



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Desarrollo de una formulación
de Ácido Nalidíxico y
Fenazopiridina en tabletas**

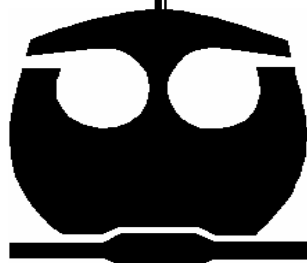
TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

IVAN FIGUEROA GARDUÑO



MÉXICO D.F.

2007



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.

Agradecimientos

*a mis padres, mis maestros, mis amigos y a todas
las personas que hicieron posible este trabajo.*

*a la Universidad Nacional Autónoma de México
por ser parte fundamental en mi formación
profesional y personal.*

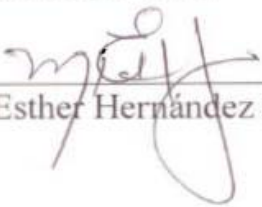
Jurado Asignado.

Presidente	Prof. María del Socorro Alpízar Ramos
Vocal	Prof. Francisco García Olivares
Secretario	Prof. María Esther Hernández Jiménez
Primer Suplente	Prof. Eduardo Jiménez Leyva
Segundo Suplente	Prof. Elizabeth Adriana Brito Martínez

Sitio donde se desarrolló el tema:

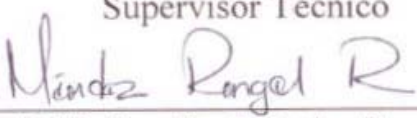
Departamento Asistencia Técnica, Grupo Industrial FARMEX, Osa Menor No. 197, Col Prado Churubusco, Coyoacán.

Asesor de Tesis




QFB. María Esther Hernández Jiménez.

Supervisor Técnico



QFB. Rosalba Méndez Rangel.

Sustentante



Ivan Figueroa Garduño.

ÍNDICE GENERAL

I. Contenido temático	i
II. Índice de tablas, figuras y fórmulas	v
1. Tablas	v
2. Figuras	vii
3. Formulas.....	viii

I. CONTENIDO TEMÁTICO

1. Introducción.....	1
2. Objetivos.....	2
2.1. Objetivo general.....	2
2.2. Objetivos particulares.....	2
3. Hipótesis.....	3
4. Plan de trabajo.....	4
5. Planteamiento del problema.....	5
6. Antecedentes.....	7
6.1. Infecciones de las vías urinarias	7
6.2. Principios Activos.....	10
6.2.1.Ácido Nalidíxico.....	10
6.2.2.Clorhidrato de Fenazopiridina.....	13
6.3. Medicamentos que presentan la combinación Ácido Nalidíxico – Clorhidrato de Fenazopiridina.....	16
6.4. Desarrollo de un medicamento.....	17
6.4.1.Etapas del desarrollo farmacéutico.....	17
6.4.1.1. Revisión bibliográfica.....	18
6.4.1.2. Preformulación.....	19

6.4.1.2.1.	Pruebas fundamentales.....	20
6.4.1.2.1.1.	Análisis químico.....	21
6.4.1.2.1.2.	Solubilidad.....	21
6.4.1.2.1.3.	Punto de fusión.....	23
6.4.1.2.1.4.	Estabilidad en estado sólido y en solución.....	23
6.4.1.2.2.	Pruebas funcionales.....	25
6.4.1.2.2.1.	Propiedades organolépticas.....	25
6.4.1.2.2.2.	Densidad aparente y compactada.....	25
6.4.1.2.2.3.	Velocidad de flujo.....	27
6.4.1.2.2.4.	Ángulo de reposo	29
6.4.1.2.2.5.	Índice de Carr e índice de Hausner.....	29
6.4.1.2.2.6.	Compresibilidad y compactabilidad.....	31
6.4.1.2.2.7.	Determinación de tamaño de partícula.....	31
6.4.1.2.2.8.	Compatibilidad con excipientes.....	35
6.4.1.3.	Selección de tecnología.....	36
6.4.1.3.1.	Selección de forma farmacéutica.....	36
6.4.1.3.2.	Selección del proceso.....	37
6.4.1.3.3.	Selección de excipientes.....	37
6.4.1.3.4.	Selección del material de empaque.....	37
6.4.1.4.	Hipótesis generales.....	38
6.4.1.5.	Experimentación con un número de variables reducido.....	38
6.4.1.6.	Optimización de la fórmula.....	39
6.4.1.7.	Escalamiento y caracterización del proceso.....	40
6.4.1.8.	Transferencia de tecnología.....	41
6.5.	Formulación de tabletas.....	41
6.5.1.	Componentes de una tableta.....	42
6.5.1.1.	Diluentes.....	42

6.5.1.2.	Aglutinantes.....	43
6.5.1.3.	Lubricantes.....	44
6.5.1.4.	Deslizantes.....	45
6.5.1.5.	Desintegrantes.....	45
6.5.1.6.	Colorantes.....	46
6.5.2.	Compresión de una tableta.....	47
6.5.3.	Métodos de fabricación de tabletas.....	53
6.5.3.1.	Granulación vía húmeda.....	55
6.5.3.2.	Granulación vía seca.....	57
6.5.3.3.	Compresión directa.....	60
6.5.4.	Ensayos de calidad realizados a una tableta.....	61
6.6.	Estabilidad de medicamentos.....	63
6.6.1.	Factores que influyen en el deterioro de fármacos y medicamentos.....	65
6.6.2.	Ensayos de estabilidad.....	67
6.6.2.1.	Estudios de estabilidad acelerada.....	68
6.6.2.2.	Estudios de estabilidad a largo plazo.....	70
6.6.2.3.	Estudios de anaquel.....	71
7.	Metodología.....	72
7.1.	Materiales.....	72
7.2.	Equipos.....	72
7.3.	Materias primas.....	73
7.4.	Reactivos.....	73
7.5.	Instrumentos.....	73
7.6.	Pruebas experimentales.....	74
8.	Resultados y análisis.....	80
8.1.	Revisión bibliográfica.....	80

8.2. Preformulación.....	81
8.2.1.Caracterización física de materia primas.....	81
8.2.2.Caracterización química de las materias primas.....	87
8.2.3.Ensayos de estabilidad y compatibilidad.....	88
8.3. Selección de tecnología.....	94
8.4. Hipótesis generales.....	97
8.5. Optimización de la fórmula.....	105
8.6. Estudios de estabilidad acelerada.....	113
9. Conclusiones.....	118
Apéndice.....	120
Referencias.....	123

II. ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y FÓRMULAS

1. Tablas:

Tabla 1	Productos existentes en el mercado que presentan la combinación Ácido Nalidíxico – Clorhidrato de Fenazopiridina.....	16
Tabla 2	Programa estructurado para estudios de preformulación enfocados a la caracterización fisicoquímica del fármaco.....	19
Tabla 3	Solubilidad.....	22
Tabla 4	Propiedades de flujo y sus correspondientes ángulos de reposo.....	29
Tabla 5	Propiedades de flujo y sus correspondientes índices de Carr y Hausner.....	30
Tabla 6	Principales métodos de determinación de tamaño de partícula.....	34
Tabla 7	Operaciones unitarias típicas involucradas en la granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.....	54
Tabla 8	Parámetros de comprobación de la calidad para tabletas.....	62
Tabla 9	Factores que modifican la estabilidad de los fármacos y medicamentos.....	65
Tabla 10	Condiciones para efectuar un estudio de estabilidad acelerada a medicamentos con fármacos nuevos.....	69
Tabla 11	Condiciones para efectuar un estudio de estabilidad acelerada a medicamentos con fármacos conocidos.....	70
Tabla 12	Lotes que se deben analizar anualmente de acuerdo a los lotes fabricados al año.....	71
Tabla 13	Propiedades físicas del Ácido Nalidíxico materia prima.....	81
Tabla 14	Solubilidad del Ácido Nalidíxico materia prima.....	82
Tabla 15	Perfil de solubilidad del Ácido Nalidíxico materia prima.....	82
Tabla 16	Propiedades físicas del Clorhidrato de Fenazopiridina materia prima.....	84
Tabla 17	Solubilidad del Clorhidrato de Fenazopiridina materia prima.....	85

Tabla 18	Perfil de solubilidad del Clorhidrato de Fenazopiridina materia prima.....	85
Tabla 19	Propiedades químicas del Ácido Nalidíxico materia prima.....	87
Tabla 20	Propiedades químicas del Clorhidrato de Fenazopiridina materia prima.....	88
Tabla 21	Resultados de la estabilidad en estado sólido.....	89
Tabla 22	Resultados de la estabilidad en solución.....	90
Tabla 23	Resultados de la compatibilidad con excipientes.....	92
Tabla 24	Excipientes con los cuales no se presento ningún tipo de interacción después de los estudios de compatibilidad.....	94
Tabla 25	Parámetros y especificaciones de diseño seleccionados para el producto.....	95
Tabla 26	Excipientes seleccionados después de los estudios de compatibilidad por sus propiedades y frecuencia de uso.....	97
Tabla 27	Formulación inicial.....	98
Tabla 28	Formulaciones propuestas numeradas de acuerdo al orden cronológico en el que fueron realizadas.....	100
Tabla 29	Parámetros evaluados y resultados obtenidos de las formulaciones propuestas.....	101
Tabla 30	Observaciones realizadas y análisis de resultados obtenidos de las fórmulas propuestas.....	101
Tabla 31	Formulaciones propuestas para realizar el proceso de optimización de la apariencia numeradas de acuerdo al orden cronológico en el que fueron realizadas.....	105
Tabla 32	Parámetros evaluados y resultados obtenidos de las formulaciones propuestas para realizar el proceso de optimización de apariencia.....	106
Tabla 33	Formulaciones propuestas para realizar el proceso de optimización de la disolución aumentando el desintegrante numeradas de acuerdo al orden cronológico en el que fueron realizadas.....	107
Tabla 34	Parámetros evaluados y resultados obtenidos de las formulaciones propuestas para realizar el proceso de optimización de la disolución.....	108
Tabla 35	Formulaciones propuestas para realizar el proceso de optimización de la disolución cambiando el desintegrante numeradas de acuerdo al orden cronológico en el que fueron realizadas.....	109

Tabla 36	Parámetros evaluados y resultados obtenidos de las formulaciones propuestas Formulaciones propuestas para realizar el proceso de optimización de la disolución.....	110
Tabla 37	Formulación final seleccionada para los lotes de estabilidad acelerada.....	111
Tabla 38	Especificaciones de compresión para el producto.....	113
Tabla 39	Ensayos y especificaciones aplicadas al producto terminado.....	114
Tabla 40	Resultados obtenidos para ensayos físicos del lote 1.....	115
Tabla 41	Resultados obtenidos para ensayos físicos del lote 2.....	115
Tabla 42	Resultados obtenidos para ensayos físicos del lote 3.....	116
Tabla 43	Resultados obtenidos para ensayos químicos del lote 1.....	116
Tabla 44	Resultados obtenidos para ensayos químicos del lote 2.....	117
Tabla 45	Resultados obtenidos para ensayos químicos del lote 3.....	117
Tabla 46	Condiciones generales para efectuar un estudio de estabilidad acelerada a medicamentos con fármacos conocidos de acuerdo a la NOM 073-SSA1-2005.....	121

2. Figuras:

Figura 1	Diagrama de flujo de la metodología general del desarrollo de una formulación de Ácido Nalidíxico y Clorhidrato de Fenazopiridina en tabletas.....	4
Figura 2	Ácido Nalidíxico.....	10
Figura 3	Espectro de ultravioleta para el Ácido Nalidíxico.....	11
Figura 4	Espectro de infrarrojo para el Ácido Nalidíxico.....	11
Figura 5	Clorhidrato de Fenazopiridina.....	13
Figura 6	Espectro de ultravioleta para el Clorhidrato de Fenazopiridina.....	14
Figura 7	Espectro de infrarrojo para el Clorhidrato de Fenazopiridina.....	14
Figura 8	Algunos tipos de matrices.....	47
Figura 9	Punzones más frecuentes y formas de las tabletas resultantes.....	48

Figura 10	Etapas de compresión de un polvo.....	49
Figura 11	Ciclo de operaciones básicas en una tableteadora excéntrica.....	51
Figura 12	Esquema de una tableteadora rotativa.....	52
Figura 13	Proceso de manufactura de tabletas por granulación húmeda.....	56
Figura 14	Etapas del proceso de granulación húmeda.....	57
Figura 15	Proceso de manufactura de tabletas por granulación seca.....	58
Figura 16	Precompactación por medio de un compactador de rodillos.....	59
Figura 17	Proceso de manufactura de tabletas por compresión directa.....	61
Figura 18	Proceso de fabricación propuesto para las pruebas iniciales.....	99
Figura 19	Procedimiento de fabricación final seleccionado para los lotes de estabilidad acelerada.....	112

3. Fórmulas

Fórmula 1	Densidad aparente.....	74
Fórmula 2	Densidad compactada.....	74
Fórmula 3	Índice de Carr (IC).....	75
Fórmula 4	Índice de Hausner (IH).....	75
Fórmula 5	Velocidad de flujo.....	75
Fórmula 6	Ángulo de reposo.....	76
Fórmula 7	Distribución de tamaño de partícula.....	76
Fórmula 8	Tamaño de partícula promedio.....	76

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones de las vías urinarias son uno de los padecimientos más frecuentes en el país¹ y son provocadas por una gran variedad de microorganismos, su incidencia varía con la edad y el sexo, además de que los síntomas que presentan son muy molestos para el enfermo.

En este proyecto se desarrolló una formulación en tabletas que contienen Ácido Nalidíxico y Clorhidrato de Fenazopiridina como principios activos con el propósito de poner a disposición de la población un medicamento para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario de amplio uso y de alta calidad.

Para realizar el desarrollo de este producto se realizaron estudios de preformulación para conocer el comportamiento físico, químico y fisicoquímico de ambos activos, las condiciones de fabricación y de almacenamiento. Durante la formulación y optimización se determinaron los componentes de la formulación final y el proceso de fabricación para el producto.

Una vez definidos la formulación y el proceso de fabricación se elaboraron tres lotes, los cuales fueron sometidos a estudios de estabilidad acelerada durante tres meses. Los tres lotes aprobaron las pruebas realizadas durante todo el tiempo del estudio, demostrando así que la formulación es estable y que cumple con las características de calidad especificadas en fuentes oficiales.

Todas las etapas de apoyo y externas al proceso mismo, tales como las pruebas de evaluación, el desarrollo y validación de la metodología analítica, el registro del producto, la adquisición de materiales o la administración global del proyecto, no se discuten en este trabajo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

El propósito de este proyecto es desarrollar una formulación en tabletas que contenga Ácido Nalidíxico y Fenazopiridina, por medio de estudios de preformulación, formulación, optimización y estabilidad acelerada; de alta calidad y que esté al alcance de la población en general.

2.2. Objetivos particulares

- Realizar una revisión bibliográfica para obtener información acerca del producto a desarrollar.
- Realizar los estudios de preformulación y formulación para caracterizar a los principios activos, establecer los excipientes a utilizar en la formulación, el proceso de fabricación y las especificaciones del producto.
- Someter el producto a estudios de estabilidad acelerada.

3. HIPÓTESIS

Si se realizan los estudios de preformulación, formulación y proceso en forma óptima y se controlan apropiadamente los parámetros de proceso, se obtendrá un producto que cumpla con las características físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas de calidad establecidas, y las conservará después de haberlo sometido a estudios de estabilidad acelerada.

4. PLAN DE TRABAJO

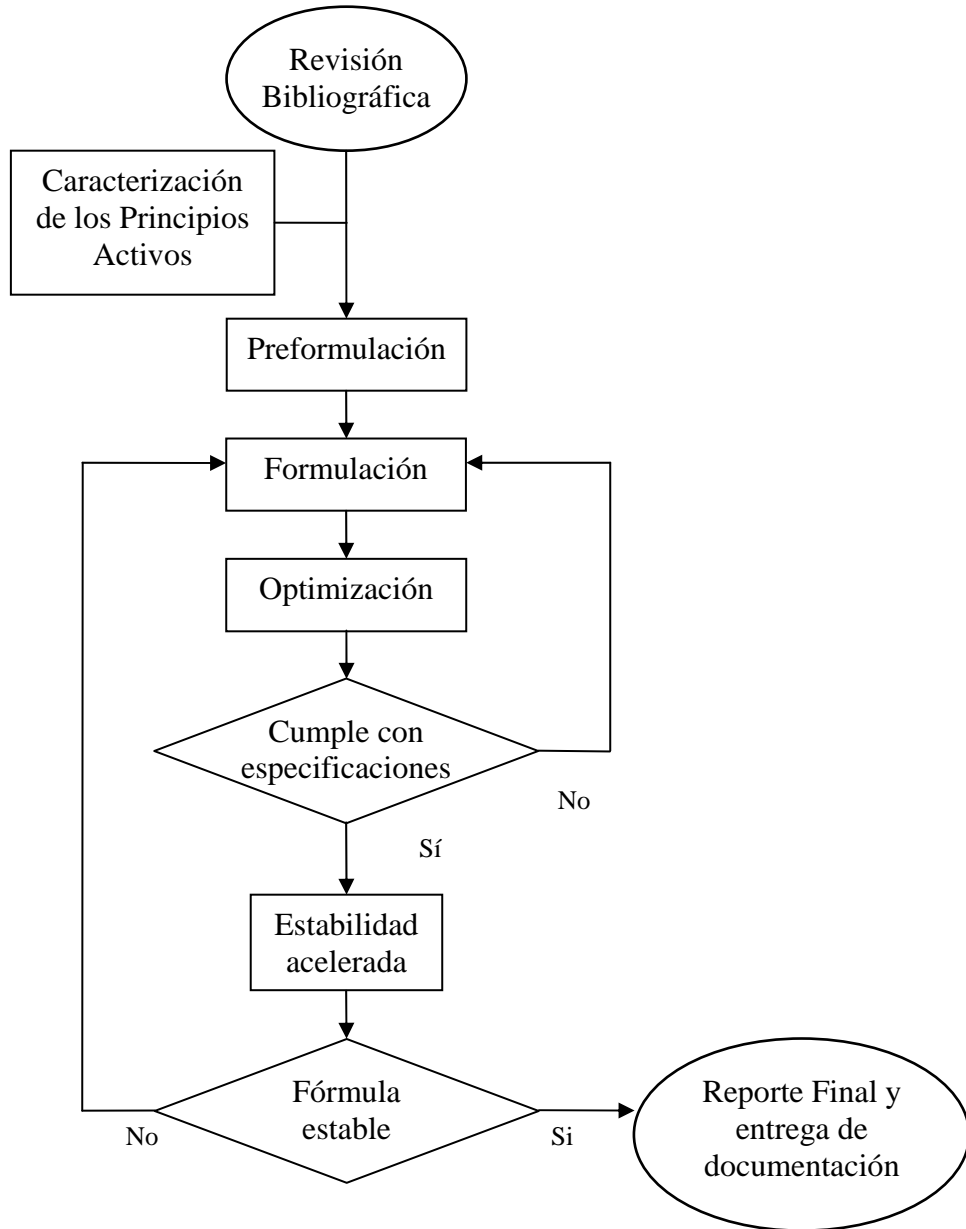


Figura 1: Diagrama de flujo de la metodología general del desarrollo de una formulación de Ácido Nalidíxico y Clorhidrato de Fenazopiridina en tabletas

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones de las vías urinarias son consideradas como una de las enfermedades que afectan a un gran número de personas en el país. Según las estadísticas del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI), en el año 2001 estaban dentro de las 5 principales causas de morbilidad en 22 de las 32 entidades federativas y ocuparon el 7º lugar de importancia a nivel nacional. Para el 2002 se registraron más de 81 millones de casos nuevos en el país¹.

Estas infecciones, en su mayoría de etiología bacteriana, presentan una gran gama manifestaciones clínicas y patológicas molestas para el enfermo. El tratamiento farmacológico de este tipo de padecimientos tiene como objetivo eliminar estas molestias, erradicar el germen causal y evitar una reincidencia de la infección².

Uno de los fármacos más ampliamente utilizado para el tratamiento de este tipo de infecciones es el Ácido Nalidíxico, un antibiótico de la familia de las quinolonas; el cual se formula en combinación con el fármaco Clorhidrato de Fenazopiridina, que es un analgésico de las vías urinarias y un acidificante de la orina. La combinación de estos dos activos es útil debido a que, mientras el ácido Nalidíxico controla la infección, el clorhidrato de Fenazopiridina elimina las molestias ocasionadas por el proceso infeccioso⁴. Por esta razón este producto es frecuentemente recetado por los médicos. Otro beneficio de combinar ambos fármacos en un solo producto es que se evita ingerir dos productos por separado y por consecuencia el gasto en ambos productos.

En este proyecto, desarrollado en el Grupo Industrial FARMEX, se buscó desarrollar una formulación en tabletas que contengan Ácido Nalidíxico y

Clorhidrato de Fenazopiridina con el propósito de poner a disposición de la población en general un medicamento para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario de amplio uso y de alta calidad.

6. ANTECEDENTES

6.1. Infecciones de las vías urinarias

Como se mencionó anteriormente, en la actualidad las infecciones de las vías urinarias (IVU) es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en el país.¹

Las infecciones de vías urinarias son en su mayoría de etiología bacteriana manifestando una gama de manifestaciones clínicas y anatomopatológicas. Estas pueden ser sintomáticas o asintomáticas y entre los síntomas mas frecuentes se encuentran ardor al orinar, escalofrío, náusea, vómito, etc.²

Las IVU se pueden clasificar de acuerdo a su anatomía en:

- Bajas (cistitis, uretritis y prostatitis)
- Altas (pielonefritis)

Se han identificado diferentes factores predisponentes para desarrollar IVU dentro de los cuales se encuentran:

En la mujer:

- Edad 1 a 50 años
- Deficiente técnica de limpieza genital
- Vida sexual
- Embarazo
- Prolapso útero-vesical

En el hombre:

- Edad posterior de los 50 años.
- Fimosis
- Hipertrofia prostática

En general:

- Diabetes mellitus
- Trastornos congénitos de vías urinarias
- Reflujo vesico-ureteral
- Vejiga neurogénica
- Bacteriuria asintomática
- Infección recurrente de vías urinarias
- Prácticas sexuales de alto riesgo (coito anal, orogenital, pareja con enfermedad de transmisión sexual)
- Obstrucción intrínseca de ureteros por cálculos, coágulos, estenosis, tumores benignos y malignos de la cavidad pélvica y retroperitoneal.
- Por procedimientos invasivos en vías urinarias como: endoscopia, cateterismo, sondeo vesical, cirugía de vías urinarias.

En términos generales, el mecanismo de infección es ascendente, la cercanía del aparato urinario con el digestivo explica por que la mayor parte de las infecciones urinarias son causadas por gérmenes gram negativos ².

Los gérmenes uropatógenos que más frecuentemente producen las IVU son:

- *Escherichia coli* (80-90%)
- *Klebsiella sp*
- *Proteus sp*
- *Pseudomonas sp*
- *Enterobacter sp*
- *Serratia marcescens*
- *Estafilococo coagulasa positivo o negativo*
- *Streptococo sp*
- *Clamidia sp*
- *Micoplasma sp*
- *Candida albicans*

La incidencia de las IVU varía con la edad y el sexo. Se considera que al menos 10 a 20% de las mujeres sufre un episodio de IVU en su vida y que incluso un 3% de estos es repetitivo. Las mujeres son las más frecuentemente afectadas en edades entre uno y 50 años. En hombres las IVU ocurren con mayor frecuencia después de los 50 años, debido a la obstrucción uretral secundaria al crecimiento prostático ².

6.2. Principios Activos

6.2.1. Ácido Nalidíxico

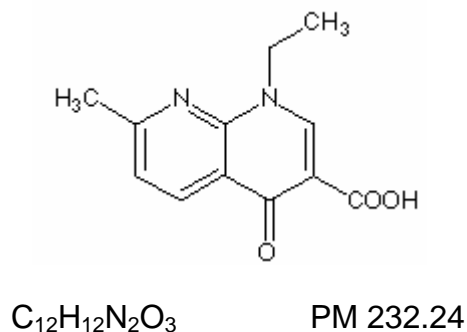


Figura 2. Ácido Nalidíxico ³

Nombre químico:

Ácido 1-Etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico; 3-carboxi-1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-4-ona; Ácido 1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-4-ona-3-carboxílico.³

Características físicas:

Polvo blanco a amarillo pálido, cristalino, punto de fusión (p.f.) 229 – 230 °C. pK_a 6.0. Soluble a 23 °C (mg/mL): cloroformo 35; tolueno 1.6; metanol 1.3; etanol 0.9; agua 0.1; éter 0.1. LD₅₀ en ratón (mg/kg): 3300 oral; 500 subcutáneo; 176 intravenoso ³. Espectro de ultravioleta (Figura 3): 257 nm (ácido acuoso), 258, 334 nm (alcali acuoso). Espectro de infrarrojo (Figura 4) (picos principales): 1613, 1704, 809, 1250, 1225, 1515 (en KBr) ⁶.

