

00524
74



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE UNA FORMULACION PARA TABLETAS
DEL ANTIHIPERTENSIVO BETA BLOQUEADOR $C_{14}H_{22}N_2O_3$**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

P R E S E N T A :

LIZBETH FABIOLA GUZMAN ESCUTIA



MEXICO, D. F.

**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

2003

A



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.

la Dirección General de
INAM a difundir en formato electrónico el
contenido de mi trabajo.

JURADO ASIGNADO:

NOMBRE: Lizbeth Fabiola
Guzmán Escutia
CORREO: 26-May-03
TEL: [Redacted]
CALLE: [Redacted]

PRESIDENTE
VOCAL
SECRETARIO
1er. SUPLENTE
2º. SUPLENTE

SAMUEL ENOCH ESTRADA SOTO
EDUARDO JIMÉNEZ LEYVA
MARÍA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD
MARTÍN RUEDA ESPINOSA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

GRUPO INDUSTRIAL FARMEX S.A. DE C.V. PUENTE DE XOCO No. 35,
COLONIA GENERAL ANAYA, COYOACÁN.

ASESOR DEL TEMA

[Signature]
QFB. MARÍA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

SUPERVISOR TÉCNICO

[Signature]
QFB. ROSALBA MÉNDEZ RANGEL

SUSTENTANTE

[Signature]
LIZBETH FABIOLA GUZMÁN ESCUTIA

AGRADECIMIENTOS:

**A Grupo Industrial Farmex
y a todos los que ahí laboran por brindarme la
oportunidad de realizar este trabajo, en especial
a la QFB. María Esther Hernández Jiménez por su
paciencia y enseñanza a lo largo de este.**

DEDICATORIA

A mis padres:

Martha y Francisco, gracias por su apoyo y por sembrar en mí la semilla de la superación y la perseverancia. Por enseñarme a terminar lo que he empezado.

A Mario Eduardo:

Gracias por tu apoyo, por ser como eres y por ayudarme a fortalecer mi mente y mi espíritu.

A mis compañeros de tesis:

Martha, Gerardo, Alejandro y Sandra, por esos buenos momentos.

A Rosalba Méndez:

Gracias por tu paciencia, por todo lo que me has enseñado y sobre todo por el poder trabajar con una auténtica y excelente jefa como tú.

A Catalina Guzmán y Teresa Legorreta:

Gracias por su ayuda.

A todos los que estuvieron presentes durante mis estudios: profesores, amigos, principalmente a: Rocio Muñoz, Rocio Villafán, Carlos, Licha, Araceli Heriberto, Rene, Norma Esperón, Sandra, Laura, Adrián Chavéz, Abraham Pobiano, Eleaneth, Mayte y David Patoni, mis grandes amigos.

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
III.	OBJETIVO GENERAL.....	3
IV.	OBJETIVOS PARTICULARES.....	3
V.	HIPÓTESIS.....	4
VI.	ANTECEDENTES.....	6
	1. Fármaco en estudio.....	7
	1.1 Indicaciones terapéuticas.....	7
	1.2 Propiedades Farmacodinámicas.....	7
	1.3 Farmacocinética.....	8
	1.4 Contraindicaciones y Restricciones.....	9
	1.5 Reacciones secundarias y adversas.....	10
	1.6 Interacciones medicamentosas.....	10
	1.7 Precauciones generales.....	11
	2. Tabletas.....	12
	2.1 Definición de tableta.....	12
	2.2 Ventajas.....	12
	2.3 Desventajas.....	13
	2.4 Componentes típicos de una tableta.....	13

2.4.1	Principio activo.....	13
2.4.2	Excipientes.....	14
2.5	Procesos en la formación de comprimidos.....	16
2.5.1	Granulación seca.....	16
2.5.2	Compresión directa.....	17
2.5.3	Granulación húmeda.....	18
2.6	Caracterización de las tabletas.....	25
3.	Desarrollo farmacéutico.....	28
3.1	Revisión bibliográfica.....	30
3.2	Preformulación.....	31
3.2.1	Estabilidad del principio activo.....	33
3.2.2	Compatibilidad Fármaco – Excipiente.....	33
3.2.3	Reología.....	34
3.3	Formulación.....	38
3.4	Optimización de la fórmula.....	39
3.5	Estabilidad.....	39
3.5.1	Estudios de estabilidad acelerada.....	40
3.5.2	Estudios de estabilidad a largo plazo.....	41
3.6	Escalamiento y caracterización del proceso.....	42
3.7	Validación.....	43
VII	METODOLOGÍA.....	44
VIII	RESULTADOS.....	61

IX	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	73
X	CONCLUSIONES.....	77
XI	REFERENCIAS.....	79

I. INTRODUCCIÓN

Muchos de los fármacos que se utilizan hoy en día, se administran por vía oral, por medio de formas farmacéuticas sólidas como las tabletas, debido a las ventajas que ofrecen tanto al fabricante como al paciente.

En el presente trabajo se propone la forma farmacéutica en tabletas, utilizando el principio activo $C_{14}H_{22}N_2O_3$, el cual es un beta bloqueador β_1 - selectivo que actúa como antihipertensivo.

En este trabajo se realizaron los estudios de preformulación y formulación de una tableta de $C_{14}H_{22}N_2O_3$, con el fin de obtener una formulación segura, estable y de calidad como el producto innovador, pero con la ventaja de tener un precio más accesible para la población, cumpliendo con las especificaciones del laboratorio, la Farmacopea Mexicana y con las Normas Mexicanas correspondientes.

Para cumplir con nuestro objetivo se siguió una metodología integrada por los estudios de preformulación: Análisis físico-químico, pruebas reológicas, pruebas de degradación y de estabilidad del principio activo, pruebas de compatibilidad fármaco – excipiente; y de los estudios de formulación y estabilidad acelerada en el material de envase primario seleccionado.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la hipertensión arterial va en aumento (30.05%)²⁰, se estiman más de 15 millones de hipertensos entre los 20 y 69 años de edad, en donde más de la mitad de la población que sufre de esta enfermedad lo ignora y de los que ya se saben hipertensos, menos de la mitad toma medicamento y de éstos, aproximadamente el 20% esta controlado.

La hipertensión arterial representa un problema crónico que suele ser una enfermedad de por vida, surgiendo así la necesidad de implementar nuevas estrategias para su tratamiento. Sin embargo para un tratamiento eficaz, se deben tomar a diario medicamentos que normalmente son costosos.

Por ello, se pretende formular un medicamento con las mismas características de calidad, seguridad, eficacia y estabilidad que el producto innovador, a precio más accesible para la población y con las ventajas intrínsecas de las tabletas como son: la facilidad en la administración, uniformidad de dosis, mayor estabilidad, etc., contribuyendo de esta manera al control de esta enfermedad, además de proporcionar mejores expectativas de vida a las personas que la padecen.

Para lograr lo anterior se empleará una metodología que incluya estudios de preformulación que nos proporcionen información vital sobre nuestro principio activo, continuando con los estudios de formulación y de estabilidad, así de esta manera poder

garantizar que nuestro producto final cumple con las especificaciones establecidas por el Laboratorio, la Farmacopea Mexicana y con las Normas correspondientes.

III. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una formulación para tabletas que contengan 50 mg del antihipertensivo $C_{14}H_{22}N_2O_3$ por medio de estudios de preformulación, formulación y estabilidad acelerada, con el fin de ayudar a solucionar un importante problema de salud que existe en nuestro país, que cumpla con las normas farmacopeicas y de calidad establecida.

IV. OBJETIVOS PARTICULARES

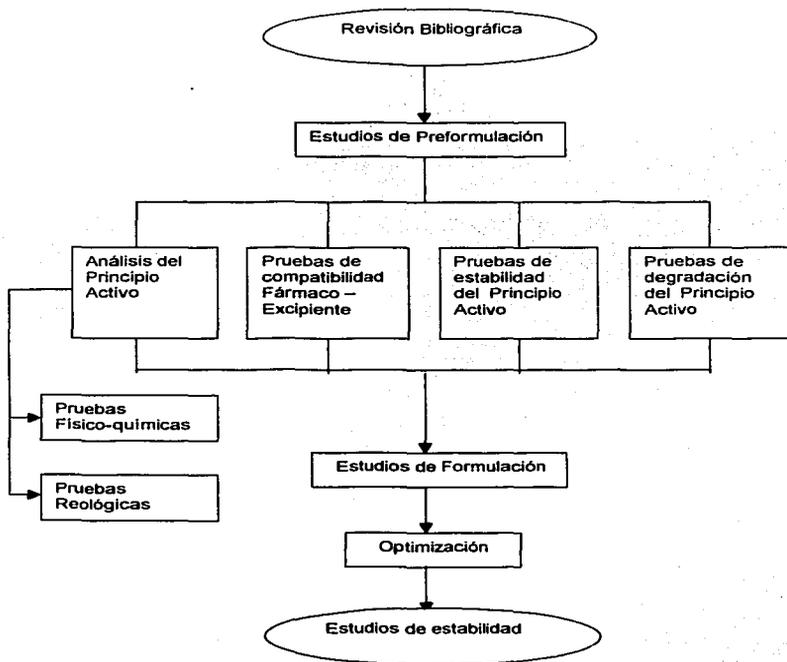
1. Realizar el estudio de preformulación:
 - Las características fisicoquímicas del principio activo.
 - Pruebas reológicas.
 - La compatibilidad con los excipientes.
 - La estabilidad a luz visible y a una temperatura de 65 °C.
 - La degradación ácida, alcalina, acuosa y oxidante.
2. Realizar pruebas de formulación con base en los resultados de los estudios de preformulación.
3. Obtener una formulación óptima.
4. Someter la formulación seleccionada a un estudio de estabilidad acelerada.

V. HIPÓTESIS

A mayor conocimiento y entendimiento del principio activo en cuanto a sus características fisicoquímicas, reológicas, degradación, estabilidad, compatibilidad con excipientes y cumpliendo con las Buenas Prácticas de Manufactura, mejor será la capacidad de desarrollar una formulación para tabletas del antihipertensivo beta bloqueador, que sea estable y de calidad.

La Metodología que se siguió en el presente trabajo se puede ver en la figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología seguida para el desarrollo de la formulación de tabletas de $C_{14}H_{22}N_2O_3$



VI. ANTECEDENTES

La hipertensión es una enfermedad que se caracteriza por mantener una presión arterial elevada, que puede ser causada por una combinación de varias anomalías (multifactorial). Pruebas epidemiológicas señalan que factores hereditarios, estrés, factores ambientales y alimentarios (aumento en el consumo de sal y quizá decremento de calcio) contribuyen al desarrollo de la hipertensión. Esta enfermedad daña los vasos sanguíneos de riñones, corazón y cerebro, además de incrementar la incidencia de insuficiencia renal, enfermedad coronaria y ataque cerebro vascular. Se ha demostrado que la disminución farmacológica eficaz de la presión arterial evita el daño a los vasos sanguíneos y reduce sustancialmente la morbilidad y mortalidad.^{3,4}

Tabla 1. Clasificación y mecanismo de acción de los antihipertensivos.^{3,4}

GRUPO	MECANISMO DE ACCIÓN
Diuréticos	Reducen la presión arterial al disminuir el sodio del cuerpo y el volumen sanguíneo.
Inhibidores del sistema nervioso simpático	Disminuyen la presión arterial al reducir la resistencia vascular periférica, inhibiendo el funcionamiento cardíaco. Reducen el gasto cardíaco.
Vasodilatadores directos	Reducen la presión arterial al relajar el músculo liso vascular, dilatando así la resistencia de los vasos.
Inhibidores del sistema renina – angiotensina	Reducen la resistencia vascular periférica y potencialmente el volumen sanguíneo.

