público consumidor.
- De los resultados del análisis de materia prima, se comprobó que el principio activo cumple con las especificaciones fisicoquímicas establecidas, además de los estudios de preformulación se comprobó que el principio activo es estable a las condiciones a las cuales fué sometido, excepto al peróxido de hidrógeno y a temperaturas altas, por lo que se tendrá que proteger de la oxidación y de altas temperaturas.
- En la compatibilidad con excipientes se escogieron aquellos con los cuales no se presentó degradación química o cambios físicos, además de que estuviera disponible en el almacén del laboratorio.
- El método de fabricación elegido fué la granulación vía húmeda, ya que se trataba de un polvo con flujo pobre y una concentración alta de principio activo en el núcleo, así se logró mejorar el flujo del activo y hacer más grande el tamaño de partícula para así evitar la segregación en el mezclado. Esto se reflejó en el llenado de las matrices el cual fué uniforme ya que no existieron variaciones de peso grandes.

- 
- Una vez elegida la formulación que cumplía con las especificaciones, se pudo optimizar manejando la cantidad de excipientes, lo cual trajo como resultado una reducción de la friabilidad y un tiempo de desintegración más adecuado. Así, la formulación final es: principio activo 81.3 %, diluyente 10.7 %, aglutinante 7.0 % y lubricante 1.0 %, recordando que tanto el diluyente como el aglutinante tienen propiedades de desintegrante a estas concentraciones, con lo cual se omite un excipiente.
  - Los núcleos fueron recubiertos para evitar el sabor amargo del activo, además de protegerlos de la humedad, luz y oxígeno presente en el ambiente, una vez recubiertos se acondicionaron en película de cloruro de polivinilo (PVC) cristal / aluminio (blister pack) con caja de cartón, para ser sometidos al estudio de estabilidad acelerada.
  - En los estudios de estabilidad acelerada se confirmó que ni los excipientes, el proceso de fabricación, el material de empaque, el tiempo y las condiciones de estudio establecidas, alteran significativamente las características físicoquímicas y organolépticas del producto, con lo cual se puede decir que es un producto estable.

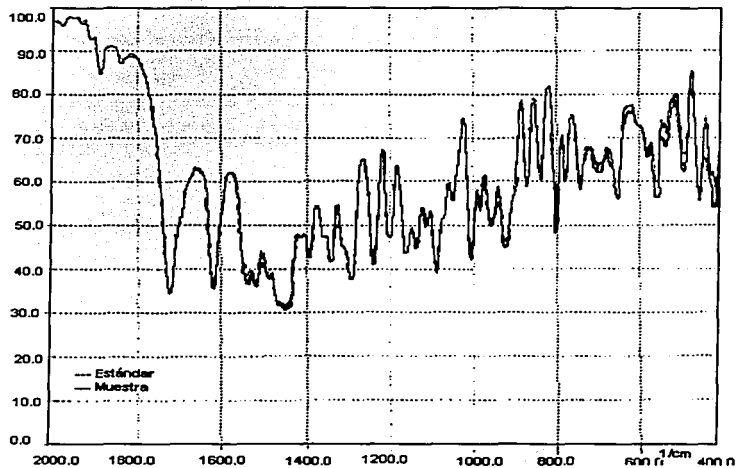
## APÉNDICE

Los espectros de los ensayos de identidad se muestran a continuación.

Dichos espectros se corrieron junto con un estándar de la materia prima.

### *Ensayo de identidad.*

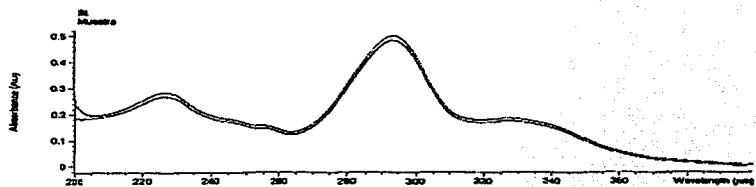
Espectro IR del principio activo y estándar.





---

Espectro UV del estándar y la muestra del principio activo.



---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Quinolonas y terapia antimicrobiana*. Acta médica 1998; 8 (1): 58-65.
2. Goodman L. & Gilman A. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª edición. Vol. 2. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México 1996. Págs. 1132-1136
3. Rosenstein Ster, *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. 46ª edición. 2000. Ediciones PLM, S.A. de C.V.
4. Lieberman, H.A. and Lachman L. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Vols. 1 y 2. New York, Merck Dekker Inc. 1981
5. Román Fernando. *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*. Asociación Farmacéutica Mexicana, México. 1990. p.p. 263-289.
6. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 7ª edición. 2000
7. Lieberman, H.A. and Lachman L. *The Theory And Practice of Industrial Pharmacy*. 3<sup>th</sup> edition. Ed. Lea and Febiger 1986.
8. Ansell and Popovich. *Pharmaceutical Dosage and Delivery Systems*. Ed. Lea and Febiger. USA. 1992.
9. Villafuerte Robles Leopoldo. *Productos Farmacéuticos sólidos -Operaciones unitarias farmacéuticas-* Vol. 1. Instituto Politécnico Nacional. Pág.66-198.
10. *Norma Oficial Mexicana 073-SSA 1-1993*, Estabilidad de medicamentos.

- 
11. *The Journal of Standard Development and Oficial Compendia Revision Pharmacopeial Forum*. Vol. 28 No. 2. March-April-2002. U.S. Pharmacopeia. The standard of Quality. Págs. 603-624.
  12. *The Index Merk*. 12ª edition. Merck and Co. Inc. USA. 1996.
  13. *Handbook of Pharmaceutical Escipients*. 3ª edition. The Pharmaceutical Press. London, United Kingdom 2000. 163. 305-307
  14. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol 7. James Swarbrick. James C. Boylan. New York 1993. Págs. 121-157.
  15. *Avicel PH Microcrystalline cellulose*. FMCBioPolymer. Págs. 1-15
  16. *Methocel*: Colorcon. Apuntes. Pág. 2-16.