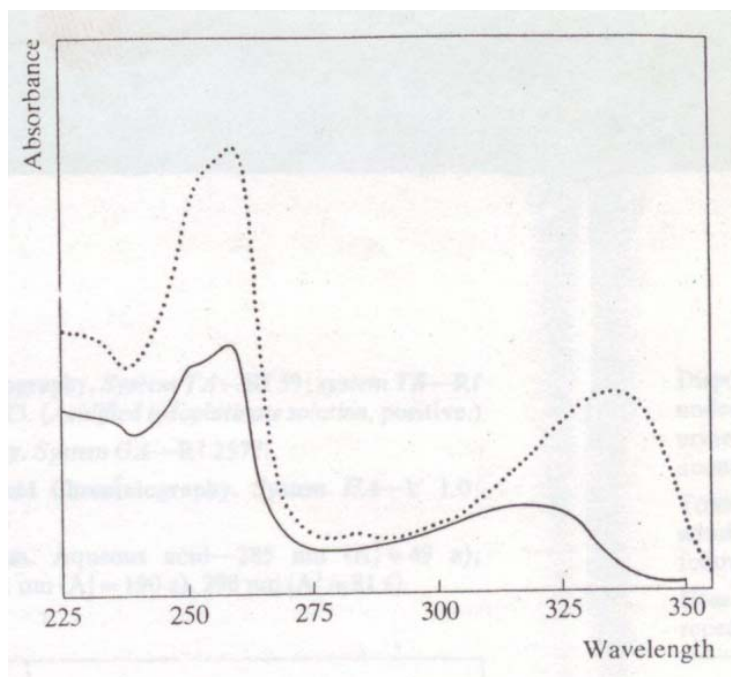


Figura 3. Espectro de ultravioleta para el Ácido Nalidíxico ⁶

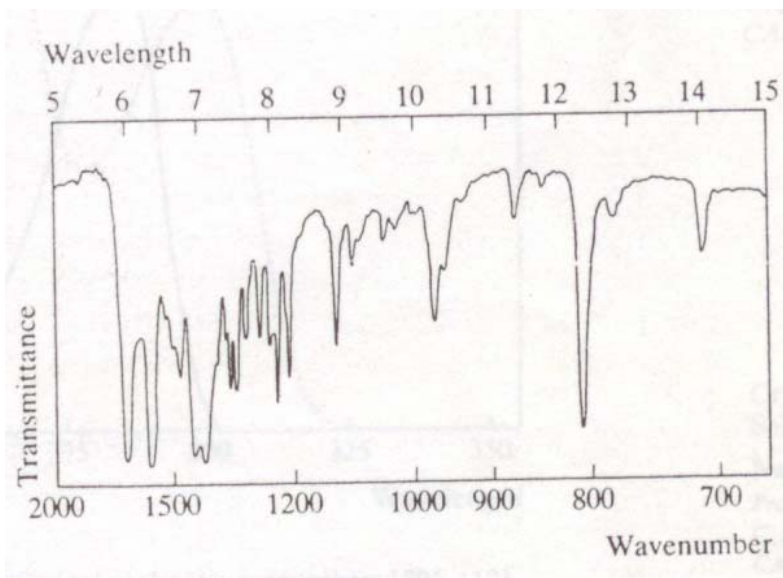


Figura 4. Espectro de infrarrojo para el Ácido Nalidíxico ⁶

Usos:

Antibacterial. Utilizado para el tratamiento de infecciones urinarias agudas, crónicas y recurrentes producidas por especies gramnegativas: cistitis, pielonefritis, prostatitis, pielitis, posparto, trigonitis y uretritis. También es eficaz en infecciones intestinales, diarrea y disentería, especialmente cuando son producidas por *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* y *Proteus*.⁵

Farmacocinética y farmacodinamia:

El ácido Nalidíxico tiene una marcada actividad bactericida contra infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. A muy bajas concentraciones es activo contra *Escherichia coli*, varios tipos de *Proteus*, *Aerobacter*, *Klebsiella*, *Shigella* y *Salmonella*. Las cepas de *Pseudomonas* son por lo general resistentes al medicamento. Su eficacia es en toda la gama del pH urinario.⁴

Después de la administración, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, se metaboliza parcialmente en el hígado y se excreta rápidamente a través de los riñones.⁴

El ácido Nalidíxico intacto aparece en la orina, junto con un metabolito activo, el ácido hidroxinalidíxico, el cual tiene una actividad bactericida similar a la del ácido Nalidíxico.⁴

El pico en los niveles plasmáticos del fármaco activo alcanza un promedio de aproximadamente 20 a 40 µg/mL, en 1 a 2 horas después de la administración de una dosis de 1 g de ácido Nalidíxico. El pico en los niveles en la orina alcanza un promedio de 150 a 200 µg/mL, 3 a 4 horas después de la administración. Se detectan concentraciones de ácido Nalidíxico en orina, riñón, pulmón, próstata, bilis, macrófagos y neutrófilos, a niveles más altos que los séricos. Las

concentraciones del ácido Nalidíxico en líquido cefalorraquídeo y líquido prostático son menores que las séricas. Aproximadamente 4% del fármaco se excreta en las heces ⁴.

6.2.2. Clorhidrato de Fenazopiridina

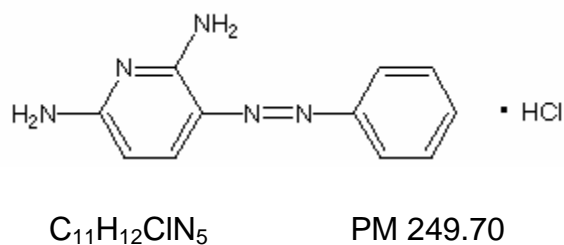


Figura 5. Clorhidrato de Fenazopiridina ³

Nombre químico:

Clorhidrato de 3-(fenilazo)-2,6-piridindiamina; Clorhidrato de 2,6-diamino-3-fenilazopiridina; Clorhidrato de β .-fenilazo- α,α' -diaminopiridina. ³

Características físicas:

Es un polvo cristalino, sin olor característico, de color rojo oscuro a violeta oscuro. Leve sabor amargo; p.f. 235 °C (Se descompone), la base libre tiene un p.f. de 225-226 °C. Ligeramente soluble en agua fría (1 parte en 300); soluble en agua caliente (1 en 20 partes). Forma fácilmente soluciones supersaturadas. Una parte es soluble en aproximadamente 100 partes de glicerol USP. Soluble en etilenglicol y propilenglicol. Ligeramente soluble en alcohol, lanolina; soluble en ácido acético.

Insoluble en acetona, benceno, cloroformo, éter y tolueno. Las soluciones acuosas son amarillas a rojo-naranja. LD₅₀ oral en rata: 403 mg/kg³. Espectro de ultravioleta (Figura 6): 238, 277 nm (etanol). Espectro de infrarrojo (Figura 7) (picos principales): 1585, 1656, 762, 685, 1248, 1493.⁶

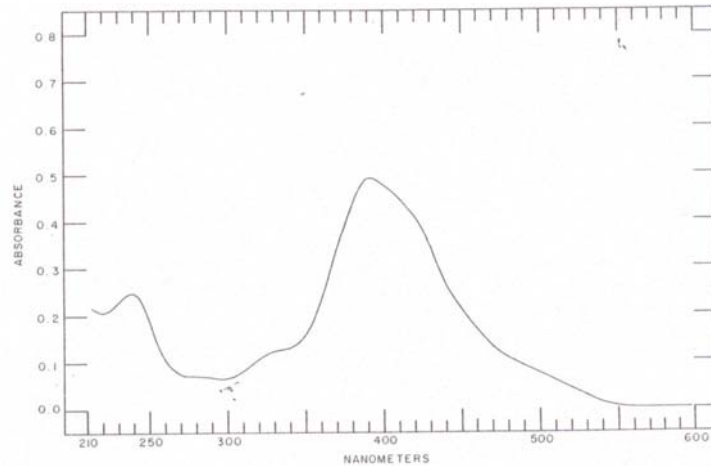


Figura 6. Espectro de ultravioleta para el Clorhidrato de Fenazopiridina²⁵

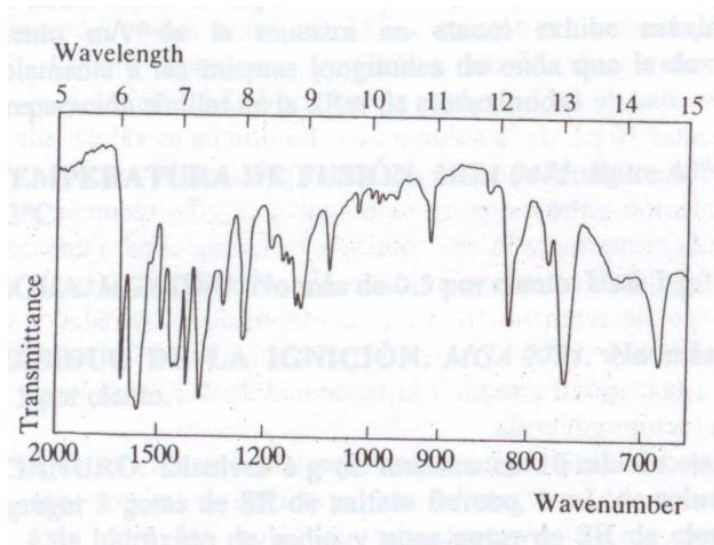


Figura 7. Espectro de infrarrojo para el Clorhidrato de Fenazopiridina⁶

Usos:

Analgésico. Indicado como acidificante/antiséptico de orina y analgésico auxiliar en el tratamiento de infecciones de las vías urinarias tales como: pielitis, pielonefritis, uretritis, uretrotrigonitis; como profiláctico en el pre y postoperatorio y en exámenes urológicos instrumentales. ⁴

Farmacocinética y farmacodinamia en humanos:

La Fenazopiridina se absorbe por vía oral, tiene biotransformación hepática y posiblemente otros tejidos la metabolizan. ⁴

Cabe destacar que uno de sus metabolitos principales es el acetaminofén; la ligadura plasmática es inexistente y tiene una vida media de 8 a 12 horas. La vía de eliminación es renal, excretándose hasta 80% de la dosis administrada sin cambios en 24 horas, incluyendo sus metabolitos. Aproximadamente 18% de la dosificación se elimina como acetaminofén. ⁴

La acción analgésica y anestésica local de la Fenazopiridina sobre la mucosa del tracto urinario ayuda a aliviar el dolor, ardor, disuria, urgencia y frecuencia miccional; sin embargo, el mecanismo de acción exacto de este fármaco se desconoce hasta la fecha ⁴.

6.3. Medicamentos que presentan la combinación Ácido Nalidíxico – Clorhidrato de Fenazopiridina

Como se mencionó antes, la combinación Ácido Nalidíxico – Clorhidrato de Fenazopiridina es una de las más ampliamente utilizadas para el tratamiento de las IVU debido a su acción sinérgica.

En el mercado, los productos que contienen en su fórmula al Ácido Nalidíxico en combinación con el Clorhidrato de Fenazopiridina, presentan las siguientes características: ^{4,5}

Tabla 1: Productos existentes en el mercado que presentan la combinación Ácido Nalidíxico – Clorhidrato de Fenazopiridina

Nombre comercial	Principio Activo	Concentración (mg)	Forma Farmacéutica	Material de envase primario
Azo-wintomylon ® (Sanofi-Synthelabo)	Ácido Nalidíxico	500	Tabletas	Película de Celofan-Polietileno-Aluminio
	Clorhidrato de Fenazopiridina	50		
Azogen ® (Degort's Chemical)	Ácido Nalidíxico	500	Tabletas	Frasco de Polietileno de Alta Densidad
	Clorhidrato de Fenazopiridina	50		
Pirifur ® (Rudefsa)	Ácido Nalidíxico	500	Comprimidos	Película de Celofan-Polietileno-Aluminio
	Clorhidrato de Fenazopiridina	50		
Nalixone ® (Química Son's)	Ácido Nalidíxico	500	Tabletas	Película de Celofan-Polietileno-Aluminio
	Clorhidrato de Fenazopiridina	50		

6.4. Desarrollo de un medicamento

Cuando se hace referencia al desarrollo farmacéutico, decimos que se trata de un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento y la comercialización de un medicamento.⁷

El desarrollo de un medicamento, para fármacos nuevos y fármacos conocidos, requiere del conocimiento y el manejo de formas farmacéuticas, excipientes y sistemas terapéuticos conocidos o novedosos, así como de tecnología y procesos de fabricación.⁷

Si se trata de un fármaco novedoso, el objetivo es obtener un medicamento más adecuado, partiendo de una molécula que ha satisfecho los estudios preclínicos de farmacología y toxicología, para darle mejor y más amplia utilización, y así finalmente comercializarlo.⁷

Por otro lado, si el fármaco es conocido, el objetivo será obtener un medicamento mejor en términos de calidad, disponibilidad, costo, aceptación, eficacia, seguridad o estabilidad; o para diferenciarlo de los productos semejantes de la competencia, o bien colaborar para ampliar su uso y modo de empleo.⁷

6.4.1. Etapas del desarrollo farmacéutico

La metodología sistematizada propuesta a seguir para cada medicamento a desarrollar, consiste de los siguientes 8 pasos generales:⁷

- Revisión bibliográfica
- Preformulación

- Selección de tecnología
- Hipótesis generales
- Experimentación con un número de variables reducido
- Optimización de la fórmula
- Escalamiento y caracterización del proceso
- Transferencia de tecnología

6.4.1.1. Revisión bibliográfica

Antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al ingrediente activo, al posible producto y/o proceso, a los métodos de evaluación, al objetivo terapéutico y al mercado a conseguir. El hecho de analizar lo que otros han realizado antes de ahondar más en el tema a abordar puede ahorrar un gran número de trastornos y evitar pérdidas de tiempo y/o recursos valiosos.⁷

Un buen químico formulador sabe que la literatura esta plagada de información útil, y que hoy en día, el acceso a bancos de datos por Internet facilita en gran forma la búsqueda. La revisión de referencias no debe limitarse a lo publicado. Una comunicación oportuna con colegas dentro o fuera del grupo de investigación puede ser tanto o más eficiente e informativa que la búsqueda de datos reportados.⁷

6.4.1.2. Preformulación

Uno de los objetivos más importantes del conocimiento farmacéutico para conseguir la calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento, pues cuando se realizan de forma adecuada, ayudan a determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada, permiten anticipar problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento. ⁷

La información fisicoquímica típica generada en un programa estructurado de preformulación para caracterizar al ingrediente activo se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Programa estructurado para estudios de preformulación enfocados a la caracterización fisicoquímica del fármaco ⁷

Pruebas / métodos	Objetivo
I. Fundamentales	
1. Análisis (UV, IR, RMN, isomería óptica, impurezas, CCD, pH, titulación, descripción, humedad)	Identidad / pureza / potencia / calidad
2. Solubilidad (Separación de fases)	Pureza / métodos / formulación
a. Acuosa	Efectos intrínseco y de pH
b. pKa	Control de la solubilidad / formación de sales
c. Sales	Solubilidad / higroscopicidad / estabilidad
d. Solventes	métodos – separación / vehículos potenciales
e. Coeficiente de partición	Lipofilicidad – absorción / estructura – actividad
f. Disolución	Biodisponibilidad
3. Punto de fusión (Calorimetría, microscopía con placa de calentamiento)	Polimorfismo / hidratos / solvatos

Pruebas / métodos	Objetivo
4. Estabilidad en estado sólido y en solución (métodos analíticos específicos)	Pirolisis / hidrólisis / pH / oxidación / fotólisis / iones metálicos. Identificación y aislamiento de degradantes.
II. Funcionales	
1. Propiedades organolépticas	Formulación
2. Microscopía	Tamaño de partícula / morfología
3. Densidad real, aparente, índice de Carr y de Hausner.	Formulación de productos sólidos
4. Flujo y ángulo de reposo	Formulación de productos sólidos
5. Compactabilidad	Selección de proceso y excipientes
6. Distribución de tamaño de partícula o área superficial (mallas, porosimetría)	Homogeneidad / selección de proceso Liberación controlada de fármacos insolubles
7. Grado de humectación	Selección de excipientes en suspensiones y en granulación
8. Tonicidad	Formulación de oftálmicos / intravenosos
9. Compatibilidad con excipientes (Calorimetría, CCD)	Selección de excipientes

6.4.1.2.1. Pruebas fundamentales

Las *pruebas fundamentales* sirven para caracterizar y conocer aquellas características físicas y químicas del activo que afectan su calidad y desempeño biológico.⁷

6.4.1.2.1.1. Análisis químico

En estas pruebas encontramos las pruebas o ensayos que se indican en las farmacopeas nacionales o internacionales. Las pruebas varían de acuerdo al principio activo, pero en general tienen como finalidad el aseguramiento de la identidad, pureza y contenido de éste.⁸

Entre estas pruebas destacan los ensayos destinados a determinar la pureza del principio activo. Esto es debido a que ocasionalmente las impurezas pueden afectar la estabilidad, la contaminación con metales por ejemplo, puede deteriorar severamente a ciertos compuestos. Aún más grave que lo anterior, las impurezas que son potencialmente tóxicas. Los métodos más comunes para determinar la pureza de un activo son la cromatografía en capa fina (CCF) y la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)⁸.

Otras pruebas útiles son el análisis espectrográficos de Ultravioleta (UV), infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN) en los cuales, además de determinar la identidad del compuesto, es posible también determinar su pureza si se compara el espectro del compuesto en estudio con el espectro de una sustancia de referencia.⁸

6.4.1.2.1.2. Solubilidad

Una importante propiedad fisicoquímica de un fármaco es la solubilidad, especialmente la acuosa. Un fármaco debe poseer una ligera solubilidad para tener eficiencia terapéutica⁹. Los fármacos administrados en forma oral que presentan actividad sistémica se deben disolver en el tracto gastrointestinal para

que sean absorbidas. El grado de disolución de un fármaco en los fluidos gastrointestinales puede influenciar el grado de su absorción. ⁸

La solubilidad de un fármaco ácido o básico es dependiente del pH, y como se ha mencionado, debe ser determinada en un rango de pH de 1 a 8 ⁸. Así, para una base débil, un gráfico de solubilidad versus pH mostrará la mayor solubilidad a bajos valores de pH y baja solubilidad a altos valores de pH; y viceversa para los ácidos débiles. ¹⁰

Una determinación semicuantitativa de la solubilidad puede realizarse adicionando pequeñas cantidades de soluto a un volumen fijo de disolvente a prueba. Después de cada adición, el sistema debe ser vigorosamente agitados y examinados visualmente para observar cualquier partícula no disuelta. ⁸

Según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7^a Edición, la solubilidad de una sustancia se expresa en los siguientes términos: ¹⁵

Tabla 3: Solubilidad ¹⁵

Términos	Cantidades aproximadas de disolventes en un volumen por una parte de sustancia en masa
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

6.4.1.2.1.3. Punto de fusión

Es otra prueba para determinar la pureza de un principio activo. Una característica de una sustancia pura es un punto de fusión o rango de fusión definido. Si una sustancia no se encuentra pura, esta exhibirá una depresión en su punto de fusión. Este fenómeno es comúnmente utilizado para determinar la pureza de un fármaco y, en algunos casos, la compatibilidad de varias sustancias después de su inclusión en la misma forma farmacéutica.⁹

6.4.1.2.1.4. Estabilidad en estado sólido y en solución

Químicamente, los procesos de degradación que afectan más frecuentemente a fármacos son hidrólisis y la oxidación.

La hidrólisis es un proceso en el cual las moléculas del fármaco interaccionan con moléculas de agua para dar productos de degradación de diferente constitución química. El proceso de hidrólisis es probablemente la causa más importante de descomposición de fármacos, debido a que una gran cantidad de éstos presenta en su estructura grupos químicos susceptibles a la hidrólisis como ésteres, amidas, lactonas, etc.⁹

El proceso oxidativo es destructivo para muchos tipos de fármacos. Químicamente, la oxidación tiene que ver con la pérdida de electrones de átomos o moléculas y los átomos perdidos son recibidos por otros átomos o moléculas, acompañado por la reducción de estos últimos. El proceso oxidativo frecuentemente está relacionado con la presencia de radicales libres, que son moléculas que contienen uno o más electrones desapareados, como el oxígeno molecular ($\bullet\text{O} - \text{O}\bullet$) o el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$). Estos radicales tienden a tomar electrones de otras moléculas, oxidando al donante. Muchos de los cambios

oxidativos en preparaciones farmacéuticas tiene carácter de autooxidación, las cuales ocurren simultáneamente bajo la influencia inicial del oxígeno atmosférico y procediendo lentamente al inicio y conforme avanza el proceso más rápidamente.⁹

Otro factor a tener en consideración es la degradación fotolítica. La degradación fotolítica puede ser un factor limitante en la estabilidad de los productos farmacéuticos. Un fármaco puede ser afectado químicamente por la radiación a una longitud de onda particular solo si absorbe la radiación en esa longitud de onda y si la energía excede un umbral. La radiación ultravioleta, que tiene un nivel energético elevado, es la causa de muchas reacciones de degradación.¹⁰

Junto con la temperatura, el pH es el determinante mayor de la estabilidad de un fármaco propenso a degradación hidrolítica. La hidrólisis de muchos fármacos es dependiente de la concentración de iones hidronio o hidroxilo, y es posible determinar el pH al cual cada fármaco es óptimamente estable.⁹

Existen cinco tipos de estabilidad que le conciernen a los farmacéuticos:⁹

- Química. Cada ingrediente activo retendrá su integridad química y potencia, dentro de límites especificados.
- Física. Se retienen las características físicas incluidas apariencia, uniformidad, disolución, etc.
- Microbiológica. La esterilidad o resistencia al crecimiento microbiano se mantienen de acuerdo a los requerimientos especificados.
- Terapéuticos. El efecto terapéutico no cambia.
- Toxicológicos. No hay incremento significativo en la toxicidad.

Una manera de conocer la estabilidad de un fármaco es someterlo a condiciones exageradas de temperatura, humedad, luz, pH y otros, y evaluar cada uno de los

tipos de estabilidad anteriormente descritos. Este tema revisará a fondo más adelante en este trabajo.

6.4.1.2.2. Pruebas funcionales

Las *pruebas funcionales* son aquellas que estudian las propiedades que influyen en el proceso de fabricación y sirven para desarrollar la formulación.⁷

6.4.1.2.2.1. Propiedades organolépticas

Un estudio de preformulación típico inicia con la descripción del fármaco, el color, el olor y el sabor deben ser registrados usando terminología descriptiva. Saborizantes, colorantes y edulcorantes se adicionan con el propósito de evitar la variación de color, y evitar un sabor u olor desagradable. Estos excipientes deben ser seleccionados adecuadamente para evitar interferencias con la biodisponibilidad o la estabilidad del fármaco.⁸

6.4.1.2.2.2. Densidad aparente y compactada

La densidad de un sólido depende de su agrupamiento molecular y por lo tanto varía con la estructura cristalina y su grado de cristalinidad. Cuando una partícula sólida es amorfa o parcialmente amorfa, su densidad depende de su preparación y tratamiento. La densidad de las partículas constitutivas es una característica física importante en los polvos utilizados en la industria farmacéutica.¹¹

La densidad de los sólidos corresponde a su masa promedio por unidad de volumen y es típicamente expresado en gramos por centímetro cúbico (g/cm^3), sin embargo la unidad internacional es el kilogramo por metro cúbico (Kg/m^3).¹¹

La densidad de una partícula sólida puede asumir distintos valores dependiendo del método usado para medir el volumen de la partícula. Es útil distinguir los tres niveles de expresión de la densidad:¹¹

- Densidad cristalina. Esta incluye solo la fracción sólida del material; la densidad cristalina, también llamada densidad real, es una propiedad intrínseca de las sustancias, por lo que es independiente del método de determinación. La densidad cristalina puede ser determinado por cálculo o por una simple medición.¹¹
 - ❖ Para determinar la densidad cristalina por medio de cálculo se pueden usar datos cristalográficos o usando la masa molecular de la sustancia.
 - ❖ Por el método de medición se determina el radio masa volumen después de medir la masa y el volumen de un cristal.