Los agentes usados para controlar esta enfermedad pertenecen a varias clases de fármacos. Comparten la propiedad común de reducir la presión sanguínea, pero lo hacen

a través de mecanismos de acción muy diferentes. Estos fármacos se han reunido por conveniencia en cuatro grupos principales (Tabla 1).

1. FÁRMACO EN ESTUDIO ¹

C₁₄H₂₂N₂O₃

El C₁₄H₂₂N₂O₃ es un fármaco antihipertensivo beta bloqueador, del tipo beta ₁ selectivo, esto es, actúa preferentemente sobre los receptores adrenérgicos beta ₁ , en el corazón.

1.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS ¹

C₁₄H₂₂N₂O₃ está indicado para el control de la hipertensión, para el tratamiento de la angina de pecho, para el control de las arritmias cardíacas y para el tratamiento del infarto del miocardio: intervención a largo plazo después de la recuperación.

1.2 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS ²

El mecanismo de acción del C₁₄H₂₂N₂O₃ al igual que ocurre con otros beta bloqueadores no esta completamente claro, sin embargo, éste actúa provocando las siguientes acciones:

- A. Acción antihipertensora:** El $C_{14}H_{22}N_2O_3$ puede reducir la presión arterial al bloquear los receptores adrenérgicos, disminuyendo así el gasto cardiaco al reducir el flujo simpático desde el sistema nervioso central (SNC) y suprimiendo la liberación de renina. En dosis bajas, el $C_{14}H_{22}N_2O_3$ inhibe selectivamente a los receptores cardiacos beta α_1 ; tienen poco efecto sobre los receptores beta α_2 en el músculo liso bronquial y vascular.
- B. Acción antianginosa:** El $C_{14}H_{22}N_2O_3$ ayuda a tratar la angina crónica estable disminuyendo la contractilidad del miocardio y la frecuencia cardiaca, reduciendo así el consumo de oxígeno del miocardio.
- C. Acción cardioprotectora:** El mecanismo por el cual el $C_{14}H_{22}N_2O_3$ mejora el pronóstico de supervivencia en pacientes con infarto del miocardio aún es desconocido. Sin embargo, ocasiona la reducción de la frecuencia de los latidos prematuros ventriculares, dolor de pecho y elevación en la concentración de enzimas.

1.3 FARMACOCINÉTICA ¹

La absorción del $C_{14}H_{22}N_2O_3$ después de su administración oral es consistente pero incompleta (40 – 50% aproximadamente) y las concentraciones plasmáticas máximas se presentan 2 – 4 horas después de las tomas. Los niveles de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ son consistentes y el sujeto presenta poca variabilidad. No existe un significativo metabolismo hepático de

$C_{14}H_{22}N_2O_3$, más del 90% del que se absorbe alcanza el sistema circulatorio sin alteración alguna. La vida media plasmática es de unas 6 horas pero esto puede elevarse en pacientes con insuficiencia renal grave, debido a que el riñón es su principal vía de eliminación. Este fármaco penetra muy poco en los tejidos, debido a su baja solubilidad en lípidos y su concentración en el tejido cerebral es baja. El enlace con proteínas plasmáticas es bajo (3% aproximadamente).

1.4 CONTRAINDICACIONES Y RESTRICCIONES ¹

El $C_{14}H_{22}N_2O_3$ esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco, en aquellos con braquicardia, hipotensión, acidosis metabólica, trastornos arteriales circulatorios periféricos severos, choque cardiogénico, bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grado.

El uso de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ en mujeres embarazadas o con posibilidades de embarazo, requiere que se consideren los beneficios que se esperan del tratamiento contra los posibles riesgos, particularmente durante el primer y segundo trimestre del embarazo. $C_{14}H_{22}N_2O_3$ cruza la barrera placentaria y aparece en la sangre del cordón umbilical. No se han efectuado estudios sobre su administración en el primer trimestre y la posibilidad de daño fetal no puede ser excluida. Se ha utilizado bajo estrecha vigilancia en el tercer trimestre para el tratamiento de la hipertensión. Su administración en mujeres embarazadas en el tratamiento de la hipertensión leve a moderada, ha sido asociada con retardo en el crecimiento intrauterino.

Durante la lactancia deben tomarse precauciones cuando se administre $C_{14}H_{22}N_2O_3$, ya que este principio activo se acumula significativamente en la leche materna.

1.5 REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las principales reacciones secundarias y adversas que presenta el fármaco de interés son: Bradicardia, deterioro de la insuficiencia cardiaca, hipotensión, extremidades frías, precipitación de bloqueo cardíaco, fenómeno de Raynaud, confusión, mareo, cefalea, alteraciones del estado de ánimo, pesadillas, psicosis y alucinaciones, trastornos del sueño del tipo experimentado con otros beta bloqueadores, sequedad de la mucosa oral, trastornos gastrointestinales, trombocitopenia, erupciones cutáneas, sequedad de ojos, trastornos visuales y fatiga.

1.6 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El $C_{14}H_{22}N_2O_3$ puede interactuar con otros fármacos que pueden alterar su efecto terapéutico y provocar consecuencias graves, por lo que se deben tomar precauciones al prescribirlo con los siguientes fármacos (Tabla 2):

Tabla 2. Interacciones medicamentosas del C₁₄H₂₂N₂O₃

FARMACOS	INTERACCIONES
Bloqueadores de los canales de calcio	Producen hipotensión severa, bradicardia y falla cardiaca, aumentando el riesgo en pacientes con alteración de la función ventricular y/o anomalías de la conducción seno auricular o auriculo ventricular. Ejemplos: Verapamilo o diltiazem.
Dihidropiridinas	Incrementan el riesgo de hipotensión y de insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca latente.
Glucósidos digitálicos	Incrementan el tiempo de conducción auriculo-ventricular.
Clonidina	Suspender su administración puede exacerbar la hipertensión "de rebote", por lo que se deben retirar los beta bloqueadores varios días antes de suspender la clonidina.
Agentes simpaticomiméticos	Activan los receptores beta neutralizando el efecto de los beta bloqueadores. Ejemplo: Adrenalina.
Inhibidores de la sintetasa de prostaglandina	Pueden disminuir el efecto hipotensivo de los beta bloqueadores. Ejemplos: Ibuprofeno e indometacina.
Anestésicos	Atenúan la taquicardia refleja e incrementan el riesgo de hipotensión, por lo que se deben evitar agentes anestésicos que provoquen depresión miocárdica.

1.7 PRECAUCIONES GENERALES

Durante el tratamiento con beta bloqueadores, los pacientes con antecedentes de reacción anafiláctica a una variedad de alérgenos, pueden tener una reacción más severa con tales alérgenos. Dichos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de adrenalina empleadas para tratar las reacciones alérgicas.

En los raros casos en que un paciente desarrolle síntomas que puedan ser atribuibles a una frecuencia cardíaca baja, se podrá reducir la dosis del principio activo.

2. TABLETAS

2.1 DEFINICIÓN DE TABLETA

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)⁹ 7ª. edición define a una tableta como un preparado sólido que se obtiene por compresión o moldeado, que contiene él o los principios activos y aditivos. Generalmente de forma discoide, plana, ranurada y de tamaño variado y que, cuando sea necesario puede ser cubierta por una película que no modifica la forma original. Existen variedad de tabletas tales como: efervescentes, sublinguales, de acción y liberación prolongada, vaginales, multicapa y masticables. Para administrarse: 1) oral, 2) bucal y 3) vaginal.

2.2 VENTAJAS ⁹

Las ventajas de esta forma farmacéutica son:

- Dosis única y menor variabilidad de contenido.
- Fácil transporte, administración, compra e identificación.
- Menor costo debido a la sencillez en su manufactura (procesos y maquinaria)
- Pueden tener liberación controlada y recubrimiento entérico.
- Mejor estabilidad química, mecánica y microbiológica.
- Susceptibles de fabricación a gran escala con rapidez.

2.3 DESVENTAJAS⁹

Las desventajas de esta forma farmacéutica son:

- Algunos principios activos son difíciles de comprimir.
- No pueden administrarse a pacientes: inconscientes, bebés, ancianos y aquellos que sufren trastornos en el tracto gástrico.

2.4 COMPONENTES TÍPICOS DE UNA TABLETA.

Los componentes utilizados para la elaboración de una tableta se mencionan a continuación.

2.4.1 PRINCIPIO ACTIVO¹⁰

Es toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica, así como se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenta en forma farmacéutica y además reúna condiciones (de dosificación, conservación y administración) para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

2.4.2 EXCIPIENTES^{8,9}

A. Diluentes. Es una sustancia inerte que se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño adecuado para la compresión. Los más utilizados son: almidón de maíz, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, fosfato dibásico y tribásico de calcio, entre otros.

B. Aglutinantes. Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo se denominan aglutinantes o granuladores. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que minimiza los finos y produce tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Estos materiales pueden ser incorporados en polvo seco en un intervalo de 1 a 5 % o en solución en un intervalo de 10 a 20 %, los más utilizados son: almidón, povidona y derivados de celulosas.

C. Desintegrantes. Es una sustancia o una mezcla de ellas, agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Los componentes activos deben liberarse de la matriz del comprimido, tan eficientemente como sea posible, para permitir su rápida disolución. Los desintegrantes se pueden adicionar en un margen que va del 1 al 5 % y los más utilizados son: almidón de maíz, almidón de papa, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa sódica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etc.

D. Lubricantes. Evitan la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de un polvo o granulado. Los lubricantes utilizados con más frecuencia son: talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y polietilenglicol. La mayoría de los lubricantes excepto el talco, se utilizan en concentraciones menores del 1 %. Si se utiliza talco puede ser necesario emplear concentraciones de hasta el 5%.

E. Deslizantes. Permiten el flujo gránulo – gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz. El dióxido de silicio coloidal es el deslizante de uso más común, en general en bajas concentraciones, del 1% o menos. El talco también se usa y puede desempeñar el doble papel de lubricante/deslizante.

F. Antiadherentes. Disminuyen la fricción metal – tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones, los más utilizados son: talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio.

G. Colorantes. En los comprimidos compactados no solo tienen la función de mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica, sino también se utilizan con la finalidad de eliminar colores desagradables y como medio de identificación de productos tanto para el fabricante como para el paciente. Los más utilizados son las lacas aluminicas en toda su gama de colores, en un nivel aproximado al 0.05%.

H. Saborizantes y edulcorantes. Se utiliza para enmascarar el mal sabor que tienen algunos principios activos, se emplean comúnmente en tabletas masticables, estos pueden ser aspartame, azúcar compresible, sacarina, sabor menta, cereza, etc.

2.5 PROCESOS EN LA FORMACIÓN DE COMPRIMIDOS⁹

Hay tres métodos generales para preparar tabletas: granulación seca, compresión directa y granulación húmeda. Los métodos de preparación y los componentes agregados se seleccionan para conferir a la fórmula de la tableta las características físicas convenientes para la compresión de éstas. Después de ella, las tabletas deben tener ciertas propiedades adicionales, como aspecto, dureza, capacidad de desintegración, características de disolución apropiadas y uniformidad de dosis, las que también se ven influidas por el método de preparación y por los materiales agregados a la formulación.

2.5.1 GRANULACIÓN SECA

En éste método los gránulos se pueden obtener mediante la precompresión de los polvos en la propia tableteadora con unas matrices de gran tamaño (medallones) y punzones planos a una presión superior a la que se van a fabricar las tabletas para evitar destruir el granulado obtenido, posteriormente los medallones son molidos y granulados en seco. la reducción del tamaño de gránulos es por molienda gruesa utilizando molinos de martillo con malla del tamaño que se requiera.