- Densidad de partícula. Incluye el volumen cristalino y aquel debido a la porosidad intraparticular. Por lo anterior, la densidad de partícula depende del valor del volumen determinado el cual a su vez depende del método de determinación. La densidad de partícula puede ser medida por dos métodos:¹¹
 - ❖ Por medio de la densidad picnométrica, la cual se determina midiendo el volumen ocupado por una masa conocida del polvo el cual es equivalente al volumen de gas desplazado por el polvo usando un picnómetro de desplazamiento gaseoso.

- ❖ La densidad del porosímetro de mercurio, también llamada densidad granular, en el cual el volumen determinado excluye las contribuciones de poros sellados; incluye el volumen solo de poros abiertos más grandes que cierto límite de tamaño.

- Densidad de granel. Ésta incluye el volumen interparticular vacío formado en el lecho del polvo; a esta densidad también se le conoce como densidad aparente. La densidad de granel o aparente al incluir contribución del volumen interparticular vacío depende de ambos, la densidad de las partículas y el arreglo espacial de éstas en el lecho del polvo. ¹¹

- ❖ La densidad aparente de un polvo se determina midiendo el volumen de una masa conocida de polvo en un cilindro graduado.
- ❖ La densidad compactada se obtiene golpeando mecánicamente un cilindro graduado conteniendo una muestra de polvo para eliminar el aire intersticial del polvo. Después de observar el volumen inicial, el cilindro es golpeado mecánicamente, hasta observar que el cambio en el volumen sea muy pequeño. ¹¹

6.4.1.2.2.3. Velocidad de flujo

La amplia utilización de polvos en la industria farmacéutica ha generado una amplia variedad de métodos para caracterizar el flujo de un polvo. Básicamente existen cuatro métodos para determinar el flujo de un polvo, estos son: ¹¹

- Ángulo de reposo
- Índice de Carr e índice de Hausner
- Flujo a través de un orificio
- Celda de corte

Los dos primeros métodos se explican detalladamente en los siguientes apartados.

El flujo a través de un orificio o velocidad de flujo se mide generalmente como la masa que fluye por unidad de tiempo desde diversos tipos de contenedores (cilindros, embudos). Este método es útil solo para materiales que tengan cierta capacidad de fluir. No es útil para materiales cohesivos. ¹¹

El método mas común para determinar la velocidad de flujo puede ser clasificado basado en tres importantes variables experimentales: ¹¹

- El tipo del contenedor usado para retener el polvo. Los contenedores más comunes son cilindros y embudos.
- El tamaño y la forma del orificio utilizado. El diámetro y la forma son variables críticas en la determinación del flujo.
- El método de medición del flujo. Puede ser determinado continuamente utilizando una balanza electrónica con algún sistema de registro de datos. Puede ser medido en muestras discretas, por ejemplo, el tiempo que le toma pasar a través de un orificio a 100 gramos de polvo o la cantidad de polvo que pasa a través del orificio en 10 segundos.

Debido a que no es una propiedad intrínseca del polvo, la velocidad de flujo es dependiente de la metodología utilizada. Los puntos que afectan los métodos de su determinación son: ¹¹

- El diámetro y la forma del orificio.
- El tipo de material del contenedor (metal, plástico, vidrio).
- El diámetro y la altura del lecho del polvo

6.4.1.2.2.4. Ángulo de reposo

Cuando un montículo de polvo se mantiene sólo con la fuerza de gravedad actuando sobre él, el ángulo entre la superficie libre del montículo estático y el plano horizontal puede lograr un cierto valor máximo para un polvo dado. Este ángulo está definido como ángulo estático de reposo y es un método común de expresar las características de flujo de polvos y granulados. Para la mayoría de los polvos farmacéuticos, el valor del ángulo de reposo están entre 25 a 45°, con valores menores indican mejores características de flujo. ⁸

Las características de flujo expresados en términos de ángulo de reposo se presentan en la tabla 4:

Tabla 4: Propiedades de flujo y sus correspondientes ángulos de reposo ¹¹

Propiedad de flujo	Ángulo de reposo (Grados)
Excelente	20 – 30
Bueno	31 – 35
Regular – ayuda no necesaria	36 – 40
Pasable – puede suspenderse	41 – 45
Pobre – se debe agitar, vibrar	46 – 55
Muy pobre	56 – 65
Muy, muy pobre	>66

6.4.1.2.2.5. Índice de Carr e índice de Hausner

En años recientes el índice de Compresibilidad y el estrechamente relacionado índice de Hausner se han transformado en métodos simples, rápidos y de uso común para predecir las características de flujo de un polvo. ¹¹

El radio o índice de Hausner (IH) da una indicación de la cohesividad de un polvo. La cohesividad y adhesión de un polvo es el resultado de las interacciones entre partículas mediadas por fuerzas de Van der Waals, fuerzas electrostáticas, puentes de hidrógeno, etc ¹³. Cuando el IH está sobre 1.40, el polvo es cohesivo, y cuando está por debajo de 1.25, el polvo es granular. Un polvo con un IH entre 1.20 y 1.40 tiene naturaleza intermedia. ¹¹

El índice de Carr (IC) es un indicador de la compresibilidad y flujo de un polvo. El polvo con un CI por debajo de un 15% tiene una baja compresibilidad buenas propiedades de flujo. Un CI mayor de 25% significa que el polvo es muy compresible y tiene flujo muy pobre. Entre 15 y 25%, el polvo tiene propiedades intermedias. ¹²

Tanto para el índice de Carr, como para el de Hausner, la escala de flujo generalmente aceptada es la que se muestra en la tabla 5: ¹¹

Tabla 5: Propiedades de flujo y sus correspondientes índices de Carr y Hausner ¹¹

Índice de Carr (%)	Característica de 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 – 1.34
26 – 31	Pobre	1.35 – 1.45
32 – 37	Muy pobre	1.46 – 1.59

6.4.1.2.2.6. Compresibilidad y compactabilidad

Una tableta es una de las formas farmacéuticas sólidas más comunes a desarrollar y en general consiste de una mezcla de polvos sometidos a un proceso de compresión para producir un cuerpo rígido. La capacidad de un polvo para formar comprimidos con características aceptables está determinada por la compresibilidad y la compactabilidad de cada componente.¹³

La compresibilidad se define como la capacidad de un polvo de reducir su volumen o, de manera más simple, de disminuir los espacios vacíos entre las partículas¹³. Como se mencionó en el apartado anterior, una manera de medir la compresibilidad de los polvos es por medio del índice de Carr.

La compactabilidad es la capacidad del material para formar un comprimido por la acción de una fuerza actuando sobre él¹³. La compactabilidad de los sólidos farmacéuticos puede ser caracterizada por medio de la fuerza ténsil, la dureza, etc., de comprimidos preparados a distintas presiones.⁸

6.4.1.2.2.7. Determinación de tamaño de partícula

La determinación y el control del tamaño de partícula y su distribución en el polvo o granulado es una necesidad porque influye en aspectos como la velocidad de disolución, la uniformidad de contenido, el flujo, estabilidad, cohesividad, y adherencia del polvo, entre otros.⁹

Los principales métodos de determinación de tamaño de partículas se enlistan a continuación:

- Microscopía óptica: La examinación microscópica del fármaco es un paso importante en la preformulación. Puede proveer información importante, como problemas durante el proceso de formulación atribuidos a cambios en la partícula o características cristalinas del fármaco ⁹. El uso del microscopio óptico es adecuado cuando el tamaño de las partículas se encuentra en un intervalo de 0.5 a 100 μm . Es particularmente útil para la caracterización de partículas no esféricas, ya que además de permitir la determinación de tamaño de partícula y su distribución en la muestra, permite también la observación directa de la forma, textura, fenómenos de aglomeración entre partículas, la estructura cristalina, o incluso la identificación de distintos componentes cuando difieren por ejemplo en color o forma ¹³. También nos puede dar una idea del flujo del polvo debido a que formas esféricas y ovals fluyen con mucha mayor facilidad que formas tipo aguja. ⁹
- Microscopía electrónica: En un microscopio electrónico, la energía luminosa se reemplaza por un rayo de electrones que al ser absorbidos o refractados originan señales para la formación de la imagen. La microscopía electrónica proporciona la imagen topográfica o configuración general de la superficie. Existen dos tipos de microscopio electrónico: el de transmisión, en el cual la muestra está interpuesta en el trayecto electrónico; y el de barrido en donde un fino haz de electrones recorre la superficie de la preparación y brinda imágenes de tipo tridimensional. ¹³
- Tamizado: Es un método para determinar la distribución de tamaño de partícula en un polvo; su uso adecuado es a partir de 75 μm aunque puede emplearse para partículas más pequeñas siempre que el método se valide (>50 μm). Para efectuarlo se requiere de una apreciable cantidad de muestra (normalmente entre 25 y 100 g) y se dificulta en polvos cerosos o cohesivos que tienden a obstruir las aberturas de las mallas. Los tamices constan de una malla metálica en la que el alabe, de calibre específico, se fabrica de acero inoxidable, cobre o algún otro material no reactivo. El

número de malla está en función del tamaño de partícula que queda retenida o ya no puede pasar a través de la abertura. ¹³

- Conteo electrónico: Por medio de este método es posible determinar tamaño, distribución de tamaño y volumen de las partículas en la muestra y la mayor ventaja es que los resultados se obtienen en un período corto de tiempo y con cierto grado de exactitud. Las muestras son suspendidas en un medio que conduce la electricidad y esta suspensión fluye a través de un pequeño orificio o apertura con un pequeño electrodo inmerso de cada lado. Un voltaje constante se aplica para producir una corriente entre ambos electrodos. Cada partícula que entra en el orificio desplaza un volumen de solución electrolítica igual a su propio volumen de inmersión; momentáneamente cambia la resistencia y crea un pulso eléctrico “contando” así la partícula. El pulso eléctrico se amplifica y entra a un analizador calibrado en términos de tamaño de partícula. También hay equipos que se basan en un principio muy similar, pero en lugar de una corriente eléctrica se tiene una zona de iluminación uniforme en donde se detecta un pulso al momento que la partícula atraviesa un haz de luz y produce una opacidad al sensor. La magnitud de este pulso se relaciona con el tamaño de partícula. ¹³
- Difracción de la luz: En este método la luz difractada por las partículas suspendidas además de la luz remanente inciden sobre unos lentes formando un patrón de difracción colectado por un detector. Cada partícula difracta la luz según un ángulo de difracción relacionado con su diámetro. Este ángulo disminuye con el incremento en el tamaño de partícula, y la distribución de la luz difractada se puede relacionar con la distribución de tamaños. Además, la intensidad de la luz difractada varía con la orientación de la partícula. El detector provee una señal electrónica que permite a una computadora deducir la distribución de volumen, tamaño y forma de la partícula. ¹³

- **Sedimentación:** Por este método se determina el tamaño de partícula empleado la ley de Stokes. En ella se considera a las partículas como esferas cayendo libremente sin impedimentos u obstáculos y a velocidad constante. Si las partículas se someten sólo a la acción de la fuerza de gravedad, el límite más bajo de tamaño de partícula que obedece la ecuación de Stokes es alrededor de 0.5 μm . A tamaños de partícula inferiores el movimiento browniano se vuelve significativo y afecta la sedimentación libre de las partículas, en consecuencia se necesita aplicar una fuerza mayor para que la sedimentación sea cuantificable, por ejemplo con el uso de la ultracentrífuga, en cuyo caso se realizan determinaciones en muestras con tamaño menor a 5 μm .¹³

En la siguiente tabla se enlistan las principales ventajas y desventajas de los métodos de determinación de tamaño de partícula.¹³

Tabla 6: Principales métodos de determinación de tamaño de partícula¹³

Método	Tamaño de partícula	Ventajas	Desventajas
Microscopía óptica	0.5 o 1.0 a 100 μm	<ul style="list-style-type: none"> • Medición directa • Observación de forma y aglomeración • Propiedades ópticas evidentes gracias a luz polarizada • Posibilidad de digitalizar la imagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Asignar un diámetro representativo • Lento tedioso y cansado
Microscopía electrónica	Resolución de 0.01 μm	<ul style="list-style-type: none"> • Muy pequeñas cantidades de muestra • Imagen tridimensional 	<ul style="list-style-type: none"> • Instrumento costoso • Preparación compleja de la muestra

Método	Tamaño de partícula	Ventajas	Desventajas
Tamizado	> 50 μm	<ul style="list-style-type: none"> • Simple y rápido luego de estandarizar la técnica • La apreciable cantidad de muestra disminuye riesgos de no tener muestra representativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Apreciable cantidad de muestra • Se dificulta para polvos cerosos y cohesivos
Conteo electrónico u óptico	0.4 a 1200 μm (dependiendo del equipo)	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo relativamente corto y resultados con cierta exactitud 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitaciones por la dispersión de la muestra en disolventes adecuados
Dispersión de la luz	0.5 a 50 μm	<ul style="list-style-type: none"> • Rápido y relativamente no costoso 	<ul style="list-style-type: none"> • Inexacto para partículas irregulares y alargadas • El medio debe dispersar adecuadamente la muestra
Sedimentación	Desde 0.5 μm o menor con ultracentrífuga	<ul style="list-style-type: none"> • No útil para polímeros de alto peso molecular 	<ul style="list-style-type: none"> • Asume partículas esféricas • Se debe asegurar un flujo laminar en el medio de dispersión

6.4.1.2.2.8. Compatibilidad con excipientes

El desarrollo de una formulación para una forma farmacéutica efectiva y estable depende de una buena elección de los excipientes empleados para facilitar su administración, promover una liberación y biodisponibilidad consistente del fármaco, así como proteger a los componentes de la degradación.¹³

Un estudio que evalúa la compatibilidad fármaco – excipiente tiene como propósito establecer, en un tiempo corto, los excipientes que pueden ser usados en el nuevo producto que no comprometen su estabilidad. Este estudio se puede extender a la

evaluación entre principios activos para identificar posibles interacciones y plantear las estrategias convenientes para evitarlas.¹³

En este tipo de pruebas generalmente se someten a la evaluación mezclas binarias de proporción 1:1, aunque estas proporciones pueden variar en la proporción real entre fármaco y excipiente en la forma farmacéutica. Los excipientes se eligen de acuerdo a la forma farmacéutica, y se escogen entre 2 y 3 excipientes de cada clase (diluentes, lubricantes, etc.). En estas pruebas se evalúan tanto cambios físicos como color, olor, etc.; como los cambios químicos, los cuales pueden determinarse por medio de análisis térmico o cromatográfico.¹³

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 medicamento¹³

6.4.1.3. Selección de tecnología

La selección de la tecnología abarca varios aspectos que tienen que ver con la forma farmacéutica, la terapéutica y la mercadotecnia del medicamento, así como en tecnología y los recursos operativos disponibles en la empresa.⁷

6.4.1.3.1. Selección de forma farmacéutica

Para la selección de la forma farmacéutica y la presentación del medicamento que se desea conseguir, se tomarán en cuenta los resultados obtenidos en la etapa de preformulación preliminares, en la capacidad tecnológica de la empresa, en la terapéutica del principio activo y en la mercadotecnia.⁷

6.4.1.3.2. Selección del proceso

Si bien la dosificación y las propiedades fisicoquímicas del fármaco determinara la posibilidad de emplear un procedimiento específico, también deben tomarse en cuenta los volúmenes de venta del producto, rendimientos, necesidad de manipulación de materiales, necesidad de entrenamiento de los operadores, posibilidad de escalamiento y facilidad de control.⁷

6.4.1.3.3. Selección de excipientes

Los excipientes se incluyen en las formulaciones para facilitar el manejo, mejorar el aspecto físico y la estabilidad, y facilitar la liberación del fármaco en el torrente sanguíneo⁹. Los excipientes farmacéuticos solubilizan, suspenden, imparten viscosidad, diluyen, emulsifican, estabilizan, conservan, colorean, saborizan, endulzan y acondicionan a una gran variedad de agentes terapéuticos, dentro de formas farmacéuticas y en sistemas de liberación eficientes, seguros y elegantes. La selección general que de ellos haga el formulador debe ser también cuidadosa, de tal forma que considere para cada ingrediente su utilidad específica y la cantidad requerida para obtenerla, así como su empleo en diversas funciones, de manera que se reduzca la cantidad total y el número requerido.⁷

6.4.1.3.4. Selección del material de empaque

Los materiales de empaque no solo 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. La selección general de los materiales primarios y secundarios de acabado debe realizarse entonces tomando

en cuenta la estética y la estabilidad del producto, pero además ecológicas y de protección de los individuos (particularmente de los niños).⁷

6.4.1.4. Hipótesis generales

En desarrollo de formulaciones se realizan un sin número de hipótesis, de las cuales son probablemente las más importantes las iniciales, es decir, las que relacionan los atributos del producto a conseguir con los recursos técnicos y científicos disponibles. De esta manera, si se definen las características no funcionales o especificaciones esperadas del producto como variables dependientes y a los recursos que se tienen para obtenerlas como variables independientes, entonces el ejercicio inicial de realizar hipótesis generales se refiere a la identificación y asociación de dichas variables.⁷

Cada una de las variables dependientes críticas en estudio debe analizarse en forma individual, con respecto a todas las variables independientes que la puedan afectar.⁷

6.4.1.5. Experimentación con un número de variables reducido

En el desarrollo de medicamentos se debe seguir una progresión de investigación científica estrictamente lógica y no una serie de pasos guiados empíricamente por el formulador. El diseño y protocolo de trabajo, la reproducibilidad y el control estricto de cada experimento son fundamentales para desarrollar productos farmacéuticos de calidad.⁷

En lo que se refiere a diseño, la complejidad de un medicamento hace que todas las variables estén relacionadas íntimamente y que dependan unas de otras de manera distinta en cada caso.⁷

Por lo anterior, los mecanismos que gobiernan las propiedades de un medicamento son complicados y es necesario el empleo de métodos empíricos de experimentación.⁷

Como no existe una relación universal entre variables farmacéuticas que permita definir condiciones óptimas ni predecir resultados con exactitud, es necesario identificar y analizar aquellas variables que sean críticas, para reducir al máximo el número de experimentos necesarios.⁷

6.4.1.6. Optimización de la fórmula

Una vez seleccionados los excipientes, sus niveles y las etapas del proceso de manera racional, se ha obtenido un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo. Para saber que tan cerca se encuentra este sistema de lo óptimo se utilizan técnicas de diseño experimental y optimización. La finalidad de estas técnicas es conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo y obtener medicamentos que tengan características satisfactorias también desde el punto de vista cuantitativo.⁷

Durante esta etapa se fabrican lotes de tamaño regular, en los que se varían los límites de los excipientes dentro 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, facilita en gran medida la obtención de dicho objetivo.⁷

Si bien la experimentación inicial sirve, entre otras cosas para seleccionar el menor número posible de excipientes, la optimización se pueden emplear para conseguir su concentración mínima efectiva; de esta manera se puede no solo optimizar algunas características de calidad, sino también el costo del producto.⁷

6.4.1.7. Escalamiento y caracterización del proceso

Una vez optimizadas las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto. Los objetivos básicos de los lotes piloto son comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala mayor de tamaño y descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación.⁷

Para comprobar que se ha formulado de manera adecuada, se debe elaborar un lote piloto que represente por lo menos el 10 % del volumen que se fabricará en un lote típico de la planta.⁷

Al concluir los estudios piloto, debemos ser capaces emitir documentos que definan las especificaciones y límites de tolerancia para cada una de las etapas esenciales del proceso. Estos documentos contienen “límites de alerta”, fuera de los cuales la calidad del producto puede afectarse, así como recomendaciones sobre límites más estrechos que permitan mantener bajo control las condiciones de operación en la fabricación a escala industrial y deben incorporarse dentro del procedimiento oficial de manufactura.⁷

6.4.1.8. Transferencia de tecnología

Es básicamente la transmisión de la tecnología a las áreas productivas y de control de calidad. Como en todo proceso de comunicación, existe un emisor (departamento de desarrollo) y un receptor (departamentos de producción y control de calidad), y el éxito de este proceso depende de que la información que se transmita sea clara, concisa y suficiente para permitir el objetivo establecido.⁷

6.5. Formulación de tabletas

La mayoría de los fármacos se administran frecuentemente por vía oral, en formas farmacéuticas sólidas como las tabletas y las cápsulas. Las tabletas continúan siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen al fabricante y al paciente⁹. El sistema de liberación de una tableta puede ser desde una formulación de liberación inmediata relativamente simple hasta complejas formas de liberación extendida o modificada.¹⁴

Las tabletas pueden definirse como formas farmacéuticas sólidas, que contienen fármacos, con excipientes adecuados o sin ellos, que se preparan por métodos de compresión o moldeado⁹. De acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), una tableta es un preparado sólido que se obtiene por compresión o moldeado, que contiene el o los principios activos y aditivos. Generalmente de forma discoide, plana, rasurado y de tamaño variado y que, cuando sea necesario, puede ser cubierto 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.¹⁵

6.5.1. Componentes de una tableta

Además del componente activo o terapéutico, una tableta contiene una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipientes. Estos pueden clasificarse en dos diferentes grupos, de acuerdo con su función en la tableta. El primer grupo contiene aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación. En este grupo encontramos diluentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes. El segundo grupo ayuda a brindar las características físicas deseadas al producto terminado. En este grupo se encuentran desintegrantes, colorantes, saborizantes y edulcorantes, y en el caso de tabletas de liberación controlada los polímeros, ceras u otros materiales que retardan la disolución.¹⁰

6.5.1.1. Diluentes

Son sustancias inertes que se adicionan para aumentar el volumen, con el propósito de que la tableta tenga un tamaño útil para compresión. Los diluentes más frecuentemente utilizados son fosfatos de calcio di y tribásico, sulfato de calcio dihidratado, carbonato de calcio, almidón de maíz o almidones modificados, celulosa microcristalina, lactosa, sucrosa, dextrosa, manitol, sorbitol, cloruro de sodio y azúcar en polvo. Comúnmente se usan solo uno o dos diluentes en una formulación de liberación inmediata.¹⁰

Si el fármaco es poco soluble en agua, se recomienda utilizar diluentes que sean solubles para evitar posibles problemas de biodisponibilidad. Las sustancias altamente adsorbentes deben evitarse en la elaboración de tabletas con fármacos utilizados en pequeñas dosis, debido a que el fármaco puede ser adsorbido después de la administración. La combinación de bases o sales de aminas con

lactosa en presencia de un lubricante alcalino da como resultado tabletas que se decoloran con el tiempo.^{8, 10}

La celulosa microcristalina generalmente es utilizada como excipiente en formulaciones de compresión directa. Sin embargo, su presencia en cierto porcentaje en procesos de granulación húmeda ha demostrado ser beneficiosa en la granulación y secado, debido a que minimiza el endurecimiento de la cubierta de la tableta y reduce el proceso de moteado en ella.¹⁰

Muchos de los componentes son utilizados para diferentes propósitos, aún dentro de la misma formulación; por ejemplo, el almidón de maíz puede utilizarse en forma de pasta como un aglutinante. Cuando se agrega al fármaco como tal o en suspensión es un buen desintegrante. En ciertas formulaciones de liberación controlada se utiliza el polímero de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tanto como una ayuda para prolongar la liberación del fármaco, como también para formar una película en la cubierta de éste.^{8, 10}

6.5.1.2. Aglutinantes

Los aglutinantes son agentes que imparten cualidades cohesivas a los materiales en polvo. Otorgan a las formulaciones de tabletas una cohesividad que asegura que permanezcan unidas e intactas después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para formulaciones de gránulos con la dureza y el tamaño deseados. Los materiales más comúnmente utilizados como aglutinantes son almidón, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Antiguamente se utilizaban con frecuencia gelatinas o azúcares como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; también gomas naturales y sintéticas que incluyen goma arábiga, alginato de sodio, musgo de Irlanda, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, veegum y arabogalactano de alerce.¹⁰

Los materiales que no poseen cohesividad por sí mismos requieren el uso de un aglutinante más fuerte que los que sí la poseen. ¹⁰

La cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de la tableta. El uso excesivo de un aglutinante muy fuerte produce una tableta dura, que no se desintegra con facilidad y es capaz de causar un desgaste de los punzones y de las matrices de la tableteadora. ¹⁰

Los aglutinantes pueden ser adicionados a la mezcla de polvos en seco y posteriormente hidratados con agua, soluciones agua alcohol u otro disolvente (*método de activación del aglutinante*); o pueden ser adicionados, disueltos en el agua u otro disolvente, en forma de solución a la mezcla de polvos (*método de solución aglutinante*). Este último método, requiere mucho menos aglutinante para obtener la misma dureza que si se adiciona en seco. En ciertos casos es imposible obtener gránulos de suficiente dureza usando el método de activación del aglutinante. ⁸

6.5.1.3. Lubricantes

Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de una tableta. Previene la adhesión del polvo a comprimir a la superficie de las matrices y los punzones de la tableteadora, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de la tableta de la cavidad de matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo del granulado de la tableta. Los lubricantes mas comúnmente utilizados son talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y polietilenglicol (PEG). En la mayoría de los casos los lubricantes son materiales hidrófobos. Una selección deficiente o una cantidad excesiva puede originar la impermeabilización de la tableta, cuyo resultado es una desintegración de la tableta y/o disolución retardada del fármaco. ¹⁰

Es muy necesaria la adición de un lubricante adecuado sí el material a comprimir tiende a adherirse a los punzones y a la matriz. Para su adición, el lubricante debe tamizarse a través de una malla muy fina antes de adicionarlo a la mezcla de polvos. Una vez adicionado, se debe mezclar ligeramente sin cubrir demasiado las partículas. El mezclado prolongado del lubricante con la mezcla de polvos puede afectar la dureza, el tiempo de desintegración y la capacidad de disolución de las tabletas resultantes.¹⁰

6.5.1.4. Deslizantes

Un deslizante es una sustancia que mejora las características de flujo de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en el estado seco justo antes de la compresión, es decir, durante el paso de lubricación. El dióxido de silicio (micronizado o coloidal) es el deslizante de uso más común. El talco (libre de asbesto) también se usa y puede desempeñar el doble papel de lubricante / deslizante.¹⁰

6.5.1.5. Desintegrantes

Los componentes activos deben liberarse de la matriz de la tableta, tan eficientemente como sea posible para permitir su rápida disolución. Un desintegrante es una sustancia, o mezcla de ellas, agregada a una tableta para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Los materiales que cumplen con la función de desintegrantes han sido clasificados químicamente como almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas y polímeros con enlaces cruzados.¹⁰

Los más antiguos desintegrantes, aun los más populares son el almidón de maíz y de papa. El almidón tiene una gran afinidad por el agua y se hincha cuando se hidrata, lo que facilita así la ruptura de la matriz de la tableta.¹⁰

Los llamados superdesintegrantes han ganado popularidad como desintegrantes debido a los bajos niveles a los cuales son completamente efectivos. La croscarmelosa (celulosa con enlaces cruzados), la crospovidona (polímero con enlaces entrecruzados) y el almidón glicolato sódico (almidón con enlaces cruzados) son los más comunes.¹⁰

El almidón glicolato sódico se hincha de 7 a 12 veces en menos de 30 segundos. La croscarmelosa lo hace de 4 a 8 veces en menos de 10 segundos. El almidón se hincha igualmente en tres dimensiones y la celulosa lo hace solo en dos direcciones, dejando esencialmente igual la longitud de la fibra. Dado que la croscarmelosa es el agente desintegrante más efectivo, se postulo que la velocidad, la fuerza y la extensión de la hinchazón desempeñan un papel importante en aquellos desintegrantes que actúan por hinchazón. La Polivinilpirrolidona (PVP) de enlaces cruzados (Crospovidona) se hincha poco, aunque retorna con rapidez a su estado original después de la compresión. Se ha postulado también que el factor principal para el funcionamiento de la PVP de enlaces cruzados se debe a las fibras o a la acción capilar.¹⁰

6.5.1.6. Colorantes

Los colorantes en las tabletas no tienen otra función que mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a controlar el producto durante su preparación y también es de utilidad para el usuario como modo de identificación.¹⁰

6.5.2. Compresión de una tableta

Todas las tabletas se fabrican mediante un proceso de compresión, en el cual un sólido, en forma de partículas relativamente pequeñas, es comprimido mediante una fuerza de varias toneladas aplicada mediante un par de punzones dentro de una matriz (Figura 4), el grosor está determinado por la distancia entre los punzones en el punto de máxima compresión y la forma de las caras está determinado por la forma del punzón (Figura 5).¹⁰

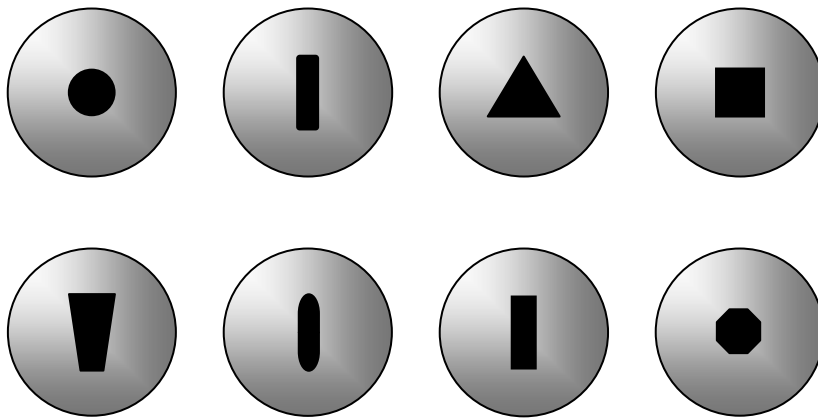


Figura 8. Algunos tipos de matrices¹⁰

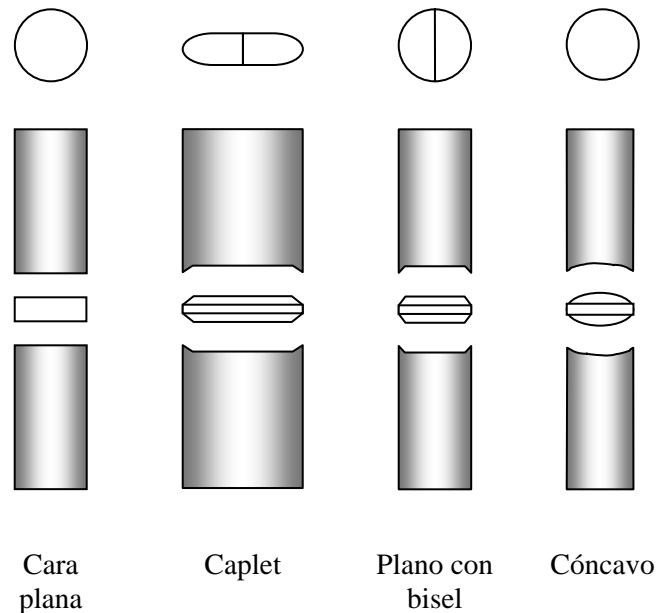


Figura 9. Punzones más frecuentes y formas de las tabletas resultantes ¹⁰

El punzón inferior se mueve de arriba y hacia abajo en la matriz, sin embargo nunca la sobrepasa. En cambio el punzón superior desciende, penetra la matriz y aplica la fuerza de compresión. Posteriormente el punzón superior se retira para permitir la eyección de la tableta, por medio del movimiento hacia arriba del punzón inferior. ¹⁰

El proceso de compresión tiene diferentes fases identificables (Figura 6). Cuando los polvos se comprimen, el primer proceso es una consolidación de polvos. Durante esta fase de consolidación las partículas del polvo adoptan un orden de empaque más eficiente. La segunda fase del proceso de compresión es una deformación elástica o reversible. Si durante esta fase la fuerza se eliminara, el polvo podría retornar por completo y de manera eficiente al estado de empaque. La tercera fase de la compresión es plástica o de deformación irreversible del lecho del polvo. Esta es la fase del proceso de compresión, que es la más crítica en la formación de una tableta. Si se aplica demasiada fuerza al polvo, se

producen fracturas por fragilidad. Si la fuerza se aplica con rapidez durante la relajación de la fuerza pueden aparecer desuniones y fracturas. ¹⁰

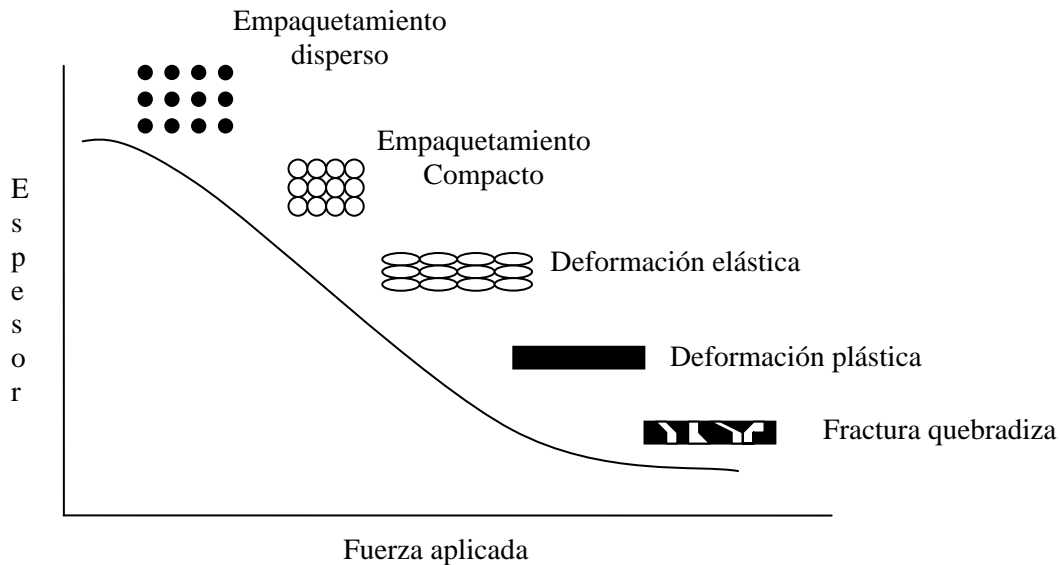


Figura 10. Etapas de compresión de un polvo. ¹⁰

Existen dos tipos de tableteadoras, las excéntricas (monopunzónicas), con una matriz y un par de punzones, y las rotativas (Multipunzónicas), que tienen varias matrices con sus correspondientes punzones, dentro de una torre giratoria. ¹⁴

En una tableteadora excéntrica, el proceso de compresión puede ser dividido en tres etapas, que se muestran en la figura 7.

- **Etapa 1, Llenado.** El punzón inferior desciende dentro de la matriz, dejando una cavidad dentro de la cual las partículas fluyen bajo la influencia de la gravedad desde una tolva. El volumen de una tableta, y por tanto su peso es determinado por la profundidad a la que el punzón inferior desciende en la matriz. Este llenado debe ser uniforme y reproducible en cada ocasión para evitar las variaciones en la masa de la tableta, por ello las partículas deben fluir fácilmente y de manera reproducible. ¹⁴

- Etapa 2, Compresión. El punzón superior desciende, y entra en la matriz, confinando las partículas. La distancia que separa las caras de los punzones decrece, debido al movimiento del punzón superior solo (como en la tableteadora excéntrica) o por el movimiento de ambos punzones (como ocurre en la tableteadora rotativa). La porosidad del contenido de la matriz es progresivamente disminuido, y las partículas son forzadas a juntarse unas con otras. Este proceso es facilitado por la fragmentación y/o deformación de las partículas. Una vez que las partículas están suficientemente juntas, las fuerzas interparticulares ocasionan que las partículas individuales se agreguen, formando una tableta. La magnitud de la fuerza está gobernada por la mínima distancia que separa las caras de los punzones. La cohesividad es una propiedad esencial que es necesaria para que las partículas se mantengan unidas después de haber retirado la fuerza compresiva.¹⁴

- Etapa 3, Eyección. El punzón superior se retira de la matriz, y la fuerza aplicada a la tableta es eliminada. El efecto de esto es que las partículas deformadas recuperan su forma inicial, que resulta en el decremento del contacto interparticular y por lo tanto, la fuerza de la tableta. Es esencial que no ocurra lo anterior. Cuando el punzón superior abandona la matriz el punzón inferior se mueve hacia arriba, empujando la tableta con él. Al avanzar la tolva para reiniciar el ciclo, empuja con su zapata la tableta terminada, al tiempo que el punzón inferior desciende, creando de nuevo la cavidad dentro de la matriz. Durante la etapa de compresión, las partículas son forzadas a un contacto íntimo con el interior de la pared de la matriz. Esto genera que los intentos de remover la tableta sean impedidos por las fuerzas de fricción, por lo que una eyección exitosa demanda una carencia de fricción entre la tableta y la pared de la matriz.¹⁴

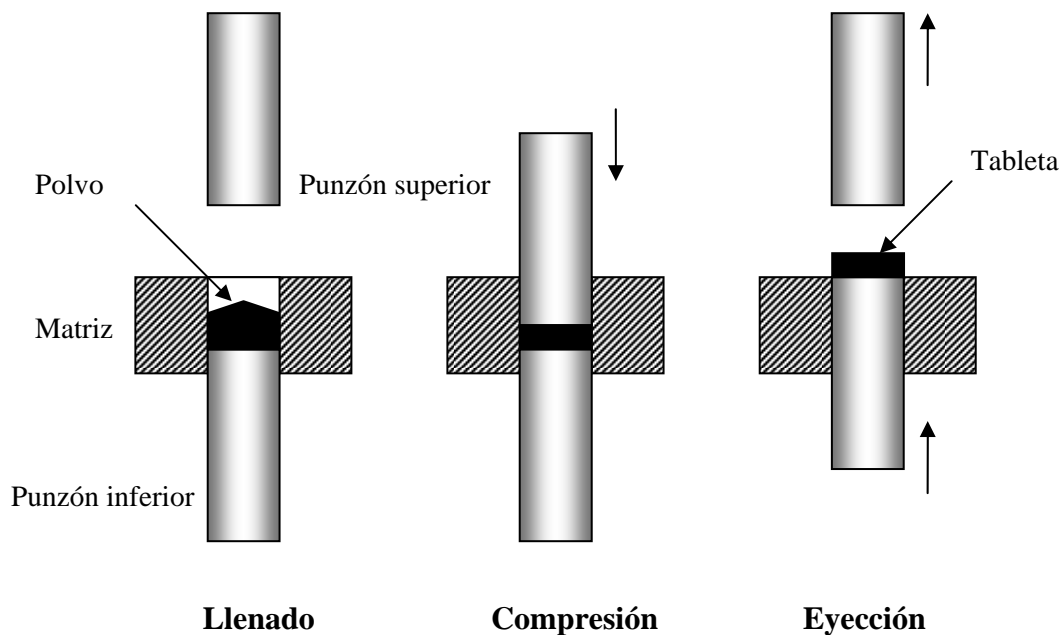


Figura 11. Ciclo de operaciones básicas en una tableteadora excéntrica ¹⁴

En una tableteadora rotativa básicamente son las mismas etapas. Con algunas variaciones debido a la estructura del equipo. Se añade en la etapa de *llenado* una zapata reguladora (Zr) con la cual el punzón inferior se levanta un poco para que el excedente de polvo se quede en la pestaña reguladora (Pr). En este tipo de equipo se distingue una etapa más llamada *precompresión* que precede a la etapa de *compresión*, la cual consiste en producir una ligera presión, desde arriba y desde abajo por medio de un par de cuñas de precompresión (Cp), generando una deformación elástica y el reacomodo de los gránulos. En la etapa de *compresión* ambos punzones se encuentran con las ruedas de presión (Rp), con las cuales ambos punzones se mueven hacia arriba y hacia abajo respectivamente, produciendo deformación plástica y el forjado. Por último en la etapa de *eyección*, los punzones inferiores se encuentran con una zapata de eyección, la cual saca la tableta de la matriz (Figura 8). ¹⁶

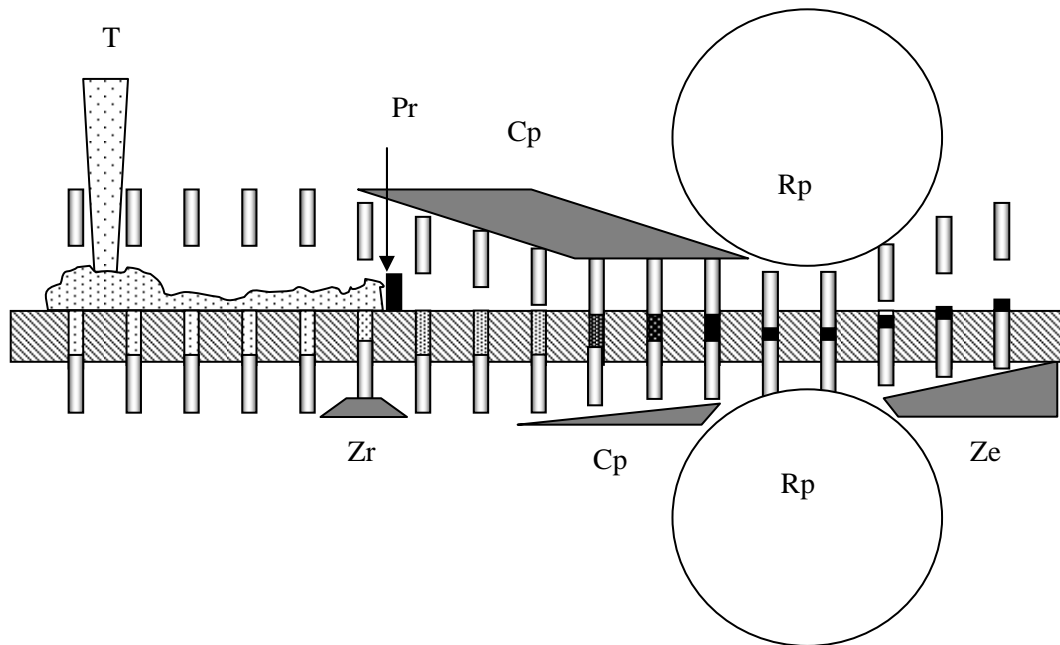


Figura 12. Esquema de una tableteadora rotativa. T = Tolva de alimentación; Pr = Pestaña reguladora; Rp = Ruedas de presión; Zr = Zapata reguladora; Cp = Cuñas de precompresión; Ze = Zapata de eyección. ¹⁶

En resumen, son tres las propiedades para que un sólido pueda ser exitosamente transformado en una tableta. ¹⁴

- Buen flujo.
- Habilidad de las partículas para adherirse bajo la influencia de una fuerza de compresión. Esta adherencia debe mantenerse después de que la fuerza haya sido removida.
- Habilidad de la tableta de ser expulsada de la matriz después de que la fuerza de compresión ha sido removida.

Pocos polvos poseen las características anteriormente mencionadas y algunos no poseen ninguna de ellas, sin embargo, después de un tratamiento preliminar adecuado y de la adición de uno o más excipientes, es posible un proceso de tableteo exitoso. ¹⁴

6.5.3. Métodos de fabricación de tabletas

Existen tres métodos diferentes de fabricación de tabletas, los cuales implican diferente número de etapas y requieren diferentes tipos de equipos para ponerlos en práctica. Estos tres métodos son granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.

El tratamiento previo que requiere un polvo para comprimirse se llama granulación. El proceso de granulación es esencialmente el aumento de tamaño de las partículas y tiene diversos propósitos en el proceso de manufactura de tabletas: ¹⁴

- Mejora el flujo incrementando el tamaño de partícula, ya que las partículas grandes fluyen con mayor facilidad que las pequeñas.
- Mejora las características de compresión, mejorando la fuerza cohesiva de la tableta.
- Una vez que se logra una mezcla homogénea, se previene la segregación, debido a que las partículas que están pegadas juntas no se pueden separar.
- Se reduce la cantidad de polvo en el ambiente.

Existen dos técnicas disponibles que son *granulación húmeda* y *granulación seca*.¹⁴

Sin embargo, si el componente activo posee el grado necesario de fluidez y compresibilidad, el proceso de granulación (seca o húmeda) puede ser innecesario. Esta es la base del método de *compresión directa* para fabricación de tabletas. ¹⁴

Las operaciones unitarias principales involucradas en los tres métodos de manufactura de tabletas se muestran en la tabla 7. ⁸

Tabla 7. Operaciones unitarias típicas involucradas en la granulación húmeda, granulación seca y compresión directa. ⁸

Granulación húmeda	Granulación Seca	Compresión directa
1. Molienda y mezclado de fármacos y excipientes.	1. Molienda y mezclado de fármacos y excipientes.	1. Molienda y mezclado de fármacos y excipientes.
2. Preparación de la solución aglutinante.	2. Compresión en tablillas o precompactación.	2. Lubricación
3. Humectación por adición de la solución aglutinante o el disolvente de granulación.	3. Molienda y tamizado de las tablillas y polvo compactado.	3. Compresión de las tabletas
4. Tamizado de la masa húmeda.	4. Mezclado con el lubricante y el desintegrante.	
5. Secado del granulado húmedo.	5. Compresión de las tabletas	
6. Tamizado del granulado seco.		
7. Mezclado con el lubricante y el desintegrante.		
8. Compresión de las tabletas		

En los capítulos siguientes de este trabajo se explicara con más detalle cada uno de los tres diferentes métodos de fabricación de tabletas.

6.5.3.1. Granulación vía húmeda

Es el más antiguo y el más convencional de los métodos de manufactura de tabletas. A pesar de que es el más laborioso y el más caro de los procedimientos disponibles, persiste debido a su versatilidad.⁸

El proceso de granulación húmeda consiste en la aglomeración de partículas de polvo por medio de un aglutinante, seguido de un proceso de secado para eliminar el disolvente y obtener gránulos secos. Los gránulos secos, los cuales deben ser tamizados para obtener un cierto rango de tamaño de partícula, puede ser el producto final o un producto intermedio en la formación de compactos o tabletas¹⁰. El resultado del proceso es un producto granular que fluye más fácilmente y tiene una mejor capacidad de adherirse durante la compresión.¹⁴

Tiene muchas ventajas debido a la posibilidad de humectar los polvos con una variedad de líquidos, que pueden actuar como acarreadores para ciertos ingredientes que mejoran las características de la granulación. La selección del líquido de granulación debe ser cuidadosa, ya que el uso de un líquido de granulación en el cual sea soluble el principio activo puede llevar a que éste se deposite sobre la periferia del granulo durante el proceso de secado.^{8, 24}

En la siguiente figura se muestra un diagrama de flujo del proceso de granulación húmeda junto con los excipientes usados comúnmente.

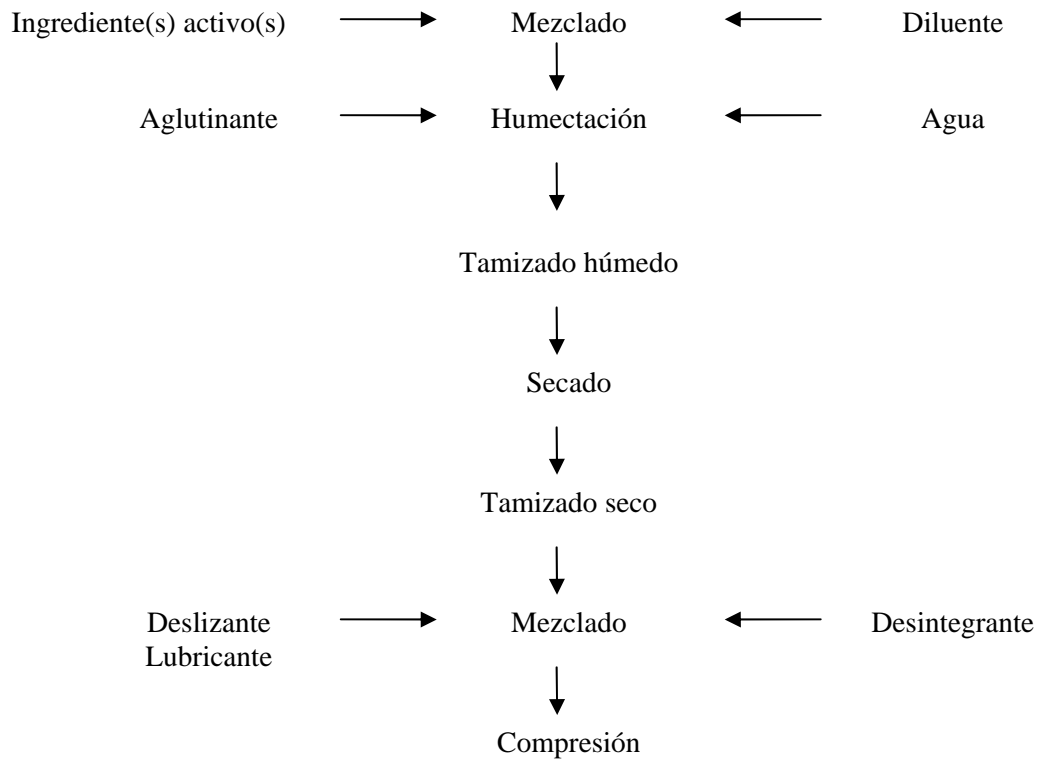


Figura 13. Proceso de manufactura de tabletas por granulación húmeda. ¹⁴

Los tres procesos principales que controlan la densidad y la distribución de tamaño de los gránulos formados son los siguientes (Figura 10). ¹⁷

- Humectación y nucleación.
- Crecimiento y consolidación.
- Reducción y rompimiento.