Otra manera de obtener los gránulos es a través de la compactación de los polvos mediante el uso de compactadores que presan los polvos entre dos rodillos giratorios en sentido inverso, el polvo obligado a pasar entre los cilindros sale como una placa más o menos dura que es granulada en seco.

La granulación vía seca incluye generalmente los siguientes pasos: Surtido de materias primas, Tamizado, Mezclado, Precompresión, Molienda, Tamizado, Lubricación y Compresión.

Este método se utiliza cuando los componentes de los comprimidos son sensibles a la humedad o incapaces de soportar temperaturas elevadas durante el secado.

2.5.2 COMPRESIÓN DIRECTA

Es el proceso en el cual las tabletas se obtienen al comprimir la mezcla del principio activo y los excipientes.

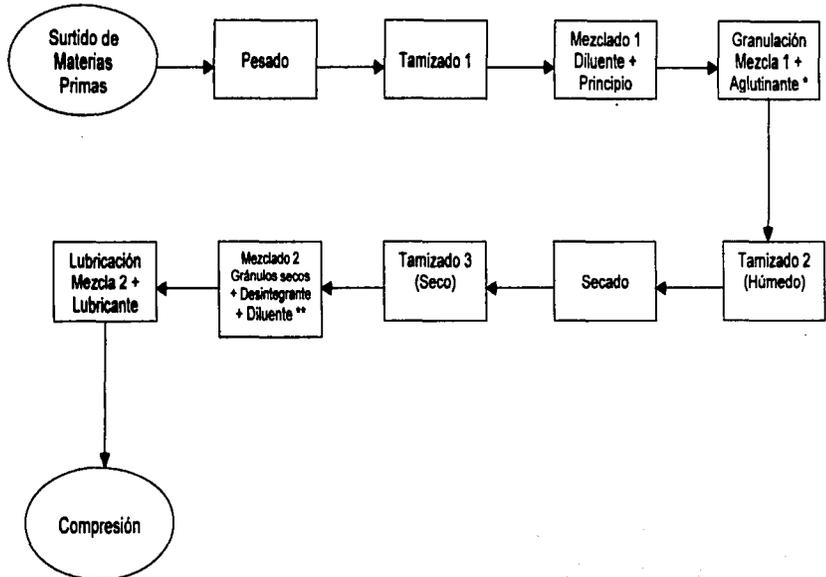
Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como son: fluidez elevada para garantizar su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme; alta compresibilidad (alta capacidad para sufrir deformación); alta compactabilidad para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza.⁸

Este proceso aunque es sencillo, ya que solo involucra: el Surtido de materias primas, Tamizado, Mezclado y Compresión, no siempre se utiliza debido a que se utilizan materiales costosos (coprocesados) y/o con una disponibilidad comercial reducida, además fármacos con dosis pequeñas presentan problemas con la uniformidad de contenido.

2.5.3 GRANULACIÓN HÚMEDA ⁸

Es el método general y más ampliamente utilizado de preparación de tabletas, ya que permite transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos. Sin embargo, sus principales desventajas son la cantidad de pasos involucrados, así como el tiempo y el trabajo necesario para llevar a cabo el proceso, en especial en gran escala, pero permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para compresión directa debido a su pobre flujo y/o pegado en los punzones. Este método involucra los pasos que se muestran en la Figura 1.

Figura 2. Diagrama del Método general de la Granulación Via Húmeda.



* La adición del aglutinante puede ser en seco o en solución.

** En esta etapa se puede adicionar la parte restante del Diluyente

A. Pesado. Una vez aprobados los materiales por control de calidad se pesa el principio activo y los excipientes a utilizar y se identifican.¹⁴

B. Tamizado en seco. Se realiza para remover materiales extraños, los cuales pueden estar presentes los excipientes; y para homogeneizar el tamaño de partícula, triturando terrones que se forman de la aglomeración de polvos tanto de excipientes como de principios activos, generados durante el almacenamiento.⁸

C. Mezclado. En esta etapa solo se mezclan los polvos a granular, que son el principio activo y diluyentes. Es común adicionar en esta etapa la mitad de desintegrante y la otra mitad reservarla para la última etapa de mezclado, esto es para favorecer la disolución, ya que una vez desintegrada la tableta, los gránulos deben también desintegrarse.¹⁴

D. Granulación. La aglomeración de polvos se manifiesta al adicionar un disolvente o una solución con adhesivo (granulado con aglutinante) a la mezcla de polvos con el mezclador (amasador funcionando) lentamente, evitando derramar la solución en un solo punto, por lo que se debe vaciar en todo el lecho del mezclador de forma homogénea.⁸

Utilizando disolventes como líquidos de granulación se llega a una parcial disolución de los coadyuvantes y sustancias activas. Al secar cristalizan estas sustancias de nuevo y se

produce una unión de las partículas de polvo. La estructura cristalina y con ella la solidez del granulado puede regularse por el tiempo de secado. Mediante un secado muy rápido a temperatura alta se pueden obtener granulados más duros. Los productos preparados de este modo se denominan "Granulados de corteza".¹⁴

La utilización de soluciones de aglutinantes conduce a los "Granulados por adición aglutinantes o adhesivos". Por el endurecimiento del aglutinante al secarse el granulado se pegan entre sí las partículas de polvo y se produce la formación de los gránulos.¹⁴

La consistencia ideal de la masa húmeda se detecta cuando al presionarla con la mano queda compactada y al presionarla con los dedos debe desmoronarse en fragmentos, no en polvo, además no debe observarse polvo seco durante el amasado.¹⁴

E. Tamizado de la masa húmeda. Después de la aglomeración, se fragmenta la masa húmeda para imponer un tamaño controlado formándose de esta manera el granulado; esto se puede lograr obligando a pasar la masa húmeda a través de tamices, aplicando procedimientos mecánicos o bien manualmente.¹⁴

F. Secado del granulado. El líquido utilizado en la aglomeración de polvos se elimina por evaporación. El secado total o un exceso de humedad residual conduce en determinadas circunstancias a dificultades en la compresión del granulado, un granulado muy seco puede generar muchos finos, gránulos muy duros que al comprimirse en vez de

deformarse se pulverizan, o bien, se producen tabletas con baja dureza, alta friabilidad, laminadas. Una humedad residual elevada puede originar moteado por la migración de humedad, y puede provocar el pegado del material a los punzones.

La temperatura recomendable debe ser en el intervalo de 30 a 40 °C, aunque puede haber casos en los que se requiere una temperatura mayor debido al líquido empleado.

La humedad residual recomendable debe estar en el intervalo de 1 a 5 %, el cual varía según las características del granulado.¹⁴

G. Tamizado del gránulo seco. Es la reducción del tamaño del gránulo. En el secado los gránulos pueden aglomerarse y formar terrones, por lo que una operación de trituration es requerida después del secado, además con esta operación el tamaño final del gránulo es más uniforme.¹⁴

H. Mezclado de desintegrantes y diluentes. En esta etapa se pueden mezclar los diluentes y los desintegrantes en su totalidad o la parte restante de estos, para garantizar así, la desintegración de las tabletas.⁸

I. Lubricación. En este paso se mezcla el granulado con los lubricantes, para mejorar la fluidez y minimizar la adhesión a las piezas de la tableteadora. Los lubricantes se tamizan previamente de preferencia con una malla más fina si es posible, para

incrementar su poder cubriente así como para disgregar los terrones que pudieran existir.⁸

El tiempo de mezclado es muy crítico, ya que un sobremezclado produce efectos negativos en la desintegración y disolución de las tabletas.⁸

J. Compresión. Finalmente las tabletas son obtenidas por compresión entre dos punzones y una matriz. En todas las máquinas automáticas, el proceso de compresión tiene el mismo fundamento; el punzón inferior recorre el interior de la matriz, regulando la capacidad de llenado de la matriz y por ende el peso final de la tableta, el punzón superior efectúa la compresión propiamente dicha, de su potencia dependen el grosor, la dureza y el lustre de las tabletas. Hay dos tipos de máquinas que pueden compactar los gránulos: las de impacto o excéntricas en las cuales la presión de compactación se hace desde el punzón superior, mientras que el inferior soporta conjuntamente con el granulado y al final el punzón inferior expulsa la tableta formada; y las rotativas en las que el esfuerzo de compresión es compartido por ambos punzones; estas últimas son las más utilizadas en la actualidad por su mayor rendimiento.¹⁴

A continuación se muestran algunos problemas que se presentan en esta última etapa del proceso. (Tabla 3)

Tabla 3. Algunos problemas al comprimir, sus causas y posibles soluciones.¹⁵

PROBLEMAS	CAUSAS	POSIBLES SOLUCIONES
Falta de uniformidad de dosis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La matriz no se llena uniformemente, el granulado es demasiado grueso o irregular. ▪ El granulado contiene demasiado polvo seco ▪ El granulado no se desliza en la tolva 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Triturar el granulado por tamiz, regranular ▪ Tamizar, regranulación del polvo ▪ Aumentar la concentración de deslizante
Insuficiente dureza de comprimidos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dureza demasiado baja ▪ Poca cantidad de aglutinante al granular 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevar dureza ▪ Regranulación con adición de aglutinante
El granulado se adhiere a los punzones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Granulado contiene poco lubricante ▪ Granulado húmedo ▪ Dureza baja ▪ Superficies de los punzones rugosas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agregar más lubricante ▪ Secado de granulado ▪ Elevar dureza ▪ Pulir los punzones
Insuficiente disgregabilidad del comprimido	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dureza alta ▪ Poco desintegrador ▪ Masa granulada con exceso de aglutinante 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disminuir dureza ▪ Añadir desintegrador ▪ Regranular agregando más masa

Las principales ventajas y desventajas de la granulación húmeda se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 4. Ventajas y desventajas de la granulación húmeda.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none">▪ Una gran variedad de fármacos pueden ser procesados por esta vía.▪ Permite la adición de algunos componentes líquidos.▪ Uniformidad de contenido aceptable.▪ Aumento en la cohesividad de las partículas.▪ Obtención de gránulos de tamaño y forma homogéneos.▪ Se mejoran las propiedades reológicas del polvo.	<ul style="list-style-type: none">▪ Un gran número de etapas en el proceso.▪ Costo elevado por el empleo de muchos componentes, espacio, personal y equipo.▪ No puede emplearse con fármacos sensibles al calor y la humedad.

2.6 CARACTERIZACIÓN DE LAS TABLETAS ^{8, 14}

Se realiza con el propósito de asegurar tanto al fabricante como al paciente que las características físicas y el contenido de principio activo de las tabletas no varían de un lote de producción a otro. Estas características son:

A. Descripción. Se evalúa el aspecto de las tabletas: forma, dimensiones (diámetro, espesor), color, textura, olor y sabor de las tabletas.⁸

B. Dureza. Se verifica la estabilidad mecánica de las tabletas para conocer la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas.