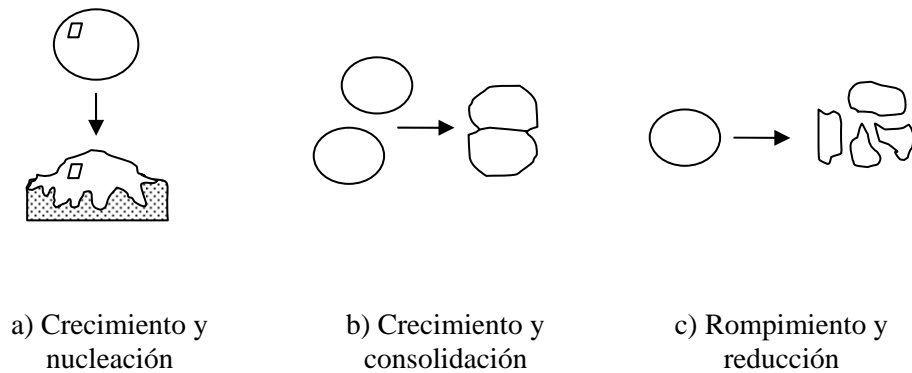


Figura 14. Etapas del proceso de granulación húmeda. ¹⁸

6.5.3.2. Granulación vía seca

A pesar de que es ampliamente utilizado, el método de granulación húmeda tiene varias desventajas. Como el agua es el disolvente para granulación más común, los ingredientes de la tableta están expuestos a la hidrólisis. Además, el fluido de granulación se elimina usualmente por calentamiento. Además del costo energético, la elevada de temperatura acelerará cualquier reacción de hidrólisis que pudiera llevarse acabo.

La granulación por vía seca o precompresión es un método alternativo que puede ser utilizado. Los componentes de la formulación son comprimidos en seco. Si no puede ser alcanzada una fuerza de unión suficiente por la compresión, se adiciona un lubricante en seco. Los pasos del procedimiento de granulación vía seca se muestran en la figura 11.

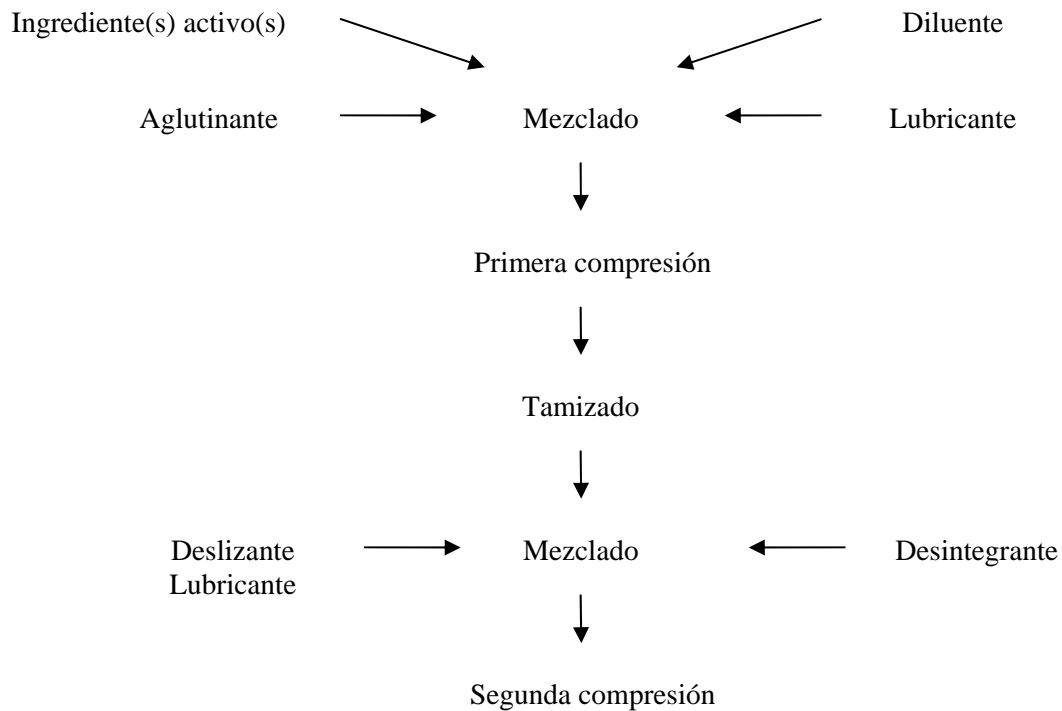


Figura 15. Proceso de manufactura de tabletas por granulación seca. ¹⁴

La primera compresión puede realizarse de dos métodos diferentes. El primero usa una tableteadora convencional y debido a que los elementos de la formulación no tienen los atributos necesarios para producir buenas tabletas, las tabletas generadas en esta etapa no serán aceptables en calidad, especialmente en uniformidad de peso y apariencia. Estas tabletas son molidas para formar un producto granular, el cual después de tamizarlo puede entonces ser comprimido otra vez para dar tabletas satisfactorias. ¹⁴

Un segundo método de compresión es usar un compactador de rodillos ¹⁴. La mezcla de polvos se alimenta por medio de gravedad o por medio de un tornillo, a través de dos rodillos cilíndricos que giran concurrentemente. La fricción entre el material y la superficie del rodillo introduce el polvo a través del espacio entre los

rodillos, donde el polvo es sometido a un alto estrés que lleva a la formación de una tablilla o compacto. ¹⁹

El espacio entre los rodillos se divide en tres zonas, donde ocurren diferentes mecanismos: La zona de alimentación, donde el estrés es pequeño y la densificación es debida solamente al rearrreglo de las partículas; la zona de compactación, donde las fuerzas de presión son efectivas y las partículas se deforman plásticamente y/o se rompen; y por último la zona de extrusión. ¹⁹

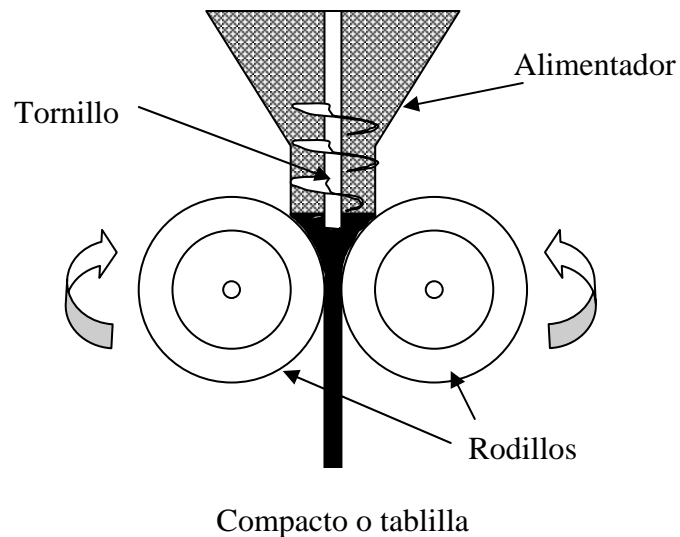


Figura 16. Precompactación por medio de un compactador de rodillos. ¹⁹

La tableta o compacto obtenido posteriormente es molida para formar un producto de tamaño granular y comprimirlo nuevamente. Ambos métodos requieren la adición de algún lubricante antes de la primera compresión, y quizás sea necesaria la adición de más lubricante antes de la segunda compresión. ¹⁴

6.5.3.3. Compresión directa

Como se mencionó anteriormente, si un componente mayoritario de la formulación posee el grado necesario de fluidez y compresibilidad, el proceso de granulación puede ser innecesario y, por tanto el proceso de manufactura a utilizar será el de compresión directa.¹⁴

En este método el componente clave es el diluyente. Este no solo debe poseer propiedades necesarias para la formación de tabletas, sino que también deberá mantenerlas cuando éste se mezcle con los otros constituyentes de la formulación, como el ingrediente activo.¹⁴

El proceso de compresión directa se muestra en la figura 11. En este proceso, los ingredientes se mezclan todos juntos y se comprimen. Casi invariablemente se debe adicionar un lubricante, y un deslizante y un desintegrante cuando son necesarios.¹⁴

La compresión directa ofrece ahorros de energía, equipo y costos de manejo de material, sin embargo, los excipientes utilizados para este método son más costosos, por ejemplo los diluentes usados para compresión directa son más caros que otros diluentes.¹⁴

En este método hay que considerar que las partículas originales siguen presentes. En una formulación para compresión directa, los componentes se comportan como partículas individuales y existe el peligro de que se segreguen después del mezclado y previo a la compresión. En cambio en los sistemas de granulación, las partículas se encuentran unidas, por lo que la segregación ocurre con menor frecuencia.¹⁴

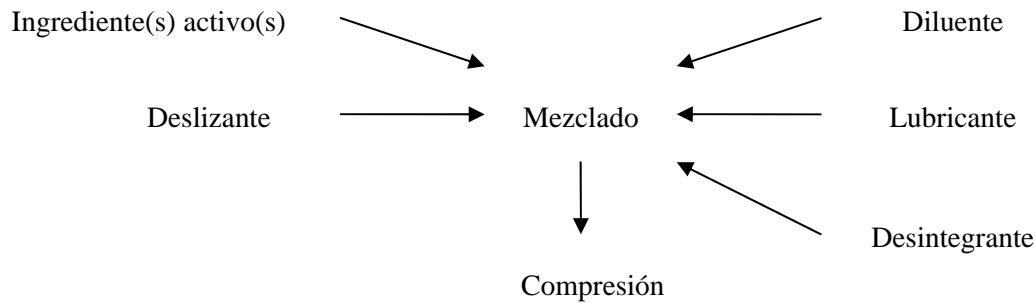


Figura 17. Proceso de manufactura de tabletas por compresión directa ¹⁴

6.5.4. Ensayos de calidad realizados a una tableta

Cuando un producto sirve con éxito a los fines del usuario durante el uso, se llama “aptitud para el uso”. Este concepto de la aptitud o idoneidad para el uso, popularmente llamado por nombres tales como “calidad”, es un concepto universal aplicable a todos los bienes y servicios. ²⁰

Las bases sobre las cuales se construye la aptitud para el uso son las características de calidad. Cualquier aspecto (propiedad, atributo, etc.) de los productos, materiales o procesos que se necesitan para lograr la aptitud para el uso, es una característica de calidad. Estas características son de diversas subclases: ²⁰

Tecnológicas	p. e., dureza, friabilidad, acidez
Psicológicas	p. e., color, sabor, olor, belleza
Con relación al tiempo	p. e., fiabilidad, mantenibilidad
Contractuales	p. e., provisiones garantizadas
Éticas	p. e., Cortesía, honradez, ética

La aptitud para el uso y calidad de un medicamento es la suma de todos los factores que contribuyen, directa o indirectamente, a su eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad.¹⁶

Las características de calidad de una tableta las determinan principalmente las farmacopeas (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, United States Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, etc.) y representan requisitos razonables que debe reunir esta forma farmacéutica para calificarse como terapéuticamente útil. Además, cada laboratorio tiene sus propios niveles de calidad y sus procedimientos de control de la misma.¹⁶

Los parámetros de comprobación de la calidad buscan cuantificar el contenido del fármaco por medio del control del peso de las tabletas terminadas y/o por valoración de una muestra de polvo a granel o de muestras individuales, este último llamado también uniformidad de contenido. También se busca evaluar algún aspecto *in Vitro* de liberación del fármaco, como es el caso de la desintegración, la disolución o ambos. Las características físicas como dureza, friabilidad, etc., se dejan al fabricante a discreción de las autoridades implicadas en la licencia del producto.¹⁴

Los parámetros de comprobación de la calidad con las pruebas que se realizan comúnmente a una tableta se muestran en la siguiente tabla.¹⁴

Tabla 8. Parámetros de comprobación de la calidad para tabletas.¹⁶

Características	Prueba
Organolépticas	➤ Apariencia visual
	➤ Textura
	➤ Olor
	➤ Sabor

Características	Prueba
Geométricas	<ul style="list-style-type: none">➤ Forma➤ Dimensiones (diámetro, corona, borde)
Mecánicas	<ul style="list-style-type: none">➤ Dureza➤ Friabilidad (Resistencia mecánica)
Químicas	<ul style="list-style-type: none">➤ Determinación del fármaco➤ Determinación de productos de degradación➤ Determinación de contaminantes➤ Contenido de agua (Humedad)
Posológicas	<ul style="list-style-type: none">➤ Uniformidad de peso➤ Uniformidad de contenido
Biodisponibilidad	<ul style="list-style-type: none">➤ Tiempo de desintegración➤ Velocidad de disolución

6.6. Estabilidad de medicamentos

Las materias primas y productos farmacéuticos pueden sufrir diversas alteraciones durante el almacenaje, traslado y consumo. Algunas de estas alteraciones se traducen en más o menos notable de pérdida de actividad, y otras ocasionan productos de degradación o de transformación con aumento en la toxicidad.¹⁶

La estabilidad es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.²¹

Los estudios de estabilidad son pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el período de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características permanecen entre los límites especificados. Su objetivo es proveer evidencia documentada de la variación de estas condiciones bajo la

influencia de factores ambientales como temperatura, humedad y luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el período de caducidad.

La fecha de caducidad es la fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el período de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación, y tomándose en cuenta el período de caducidad, el cual es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.²¹

Todos los medicamentos que se encuentran en el mercado deben tener fecha de caducidad y esta no debe exceder a los 5 años.²¹

Con el objeto de determinar el período de caducidad y poder establecer la fecha de caducidad de un producto recientemente desarrollado se acude a las pruebas de estabilidad acelerada, que permiten obtener resultados para prever la estabilidad del medicamento en un período relativamente corto de tiempo¹⁶. Este período de caducidad tentativo puede ser ampliado por medio de los estudios de estabilidad a largo plazo o los estudios de de anaquel.²¹

La predicción de la estabilidad de los sistemas farmacéuticos se establece mediante expresiones matemáticas que permiten el cálculo de la velocidad de degradación de un fármaco o de un sistema farmacéutico, para un conjunto de valores definidos de temperatura, concentración, presión, tiempo, pH, etc. El conocimiento de los mecanismos de las reacciones de degradación resultan, además, muy importante para la predicción de la estabilidad en presencia de sistemas reguladores de pH, excipientes y vehículos.¹⁶

6.6.1. Factores que influyen en el deterioro de fármacos y medicamentos

Existen diversos factores que afectan el deterioro de fármacos y medicamentos. Estos se clasifican de acuerdo a su naturaleza y se enlistan en la siguiente tabla ¹⁶

Tabla 9. Factores que modifican la estabilidad de los fármacos y medicamentos.

Factor	Influencia
I. Físicos y fisicoquímicos	
1. Temperatura	El aumento en la temperatura aumenta el movimiento y la velocidad de las moléculas, por lo que aumenta el número de colisiones entre ellas y por tanto acelera la posible degradación.
2. pH	La degradación a temperatura constante en soluciones acuosas depende del grado de ionización del activo en solución y de la concentración de iones $[H^+]$ y $[OH^-]$, que participan en la descomposición catalítica del activo.
3. Catálisis	Los catalizadores modifican la velocidad de una reacción aumentándola o disminuyéndola. Compuestos que pueden actuar como catalizadores de reacciones de degradación van desde los iones $[H^+]$ y $[OH^-]$, así como diversos iones orgánicos (acetatos, formiatos, etc.); metales como el Cu, Mn o el Fe; o trazas de impurezas orgánicas.
4. Fuerza iónica y constante dieléctrica	Cuando la carga eléctrica de dos especies reaccionantes es del mismo signo, un aumento en la fuerza iónica de la solución provocará un aumento en la velocidad de reacción entre estas dos especies. Por el contrario, cuando las especies reaccionantes posean una carga eléctrica de signo contrario, el aumento de la fuerza iónica en solución provocará una disminución en la velocidad de reacción. Al disminuir la constante dieléctrica de un solvente o mezcla de ellos, aumentará la inestabilidad de un fármaco si el proceso de su degradación involucra una reacción química entre iones de signo contrario.

Factor	Influencia
5. Luz	Las reacciones de degradación tales como oxido – reducción, cambios o modificaciones en los anillos y polimerización, pueden deberse a la exposición a la luz de una determinada longitud de onda. La intensidad y la longitud de onda de la luz, el material, el tamaño y forma del recipiente de empaque pueden afectar la velocidad de reacción.
6. Polimorfismo	Las diferentes formas cristalinas de un mismo fármaco no observan igual grado de estabilidad.
<hr/>	
II. Químicos	
1. Oxígeno / aire / óxido-reducción	Las degradaciones que se observan en este tipo de procesos de óxido-reducción, se deben sobre todo al oxígeno atmosférico. Para que se inicie la reacción de óxido-reducción influyen factores como la descomposición térmica, luz, formación de radicales libres, el pH, iones metálicos o radiación UV. También pueden ocurrir reacciones de reducción, que se efectúan de manera general, por una reacción de hidrogenación principalmente.
2. Humedad – hidrólisis	Se llama hidrólisis al rompimiento de grupos funcionales como ésteres y amidas. También llamamos hidrólisis a la reacción de sales de ácidos o bases débiles con agua. Un porcentaje mínimo de agua (Trazas residuales de la granulación), son suficientes para promover el desarrollo de microorganismos, también la humedad del aire puede alterar rápidamente el estado físico de fármacos delicuescentes. Algunos de los factores que influyen en la hidrólisis son el tipo de disolvente, la formación de complejos y el pH.
<hr/>	
III. Microbiológicos y enzimáticos	Los microorganismos, especialmente en presencia de humedad, pueden alterar el medio líquido produciendo opacidad o turbidez, floculación y, por sus sistemas enzimáticos, hidrólisis de alcaloides, con grupos funcionales éster, oxidaciones y reducciones, etc. Además de lo anteriormente mencionado, que atenta contra la calidad del producto, también el hecho de que sean patógenos implica un riesgo para el usuario.

Factor	Influencia
IV. Insectos y animales pequeños	Los insectos, animales pequeños u hongos, incluyendo sus excreciones. Estos causan contaminación y destrucción de algunos tipos de fármacos, así como drogas animales y vegetales.
V. Preparación del producto farmacéutico	El método de preparación y las interacciones que eventualmente pueden producirse en relación a los agentes activos, excipientes, envases, así como la secuencia de las operaciones y la calidad de los recursos técnicos tienen implicación en la estabilidad y conservación de un producto.

6.6.2. Ensayos de estabilidad

La prueba de estabilidad es una parte integral del desarrollo de formulaciones. Genera información en la cual basar las propuestas para la vida de anaquel de sustancias y productos farmacéuticos y sus condiciones de almacenamiento recomendadas. Los datos de estabilidad también forman parte del paquete de registro del producto que solicitan las agencias regulatorias para la aprobación de licencias.²²

El esquema para determinar la estabilidad de un medicamento puede dividirse en dos partes:

- a. Exposición del medicamento a pruebas aceleradas para conocer su período de caducidad tentativo en condiciones exageradas de almacenamiento.
- b. Exposición a condiciones normales o particulares durante un período de tiempo más prolongado, para confirmar las conclusiones a las que se llegó en los ensayos anteriores.

6.6.2.1. Estudios de estabilidad acelerada

Los estudios de estabilidad acelerada son estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento. Con base en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto, la Secretaría de Salud asigna un período de caducidad tentativo, el cual es un período de caducidad provisional, el cual puede ser ampliado por medio de los estudios de estabilidad a largo plazo o los estudios de anaquel.²¹

Para iniciar un estudio de estabilidad acelerada, es preciso conocer sus limitaciones, que son derivadas de las propiedades físicas y químicas del fármaco y de las características de las diferentes formas farmacéuticas. Por ejemplo, no serían aconsejables las pruebas aceleradas tratándose de dispersiones de metilcelulosa, pues coagula con el calor. Por razones obvias las proteínas y otros fármacos muy lábiles tampoco podrían someterse a condiciones climáticas extremas, lo mismo que las pomadas o supositorios de bajo punto de fusión, emulsiones, etc. También debe tomarse en cuenta que el orden de la reacción puede variar durante el período del estudio y una reacción de orden cero puede transformarse en una de primero o segundo orden y la energía de activación modificarse. Por otra parte, los productos de degradación que eventualmente pueden producirse en los ensayos acelerados y que no se producen en los ensayos a largo plazo, pueden catalizar otras reacciones. Los estudios a largo plazo son útiles para ratificar los resultados obtenidos en las pruebas aceleradas o invalidarlos.¹⁶

Según la normatividad mexicana, para obtener un período de caducidad tentativo de 24 meses, se requieren datos analíticos de los estudios de estabilidad

acelerada, que demuestren que no hay cambios en los límites de las especificaciones, tales como: ²¹

- Por ciento de pérdida de la potencia inicial, por debajo del límite inferior especificado en la monografía del producto.
- Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación.
- Cuando se excedan los límites de pH.
- Cuando se excedan los límites de especificaciones de disolución.
- Cuando no cumpla con especificaciones de apariencia y propiedades físicas.
- Cuando se excedan los límites microbiológicos o biológicos. Estos datos deben ser confirmados con los estudios de estabilidad a largo plazo.

Las pruebas aceleradas se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo con las siguientes tablas ²¹

Tabla 10. Condiciones para efectuar un estudio de estabilidad acelerada a medicamentos con fármacos nuevos. ²¹

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

Tabla 11. Condiciones para efectuar un estudio de estabilidad acelerada a medicamentos con fármacos conocidos.²¹

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 anteriormente, 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.²¹

6.6.2.2. Estudios de estabilidad a largo plazo

Los estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real) son aquellos en los que se evalúan las características del medicamento durante el período de caducidad tentativo bajo condiciones normales o particulares de almacenamiento.²¹

Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción a 30 °C ± 2 °C o a las condiciones particulares, por un período mínimo igual al período de caducidad tentativo, para confirmarlo. Analizar cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente.²¹

6.6.2.3. Estudios de anaquel

Los estudios de anaquel son estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, en las condiciones normales o particulares establecidas.²¹

El número de lotes que se deben analizar anualmente con respecto al número de lotes fabricados por año es en siguiente:²¹

Tabla 12: Lotes que se deben analizar anualmente de acuerdo a los lotes fabricados al año.²¹

Numero de lotes fabricados por año	Numero de lotes analizados por año
1 a 20	1
Mas de 20	2

7. Metodología

7.1. Materiales

- Tamices para pruebas físicas mallas No. 30, 40 60, 80, 100, 140, 200, plato y tapa
- Agitadores magnéticos
- Embudo de acero inoxidable
- Placas de cromatografía de gel de sílice MERCK 254F
- Frascos viales
- Portaobjetos
- cubreobjetos
- Probetas de 50 y 100 mL PYREX
- Matraces volumétricos de 50, 100 y 200 mL PYREX
- Pipetas volumétricas de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 mL PYREX
- Pipetas graduadas de 10 y 25 mL PYREX
- Vasos de precipitados PYREX
- Espátulas de acero inoxidable
- Cucharones de acero inoxidable
- Pinzas de disección
- Pinzas para tubo de ensaye
- Tubos de ensaye de 16 x 120 mm

7.2. Equipos

- Tableteadora monopunzónica Colton
- Mezclador doble cono ERWEKA
- Mezclador planetario ERWEKA
- Durómetro Stokes
- Frabilizador Elecsa
- Desintegrador Elecsa
- Ro-Tap
- Parrilla de agitación THERMOLYNE

7.3. Materias primas

- Acido Nalidíxico
- Clorhidrato de Fenazopiridina
- Diluentes
- Aglutinantes
- Desintegrantes
- Lubricantes
- Deslizantes
- Colorantes

7.4. Reactivos

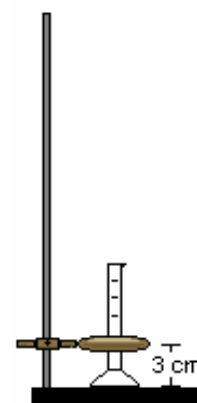
- Ácido Clorhídrico 2N (HCl)
- Ácido Clorhídrico 1N (HCl)
- Hidróxido de sodio 2N (NaOH)
- Hidróxido de sodio 1N (NaOH)
- Peróxido de Hidrógeno 30% (H₂O₂)
- Acido Acético 1N
- Acido Sulfúrico 1N (H₂SO₄)
- Agua (H₂O)
- Etanol (EtOH)
- Metanol (MeOH)
- Tetracloruro de carbono (CCl₄)
- Acetonitrilo
- Dimetilformamida (DMF)
- Solución reguladora pH 2
- Solución reguladora pH 4
- Solución reguladora pH 6
- Solución reguladora pH 8
- Solución reguladora pH 10

7.5. Instrumentos

- Microscopio óptico OLYMPUS
- Calibrador Vernier
- Aparato Fisher-Johns
- Espectrofotómetro de UV / Vis HP 8453
- Disolutor Distek 2100B
- Balanza semianalítica SARTORIUS
- Balanza granataria SARTORIUS

7.6. Pruebas Experimentales

PRUEBA	MÉTODO
CARACTERIZACIÓN FÍSICA	
Propiedades Organolépticas	<ul style="list-style-type: none"> • Observar apariencia, oler y probar directamente el polvo
Examen microscópico	<ul style="list-style-type: none"> • Colocar una pequeña cantidad de polvo en un portaobjetos • Observar directamente bajo el microscopio a un aumento de 100x
Punto de fusión	<ul style="list-style-type: none"> • Colocar una pequeña cantidad de polvo en un cubreobjetos • Depositar sobre la placa de calentamiento de un equipo Fisher – Johns. • Encender el equipo y determinar el rango de temperatura al cual funde el compuesto.
Densidad aparente	<ul style="list-style-type: none"> • Pesarse la probeta de 50 mL, en una balanza semianalítica. Registrar el peso (P1). • Vaciar la materia prima o el granulado en la probeta hasta un volumen entre 20 mL – 40 mL, registrar el volumen exacto (V). • Pesarse la probeta con la materia prima o el granulado. Registrar el peso (P2). • Calcular la densidad aparente (DA). $DA = \frac{Pf - Pi}{V} \dots\dots\dots(1)$
Densidad compactada	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar la prueba al menos 3 veces. • Tapar la probeta del punto anterior utilizando un papel aluminio o un tapón esmerilado. • Sostener la probeta con el polvo a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa (utilizando un soporte universal y sobre una base amortiguadora) como se muestra en la Figura. Dejarla caer 25, 50, 75, 100, 125 veces, determinando el volumen cada 25 veces hasta que permanezca constante. • Calcular la densidad compactada (DC). $DC = \frac{Pf - Pi}{Vcte} \dots\dots\dots(2)$



PRUEBA

Índice de Carr (IC)

MÉTODO

- Calcular el índice de Carr o índice de compresibilidad (*IH*) mediante la siguiente expresión usando los valores de DC y DA obtenidos en las tres pruebas realizadas.

$$IC = \frac{DC - DA}{DC} * 100 \dots\dots\dots(3)$$

- Determinar el flujo de acuerdo a los criterios de la tabla 5

Índice de Hausner (IH)

- Calcular el índice de Hausner mediante la siguiente expresión usando también los valores de DC y DA obtenidos en las tres pruebas realizadas.

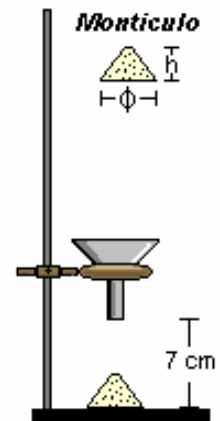
$$IH = \frac{DC}{DA} \dots\dots\dots(4)$$

- Determinar el flujo de acuerdo a los criterios de la tabla 5

Velocidad de flujo

- Colocar el embudo de acero inoxidable en el soporte universal con ayuda del anillo metálico aproximadamente a 7 cm de altura de la base, como se observa en la Figura 2.

- Colocar como base el papel glacil, bajo del embudo
- Tapar la salida del embudo.
- Transferir de 15 – 25 g de polvo o granulado dentro del embudo (w)



- Destapar la salida del embudo e iniciar a tomar el tiempo de flujo del polvo con un cronómetro
- Detener el cronómetro cuando todo el polvo haya pasado a través del embudo de acero inoxidable (t).
- Determinar la velocidad de flujo (*V_f*) utilizando la siguiente expresión:

$$V = \frac{w}{t} \dots\dots\dots(5)$$

- Realizar la prueba al menos 3 veces.

Ángulo de reposo

- Medir la altura (h) del montículo del polvo en cm obtenido en la determinación de la velocidad de flujo

PRUEBA

MÉTODO

- Medir el diámetro (ϕ) en cm de la circunferencia ocupada por el montículo de polvo.
- Calcular el ángulo de reposo (θ) de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\theta = \tan^{-1}\left(\frac{h}{r}\right) \dots\dots\dots(6)$$

- Realizar la prueba al menos 3 veces.
- Determinar el flujo de acuerdo a los criterios de la tabla 4

Polimorfismo

- Realizar una búsqueda bibliográfica para obtener el polimorfismo de la molécula

pK_a

- Igual que en el caso anterior, realizar una búsqueda bibliográfica para conocer el pK_a

Distribución de tamaño de partícula

- Pesarse individualmente los tamices y la base.
- Registrar los pesos iniciales (P_i).
- Armar el equipo Ro-Tap en el orden siguiente: Base, mallas 200, 150, 100, 80, 60, 40, 20.
- Pesarse de 15 g - 25 g (m) de la muestra y distribuir homogéneamente sobre la malla 20.
- Colocar la tapa sobre la pila de mallas, asegurarla con los tornillos correspondientes y accionar el interruptor para sacudir durante 15 minutos.
- Separar y pesarse individualmente los tamices (P_f) para determinar la cantidad de polvo retenido sobre los tamices por diferencia de peso:

$$\% \text{ Retenido} = \frac{P_f - P_i}{m} \times 100 \dots\dots\dots(7)$$

- Graficar el % retenido vs Número o apertura de malla y el % retenido acumulado vs Número o apertura de malla (en la misma grafica)

Tamaño de partícula promedio

- Calcular el tamaño promedio mediante la siguiente expresión:

$$d_{av} = \frac{\sum (\% \text{ retenido})(\text{apertura.de.malla})}{100} \dots\dots\dots(8)$$

Solubilidad

- Pesarse 0.5 g de polvo y colocarlo en un tubo de ensaye
- Adicionar 0.5 mL de disolvente y agitar vigorosamente

PRUEBA

MÉTODO

- Observar cuidadosamente la mezcla buscando partículas no disueltas
- Si se observan partículas no disueltas continuar con la adición de 0.5 en 0.5 mL agitando vigorosamente entre cada adición
- Continuar la adición hasta que no se observen partículas
- Usar como disolventes Etanol, Metanol, Cloroformo, Acetonitrilo, Agua, Acido Acético 1N, Acido Clorhídrico 1N, Acido sulfúrico 1N, Hidróxido de sodio 1N
- Determinar la solubilidad de acuerdo a los criterios de la tabla 3

Perfil de solubilidad

- Determinar el perfil de solubilidad de la misma forma que en el caso anterior solo que en lugar de usar disolventes, usar soluciones reguladoras pH 2, 4, 6, 8 y 10

CARACTERIZACIÓN QUÍMICA

Temperatura de fusión

- Colocar una pequeña cantidad del principio activo sobre un cubreobjetos
- Colocar el cubreobjetos con la muestra sobre la placa de calentamiento del equipo Fisher – Johns
- Encender el equipo y observar
- Registrar el rango de temperatura al cual funde el compuesto

El resto de las pruebas para la caracterización química se realizaron de acuerdo a las monografías correspondientes a cada uno de los principios activos contenidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

ENSAYOS DE ESTABILIDAD Y COMPATIBILIDAD

Estabilidad en estado sólido

- Colocar una muestra de Ácido Nalidíxico (AN), una de Clorhidrato de Fenazopiridina (F) y uno con una mezcla 1:1 de ambos principios activos (AN/F) en un frasco vial respectivamente
- Someter las muestras sólidas a las siguientes condiciones:
 - ◆ Temperatura ambiente / luz blanca
 - ◆ 65 °C

PRUEBA

MÉTODO

- Monitorear una vez por semana durante cuatro semanas los cambios físicos por medio de la observación directa del frasco vial y los cambios químicos por medio de cromatografía en capa fina (CCF).
- Registrar los cambios físicos y químicos observados
- Los cambios físicos o químicos se representarán mediante las siguientes abreviaturas:

Símbolo	Significado
*	Cambio físico
**	Sin cambio físico
√	Cambio Químico
x	Sin cambio químico

Estabilidad en solución

- Los cambios químicos representan la aparición de manchas adicionales en la placa de CCF con respecto a una referencia de materia prima.
- Colocar 4 muestras de cada uno de los principios activos (AN y F) y de la mezcla de activos (AN/F) en un frasco vial cada una de ellas
- Adicionar a cada una de las muestras una de las siguientes soluciones:
 - ◆ Ácido Clorhídrico 2N (HCl)
 - ◆ Hidróxido de sodio 2N (NaOH)
 - ◆ Agua (H₂O)
 - ◆ Peróxido de Hidrógeno 30% (H₂O₂)
- Someter las muestras a las siguientes condiciones:
 - ◆ Temperatura ambiente / luz blanca
 - ◆ 65 °C
- Monitorear una vez por semana durante cuatro semanas los cambios físicos por medio de la observación directa del frasco vial y los cambios químicos por medio de cromatografía en capa fina (CCF)
- Los cambios físicos o químicos se representarán mediante las mismas abreviaturas utilizadas en el caso de la estabilidad en estado sólido
- Los cambios químicos representan la aparición de manchas adicionales en la placa de CCF.

Compatibilidad con excipientes

- Colocar una muestra de cada principio activo (AN y F) y de la mezcla (AN/F) en un frasco vial
- Adicionar la misma cantidad del excipiente seleccionado a cada vial en una proporción aproximada 1:1 con respecto al principio activo o mezcla

PRUEBA

MÉTODO

de éstos.

- Someter las muestras a las siguientes condiciones:
 - ◆ Temperatura ambiente / luz blanca
 - ◆ 65 °C
- Monitorear semanalmente los cambios físicos por medio de la observación directa del frasco vial y los cambios químicos por medio de cromatografía en capa fina (CCF)
- Los cambios físicos o químicos se representarán mediante las mismas abreviaturas utilizadas en el caso de la estabilidad en estado sólido
- Los cambios químicos representan la aparición de manchas adicionales en la placa de CCF.

8. Resultados y análisis

8.1. Revisión bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la cual se revisaron las características físicas, químicas, fisicoquímicas, farmacológicas y toxicológicas de los principios activos, así como información referente a excipientes para formas farmacéuticas sólidas y sobre el proceso de manufactura de tabletas. También se incluyen datos relevantes acerca del desarrollo de formulaciones, la estabilidad de medicamentos y control de calidad de tabletas. Los detalles de la revisión bibliográfica se pueden consultar en el sexto capítulo de este trabajo.

8.2. Preformulación

8.2.1. Caracterización física de materia primas

Tabla 13. Propiedades físicas del Ácido Nalidíxico materia prima.

Ácido Nalidíxico

Lote: NX33030045

Propiedades Organolépticas

Polvo amarillo de color amarillo pálido, casi blanco.

Examen microscópico

Se observan formas cristalinas predominantemente rómbicas de tamaño grande.

Punto de fusión

225 – 230 °C (Cambia a color rojo, se descompone)

Densidad aparente

0.3150 g/mL

Densidad compactada

0.5250 g/mL

Índice de Carr (IC)

40 %

Índice de Hausner (IH)

1.67

Velocidad de flujo

No fluye

Ángulo de reposo

No fluye

Polimorfismo

En la literatura no se indican formas polimórficas.

pK_a

6.0

Distribución de tamaño de partícula:

# malla	% retenido	% retenido acumulado
30	48.26	48.26
40	12.44	60.70
60	15.92	76.62
80	14.43	91.05
100	5.47	96.52
140	1.99	98.51
200	0.99	99.50
Plato	0.50	100.00

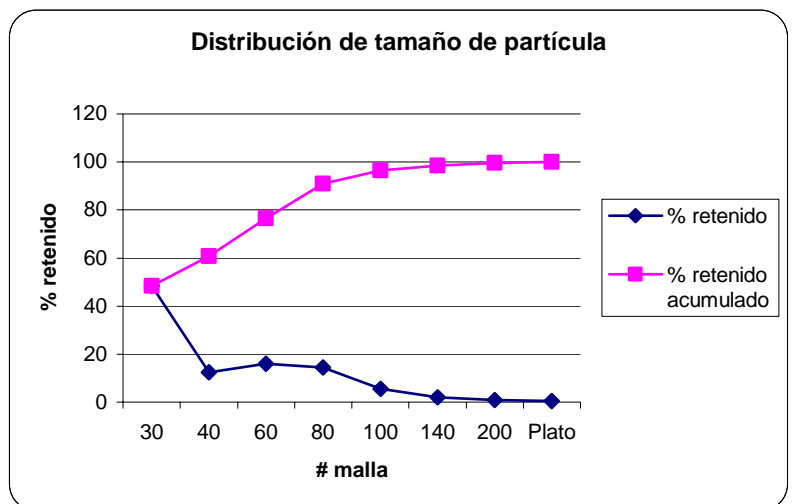


Tabla 14. Solubilidad del Ácido Nalidíxico materia prima.

SOLUBILIDAD:

Disolvente	mL adicionados	Solubilidad
Etanol absoluto	20	Insoluble
Metanol	20	Insoluble
Cloroformo	4	fácilmente soluble
Acetonitrilo	13	Ligeramente soluble
Agua	20	Insoluble
Dimetilformamida	8	Soluble
Ácido Acético 1N	20	Insoluble
Ácido Clorhídrico 1N	20	Insoluble
Ácido Sulfúrico 1N	20	Insoluble
Hidróxido de sodio 1N	2	Muy soluble

Tabla 15. Perfil de solubilidad del Ácido Nalidíxico materia prima.

PERFIL DE SOLUBILIDAD:

	mL adicionados	Solubilidad
pH 2	20	Insoluble
pH 4	20	Insoluble
pH 6	20	Insoluble
pH 8	15	Muy ligeramente soluble
pH 10	8	Soluble

Se puede observar en los resultados anteriores que el Ácido Nalidíxico coincide con las características reportadas en la literatura en cuanto a su descripción y su punto de fusión. En el examen microscópico se observaron formas cristalinas rómbicas. Con base en la observación anterior se supuso un flujo del polvo pobre, esto debido a que, como se mencionó en la revisión bibliográfica, la forma angular de las partículas tiene una influencia negativa sobre el flujo del polvo.⁹

Con respecto a la densidad aparente, se observó que es un polvo poco denso y voluminoso, por lo que es necesario utilizar equipo de tamaño adecuado para realizar el proceso de fabricación. En las pruebas de flujo de polvos realizadas se obtuvieron valores de índice de Hausner e índice de Carr que indican alta cohesividad del polvo, alta compresibilidad y un flujo muy pobre. En la prueba de determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo, el polvo no fluyó a través de un orificio, lo cual es debido a la cohesividad del polvo y apoya la hipótesis obtenida a partir de la observación microscópica.

En la prueba de distribución de tamaño de partícula se observó que aproximadamente un 60% del polvo se adhirió en las mallas No. 30 y 40, además de que se formaron pequeños aglomerados de polvo, esto debido a las características de cohesividad del polvo. Por lo anterior, se concluyó que el método empleado para la determinación del tamaño de partícula para este principio activo no fue el apropiado.

Con base en las características observadas en el polvo, se decidió que el proceso de fabricación adecuado para el ácido Nalidíxico fuera el proceso de granulación, ya que con este proceso se mejoran las características de flujo del polvo, se disminuye el la densidad aparente y la cohesividad del polvo, y además se obtienen propiedades de compresión adecuadas.

Según las pruebas de solubilidad realizadas, se observa que el ácido Nalidíxico es soluble en disolventes poco polares y a pH's alcalinos. Lo anterior significó la ausencia de problemas en la selección del disolvente de granulación adecuado entre alcohol etílico o agua, lo anterior debido a que como se indica en la literatura, si el proceso de granulación se lleva a cabo con disolventes en los cuales sea soluble el principio activo, se pueden presentar problemas de migración de éste a la superficie del gránulo y su cristalización consecuente en la superficie durante el proceso de secado ²⁴.

Aunado a lo anterior, con estos datos se dio el soporte necesario al área de desarrollo analítico para la selección de disolventes para la solubilización de la materia prima en los métodos de valoración, así como en el desarrollo de un medio de disolución adecuado

Tabla 16. Propiedades físicas del Clorhidrato de Fenazopiridina materia prima.

Clorhidrato de Fenazopiridina	Lote: PP40301001																											
Propiedades Organolépticas	Polvo cristalino fino de color rojo a violeta oscuro.																											
Examen microscópico	Cristales pequeños y de forma ovalada.																											
Punto de fusión	234 – 236 °C (Se descompone)																											
Densidad aparente	0.4095 g/cm ³																											
Densidad compactada	0.5850 g/cm ³																											
Índice de Carr (IC)	30 %																											
Índice de Hausner (IH)	1.43																											
Velocidad de flujo	No fluye																											
Ángulo de reposo	No fluye																											
Polimorfismo	En la literatura no se indican formas polimórficas.																											
pK_a	No determinado																											
Distribución de tamaño de partícula:	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th># malla</th> <th>% retenido</th> <th>% retenido acumulado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>30</td><td>0.50</td><td>0.50</td></tr> <tr><td>40</td><td>5.47</td><td>5.97</td></tr> <tr><td>60</td><td>54.23</td><td>60.20</td></tr> <tr><td>80</td><td>24.38</td><td>84.58</td></tr> <tr><td>100</td><td>7.46</td><td>92.04</td></tr> <tr><td>140</td><td>3.98</td><td>96.02</td></tr> <tr><td>200</td><td>2.98</td><td>99.00</td></tr> <tr><td>Plato</td><td>1.00</td><td>100.00</td></tr> </tbody> </table> <div style="margin-top: 10px;"> </div> </div>	# malla	% retenido	% retenido acumulado	30	0.50	0.50	40	5.47	5.97	60	54.23	60.20	80	24.38	84.58	100	7.46	92.04	140	3.98	96.02	200	2.98	99.00	Plato	1.00	100.00
# malla	% retenido	% retenido acumulado																										
30	0.50	0.50																										
40	5.47	5.97																										
60	54.23	60.20																										
80	24.38	84.58																										
100	7.46	92.04																										
140	3.98	96.02																										
200	2.98	99.00																										
Plato	1.00	100.00																										

Tabla 17. Solubilidad del Clorhidrato de Fenazopiridina materia prima.

SOLUBILIDAD:		
Disolvente	mL adicionados	Solubilidad
Etanol absoluto	11	Ligeramente soluble
Metanol	11	Ligeramente soluble
Cloroformo	20	Insoluble
Acetonitrilo	20	Insoluble
Agua	8	Soluble
Dimetilformamida	6	Soluble
Ácido Acético 1N	11	Ligeramente soluble
Ácido Clorhídrico 1N	8	Poco soluble
Ácido Sulfúrico 1N	20	Insoluble
Hidróxido de sodio 1N	20	Insoluble

Tabla 18. Perfil de solubilidad del Clorhidrato de Fenazopiridina materia prima.

PERFIL DE SOLUBILIDAD:

	mL adicionados	Solubilidad
pH 2	6	Soluble
pH 4	9	Poco soluble
pH 6	15	Muy ligeramente soluble
pH 8	20	Insoluble
pH 10	20	Insoluble

Se puede observar en los resultados anteriores que el Clorhidrato de Fenazopiridina coincide con las características reportadas en la literatura en cuanto a su descripción y su punto de fusión. En el examen microscópico se observaron formas cristalinas ovales pequeñas. Como se mencionó anteriormente, se supuso un buen flujo del polvo ya que este tipo de forma lo favorece.

Con respecto a la densidad aparente del polvo se observa que es un polvo más denso con respecto a lo observado en el Ácido Nalidíxico. En las pruebas de flujo de polvos realizadas, se obtuvieron valores de índice de Hausner y de Carr que indican una alta cohesividad del polvo, alta compresibilidad y un flujo muy pobre. En las pruebas de determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo se observó que, como ocurrió con el Ácido Nalidíxico, este polvo tampoco fluyó, lo cual indica que, a pesar de la forma de las partículas del polvo, este presenta características de flujo inadecuadas debido a su alta cohesividad.

En la prueba de determinación de tamaño de partícula para el Clorhidrato de Fenazopiridina se observó que, como en el caso del Ácido Nalidíxico, aproximadamente un 60% del polvo se adhirió en la malla No. 60, además de que también se formaron pequeños aglomerados de polvo. Al presentar también alta cohesividad, el método empleado para la determinación del tamaño de partícula para este activo tampoco fue el adecuado.

Se observó que el Clorhidrato de Fenazopiridina presenta solubilidad en disolventes polares y a pH's ácidos. En la literatura se indica que este compuesto aumenta su solubilidad en agua caliente ³.

Este polvo podría ser un candidato también para un proceso de granulación, sin embargo, debido a su solubilidad en agua y en alcohol, su concentración en el producto, y adicionalmente a que es un compuesto colorido muy difícil de limpiar, se decidió adicionarlo en forma directa después de haber granulado el ácido Nalidíxico.

8.2.2. Caracterización química de las materias primas

A en las tablas 19 y 20 se presentan las especificaciones y los resultados obtenidos para los análisis químicos de ambas materias primas utilizadas:

Tabla 19. Propiedades químicas del Ácido Nalidíxico materia prima.

Ácido Nalidíxico	Lote: NX33030045	
Ensayo	Especificación	Resultado
Descripción	Polvo cristalino blanco a amarillo claro	Cumple
Solubilidad	Soluble en cloroformo y en solución de hidróxidos alcalinos; ligeramente soluble en alcohol; muy ligeramente soluble en éter dietílico; casi insoluble en agua	Cumple
Ensayos de identidad	A. Espectro de IR conforme al patrón de referencia. B. Espectro de UV de acuerdo al patrón de referencia.	A. IR Cumple B. UV Cumple
Temperatura de fusión	Entre 225 – 231 °C	225 – 230 °C
Sustancias relacionadas	Cualquier mancha (además de la mancha principal) obtenida en una cromatografía capa fina de la muestra al 2.00% no es más intensa que la obtenida en la preparación de la muestra al 0.01%	Cumple
Perdida por secado	No más del 0.50%	0.12%
Residuos de ignición	No más de 0.20%	0.02%
Metales pesados	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
Valoración	99.00 – 101.00%	100.37%

Tabla 20. Propiedades químicas del Clorhidrato de Fenazopiridina materia prima.

Fenazopiridina HCl		Lote: PP40301001
Ensayo	Especificación	Resultado
Descripción	Polvo cristalino, de rojo claro u oscuro a violeta oscuro	Cumple
Solubilidad	Ligeramente soluble en agua, alcohol y cloroformo	Cumple
Ensayos de identidad	A. Espectro de IR conforme al patrón de referencia. B. Espectro de UV de acuerdo al patrón de referencia. C. El valor Rf de la muestra corresponde con el valor Rf de la referencia.	A. IR Cumple B. UV Cumple C. Cumple
Perdida por secado	No más del 1.00%	0.46%
Residuos de ignición	No más de 0.20%	0.03%
Sustancias Insolubles en agua	No más de 0.10%	0.05%
Metales pesados	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
Valoración	99.00 – 101.00%	100.02%

Como se puede observar los resultados del análisis químico de las materias primas indica que éstas son adecuadas para la fabricación del producto ya que cumplen con todas las especificaciones contenidas en la normatividad mexicana¹⁵.

8.2.3. Ensayos de estabilidad y compatibilidad

Como se mencionó en el octavo capítulo de este trabajo, ambos activos se sometieron a ensayos de estabilidad y compatibilidad con excipientes. Los resultados de estos ensayos se presentan a continuación:

Tabla 21. Resultados de la estabilidad en estado sólido.