Si el comprimido es demasiado duro, puede no desintegrarse en el periodo de tiempo establecido o quizá afecte en un cierto grado las especificaciones de disolución; si es demasiado blando, no soportará la manipulación durante las sucesivas operaciones del proceso, como cobertura, envase, almacenamiento y transporte.^{8, 14}

C. Friabilidad. Es la medición de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material; estos datos no necesariamente guardan relación con los de dureza. El porcentaje de friabilidad debe ser menor o igual a uno para ser aceptable y de esta manera demostrar que las tabletas tienen una suficiente resistencia mecánica para soportar sin daños los inevitables golpes y roces provocados por el movimiento en el envasado, transporte, almacenamiento, etc.¹⁴

D. Uniformidad de contenido. Las tabletas deben tener una constancia de masa que oscile solamente entre los límites establecidos y además el principio activo debe estar repartido de manera homogénea en la masa de las tabletas^{5, 14}. Para poder determinar esto existen dos formas de acuerdo con la FEUM para evaluar este parámetro y estas son:

- **Variación de peso:** Si el producto para analizar contiene 50 mg o más de un principio activo único el cual constituya el 50 % o más en peso de la tableta. El procedimiento consiste en pesar individualmente una muestra de 10 tabletas y con el resultado de la valoración del principio activo, calcular el contenido de este en cada una de las tabletas, obteniendo el promedio y la desviación estándar relativa.⁵
- **Uniformidad de contenido.** Se analizan individualmente 10 tabletas conforme a la valoración correspondiente del producto determinando la cantidad de principio activo en cada tableta y la desviación estándar relativa.⁵

Los resultados son satisfactorios para ambos casos si el contenido de principio activo en cada una de las 10 tabletas esta dentro de lo estipulado en la monografía, y la desviación estándar relativa es menor o igual a 6 %.

E. Tiempo de desintegración. El tiempo de desintegración se define como el tiempo necesario para que las tabletas muestra se desintegren cuando se sumergen en un líquido de ensayo, que generalmente es agua purificada a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, quedando sobre la malla de la canastilla del aparato un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro, lo que no implica la solubilización completa de las tabletas o aún de sus principios activos. Esta prueba nos sirve para saber si la tableta si disgrega o no, facilitando con ello la liberación del principio activo.^{5, 14}

Se realiza con seis tabletas a un tiempo fijo, de acuerdo a la monografía de interés, después de este tiempo se retiran del baño y se observan, todas deben haberse desintegrado para dar la prueba como satisfactoria.⁵

F. Disolución. Consiste en someter las tabletas a condiciones semejantes a las del tracto gastrointestinal para evaluar cómo será la difusión y liberación del principio activo (medio de disolución, velocidad y un tiempo dado a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Existen dos tipos de aparatos para realizar esta prueba cuya diferencia radica en el mecanismo de agitación, estos son los de paletas y el de canastillas. Las condiciones de prueba (medio de disolución, tipo de aparato, velocidad de agitación, tiempo y cantidad disuelta requerida en porcentaje) se indica en cada monografía respectiva.

La prueba se realiza con seis tabletas y ninguno de los resultados individuales será menor de $Q + 5\%$ para dar la prueba como satisfactoria.⁵

3. DESARROLLO FARMACÉUTICO¹¹

Para un medicamento óptimo se requiere realizar un trabajo de desarrollo farmacéutico que consiga básicamente los atributos de calidad funcionales, tal y como se describe en la siguiente tabla:

Tabla 5. Características de calidad funcional para un óptimo desarrollo farmacéutico.¹¹

CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD FUNCIONAL	REQUISITO DE DESARROLLO
Eficacia terapéutica y Seguridad	Desarrollo de un sistema de administración y liberación: homogéneo, confiable, predecible, y conveniente, específico para cada fármaco y su objetivo terapéutico.
Estabilidad	Desarrollo de un sistema químico-físico-biológico, con una vida útil que dure el máximo tiempo posible.
Aceptación (elegancia y Conveniencia)	Desarrollo de un sistema de administración conveniente, sencillo y acorde con el padecimiento, edad y gustos del paciente.
Calidad	Desarrollo de un sistema que permita asegurar las características mencionadas en todas y cada una de la presentaciones individuales del producto.
Economía	Desarrollo de un producto a base de materiales económicos y una tecnología: simple, eficiente, reproducible, que dé rendimientos máximos y emplee la capacidad existente.

En el desarrollo farmacéutico se intenta seleccionar la forma farmacéutica más conveniente y modificar cada una de las variables relativas a la fórmula y al proceso para conseguir alguna característica de calidad del producto en particular, sin perder de vista que el resto de las mismas pueden resultar afectadas. Se debe entonces balancear todos estos factores para producir finalmente la efectividad, seguridad, aceptación y estabilidad máxima posible de un producto.

El proceso del desarrollo farmacéutico debe permitir su reproducción sencilla y eficiente, en la escala en que se fabrique. Así mismo, el producto deberá poder prepararse,

**TESIS CON
FALLA DE
ORIGEN**

controlarse y comercializarse durante su vida útil sin mayores dificultades (manufacturabilidad). Es decir, no se deben descuidar los objetivos de economía, servicio, calidad y productividad.

Una metodología práctica y eficiente para la formulación de cualquier medicamento debe integrar el conocimiento técnico y la insustituible experiencia acumulada, con herramientas estadísticas y administrativas que apoyen cada decisión.

La metodología sistematizada propuesta a seguir para cada medicamento a desarrollar, consiste de los siguientes seis pasos generales:

1. Revisión bibliográfica
2. Preformulación
3. Formulación
4. Optimización de la fórmula
5. Estabilidad
6. Escalamiento y caracterización del proceso
7. Validación

3.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA¹¹

La revisión bibliográfica consiste en recopilar la información necesaria para el desarrollo de la formulación, se deberá buscar todo lo referente al principio activo, al posible

producto y proceso, métodos de evaluación, propiedades farmacológicas e investigación de mercado. En esta recopilación se utilizan las fuentes oficiales. Farmacopeas, Ley General de Salud, Code Federal Register (CFR), Diario Oficial de la Federación, guías de FDA (Approved Drug Products): y fuentes no oficiales como revistas, patentes, información técnica, libros generales de tecnología, así como sistemas de información en red, etc.

El hecho de analizar lo que otros han realizado antes y de ahondar más en el tema a abordar puede ahorrar un buen número de trastornos, evitar pérdidas de tiempo y recursos valiosos.

3.2 PREFORMULACIÓN¹¹

La preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la que se caracterizan las propiedades físicas, químicas y mecánicas de un nuevo principio activo con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces.

Los estudios típicos de esta etapa consisten en un perfil de estabilidad en relación al pH, un perfil de solubilidad en relación al pH, evaluación de polimorfismos, partición, disolución, tamaño y forma de los cristales, y compatibilidad con los excipientes a utilizar en la formulación (Tabla 6).

Tabla 6. Principales pruebas realizadas en los estudios de Preformulación.¹¹

PRUEBAS / MÉTODOS	OBJETIVO
<p>I. Fundamentales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Análisis (U.V., I.R., R.M.N., impurezas, cromatografía en capa fina, pH, titulación, descripción, humedad). 2. Solubilidad 3. Punto de fusión (calorimetría, microscopía con placa de calentamiento) 4. Estabilidad en estado sólido en solución (métodos analíticos específicos) 	<p>Identidad / pureza / potencia / calidad</p> <p>Pureza / métodos / formulación</p> <p>Polimorfismo / hidratos / solvatos</p> <p>Hidrólisis / pH / oxidación / fotólisis / iones metálicos Identificación y aislamiento de degradantes. Formulación.</p>
<p>II. Funcionales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Propiedades organolépticas 2. Microscopía 3. Densidad aparente y compactada 4. Flujo y ángulo de reposo 5. Compresibilidad 6. Distribución del tamaño de partícula (mallas) 7. Grado de humectación 8. Compatibilidad con excipientes (calorimetría, cromatografía en capa fina) 	<p>Formulación</p> <p>Tamaño de partícula / morfología</p> <p>Formulación de productos sólidos</p> <p>Formulación de productos sólidos</p> <p>Selección de proceso y excipientes</p> <p>Homogeneidad / selección de proceso. Liberación controlada de fármacos insolubles.</p> <p>Selección de excipientes en suspensiones y en granulación</p> <p>Selección de excipientes</p>

Es sumamente importante contar con un ensayo indicador de estabilidad para poder determinar si existen o no otros compuestos originados por la degradación del principio activo. El método analítico de elección típico es la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), pero el desarrollo del ensayo puede insumir tiempo y depende de la identificación de las impurezas sintéticas y de los productos de degradación. Mientras tanto puede utilizarse la cromatografía de capa fina (CCF) para determinar si una molécula de un principio activo se degrada.(Tabla 17)

3.2.1 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO^a

Las muestras del principio activo generalmente son expuestas a distintas condiciones de luz, calor y humedad en presencia y en ausencia de oxígeno. El principio activo se coloca en frascos sellados con humedad y sin ella, se almacena a temperaturas elevadas que pueden variar en cierto grado entre los distintos laboratorios. La sensibilidad a la luz se mide por exposición de la superficie del compuesto a la luz. Estas pruebas se realizan con el fin de determinar bajo que condiciones se debe almacenar el principio activo y para la elección del envase primario.

3.2.2 COMPATIBILIDAD FÁRMACO – EXCIPIENTE^b

Estos estudios se diseñan con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse de manera sistemática en las formas farmacéuticas finales.

Se realizan mezclas que contienen el principio activo con los excipientes, se colocan en frascos herméticos y se conservan en condiciones exageradas de luz y calor durante períodos temporales diversos. Las muestras se observan físicamente y se analizan mediante una técnica apropiada para obtener una determinación cualitativa o cuantitativa. La evaluación de la compatibilidad, consiste en identificar los excipientes que no ejerzan ningún efecto físico y/o químico sobre el principio activo. Esta evaluación se basa en un efecto del todo o nada y no es necesario conocer con exactitud la cantidad de sustancia degradada.

3.2.3 REOLOGÍA¹⁴

La reología de polvos estudia la deformación y el flujo de éstos y se determina de la siguiente manera:

A. Densidad aparente. La densidad aparente del polvo es la relación de la masa, entre el volumen de un polvo que se ha vertido poco a poco y de manera desagregada (g/mL). Este término no solo considera el volumen ocupado por las partículas de un sólido, sino que incluye también el volumen ocupado por los poros internos de las partículas y los espacios vacíos interparticulares, también conocidos como la porosidad del conjunto de partículas que forman la muestra del polvo. De esta manera la densidad del polvo vertido será la masa dividida en el volumen total ocupado por la muestra. Su determinación se lleva a cabo pesando 50 g del material, vertiéndolo cuidadosamente

sobre una probeta de 100 mL, registrando el volumen ocupado, para calcular la densidad correspondiente.

La determinación de la densidad aparente del polvo es importante para el cálculo del volumen de los recipientes necesarios para almacenar, mezclar o transportar una determinada cantidad de polvo o gránulos. En general, para la manipulación durante su procesamiento. Un polvo o granulado con mayor porosidad o menor densidad aparente tiene una mayor posibilidad de fluir mejor.^{13, 14}

B. Densidad compactada. Es la relación de la masa del material dividida en el volumen ocupado después de sedimentar el polvo, por medios mecánicos, hasta un volumen constante. Para su determinación se hace uso de un aparato capaz de levantar una probeta a una determinada altura, para dejarla caer, provocando con esto el reacondicionamiento de las partículas y con esto una densificación del empacamiento de las mismas. Las determinaciones de las densidades aparente y compactada del polvo dependen de las mismas propiedades de los polvos, únicamente que el movimiento de sedimentación permite un empaquetamiento más compacto. Dado que el procedimiento seguido consta de varias lecturas, también se podría observar el perfil o patrón de sedimentación del polvo, aunque no se le ha encontrado un significado particular.¹³

C. Flujo. La fluidez es la capacidad de deslizamiento de los polvos. En la elaboración de tabletas la exactitud de dosificación depende de un modo decisivo de una buena

fluidez, la cual esta influenciada por diferentes factores como la humedad absorbida, el tamaño y la forma de las partículas del polvo, frotamiento interparticular, fuerzas de adhesión y cohesión, propiedades de empaquetamiento, entre otros. A menudo puede aumentarse la fluidez mediante el secado del polvo. Sobre todo se mejoran las propiedades de fluidez por la adición de agentes fluidificantes (deslizantes), como el dióxido de silicio, talco, estearato, etc. Otra posibilidad consiste en la granulación, es decir, una formación artificial de partículas más gruesas que se aplica principalmente a la obtención de comprimidos.¹³

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 que son cohesivos. Los materiales de flujo libre tienden a fluir consistentemente de manera continua, como partículas individuales, aún a través de un orificio pequeño. Esto significa que fluye de manera estable, uniforme y consistente como partículas individuales. Un material cohesivo, por el contrario, tiende a fluir en aglomerados de partículas o en forma de una masa.