Condición	Activo	Semana	
		1	2
Temp. Ambiente, Luz blanca	Ac. Nalidíxico	** x	** x
	Fenazopiridina	** x	* √
	Mezcla AN/F ¹	** x	* √
65 °C	Ac. Nalidíxico	** x	** x
	Fenazopiridina	** x	** x
	Mezcla AN/F ¹	** x	** x

Abreviaturas:

* Cambio físico

** Sin cambio físico

√ Cambio Químico ²

x Sin cambio químico ²

Notas:

¹ Mezcla Ácido Nalidíxico / Clorhidrato de Fenazopiridina 1:1

² El cambio químico representa aparición de manchas adicionales en una cromatografía en capa fina.

En la prueba de estabilidad en estado sólido, se observó que el Ácido Nalidíxico fue estable en condiciones de temperatura ambiente y luz blanca, y a una temperatura de 65 °C. Con respecto al Clorhidrato de Fenazopiridina y la mezcla de los activos, se observó una leve sensibilidad a la condición de temperatura ambiente y luz blanca.

Esta sensibilidad en condiciones de temperatura ambiente y luz blanca en el Clorhidrato de Fenazopiridina y en la mezcla de ambos activos, indicó que el producto debía manejarse y fabricarse en condiciones controladas de luz.

Tabla 22. Resultados de la estabilidad en solución.

Condición	Activo	Medio	Semana	
			1	2
Temp. Ambiente, Luz blanca	Ac. Nalidíxico	NaOH 6N	* √	* √
		HCl 6N	** ×	** ×
		H ₂ O ₂	** ×	** ×
		H ₂ O	** ×	** ×
	Fenazopiridina	NaOH 6N	** ×	** ×
		HCl 6N	** ×	** √
		H ₂ O ₂	** √	* √
		H ₂ O	** ×	** √
	Mezcla AN/F ¹	NaOH 6N	* √	* √
		HCl 6N	** ×	** √
		H ₂ O ₂	** √	* √
		H ₂ O	** ×	** √
65 °C	Ac. Nalidíxico	NaOH 6N	* √	* √
		HCl 6N	** ×	** √
		H ₂ O ₂	** √	** √
		H ₂ O	** ×	** √
	Fenazopiridina	NaOH 6N	** ×	* √
		HCl 6N	* √	* √
		H ₂ O ₂	* √	* √
		H ₂ O	** √	** √
	Mezcla AN/F ¹	NaOH 6N	* √	* √
		HCl 6N	* √	* √
		H ₂ O ₂	* √	* √
		H ₂ O	** √	** √

Abreviaturas:

* Cambio físico

** Sin cambio físico

√ Cambio Químico ²

× Sin cambio químico ²

Notas:

¹ Mezcla Ácido Nalidíxico / Clorhidrato de Fenazopiridina 1:1

² El cambio químico representa aparición de manchas adicionales en una cromatografía en capa fina.

Para la prueba de estabilidad en solución, el ácido Nalidíxico presentó sensibilidad, después de dos semanas sólo al hidróxido de sodio 6N en condiciones de temperatura ambiente y luz blanca. Sin embargo a 65 °C, además de la susceptibilidad al medio alcalino fue sensible también a la oxidación con peróxido de hidrógeno y a la humedad.

La Fenazopiridina y la mezcla de ambos activos presentaron cambios químicos en la primera semana tanto a temperatura ambiente como a 65 °C con hidróxido de sodio 6N y con peróxido de hidrogeno. Después de dos semanas se presentaron cambios químicos y físicos en todas las condiciones a las que fueron sometidos el Clorhidrato de Fenazopiridina y la mezcla.

Con esta prueba se determinó que el producto se debía proteger de la humedad y de la oxidación por medio de la selección del material de empaque.

La sensibilidad de los activos en los medios fuertemente ácido y alcalino, así como la solubilidad y el perfil de solubilidad fueron usados por el departamento analítico para el desarrollo del método de análisis y de disolución para el producto

Tabla 23. Resultados de la compatibilidad con excipientes.

#	Tipo de excipiente	Primera semana			Segunda semana			Tercera semana		
		A	M	F	A	M	F	A	M	F
1	Diluyente 1	** x	** x	** x	** x	* x	* x	** x	* √	* √
2	Diluyente 2	** x	** x	* x	** x	** x	** x	** x	* x	* x
3	Diluyente 3	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	* x	* x
4	Diluyente 4	** x	** x	** x	** x	* x	** x	** x	* x	* √
5	Aglutinante 1	** x	** x	** x	** x	* x	* x	** x	* x	* x
6	Deslizante / Lubricante 1	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
7	Diluyente 5	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
8	Aglutinante 2	** x	** x	** x	** x	* √	* √	** x	* √	* √
9	Aglutinante 3	** x	** x	* x	** x	* x	* x	** x	* √	* √
10	Diluyente 6	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
11	Diluyente 7	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
12	Diluyente / desintegrante 1	** x	** x	* x	** x	* x	* x	** x	* √	* √
13	Diluyente / desintegrante 2	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	* x	* √
14	Diluyente 8	** x	** x	** x	** x	** x	* x	** x	* x	* x
15	Deslizante 1	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
16	Aglutinante 4	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
17	Diluyente 9	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
18	Tensoactivo 1	** x	* √	* √	** x	** √	* √	** x	* √	* √
19	Desintegrante 1	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
20	Desintegrante 2	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
21	Deslizante 2	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
22	Aglutinante 5	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
23	Lubricante 1	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
24	Desintegrante 3	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
25	Color 1	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x
26	Color 2	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	* √
27	Color 3	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x	** x

Abreviaturas:

* Cambio físico	A: Ácido Nalidíxico
** Sin cambio físico	M: Mezcla ac. Nalidíxico / Clorhidrato de Fenazopiridina 1:1
√ Cambio Químico ¹	F: Clorhidrato de Fenazopiridina
× Sin cambio químico ¹	

Notas:

¹ El cambio químico representa aparición de manchas adicionales en una cromatografía en capa fina.

En la prueba de compatibilidad con excipientes se observó que después de tres semanas a 65 °C, el ácido Nalidíxico no presentó cambios ni físicos ni químicos con ninguno de los excipientes con los que fue ensayado, sin embargo, el Clorhidrato de Fenazopiridina y la mezcla de activos, presentaron diversos cambios tanto físicos como químicos con varios de los excipientes. En algunos casos, no hubo ningún cambio químico, sin embargo, se observaron cambios en el color de la mezcla activo – excipiente.

Aunque no se encontraron incompatibilidades químicas importantes en el estudio de compatibilidad para ambos activos, para el Clorhidrato de Fenazopiridina se encontraron cambios de coloración importantes con diversos excipientes.

Por lo anterior se seleccionaron los siguientes excipientes:

Tabla 24. Excipientes con los cuales no se presentó ningún tipo de interacción después de los estudios de compatibilidad.

#	Excipiente / Uso	Rango de uso (%)
7	Diluyente 5	20.0 – 90.0
10	Diluyente 6	20.0 – 90.0
11	Diluyente 7	20.0 – 90.0
17	Diluyente 9	20.0 – 90.0
6	Deslizante / Lubricante 1	1.0 – 10.0
23	Lubricante 1	0.2 – 5.0
15	Deslizante 1	0.1 – 0.5
21	Deslizante 2	0.1 – 0.5
16	Aglutinante 4	0.5 – 5.0
22	Aglutinante 5	0.5 – 5.0
19	Desintegrante 1 a	0.5 – 5.0
20	Desintegrante 2 c	2.0 – 5.0
24	Desintegrante 3 p	2.0 – 8.0
25	Color 1	LD ₅₀ (Ratón, oral): 6 g / Kg LD ₅₀ (Rata, oral): 10 g / Kg
26	Color 2	Max. 5 mg de Hierro elemental por día
27	Color 3	Max. 5 mg de Hierro elemental por día

8.3. Selección de tecnología

Con base a la información obtenida en los estudios de preformulación y en la revisión bibliográfica, se obtuvo la información necesaria para la selección de la tecnología que será utilizada en el producto. En la siguiente tabla se muestran los parámetros de diseño sus especificaciones y la razón por la cuál se seleccionaron dichas especificaciones para la fabricación de la tableta.

Tabla 25. Parámetros y especificaciones de diseño seleccionados para el producto.

Parámetro de diseño	Especificación	Justificación
Forma farmacéutica	Tabletas	<ul style="list-style-type: none"> • Los productos existentes en el mercado se presentan en esta forma farmacéutica. • La farmacología de los principios activos no requiere una liberación específica.
Concentraciones de principios activos	500 mg de Ácido Nalidíxico 50 mg de Clorhidrato de Fenazopiridina	<ul style="list-style-type: none"> • La literatura consultada indica estas concentraciones para el tratamiento de infecciones en las vías urinarias
Peso	750 mg	<ul style="list-style-type: none"> • La suma de ambos activos es de 550 mg / tableta, por lo cual se decidió adicionar 200 mg de excipientes por razones de manufacturabilidad.
Forma	Redonda con bisel, con una cara lisa y la otra ranurada	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad de punzones en la empresa
Diámetro	13 mm	<ul style="list-style-type: none"> • El diámetro de la tableta tuvo que ser de entre 12 a 13 mm, esto debido al peso de la tableta.
Friabilidad	< 1%	<ul style="list-style-type: none"> • Especificación farmacopeica.
Desintegración	< 15 min	<ul style="list-style-type: none"> • Especificación farmacopeica.

Con respecto a la infraestructura y los servicios con los cuales se cuenta en la empresa, en la planta de producción se cuenta con servicios, tecnología y equipo necesario para llevar a cabo procesos de manufactura de tabletas por granulación húmeda o compresión directa, además los operadores cuentan con la experiencia suficiente para llevar a cabo cualquiera de los procesos anteriores.

Además de lo anterior, en la empresa se cuenta con un área especial para la manufactura y acondicionamiento de tabletas de Clorhidrato de Fenazopiridina. Lo anterior es importante debido a que la Fenazopiridina, como se mencionó anteriormente, es un polvo muy fino que se dispersa fácilmente en el ambiente,

generando manchas que son muy difíciles de remover de materiales y equipos de fabricación, que además de mal aspecto, pueden causar contaminación cruzada con otros productos. En el área anteriormente mencionada se cuenta con personal capacitado en el manejo del compuesto y cuenta con el equipo de protección necesario.

Como se mencionó anteriormente, se decidió la granulación por vía húmeda para el ácido Nalidíxico, por lo que entre los excipientes se requiere un aglutinante para lograr la unión de las partículas y la formación de los gránulos. También se incluyó el aglutinante para lograr una dureza adecuada de la tabletas y así cumpla con la especificación de la prueba de friabilidad

También se decidió incluir el clorhidrato de Fenazopiridina después de la granulación debido a su compresibilidad, su concentración en la tableta, su solubilidad y sobre todo por las manchas que genera.

A estos excipientes anteriormente mencionados se requiere la adición de un desintegrante para lograr que cumpla con la prueba de desintegración, un diluyente para que llegue al peso deseado y un lubricante para prevenir la adhesión del polvo a comprimir a la superficie de las matrices y los punzones de la tableteadora, facilitar la eyección de la tableta de la cavidad de matriz e incluso mejorar la velocidad de flujo del granulado.

La selección de los excipientes utilizados para la primera formulación de prueba se llevó a cabo por medio de los resultados del estudio de compatibilidad con excipientes. De la lista de excipientes que no presentaron cambios en los estudios de compatibilidad se seleccionaron los siguientes, en base a sus características, manufacturabilidad y disponibilidad:

Tabla 26. Excipientes seleccionados después de los estudios de compatibilidad por sus propiedades y frecuencia de uso.

#	Excipiente / Uso	Rango de uso (%)
7	Diluyente 5	20.0 – 90.0
16	Aglutinante 4	0.5 – 5.0
20	Desintegrante 2	2.0 – 5.0
23	Lubricante 1	0.2 – 5.0

Como material de material de envase primario, se seleccionó la película de celofán / polietileno / aluminio (celopolial).

Las razones de esta selección fueron que la película de celopolial es el material de empaque en el cual se presentan los productos disponibles en el mercado y por que, como se mencionó durante el estudio de estabilidad en solución, ambos activos presentan sensibilidad a factores ambientales tales como oxidación, luz y humedad y la película de celopolial brinda una protección eficiente contra ambos factores.

8.4. Formulación

Antes de iniciar con los resultados de esta sección y su análisis, cabe mencionar que el método analítico (valoración, disolución), así como su validación fueron realizados por el departamento de desarrollo analítico del grupo industrial FARMEX. El procedimiento de análisis no es objeto de estudio en este trabajo.

Cabe resaltar que el producto no posee una monografía como tal en las Farmacopeas, solo existen monografías para tabletas de Ácido Nalidíxico y

Clorhidrato de Fenazopiridina como productos individuales. Por lo anterior para realizar la prueba disolución al producto se utilizó el método de disolución incluido en la monografía del Ácido Nalidíxico en tabletas como un indicador de la liberación de los principios activos. Durante las pruebas realizadas se encontró que se obtiene una Q = 70 % para ambos activos en ese medio.

De acuerdo a las pruebas de preformulación y a la tecnología disponible, se propuso la primera fórmula, las cantidades de los componentes fueron seleccionadas de acuerdo a los rangos de uso propuestos en la literatura para cada excipiente ²³.

La fórmula inicial propuesta quedó de la siguiente manera:

Tabla 27. Formulación inicial

Componente	Cant. Unitaria (mg)	% P/P
Ácido Nalidíxico	500.0	66.7
Clorhidrato de Fenazopiridina	50.0	6.7
Diluyente 5	181.3	24.1
Aglutinante 4	15.0	2.0
Lubricante 1	3.7	0.5
Total de sólidos	750 mg	100 %

Se propuso también un método de fabricación inicial, tomando en cuenta las observaciones hechas durante la preformulación, así como los componentes de esta primera formulación.

El proceso de fabricación propuesto quedó de la siguiente manera:

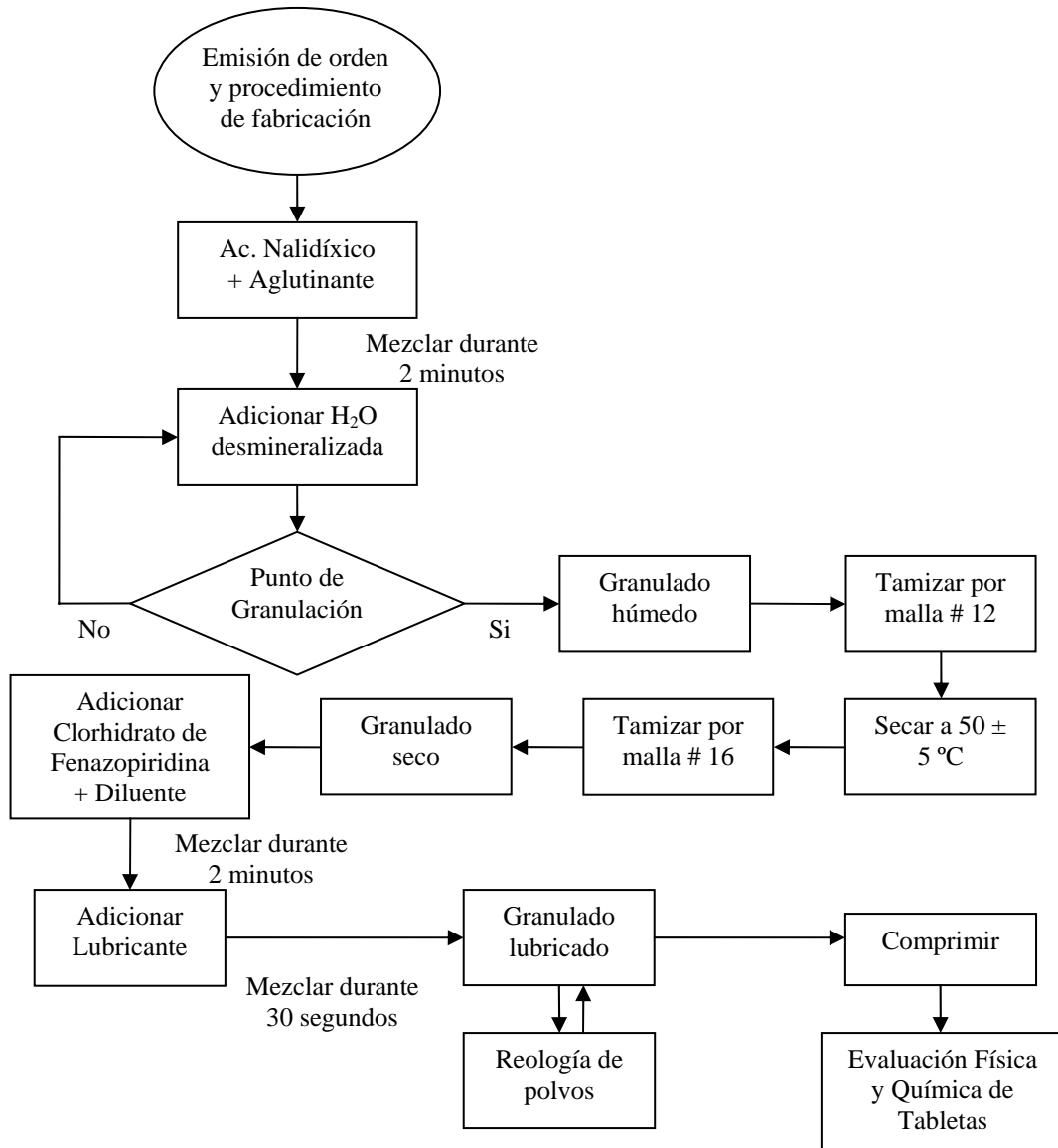


Figura 18. Proceso de fabricación propuesto para las pruebas iniciales

Durante la primera prueba con la formulación inicial propuesta, se observaron problemas con la desintegración del comprimido, por lo que se procedió a adicionar el 2.5% de desintegrante buscando mejorar este parámetro.

Dada la observación anterior se propusieron las siguientes fórmulas, las cuales se describen en el orden en el que fueron fabricadas.

Tabla 28. Formulaciones propuestas numeradas de acuerdo al orden cronológico en el que fueron realizadas.

Componente	No. de Fórmula (% p/p)						
	1	2	3	4	5	6	7
Ácido Nalidíxico	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7
Clorhidrato de Fenazopiridina	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
Diluyente 5	24.1	24.1	21.6	20.6	20.1	20.1	20.1
Aglutinante 4	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Desintegrante 2	---	---	2.5	2.5	3.0	3.0	3.0
Lubricante 1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Agua Desmineralizada	√	√	√	√	√	---	---
Alcohol etílico 96°	---	---	---	---	---	√	√

Una vez fabricada, cada fórmula fue evaluada física y químicamente. Los parámetros evaluados, así como los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 29. Parámetros evaluados y resultados obtenidos de las formulaciones propuestas.

Pruebas realizadas	No. de Fórmula						
	1	2	3	4	5	6	7
Reología							
Densidad aparente (g/cm ³)	0.46	0.47	0.55	0.53	0.51	0.56	0.58
Densidad compactada (g/cm ³)	0.53	0.58	0.63	0.62	0.58	0.60	0.63
Índice de Carr (%C)	13.63	18.70	13.63	13.04	11.76	6.67	7.93
Índice de Hausner (IH)	1.16	1.23	1.16	1.15	1.13	1.07	1.09
Velocidad de flujo (g/s)	14.32	5.97	5.20	3.78	5.23	5.16	5.32
Ángulo de reposo (°)	34.71	48.88	35.94	39.35	34.22	31.82	32.48
Características físicas de la tableta							
Peso Promedio (mg)	750.0	758.7	757.8	750.0	754.5	750.5	753.6
Dureza (KgF)	14.5	9.5	11.9	13.05	12.8	13.0	12.3
Friabilidad (%F)	0.41	1.08	0.17	0.23	0.14	0.10	0.15
Desintegración (H ₂ O)	-	-	1'35"	4'25"	1'50"	1'10"	1'21"
Características químicas de la tableta							
Valoración AN/F(mg / tab)	-	-	-	-	486/49	492/49	491/48
Disolución AN/F (Q %)	-	-	-	-	64/67	69/65	70/62

En la tabla 30 se detallan las observaciones realizadas para cada fórmula propuesta y se revisan los resultados obtenidos de las fórmulas inicialmente propuestas.

Tabla 30. Observaciones realizadas y análisis de resultados obtenidos de las fórmulas propuestas.

No. de Fórmula	Observaciones / Análisis de resultados
1	En esta formulación se granuló solamente el Ácido Nalidíxico con el aglutinante. El diluyente se adicionó posteriormente junto con el lubricante, el aglutinante se adicionó por medio del método de solución aglutinante y no se usó desintegrante. Con respecto a las características de flujo del granulado obtenido, se observa un polvo granular de buenas características de flujo. Se observó que se obtuvieron tabletas de

Desarrollo de una formulación de Ácido Nalidíxico y Fenazopiridina en tabletas

No. de Fórmula	Observaciones / Análisis de resultados
	<p>buena apariencia, que cumplieron con las especificaciones de tamaño, dureza, peso y friabilidad, sin embargo, con esta fórmula las tabletas obtenidas no se desintegraron. Se obtuvieron tabletas moteadas blanco con marrón, se observó que las zonas moteadas en blanco presentaron una coloración amarilla un día después de la fabricación.</p>
2	<p>En esta formulación se utilizó el mismo método de adición del diluyente, no se usó desintegrante y el método de adición del aglutinante fue por medio de activación del aglutinante. Se obtuvo un granulado con características adecuadas de flujo. Con este granulado se obtuvieron tabletas de bajas durezas, además de que para obtenerla se necesitó forzar el equipo. Debido a lo anterior no cumplieron con las especificaciones de dureza y la friabilidad, aunque cumplieron con las de tamaño y peso. En cuanto a apariencia se observaron las mismas características que la formulación anterior.</p> <p>De acuerdo a lo observado en las dos fórmulas anteriores, se seleccionó el método de adición del aglutinante por medio de solución aglutinante.</p>
3	<p>En esta fórmula se utilizó el método de adición del aglutinante en solución y se usó además un agente desintegrante para asegurar la rápida disgregación de la tableta. El diluyente se granuló junto con el ácido Nalidíxico. Para esta fórmula se obtuvieron también tabletas de color marrón, moteadas, que cumplieron con especificaciones de peso, dureza, friabilidad y además se logró un buen tiempo de desintegración. Las características del flujo del polvo fueron similares a las obtenidas en la fórmula 1. A pesar de lo obtenido con esta fórmula, aún se requirió de forzar el equipo de compresión.</p> <p>Con los resultados obtenidos con esta la fórmula se confirmó el uso de un agente desintegrante como componente de la fórmula.</p>
4	<p>Una vez definidos el método de adición del aglutinante y el uso del desintegrante, se trató de evitar forzar el equipo de compresión por medio de la adición de una cantidad mayor de aglutinante. Para esta fórmula se obtuvo un granulado con características de flujo similares a las del lote anterior. Se obtuvieron tabletas que tuvieron características de apariencia, peso, dureza y friabilidad valores semejantes al lote anterior también, la</p>

No. de Fórmula	Observaciones / Análisis de resultados
	<p>única diferencia fue que el tiempo de desintegración aumentó con respecto al lote anterior.</p> <p>Se observaron buenas características en las tabletas obtenidas con la fórmula anterior, sin embargo, la apariencia de las tabletas fue poco agradable debido al aspecto moteado.</p> <p>Se procedió a investigar la influencia del líquido de granulación, ya que ambos activos presentan sensibilidad a la humedad. También se buscó bajar el tiempo de desintegración.</p>
5	<p>En esta fórmula se aumentó la cantidad de desintegrante utilizado y se granuló con Agua Desmineralizada. Las características de flujo del granulado fueron similares a las del lote anterior. En cuanto a las tabletas obtenidas se observó que cumplieron las especificaciones y con un tiempo de desintegración menor al observado en la formulación anterior. La apariencia fue similar a la observada en los lotes anteriores, así como la coloración amarilla posterior a la fabricación.</p>
6	<p>En esta fórmula también se aumentó la cantidad de desintegrante utilizado y se granuló con Alcohol etílico 96° como líquido de granulación. Las características de flujo obtenidas indican un polvo más granular y de mejor flujo que los lotes anteriores. Las tabletas presentan características físicas muy semejantes a las del lote anterior, sin embargo, se observa que la apariencia de las tabletas obtenidas es mejor, más uniforme y la coloración posterior a la fabricación de la tableta es menor.</p> <p>Para las últimas 2 fórmulas, se dio inicio a la evaluación de la disolución del producto. En esta se observó una baja disolución para ambas fórmulas en ambos activos, por lo que en la ultima formulación se probó adicionar la mitad del desintegrante intragranular y la mitad del desintegrante fuera del gránulo.</p>
7	<p>Con esta prueba se obtuvieron características similares a la fórmula anterior, se logró una disminución en el tiempo de desintegración. Sin embargo y a pesar de lo anterior, la disolución continuó siendo baja.</p>

Con los resultados de las siete pruebas realizadas, se seleccionó la formula 7 para realizar el proceso de optimización, debido a que esta fue la prueba que mas se acerco a las características deseadas, además se modifico el procedimiento inicialmente propuesto quedando como sigue:

- Granulación del 100% del Diluyente con el principio activo.
- adición del aglutinante por el método de solución aglutinante.
- Cambio del disolvente de granulación de agua a alcohol etílico 96°.
- adición de un desintegrante.
- Adición de la mitad del desintegrante intragranular y la mitad extragranular.