La medición de las características de flujo de los materiales secos, se lleva a cabo en el uso de muy diferentes mediciones:

- Compresibilidad.
- Ángulo de reposo.
- Velocidad de flujo.

D. Compresibilidad (Índice de Carr). La compresibilidad se puede determinar a partir de las determinaciones de la densidad aparente y compactada. La compresibilidad, como parámetro para evaluar el flujo de un polvo se calcula como:

$$\% \text{ de Compresibilidad} = \frac{\delta_{\text{compactada}} - \delta_{\text{aparente}}}{\delta_{\text{compactada}}} \times 100 \quad (1)$$

Entre más compresible sea un material, fluirá menos. Mientras menos compresible sea el material, este fluirá más. El límite entre el flujo libre o de tipo granular y el de tipo de polvo o de flujo no libre es más o menos 20 % de compresibilidad.¹³

E. Ángulo de reposo. El ángulo de reposo de un polvo se considera una medida de la fricción entre las partículas que conforman la masa del polvo. El ángulo de reposo es el ángulo formado entre la horizontal y la pendiente de una pila de polvo del material por determinar. Éste se puede medir directamente con un transportador o medidor de ángulos o a través de la relación:

$$\theta = \text{Tag}^{-1} \quad (\text{altura} / \text{radio de la base del polvo}) \quad (2)$$

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. Sin embargo esto solo es cierto si se comparan polvos similares, con características de sus partículas más o menos constantes.

F. Velocidad de flujo. La velocidad de flujo de un polvo se determina como la cantidad del material que es capaz de fluir desde un recipiente, por ejemplo un embudo o una tolva, en un tiempo determinado o bien el tiempo necesario para que fluya una cantidad de polvo específica.

G. Distribución del tamaño de partícula. Este estudio se realiza con el objeto de conocer el tamaño aproximado de partícula del principio activo. La determinación y control del tamaño de partícula y su distribución en el polvo o granulado es necesario porque influye en aspectos como la velocidad de disolución, uniformidad de contenido, flujo, estabilidad, cohesividad y adherencia del polvo.¹⁹ Los estudios de distribución se pueden realizar por la técnica del tamizado. Las desventajas básicas del análisis por tamizado consisten en el gran tamaño de muestra requerida y la tendencia a la obstrucción de los tamices debido a la carga estática o a la obstrucción mecánica. Las ventajas del método consisten en la simplicidad y el bajo costo.¹⁴

3.3 FORMULACIÓN^{B,9}

En esta etapa, con base a los resultados obtenidos en los estudios de preformulación se eligen los excipientes y el proceso más conveniente para obtener una formulación que cumpla con las características requeridas. Para ello, también se pueden utilizar métodos estadísticos que nos ayuden en la selección de una buena formulación. Algunos de estos métodos son el Simplex, de matrices, etc.

3.4 OPTIMIZACIÓN DE LA FÓRMULA¹¹

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

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

3.5 ESTABILIDAD¹⁰

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

Las pruebas de estabilidad 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. Estas pruebas pueden realizarse bajo un estudio de estabilidad acelerada o estabilidad a largo plazo.

3.5.1. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

Los estudios de estabilidad acelerada están diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones drásticas de almacenamiento.

Para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de este, se deben llevar a cabo pruebas de estabilidad acelerada en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase seleccionado, de acuerdo a la tabla 7:

Tabla 7. Condiciones de almacenamiento y tiempo de análisis para las pruebas de estabilidad de medicamentos con fármacos conocidos.¹⁰

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40 °C ± 2 °C con 75 % de humedad relativa ± 5 % para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días.
40 °C ± 2 °C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días.
30 °C ± 2 °C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días.

Cuando un medicamento en particular no pueda cumplir con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas en el cuadro anterior, se deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo las condiciones particulares y el tiempo en que se propone conservar y/o usar el producto.

3.5.2 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

Son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.

Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción a $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ o a las condiciones particulares, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo, para confirmarlo. Analizar cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente, esto último se debe realizar de acuerdo a lo indicado en la tabla 8:

Tabla 8. Estudios de anaquel. El número de lotes que se den analizar anualmente es el siguiente:¹⁰

NÚMERO DE LOTES FABRICADOS POR AÑOS	NÚMERO DE LOTES ANALIZADOS POR AÑO
1 a 20	1
Más de 20	2

El estudio de estabilidad de una tableta debe incluir las pruebas para las siguientes características:

- Concentración del principio activo
- Características organolépticas
- Desintegración y/o disolución
- Humedad cuando proceda

3.6 ESCALAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO¹¹

Una vez optimizadas las concentraciones de los componentes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes de mayor tamaño comparado al lote nivel laboratorio. Los objetivos de los estudios piloto, son:

- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación.
- Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o la fórmula.
- Adaptar el proceso para su producción futura a gran escala.
- Caracterizar y retar al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

3.7 VALIDACIÓN

En estos tiempos de crecientes controles regulatorios de la industria farmacéutica, los procedimientos de elaboración no pueden discutirse sin la mención de algún proceso de validación. Por medio de los protocolos, las pruebas del producto y/o pruebas durante el proceso, se puede demostrar que la fabricación de un medicamento se realizó de la manera planeada y que es reproducible de ese modo.

La FDA rechaza datos históricos o validación retrospectiva. Se requiere que los productos nuevos sean validados desde el comienzo hasta el final a través de una validación prospectiva.

VII. METODOLOGÍA

MATERIAL

Frascos viales transparentes de 10 mL

Pipetas graduadas (Pyrex) de 1, 5 y 10 mL

Probetas (Pyrex) de 25, 50 y 100 mL

Vasos de precipitados (Pyrex) de 50, 100, 500 y 1 000 mL

Tubos de ensayo de 13 X 100 mm, 15 X 75 mm

Cubreobjetos

Cajas petri

Pesafiltros

Desecador

Cámara de elusión (25 cm x 22 cm)

Cámara reveladora de yodo

Tamices Taylor Malla No. 8, 16, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 150 y 200.

Embudo metálico de tallo corto

Soporte universal

Anillo metálico

Espátulas

Pinzas

Gradilla

Placas de sílica gel 60 F254 Merck

Guantes de asbesto

Crisol

Pinzas para crisol

Muffa Lindberg

Termómetro Taylor -5°C – 110°C

EQUIPOS E INSTRUMENTOS

Balanza analítica Sartorius BP2215

Balanza semianalítica Sartorius 310

Estufa M. Ortiz

Cronómetro Hanhart No. 810022/9809085-03

Refrigerador Kelvinator

Ro – Tap Erweka

Potenciómetro Corning

Parrilla de calentamiento Thermoline

Lámpara de UV de longitud de onda larga y corta

Polarímetro Erma Tokio No. 1710

Karl – Fisher Mettler DL 18

Medidor del punto de fusión Fisher – Johns

Cámara climática Hot pack 45 °C 75 % H.R.

Cromatógrafo de Líquidos Waters Millenium 32

Espectrofotómetro de IR Shimadzu FTIR- 8300

Disolutor Distek 2100

Vernier calibrado Mitutoyo

REACTIVOS

Ácido clorhídrico R. A.

Hidróxido de sodio R. A.

Peróxido de hidrógeno R. A.

Metanol R. A.

Etanol R. A.

Hidróxido de amonio R. A.

Cloruro de metileno R. A.

Éter etílico R. A.

Acetona R.A.

Agua desmineralizada

R.A.: Reactivo Analítico

1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL PRINCIPIO ACTIVO

Consultar fuentes oficiales como las Farmacopeas, revistas, información técnica, libros de tecnología farmacéutica e Internet y realizar una recopilación de información de todo lo relacionado al principio activo, dicha información servirá para continuar con las siguientes etapas del desarrollo.

2. ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

2.1. ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO

2.1.1 PRUEBAS FÍSICO-QUÍMICAS DEL PRINCIPIO

A. Descripción: Polvo blanco o casi blanco (USP 24)

Colocar aproximadamente 5 g del principio activo esparcido sobre una hoja blanca. Realizar un examen visual de sus características físicas y registrar los resultados.

B. Solubilidad: Es ligeramente soluble en agua, soluble en etanol, poco soluble en cloruro de metileno, prácticamente insoluble en éter (USP 24)

Colocar una pequeña cantidad de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ en tubos de ensaye y adicionar poco a poco con agitación continua los disolventes mencionados anteriormente.

C. Identificación.

▪ **Punto de fusión: 152 – 156.5 °C (USP 24)**

Colocar una pequeña cantidad de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ entre dos cubreobjetos y transferir a un medidor del punto de fusión Fisher – Johns, incrementar la temperatura a una velocidad lenta. Registrar el intervalo de temperatura al cual fundió el $C_{14}H_{22}N_2O_3$. Realizar esta determinación por triplicado.

▪ **U.V. En el rango de longitud de onda de 230 a 350 nm una solución 0.01 % w/v de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ en metanol exhibe dos máximos, a 275 nm y a 282 nm. El radio de la absorbancia de los máximos a 275 y a 282 nm es de 1.15 a 1.20 (BP 2000)**

Pesar 0.1 mg de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ y diluir a 100 mL con metanol. Tomar una alícuota de 10.0 mL de esta solución y aforar a 100 mL con metanol. Realizar el barrido UV.

▪ **I.R. Similar a la sustancia de referencia (USP 24)**

Pulverizar en un mortero de ágata 30 mg de $C_{14}H_{22}N_2O_3$. Agregar 300 a 400 mg de bromuro de potasio (previamente seco 5 horas a 105 °C), triturar y mezclar. Después colocar la muestra en la portacelda del instrumento y efectuar el barrido IR. Realizar el mismo tratamiento para la sustancia de referencia y utilizar bromuro de potasio como blanco.

D. Pérdida por secado: No más del 0.6 % de su peso (USP 24)

Pesar 1.0 g de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ en un pesafiltros, previamente desecado durante 30 minutos a 105 °C, colocar la muestra, tapar y pesar. Después colocar el pesafiltros con la muestra en la estufa de desecación a 105 °C, no olvidando quitar el tapón, y dejar desecar la muestra hasta peso constante. Finalmente, trasladar el pesafiltros a un desecador, dejar enfriar y pesar.

E. Residuos de ignición: No más de 0.2 % (USP 24)

Colocar 1 g de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ en un crisol de porcelana, el cual previamente se llevó a peso constante en la mufla; luego adicionar 2 mL de ácido sulfúrico y calentar a la flama suavemente hasta lograr el desprendimiento de vapores blancos, una vez terminado esto, dejar enfriar el crisol. Después, trasladar el crisol a la mufla e incinerar a 800 °C durante 2 horas. Por último dejar enfriar el crisol y pesar.

F. Cloruros: No más del 0.1 % (USP 24)

Disolver en un tubo de Nessler 1.0 g de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ en 100 mL de una solución de ácido nítrico 0.15 N. En otro tubo preparar la solución control con 1.4 mL de una solución de ácido clorhídrico 0.02 N y adicionar 100 mL de una solución de ácido nítrico 0.15 N (0.1%). Después agregar 1 mL de nitrato de plata a los dos tubos. Mezclar y dejar reposar durante cinco minutos, protegiendo los tubos de la luz. Finalmente observar y comparar los tubos. La turbidez producida por $C_{14}H_{22}N_2O_3$ no debe ser mayor que la del control de referencia.

G. Valoración: No menos del 99.0 % y no más del 101.0 % (BP 2000)

Disolver 0.2 g de principio activo en 80 mL de ácido acético glacial. Titular con una solución 0.1 M de ácido perclórico y determinar el punto final potenciométricamente.

Cada mL de una solución de ácido perclórico 0.1 M es equivalente a 26.63 mg de $C_{14}H_{22}N_2O_3$.

H. Apariencia de la solución: La solución debe ser clara e incolora como el agua (BP 2000)

Preparar una solución de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ al 1.0 % w/v y observar.

I. Rotación óptica: + 0.10° a - 0.10° (BP 2000)

Preparación de la muestra:

Disolver 0.10 g de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ en agua y diluir a 10 mL con el mismo disolvente. Utilizar agua como blanco.

Para hacer la medición correspondiente ajustar el polarímetro a cero con el blanco. Después llenar el tubo del polarímetro con la solución preparada (procurando no producir burbujas de aire dentro del tubo) y tomar la lectura. Realizar 5 determinaciones.

2.1.2 REOLOGÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO

A. DENSIDAD APARENTE

Pesar una probeta de 50 mL vacía (P_1), después vaciar el principio activo a la probeta, determinar su peso (P_2) y medir el volumen que ocupa (V). Calcular la densidad aparente con la siguiente fórmula:

$$\delta \text{ aparente} = \frac{P_2 - P_1}{V} \quad (3)$$

B. DENSIDAD COMPACTADA

Colocar la probeta con el principio activo utilizada en la determinación anterior a una distancia de 3 cm entre la base de la probeta y la superficie de la mesa y dejarla caer 25, 50, 75, 100, 125 veces. Determinar en cada ocasión el volumen que ocupa el principio activo, hasta que el volumen permanezca constante (V_1). Calcular la densidad compactada con la siguiente fórmula:

$$\delta \text{ compactada} = \frac{P_2 - P_1}{(V_1)} \quad (4)$$

C. INDICE DE CARR (% DE COMPRESIBILIDAD)

Utilizar los datos obtenidos de densidad aparente y compactada y realizar el siguiente cálculo:

$$\% C = \frac{\delta_{compactada} - \delta_{aparente}}{\delta_{compactada}} \times 100 \quad (1)$$

Comparar el resultado obtenido con la siguiente tabla:

Tabla 9 . Interpretación del Índice de Carr.

% COMPRESIBILIDAD	FLUJO Y COMPRESIBILIDAD
5 - 15	Excelente
12 - 16	Buena
18 - 21*	Regular
23 - 35	Pobre
33 - 38	Muy pobre
> 40	Pésima

* Podría mejorar con adición de un deslizante.

D. VELOCIDAD DE FLUJO

Colocar un embudo de acero inoxidable en un soporte universal con ayuda de un anillo metálico a 7 cm de altura de la base y tapar la salida del embudo con parafilm o con papel aluminio; después pesar aproximadamente 20 g del principio activo (P) y vaciar al embudo, por último quitar el parafilm o papel aluminio rápidamente y medir el tiempo que

tarda en fluir el polvo (T) con ayuda de un cronómetro (T). Realizar esta determinación por triplicado. Calcular la velocidad de flujo con la siguiente fórmula:

$$V_f = \frac{P}{T} \quad (5)$$

E. ÁNGULO DE REPOSO

Utilizar el polvo de la prueba anterior después de haber pasado por el embudo, medir la altura (H) y el diámetro de la acumulación de la muestra. Realizar por triplicado. Calcular el ángulo de reposo con la siguiente fórmula:

$$\theta = \text{Tang}^{-1} \left(\frac{H}{r} \right) \quad (2)$$

en donde r es el radio de la acumulación.

Comparar el resultado obtenido con la siguiente tabla:

Tabla 10 . Interpretación del Ángulo de reposo

ÁNGULO DE REPOSO	FLUJO
< 25	Excelente
25 – 30	Bueno
30 – 40°	Regular
> 40	Muy pobre

* Podría mejorar con adición de un deslizante.

F. TAMAÑO DE PARTÍCULA

Pesar cada una de las mallas, incluyendo la base, registrar su peso (Pi) y colocarlas en el Ro-Tap en forma ascendente: Base, malla No. 200, 150, 100, 80, 60, 40 y 20. Después pesar 20 g de principio activo (M) y transferir sobre la malla No. 20. Distribuir la muestra en toda la malla. Tapar y sujetar la torre de mallas con los seguros del Ro-Tap y dejar operar durante 15 minutos. Posteriormente retirar las mallas, incluyendo la base y pesar cada una de ellas (Pf). Utilizar la siguiente fórmula para determinar la cantidad del principio activo depositado en cada malla:

$$\% \text{ Retenido} = \frac{Pf - Pi}{M} \times 100 \quad (6)$$

2.2 PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD FÁRMACO – EXCIPIENTE

Colocar en frascos viales transparentes el principio activo y cada uno de los excipientes seleccionados en una proporción 1:1, mezclarlos y someterlos a una temperatura de 65 °C durante 30 días.

Evaluar cada muestra o mezcla de Principio activo – Excipiente y determinar los cambios físicos mediante la observación y los químicos a través de la cromatografía en capa fina (CCF). Utilizar como fase móvil la mezcla de disolventes Metanol – Hidróxido de amonio (99: 1). Revelar con una lámpara de luz U.V. ($\lambda = 200 - 380 \text{ nm}$)

Tabla 11. Excipientes a utilizar en las pruebas de compatibilidad Fármaco – Excipiente.

DILUENTES	AGLUTINANTES	DESINTEGRANTES	LUBRICANTES	DESLIZANTES
Fosfato de calcio dibásico	Almidón de maíz pregelatinizado	Croscarmelosa sódica	Estearato de magnesio	Dióxido de silicio coloidal
Almidón de maíz	Polivinilpirrolidona (PVP)	Glicolato sódico de almidón	Talco	----
Celulosa microcristalina	----	Crospovidona XL – 10	Lauril sulfato de sodio	----
Fosfato de calcio	----	----	----	----
Lactosa	----	----	----	----

2.3 PRUEBAS DE ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Colocar en cada frasco vial transparente 0.5 g de principio activo y someterlos a las siguientes condiciones durante 30 días (Tabla 12):

Tabla 12. Condiciones para las pruebas de estabilidad del principio activo.

No. DE FRASCOS VIALES	CONDICIONES
1	Temperatura ambiente y Luz visible (λ corta =200-380 nm)
1	Temperatura de 65 °C

Evaluar los posibles cambios físicos a través de la observación y los cambios químicos a través de CCF. Utilizar como fase móvil la mezcla de disolventes Metanol – Hidróxido de amonio (99: 1). Revelar con una lámpara de luz U.V.

2.4 PRUEBAS DE DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Colocar en cada frasco vial transparente 0.5 g de principio activo y someterlos a las siguientes condiciones durante 30 días (Tabla 13):

Tabla 13. Condiciones ambientales para las pruebas de degradación del principio activo.

No. DE FRASCOS VIALES	CONDICIONES	
	SOLUCIÓN (5 mL)	TEMPERATURA
1	Hidróxido de sodio 2 N	65 °C
1	Ácido clorhídrico 2 N	
1	Agua desmineralizada	
1	Peróxido de hidrógeno al 30 %	

Evaluar los posibles cambios físicos a través de la observación y los cambios químicos a través de la cromatografía en capa fina CCF. Utilizar como fase móvil la mezcla de disolventes Metanol – Hidróxido de amonio (99: 1). Revelar con una lámpara de luz U.V.

3. ESTUDIO DE FORMULACIÓN

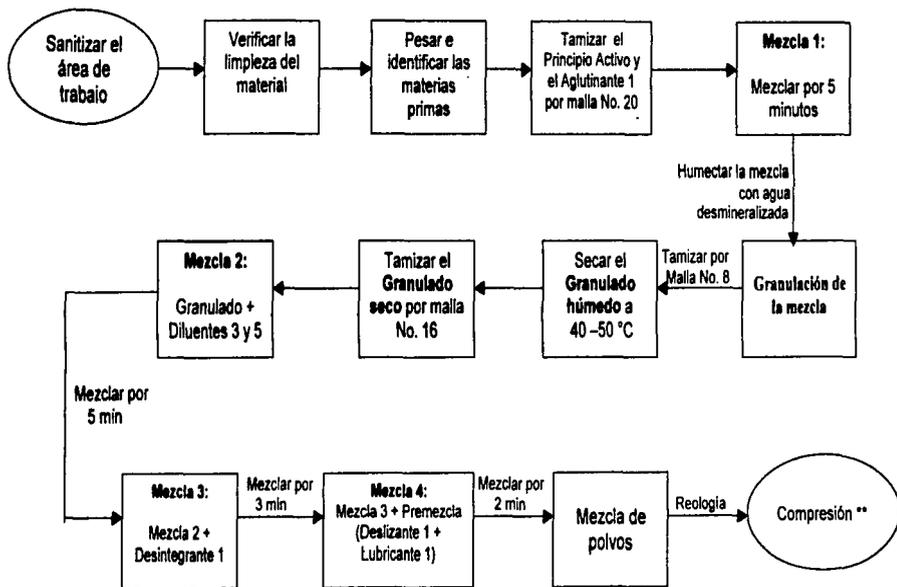
De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de preformulación, elegir los excipientes necesarios para la formulación de una tableta como son: el diluyente, el aglutinante, el desintegrante y el lubricante, empleando matrices, combinar en diferentes concentraciones de estos. Además, elegir el método de fabricación. En este caso se realizará una granulación vía húmeda y el proceso de fabricación fue el siguiente:

1. Sanitizar el área de trabajo con una solución de etanol al 70 %.
2. Verificar la limpieza del material y las materias primas a utilizar.
3. Pesar e identificar las materias primas listadas en la orden de fabricación.
4. Tamizar las siguientes materias primas a través de malla No. 20:
 - Principio activo (100 % de la cantidad surtida)
 - Aglutinante 1 (100 % de la cantidad surtida)
5. Mezclar durante 5 minutos.
6. Humectar la mezcla de polvos anterior con agua desmineralizada hasta obtener el granulado adecuado.
7. Tamizar la masa húmeda a través de una malla No. 8.
8. Secar el granulado húmedo a una temperatura de 45 – 50 °C, hasta alcanzar una humedad menor al 1 – 3 %.
9. Tamizar el granulado seco a través de una malla No. 16.
10. Tamizar por malla No. 20 directamente sobre el granulado seco las siguientes materias primas.
 - Diluyente 3 (100 % de la cantidad surtida)

- Diluyente 5 (100 % de la cantidad surtida)
- 11. Mezclar durante 5 minutos.
- 12. Tamizar el Desintegrante 1 (100% de la cantidad surtida) por malla No. 20 y adicionar la mezcla del punto anterior.
- 13. Mezclar durante 3 minutos.
- 14. Premezclar el Deslizante 1 (100% de la cantidad surtida) y el Lubricante 1 (100% de la cantidad surtida) durante 30 segundos.
- 15. Tamizar por malla No. 20 y adicionar a la mezcla de polvos del punto 11.
- 16. Mezclar durante 2 minutos.
- 17. Realizar la reología de la mezcla.
- 18. Comprimir el polvo bajo las siguientes especificaciones:

- Variación de peso: 180.0 mg \pm 5 %
- Dureza: 7 – 9 KgF
- Friabilidad: Menor al 1.0 %
- Tiempo de desintegración: Menor a 15 minutos
- Punzones planos con ranura de 8 mm.

Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de fabricación de un lote de tabletas de $C_{14}H_{22}N_2O_3$



NOTA: ** Variación de peso: 180.0 mg ± 5 %
 Dureza: 7 - 9 KgF
 Friabilidad: Menor al 1.0 %
 Tiempo de desintegración: Menor a 15 minuto
 Punzones planos con ranura de 8 mm

4. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

Realizar los estudios de estabilidad conforme a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana referente a la Estabilidad de Medicamentos (NOM – 073 – SSA1 – 1993), para lo cual se fabricarán tres lotes piloto de la formulación desarrollada, se acondicionarán en el envase primario y se someterán los tres lotes en un periodo de tres meses bajo las siguientes condiciones (Tabla 14):

Tabla 14. Condiciones para las pruebas de estabilidad acelerada del principio activo.

CONDICIONES
Temperatura ambiente
30 °C ± 2 °C con humedad ambiente
40 °C ± 2 °C con 75 % de humedad relativa ± 5 %

VIII. RESULTADOS

Tabla 15. Resultados del análisis fisicoquímico del principio activo

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Descripción	Polvo blanco o casi blanco.	Cumple
Solubilidad	Ligeramente soluble en agua, soluble en etanol. Poco soluble en cloruro de metileno, prácticamente insoluble en éter.	Cumple
Identificación: A. Punto de fusión	152 – 156.5 °C	150 – 153 °C
B. U.V.	La absorbancia medida en el máximo a 275 nm a 282 nm es de 1.15 a 1.20	1.17
C. I.R.	Similar a la sustancia de referencia.	Cumple
Pérdida por secado	No más del 0.5 % de su peso	0.4%
Residuos de ignición	No más del 0.2 %	0.2 %
Cloruros	No más del 0.1 %	Cumple
Valoración	No menos del 99.0 % y no más del 101.0 %	100.1 %
Apariencia de la solución	La solución es clara e incolora como el agua.	Cumple
Rotación óptica	+ 0.10 ° a - 0.10 °	+ 0.10 °

REOLOGÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO

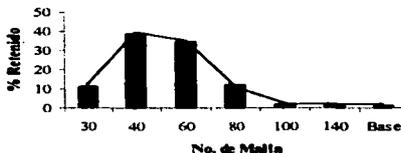
Tabla 16. Distribución del tamaño de partícula

No. DE MALLA	APERTURA DE LA MALLA (μm)	PESO DE $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (g)	% RETENIDO	% ACUMULADO	APERTURA DE LA MALLA POR % RETENIDO
30	600	2.2	11.0	11.0	6 600.0
40	425	7.7	38.5	49.5	16 362.5
60	250	6.9	34.5	84.0	8 625.0
80	180	2.4	12.0	96.0	2160.0
100	150	0.4	2.0	98.0	300.0
140	106	0.2	1.0	99.0	106.0
Base	—	0.2	1.0	100.0	$\Sigma_T = 34\ 153.5$

* μm = micrómetros

Tamaño promedio de partícula = $\Sigma_T / 100 = 341.5 \mu\text{m}$

Gráfica 1. Distribución del tamaño de partícula.



Gráfica 2. Distribución del tamaño de partícula de acuerdo al % Retenido Acumulado.

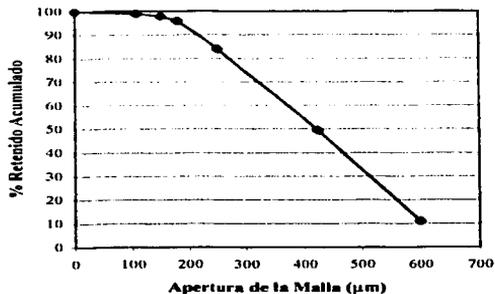


Tabla 17. Resultados de las pruebas reológicas del principio activo.

DETERMINACIÓN	RESULTADO
Densidad aparente	0.275 g / mL
Densidad compactada	0.423 g / mL
% de Compresibilidad	34.99 (Flujo y compresibilidad muy pobre)
Velocidad de flujo	No se pudo determinar. (Flujo muy pobre)
Ángulo de reposo	No se pudo determinar. (Flujo muy pobre)

PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD FÁRMACO – EXCIPIENTE

Tabla 18. Resultados de las pruebas de compatibilidad Fármaco – Excipiente al término del estudio.

MEZCLA $C_{14}H_{22}N_2O_3$ – EXCIPIENTE	DESCRIPCIÓN		
	INICIAL	FINAL	CCF
DILUYENTES		+ ^a	+
Diluyente 1	Polvo blanco, cristalino		
Diluyente 2	Polvo blanco, fino.	+ ^a	+
Diluyente 3	Polvo blanco, cristalino	—	—
Diluyente 4	Polvo blanco, cristalino	—	—
Diluyente 5	Polvo blanco, cristalino	—	—
AGLUTINANTES	Polvo blanco, fino	—	—
Aglutinante 1			
Aglutinante 2	Polvo blanco, cristalino	+ ^b	+
DESINTEGRANTES		—	—
Desintegrante 1	Polvo blanco	—	—
Desintegrante 2	Polvo blanco	—	—
Desintegrante 3	Polvo blanco	+ ^a	+
LUBRICANTES		—	—
Lubricante 1	Polvo blanco		
Lubricante 2	Polvo blanco	—	—
Lubricante 3	Polvo blanco	—	—
DESGLIZANTES		—	—
Deslizante 1	Polvo blanco, muy fino		

- + Con cambio
- +^a Cambió a amarillo claro
- +^b Cambió a amarillo fuerte
- Sin cambio

PRUEBAS DE ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Tabla 19. Resultados de las pruebas de estabilidad del principio activo al término del estudio.

No. DE FRASCOS VIALES	CONDICIONES	DEGRADACIÓN	
		VISUAL	CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA
1	Temperatura ambiente y Luz visible	—	—
1	Temperatura de 65 °C	—	—

- + Con cambio
— Sin cambio

PRUEBAS DE DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Tabla 20. Resultados de las pruebas de degradación del principio activo al término del estudio.

No. DE FRASCOS VIALES	CONDICIONES		DEGRADACIÓN	
	SOLUCIÓN (5 mL)	TEMPERATURA	VISUAL	CCF
1	Hidróxido de sodio 2 N	65 °C	+ ^a	+
1	Ácido clorhídrico 2 N		+ ^b	+
1	Agua desmineralizada		—	—
1	Peróxido de hidrógeno al 30 %		+ ^c	+

- + Con cambio
+^a La solución cambio de transparente a amarillo claro
+^b La solución cambio de transparente a amarillo fuerte
+^c La solución no cambió de color pero sí hubo formación de gases
— Sin cambio, no se formó una solución.

FORMULACIÓN

Tabla 21. Formulaciones propuestas para las tabletas de $C_{14}H_{22}N_2O_3$

MATERIA PRIMA	FORMULACIONES PROPUESTAS					
	% (p/p)					
	1	2	3	4	5	6
Principio activo	27.78	27.78	27.78	27.78	27.78	27.78
Aglutinante 1	4.50	3.50	2.50	3.50	2.00	2.50
Diluyente 3	32.11	32.61	33.11	32.11	31.71	31.46
Diluyente 5	32.11	32.61	33.11	32.11	32.71	32.46
Desintegrante 1	2.00	2.00	2.00	2.50	2.50	2.50
Lubricante 1	1.00	1.00	1.00	1.50	2.50	2.50
Deslizante 1	0.50	0.50	0.50	0.50	0.80	0.80
Agua desmineralizada c.b.p.	---	---	---	---	---	---

Tabla 22. Reologías, % de Disolución y Tiempos de desintegración de las formulaciones propuestas para las tabletas de $C_{14}H_{22}N_2O_3$

DETERMINACIÓN	FÓRMULA					
	1	2	3	4	5	6
Densidad Aparente (g/mL)	0.443	0.452	0.460	0.494	0.472	0.478
Densidad Compactada (g/mL)	0.547	0.562	0.575	0.577	0.555	0.562
% de compresibilidad (Flujo y compresibilidad)	19.06 (Regular)	19.60 (Regular)	20.00 (Regular)	14.28 (Buena/ Excelente)	14.89 (Buena/ Excelente)	14.95 (Buena/ Excelente)
Velocidad de Flujo (g/s)	8.79 (Flujo forzado)	8.81 (Flujo forzado)	8.70 (Flujo forzado)	7.14	6.67	4.93
Ángulo de reposo	22.66 (Flujo forzado)	20.42 (Flujo forzado)	23.55 (Flujo forzado)	24.90	24.75	23.47
Disolución (%)	86.4	88.3	90.2	85.7	99.6	92.4
Tiempo de desintegración	> 15 min	< 15 min	< 15 min	> 15 min	< 15 min	< 15 min

Gráficas 3: Perfiles de Disolución de las formulaciones propuestas para las tabletas de $C_{14}H_{22}N_2O_3$

Condiciones de la prueba:

- Equipo: Disolutor con paletas
- Tiempo: 30 minutos
- Velocidad: 50 rpm
- Medio de disolución: Agua, 900 mL
- Temperatura: 37 °C

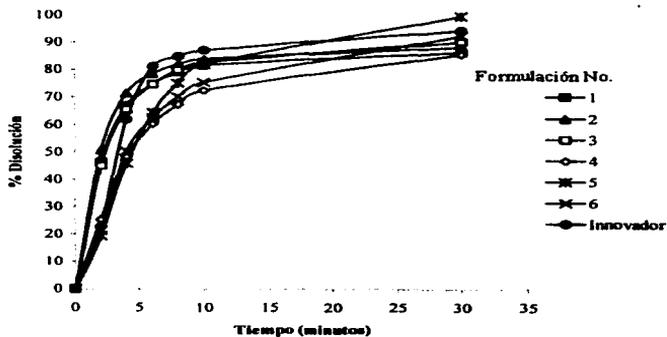


Tabla 23. Formulación final para las tabletas de $C_{14}H_{22}N_2O_3$

MATERIAS PRIMAS	PORCENTAJE (p/p)
Principio activo	27.78
Aglutinante 1	2.50
Diluyente 3	31.46
Diluyente 5	32.46
Desintegrante 1	2.50
Lubricante 1	2.50
Deslizante 1	0.80
Agua desmineralizada c.b.p.	—

Tabla 24. Resultados de las pruebas reológicas de la formulación final

DETERMINACIÓN	RESULTADO
Densidad aparente	0.478 g / mL
Densidad compactada	0.562 g / mL
% de Compresibilidad	14.95 (buen flujo y buena compresibilidad)
Velocidad de flujo	4.933 g/s
Ángulo de reposo	23.47 (Excelente flujo)
Disolución a los 30 min.	92.4 %

Tabla 25. Resultados iniciales de las pruebas de estabilidad acelerada.

DETERMINACIÓN	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
DESCRIPCIÓN Tabletas redondas, ranuradas por una de sus caras, blancas o casi blancas, libres de fracturas y partículas extrañas.	Cumple	Cumple	Cumple
VALORACIÓN 90.0 - 110.0 % 45.0 - 55.0 mg / Tableta	96.6 % 48.3 mg/Tableta	99.3 % 49.6 mg/Tableta	97.7 % 48.9 mg/Tableta
DISOLUCIÓN No menos de 80 %	87.8 %	91.0 %	90.3 %
HERMETICIDAD 0 tabletas en 10 Blisters	0 tabletas en 10 Blisters	0 tabletas en 10 Blisters	0 tabletas en 10 Blisters

Tabla 26. Resultados de las pruebas de estabilidad acelerada a 30 °C.

DETERMINACIÓN	30 DÍAS			90 DÍAS		
	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
DESCRIPCIÓN	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Tabletas redondas, ranuradas por una de sus caras, blancas o casi blancas, libres de fracturas y partículas extrañas.						
VALORACIÓN	96.6 %	99.3 %	97.7 %	97.0 %	98.3 %	98.3 %
90.0 - 110.0 %	48.3 mg/Tab	49.6 mg/Tab	48.9 mg/Tab	48.5 mg/Tab	49.1 mg/Tab	49.2 mg/Tab
45.0- 55.0 mg /Tab						
DISOLUCIÓN	87.8 %	91.0 %	90.3 %	92.9 %	92.0 %	91.3 %
No menos de 80 %						
HERMETICIDAD	0 tabletas en 10 Blisters					
0 tabletas en 10 Blisters						

Tabla 27. Resultados de las pruebas de estabilidad acelerada a 40 °C / 75% HR.

DETERMINACIÓN	30 DÍAS			60 DÍAS			90 DÍAS		
	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
DESCRIPCIÓN Tabletas redondas, ranuradas por una de sus caras, blancas o casi blancas, libres de fracturas y partículas extrañas.	Cumple								
VALORACIÓN	99.6 %	100.3 %	99.6 %	101.8 %	93.9 %	99.8 %	103.6 %	97.3 %	97.5 %
90.0 - 110.0 %	49.8 mg/Tab	50.1 mg/Tab	49.8 mg/Tab	50.9 mg/Tab	46.9 mg/Tab	49.9 mg/Tab	51.8 mg/Tab	48.6 mg/Tab	48.7 mg/Tab
45.0- 55.0 mg /Tab									
DISOLUCIÓN	89.4 %	94.1 %	91.6 %	93.5 %	92.5 %	93.8 %	90.6 %	93.4 %	93.2 %
No menos de 80 %									
HERMETICIDAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0 tabletas en 10 Blisters	tabletas en 10 Blisters	tabletas en 10 Blisters	tabletas en 10 Blisters	tabletas en 10 Blisters	tabletas en 10 Blisters	tabletas en 10 Blisters	tabletas en 10 Blisters	tabletas en 10 Blisters	tabletas en 10 Blisters

IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el análisis del principio activo ($C_{14}H_{22}N_2O_3$) tabla 15, se observó que los resultados de la valoración, identificación por UV, IR y punto de fusión, así como de las demás determinaciones, cumplieron con las especificaciones Farmacopeicas establecidas, lo que significa que el principio activo utilizado cumplió con la calidad y la seguridad necesaria.

En cuanto a la distribución del tamaño de partícula (Tabla 16), se observó que la mayor parte del principio activo fue retenido en las mallas No. 40 y 60, que representan un 73 % del total del polvo utilizado para esta determinación, indicándonos con ello que el $C_{14}H_{22}N_2O_3$ posee un tamaño de partícula homogéneo (distribución normal), lo que es muy importante en el momento del mezclado ya que es más sencillo que en el caso en el se tuvieran tamaños de partículas no homogéneas debido a que los finos tenderían a quedarse abajo o mientras que las partículas grandes se han mezclado bien, las pequeñas ya se desmezclaron, no pudiéndose garantizar un buen mezclado y mucho menos una buena uniformidad de dosis.

Los resultados obtenidos de la densidad aparente y compactada se utilizaron para obtener el Índice de Carr o % de Compresibilidad (Tabla 17) el cual nos indicó que el polvo tenía un flujo pobre y una compresibilidad alta, lo que significa que la cantidad de vacío disponible entre cada partícula (porosidad) es muy pobre dificultando de esta manera la fluidez; esto se pudo corroborar al intentar realizar las pruebas de velocidad

de flujo y el ángulo de reposo, las cuales no se pudieron determinar debido a que el polvo era muy cohesivo.

Con la prueba de estabilidad del principio activo (Tabla 19) se determinó que es estable cuando se expone a la luz visible, a temperatura ambiente y a 65°C, ya que al revelar las cromatoplasmas tanto a la luz UV como con yodo, no se observaron manchas adicionales, que pudiera indicar su degradación, por lo que no es necesario protegerlo de la luz, siendo esto un factor importante en la elección del envase primario, además que al ser estable a 65°C es poco probable de que se degrade en el proceso de tableteado debido al calor generado por las tableteadoras al comprimir.

En el caso de las pruebas de degradación del principio activo (Tabla 20), los resultados obtenidos nos indicaron que el $C_{14}H_{22}N_2O_3$ no soporta medios fuertemente alcalinos ni ácidos, así como agentes oxidantes, por lo que no se deberán elegir excipientes con estas propiedades, que pudieran degradarlo. El principio activo no se degradó con el agua ya que ésta tiene un pH neutro y no facilita la hidrólisis, como muy probablemente sucede al exponerlo a medios ácidos o alcalinos. Lo anterior es importante en la formulación de tabletas ya que se puede optar por una granulación húmeda con agua.

Los resultados de compatibilidad Fármaco – Excipiente (Tabla 18) nos indicaron que el principio activo es compatible con tres diluentes, un aglutinante, dos desintegrantes, tres lubricantes y un deslizante y es no compatible con los diluentes 1 y 2, el aglutinante 2 y el desintegrante 3, ya que además de observarse un cambio de color, también se

observaron manchas adicionales al revelar las cromatoplasmas tanto a la luz UV como con yodo.

Debido al pobre flujo que presentó el polvo, se decidió granular por vía húmeda, utilizando agua como disolvente con base en los resultados obtenidos anteriormente.

Se utilizaron los excipientes que resultaron compatibles en las proporciones recomendadas en la literatura¹⁶. Sin embargo, en el caso del aglutinante se realizaron diferentes pruebas con varias proporciones para poder elegir la más conveniente y así obtener un buen granulado. (Tabla 21)

En las formulaciones 1, 2 y 3 se puede observar que al disminuir la cantidad de aglutinante el porcentaje de disolución aumenta, es decir, que al hacer un gránulo menos duro se facilita la disolución; sin embargo las tres formulaciones tuvieron problemas de flujo y de pegado considerable en los punzones (casi la mitad de la tableta se quedaba pegada en el punzón superior) y para resolver éste último problema, se probaron diferentes punzones para verificar si éstos eran los causantes, ya que en ocasiones debido a que se encuentran desgastados o maltratados pueden provocar el pegado del polvo, en este caso no fue así por lo que se decidió medir la humedad ya que esta es otra causa de pegado del polvo en los punzones, sin embargo se encontró que se encontraba dentro de los límites, es decir, menor al 3 %, otra causa podría ser que el granulado no estuviera bien lubricado, por lo que se decidió aumentar la proporción de lubricante la cual fue mayor al 1 % que generalmente se utiliza, pero de acuerdo a la literatura¹⁶ el Lubricante 1 se puede utilizar hasta en un 5.0 % , aunque cabe señalar que al aumentar

la cantidad de lubricante se puede dificultar la disolución, por ello fue necesario adicionarle una mayor cantidad de desintegrante (formulación 4), pero aún así se obtuvo una mala disolución aunque el flujo mejoró y el pegado en los punzones disminuyó un poco, de manera que en la formulación 5 se disminuyó la cantidad de aglutinante y se aumentó la de lubricante y de deslizante los cuales se premezclaron y se tamizaron por una malla de apertura muy fina para aumentar el área de superficie y así mejorar su poder lubricante y deslizante respectivamente, provocando que la reología de ésta formulación fuera muy similar a la de la formulación 4 pero en este caso se obtuvo una mejor disolución y disminuyó notablemente el problema de pegado en los punzones, pero aún no se eliminaba del todo ya que todavía se podía observar un ligero rastro de polvo en el punzón superior, por lo que se aumentó la cantidad de aglutinante (formulación 6) para cubrir mejor al polvo y evitar el pegado de este en los punzones lo cual se logró, además de obtener un buen porcentaje de disolución y un buen flujo (Tabla 22).

La mejor formulación fue la número seis (Tabla 23, 24), la cual se sometió a un estudio de estabilidad con tres lotes piloto en la que se observó que durante todo el estudio cumplió con las determinaciones establecidas en la NOM - 073 - SSA1, las cuales son: concentración del principio activo, características físicas, desintegración, disolución y hermeticidad, que se mantuvieron dentro de las especificaciones como se puede observar en las tablas 25, 26 y 27.

X. CONCLUSIONES

1. Se desarrolló una formulación para tabletas que contienen 50 mg del antihipertensivo $C_{14}H_{22}N_2O_3$, que cumplen con las características de calidad y estabilidad deseadas.
2. El principio activo utilizado cumplió con las especificaciones farmacopeicas establecidas, aprobándose su uso para los siguientes estudios de preformulación y de formulación.
3. El $C_{14}H_{22}N_2O_3$ es un compuesto estable a la luz visible, a la temperatura ambiente y a 65 °C.
4. El principio activo utilizado no se degrada en agua, sin embargo, sí lo hace en medio ácido, alcalino y oxidante.
5. Los excipientes utilizados en la formulación son compatibles física y químicamente con el principio activo.
6. La granulación es un método de fabricación que mejora el flujo y la cohesividad del principio activo, ya que los gránulos poseen un tamaño unitario uniforme y una forma similar.

7. Una mezcla de lubricantes mejora el flujo del polvo, además de eliminar el problema del pegado de éste en los punzones.
8. Las tabletas obtenidas son estables física y químicamente en el envase primario utilizado, asegurándose así su calidad.
9. La planeación y programación de las actividades son importantes para la obtención de resultados efectivos y oportunos.

XI. REFERENCIAS

1. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 46ª, PLM, México, 2000.
2. Mc. Van, Bárbara, Índice de medicamentos, El Manual Moderno, México, 1995.
3. Katzung, B.G., Farmacología básica y clínica. 6ª, El Manual Moderno, México, 1996.
4. Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la Terapéutica, Vol. I, 9ª. Mc Graw-Hill Interamericana, México, 1996.
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª, 2000.
6. USP 24 The United States of America Pharmacopoeia. NF
7. BP British Pharmacopoeia 2000.
8. Remington J., Farmacía de Remington, 17ª. Medica Panamericana, Argentina, 1992.
9. Lachman L., Lieberman H. and cols., The theory and practice of Industrial Pharmacy, Lea & Febiger, USA, 1986.
10. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.

11. Fernando D., Innovación y Desarrollo Farmacéutico. 1ª, Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., México, 1990.
12. Lieberman H. A. and Lachman L, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 1 y 2, Marcel Dekker Inc., USA, 1980.
13. Villafuerte, R. L., Productos Farmacéuticos Sólidos. Operaciones Unitarias Farmacéuticas. Vol. I, 1ª, IPN, México, 1999.
14. Montejo de Garcini, G.V., Tecnología Farmacéutica. Texto para el ingeniero farmacéutico. 1ª. Acribia, España, 1979.
15. Parrot, E. L., Pharmaceutical Technology. Fundamental Pharmaceutics. 1ª, Burgess Publishing Company, U.S.A., 1971.
16. Seller P.J. & Wade A., Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2ª, American Pharmaceutical Association, Great Britain, 1992.
17. Poole W. John, Consumer Products (Preformulación), Publicación F.M.C., 1992.
18. PDR Generics. 4ª. Medical Economics Company, 1998.
19. Brittain H. G., Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Vol. 70, Marcel Dekker Inc., USA, 1995.

20. Velázquez M. O., Rosas P. M., Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. Arch. Cardiol. Mex. 2002; 72(1): 71-84.