Aunque se obtuvieron tabletas con características adecuadas con la formulación propuesta y los cambios realizados al procedimiento, estas aún presentaron dos problemas:

- El primero es su aspecto, que aunque mejoró con la granulación con Etanol como liquido de granulación, aun presentó cambio de coloración después de algunos días después de la fabricación.
- El segundo problema, aún más grave que el primero, es referente a la liberación de los activos. Esto se debió principalmente a que la desintegración obtenida para los lotes realizados no fue adecuada y los valores de Q obtenidos fueron bajos.

8.5. Optimización de la fórmula

El proceso de optimización se dividió en dos partes para solucionar los dos problemas que presentan las tabletas.

En la primera parte se trató de mejorar la apariencia de la tableta obtenida por medio de la adición de un color. Se decidió primero realizar el ajuste de color ya que, dado que los colorantes seleccionados como posibles componentes presentaban la característica de ser insolubles, un cambio en la concentración de éstos podía afectar la disolución.

Se probaron los 3 colores seleccionados de acuerdo a los estudios de preformulación, a concentraciones de 0.5 y 1.0 %. En las siguientes tablas se presentan las fórmulas de las pruebas realizadas, así como los resultados de las pruebas físicas realizadas a cada prueba para la selección de color.

Tabla 31. Formulaciones propuestas para realizar el proceso de optimización de la apariencia numeradas de acuerdo al orden cronológico en el que fueron realizadas.

Componente	No. de Fórmula (% p/p)					
	1	2	3	4	5	6
Ácido Nalidíxico	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7
Clorhidrato de Fenazopiridina	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
Diluyente 5	19.6	19.1	19.6	19.1	19.6	19.1
Aglutinante 4	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Desintegrante 2	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Lubricante 1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Color 1	0.5	1.0	-	-	-	-
Color 2	-	-	0.5	1.0	-	-
Color 3	-	-	-	-	0.5	1.0
Alcohol etílico 96°	√	√	√	√	√	√

Tabla 32. Parámetros evaluados y resultados obtenidos de las formulaciones propuestas para realizar el proceso de optimización de apariencia.

Pruebas realizadas	No. de Fórmula					
	1	2	3	4	5	6
Reología						
Densidad aparente (g/cm ³)	0.52	0.44	0.56	0.52	0.52	0.53
Densidad compactada (g/cm ³)	0.58	0.60	0.63	0.64	0.60	0.62
Índice de Carr (%C)	11.53	18.74	11.63	18.17	13.33	14.52
Índice de Hausner (IH)	1.13	1.23	1.13	1.22	1.15	1.17
Velocidad de flujo (g/s)	4.28	2.33	6.71	4.84	3.66	3.41
Ángulo de reposo (°)	32.44	29.53	37.65	31.69	32.97	31.43
Características físicas de la tableta						
Apariencia	M	R	M	M	B	E

Abreviaturas:

M: Mala, **R:** Regular, **B:** Buena, **E:** Excelente

Como se observa en la tabla, en las pruebas de flujo de polvos no se observaron cambios significativos entre las 6 formulaciones a prueba.

En cuanto a la apariencia sí se observaron cambios significativos. Se observó que el color 2 no mejoró en nada la apariencia de la tableta, mientras que el color 3 mejoró visiblemente su apariencia. Los cambios observados con el color 1 fueron de regulares a malos. También se observó que la mejor concentración fue la del 1.0 % para el color 3. Dado lo anterior, se seleccionó el color 3 en concentración a 1.0 % para continuar el proceso de optimización.

Una vez ajustado el tipo y nivel del color, se inició la segunda parte de la optimización, que fue el ajuste de la disolución.

Para comenzar, se probaron varias concentraciones del mismo desintegrante con el que se formuló inicialmente. Las pruebas realizadas para mejorar la desintegración se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 33. Formulaciones propuestas para realizar el proceso de optimización de la disolución aumentando el desintegrante numeradas de acuerdo al orden cronológico en el que fueron realizadas.

Componente	No. de Fórmula (% p/p)				
	1	2	3	4	5
Ácido Nalidíxico	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7
Clorhidrato de Fenazopiridina	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
Diluyente 5	20.1	19.1	18.1	17.1	14.1
Aglutinante 4	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Desintegrante 2	2.0	3.0	4.0	5.0	8.0
Lubricante 1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Color 3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Alcohol etílico 96°	√	√	√	√	√

Una vez fabricadas, se evaluó tanto las mezclas realizadas como las tabletas obtenidas con dichas mezclas. Se realizaron también evaluaciones tanto físicas como químicas, prestando particular atención en la desintegración y en la disolución de las tabletas. Los resultados para dichas pruebas se encuentran en la siguiente tabla:

Tabla 34. Parámetros evaluados y resultados obtenidos de las formulaciones propuestas para realizar el proceso de optimización de la disolución.

Prueba realizada	No. de Fórmula (% p/p)				
	1	2	3	4	5
Reología					
Densidad aparente (g/cm ³)	0.53	0.50	0.49	0.49	0.49
Densidad compactada (g/cm ³)	0.59	0.58	0.59	0.59	0.61
Índice de Carr (%C)	11.11	14.28	17.40	17.39	19.91
Índice de Hausner (IH)	1.13	1.17	1.21	1.21	1.25
Velocidad de flujo (g/s)	6.04	3.18	4.70	5.71	7.69
Ángulo de reposo (°)	31.79	32.19	29.49	26.93	32.75
Características físicas de la tableta					
Peso Promedio (mg)	749.0	751.7	756.4	758.7	747.4
Dureza (KgF)	14.05	14.35	14.90	14.75	12.75
Friabilidad (%F)	0.24	0.29	0.24	0.25	0.37
Desintegración (H ₂ O)	3'06"	1'56"	2'18"	1'28"	2'12"
Características químicas de la tableta					
Valoración AN/F(mg / tab)	498/49	499/48	495/49	492/51	502/47
Disolución AN/F (Q %)	-	59/54	60/56	72/61	58/44

Como se observa, no se evaluó la disolución de las fórmulas que tuvieron un tiempo de desintegración mayor a 3 minutos.

Se observa que aunque se incrementó la cantidad el agente desintegrante utilizado, no se logró mejorar la disolución de las tabletas, a pesar de que su tiempo de desintegración disminuyó.

Tomando en cuenta las pruebas anteriores, se decidió formular con los otros dos desintegrantes a distintos niveles. Las fórmulas evaluadas para cada prueba se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 35. Formulaciones propuestas para realizar el proceso de optimización de la disolución cambiando el desintegrante numeradas de acuerdo al orden cronológico en el que fueron realizadas.

Componente	No. de Fórmula (% p/p)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ácido Nalidíxico	66.7	62.5	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7
Clorhidrato de Fenazopiridina	6.7	6.2	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
Diluyente 5	20.1	18.1	16.1	15.1	14.1	20.1	18.1	16.1	14.1
Aglutinante 4	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Desintegrante 1	2.0	4.0	6.0	7.0	8.0	-	-	-	-
Desintegrante 3	-	-	-	-	-	2.0	4.0	6.0	8.0
Lubricante 1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Color 3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Alcohol etílico 96°	√	√	√	√	√	√	√	√	√

Se evaluaron nuevamente tanto las mezclas de polvos realizadas como las tabletas obtenidas con dichas mezclas. Se realizaron también evaluaciones tanto físicas como químicas, los resultados para dichas pruebas se encuentran en la siguiente tabla:

Tabla 36. Parámetros evaluados y resultados obtenidos de las formulaciones propuestas
Formulaciones propuestas para realizar el proceso de optimización de la disolución.

Prueba realizada	No. de Fórmula								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Reología									
Densidad aparente (g/cm ³)	0.54	0.50	0.50	0.51	0.51	0.50	0.52	0.50	0.49
Densidad compactada (g/cm ³)	0.64	0.61	0.62	0.63	0.63	0.61	0.64	0.63	0.58
Índice de Carr (%C)	16.00	18.18	19.99	19.05	18.19	18.18	18.51	21.41	15.63
Índice de Hausner (IH)	1.19	1.22	1.25	1.24	1.22	1.22	1.23	1.27	1.19
Velocidad de flujo (g/s)	22.14	10.37	6.34	15.26	13.33	6.83	8.95	13.11	14.37
Ángulo de reposo (°)	32.48	33.27	32.34	31.26	33.62	30.20	31.68	34.09	32.60
Características físicas de la tableta									
Peso Promedio (mg)	743.4	745.1	755.5	752.6	744.7	750.4	748.6	751.3	754.8
Dureza (KgF)	14.82	12.75	13.35	11.33	10.55	13.80	13.35	12.1	10.70
Friabilidad (%F)	0.29	0.37	0.40	0.36	0.47	0.25	0.22	0.34	0.36
Desintegración (H ₂ O)	6'32"	3'41"	2'55"	1'55"	2'10"	<15'	14'35"	11'20"	11'52"
Características químicas de la tableta									
Valoración AN/F(mg / tab)	498/47	495/48	499/55	502/50	499/49	500/48	503/46	496/45	497/48
Disolución AN/F (Q %)	-	-	85/66	97/85	90/87	-	-	-	2/3

Como se observa, nuevamente no se evaluó la disolución de las formulaciones que poseían un tiempo de desintegración mayor a 3 minutos, excepto para el último caso (prueba con mayor cantidad de desintegrante 3), el cual se envió a evaluación para observar el comportamiento de éste en el equipo disolutor.

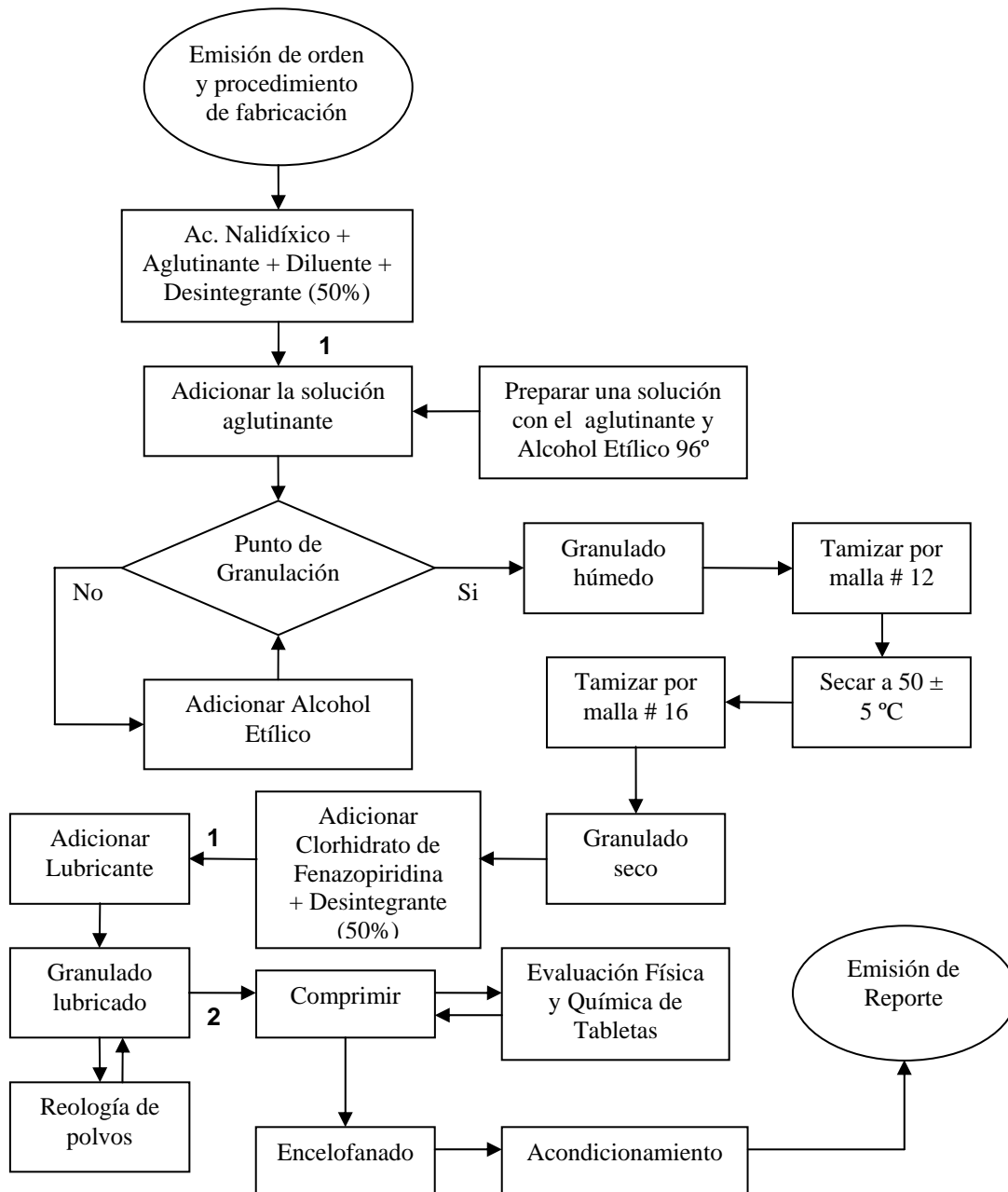
Se puede observar que los mejores resultados de disolución se obtuvieron con el desintegrante 1 al 7%, al 8% del mismo desintegrante se observan buenos resultados también, sin embargo, se selecciono la fórmula en donde se usó la menor cantidad de desintegrante.

Así, después de realizar la optimización, la fórmula seleccionada para la realización de los lotes piloto para estabilidad acelerada fue la siguiente:

Tabla 37. Formulación final seleccionada para los lotes de estabilidad acelerada.

Componente	Cant. Unitaria (mg)	% p/p
Ácido Nalidíxico	500.0	66.7
Clorhidrato de Fenazopiridina	50.0	6.7
Diluyente 5	113.7	15.1
Aglutinante 4	22.5	3.0
Desintegrante 1	52.5	7.0
Lubricante 1	3.8	0.5
Color 3	7.5	1.0
Alcohol etílico*	c.b.p.	-
Total de sólidos	750 mg	100 %

El procedimiento de fabricación que fue utilizado para la manufactura de los lotes de estabilidad acelerada se muestra en la siguiente figura:



Notas:

- 1 Mezclar durante 5 minutos
- 2 Mezclar durante 30 segundos

Figura 19. Procedimiento de fabricación final seleccionado para los lotes de estabilidad.

Las tabletas se comprimieron de acuerdo a las siguientes especificaciones:

Tabla 38. Especificaciones de compresión para el producto.

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN
PESO PROMEDIO	750.0 mg/Tableta \pm 5 %.
VARIACIÓN DE PESO	712.5 – 787.5 mg/Tableta.
DUREZA	10 – 14 Kg
FRIABILIDAD	No mas de 1%
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	No mas de 15 minutos

Una vez fabricadas, las tabletas obtenidas fueron acondicionadas en el material de empaque primario seleccionado. Las tabletas acondicionadas fueron utilizadas para realizar los estudios de estabilidad acelerada.

8.6. Estudios de estabilidad acelerada

Como este producto no se encuentra en ninguna farmacopea, para realizar las pruebas de estabilidad fue necesario definir los ensayos a realizar al producto terminado, así como los límites entre los cuales se considera que el producto es aprobado, es decir las especificaciones. Como en el caso de la disolución y valoración, estos ensayos fueron desarrollados por el departamento de desarrollo analítico del grupo industrial FARMEX. Como se menciona anteriormente, el desarrollo y la realización de metodología de análisis como tal no es motivo del presente trabajo

Las que se aplicaron al producto terminado, así como sus respectivas especificaciones se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 39. Ensayos y especificaciones aplicadas al producto terminado.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
DESCRIPCIÓN	Tabletas redondas, planas, ranuradas de una de sus caras, color rojo oscuro, moteadas, inodoras, libres de fracturas y de partículas extrañas.
ENSAYOS DE IDENTIDAD	a. U.V.: El espectro UV de la preparación de la muestra debe exhibir máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la preparación de referencia de Ácido Nalidíxico y de Clorhidrato de Fenazopiridina. b. Cloruros: Da positiva a la prueba para cloruros.
PESO PROMEDIO	750.0 mg/Tableta \pm 5 %.
VARIACIÓN DE PESO	712.5 – 787.5 mg/Tableta.
UNIFORMIDAD DE DOSIS	85.0 – 115.0 % C.V. < 6.0 %
DISOLUCIÓN	Q = 70 % (Para ambos principios activos)
VALORACIÓN	Contiene no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada en el marbete. 450.0 – 550.0 mg/Tableta de Ácido nalidixico 45.0 – 55.0 mg/Tableta de Fenazopiridina
HERMETICIDAD	0 Tabletas de 10 Tiras

Una vez determinados los ensayos a realizar en el producto se procedió a someter a los estudios de estabilidad acelerada el producto.

Los estudios de estabilidad acelerada fueron realizados en tres lotes piloto durante tres meses de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos (ver Tabla 11) ²¹.

Los lotes se analizaron una vez por mes durante los tres meses que duró el estudio de estabilidad.

Los resultados obtenidos de las pruebas tanto físicas como químicas durante los tres meses en las diferentes condiciones de estudio se muestran en las siguientes tablas:

Tabla 40. Resultados obtenidos para ensayos físicos del lote 1.

Tiempo de Análisis	Condición de Estudio	DETERMINACIÓN				
		Descripción	Ensayos de identidad	Peso Promedio	Variación de peso	Hermeticidad
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	748.6 mg	716.8 – 768.0 mg	0 Tabletas en 10 Tiras
1er MES	40°C/75 % HR	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	748.9 mg	719.5 – 774.6 mg	0 Tabletas en 10 Tiras
2o MES	40°C/75 % HR	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	752.7 mg	727.3 – 768.4 mg	0 Tabletas en 10 Tiras
3er MES	30°C	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	754.1 mg	739.7 – 773.4 mg	0 Tabletas en 10 Tiras
3er MES	40°C/75 % HR	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	752.7 mg	725.2 – 773.2 mg	0 Tabletas en 10 Tiras

Tabla 41. Resultados obtenidos para ensayos físicos del lote 2.

Tiempo de Análisis	Condición de Estudio	DETERMINACIÓN				
		Descripción	Ensayos de identidad	Peso Promedio	Variación de peso	Hermeticidad
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	746.4 mg	739.6 – 759.9 mg	0 Tabletas en 10 Tiras
1er MES	40°C/75 % HR	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	747.3 mg	735.1 – 781.7 mg	0 Tabletas en 10 Tiras
2o MES	40°C/75 % HR	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	747.7 mg	732.1 – 761.2 mg	0 Tabletas en 10 Tiras
3er MES	30°C	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	749.5 mg	732.5 – 760.5 mg	0 Tabletas en 10 Tiras
3er MES	40°C/75 % HR	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	752.4 mg	744.2 – 763.5 mg	0 Tabletas en 10 Tiras

Tabla 42. Resultados obtenidos para ensayos físicos del lote 3.

DETERMINACIÓN						
Tiempo de Análisis	Condición de Estudio	Descripción	Ensayos de identidad	Peso Promedio	Variación de peso	Hermeticidad
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	744.6 mg	732.4 – 778.7 mg	0 Tabletas en 10 Tiras
1er MES	40°C/75 % HR	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	751.5 mg	733.2 – 773.7 mg	0 Tabletas en 10 Tiras
2o MES	40°C/75 % HR	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	755.3 mg	724.1 – 781.4 mg	0 Tabletas en 10 Tiras
3er MES	30°C	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	752.9 mg	721.2 – 777.3 mg	0 Tabletas en 10 Tiras
3er MES	40°C/75 % HR	CUMPLE	a. CUMPLE b. CUMPLE	751.4 mg	724.1 – 771.2 mg	0 Tabletas en 10 Tiras

Tabla 43. Resultados obtenidos para ensayos químicos del lote 1.

DETERMINACIÓN						
Tiempo de Análisis	Condición de Estudio	Valoración Ac. Nalidíxico	Valoración Fenazopiridina	Disolución Ac. Nalidíxico	Disolución Fenazopiridina	Uniformidad Fenazopiridina
INICIAL	INICIAL	101.0 % 505.0 mg/Tableta	105.01 % 52.5 mg/Tableta	98.82 %	89.38 %	100.8 50.4 mg/Tableta
1er MES	40°C/75 % HR	103.86 % 519.3 mg/Tableta	102.06 % 51.0 mg/Tableta	102.59 %	88.30 %	N.A.
2o MES	40°C/75 % HR	103.9 % 519.5 mg/Tableta	99.96 % 50.0 mg/Tableta	100.96 %	87.52 %	N.A.
3er MES	30°C	107.51 % 537.6 mg/Tableta	97.86 % 48.9 mg/Tableta	101.67 %	85.54 %	N.A.
3er MES	40°C/75 % HR	107.35 % 536.8 mg/Tableta	96.77 % 48.4 mg/Tableta	102.70 %	87.66 %	N.A.

Desarrollo de una formulación de Ácido Nalidíxico y Fenazopiridina en tabletas

Tabla 44. Resultados obtenidos para ensayos químicos del lote 2.

Tiempo de Análisis	Condición de Estudio	DETERMINACIÓN				
		Valoración Ac. Nalidíxico	Valoración Fenazopiridina	Disolución Ac. Nalidíxico	Disolución Fenazopiridina	Uniformidad Fenazopiridina
INICIAL	INICIAL	104.27 % 521.4 mg/Tableta	98.94 % 49.5 mg/Tableta	106.26 %	91.79 %	99.0 49.5 mg/Tableta
30 DIAS	40°C/75 % HR	104.58 % 522.9 mg/Tableta	99.19 % 49.6 mg/Tableta	99.28 %	89.77 %	N.A.
60 DIAS	40°C/75 % HR	103.77 % 518.9 mg/Tableta	96.93 % 48.5 mg/Tableta	103.19 %	86.86 %	N.A.
90 DIAS	30°C	105.88 % 529.4 mg/Tableta	100.57 % 50.3 mg/Tableta	103.29 %	86.93 %	N.A.
90 DIAS	40°C/75 % HR	105.45 % 527.3 mg/Tableta	99.84 % 49.9 mg/Tableta	102.76 %	85.93 %	N.A.

Tabla 45. Resultados obtenidos para ensayos químicos del lote 3.

Tiempo de Análisis	Condición de Estudio	DETERMINACIÓN				
		Valoración Ac. Nalidíxico	Valoración Fenazopiridina	Disolución Ac. Nalidíxico	Disolución Fenazopiridina	Uniformidad Fenazopiridina
INICIAL	INICIAL	103.23 % 516.2 mg/Tableta	100.86 % 50.4 mg/Tableta	103.97 %	91.36 %	101.6 50.8 mg/Tableta
30 DIAS	40°C/75 % HR	104.14 % 520.7 mg/Tableta	101.61 % 50.8 mg/Tableta	105.00 %	89.89 %	N.A.
60 DIAS	40°C/75 % HR	105.95 % 529.8 mg/Tableta	96.88 % 48.4 mg/Tableta	99.06 %	87.10 %	N.A.
90 DIAS	30°C	107.60 % 538.0 mg/Tableta	96.04 % 48.0 mg/Tableta	99.08 %	88.40 %	N.A.
90 DIAS	40°C/75 % HR	107.11 % 535.6 mg/Tableta	98.76 % 49.4 mg/Tableta	99.59 %	86.57 %	N.A.

9. Conclusiones

Por medio de la revisión bibliográfica se obtuvieron la información y los conocimientos necesarios realizar las pruebas necesarias, con los componentes adecuados y en los equipos requeridos para lograr así el desarrollo del producto.

En los estudios de preformulación se logró la obtención de un panorama general del comportamiento físico, químico y fisicoquímico de ambos activos, con lo cual se establecieron los posibles componentes de la fórmula, las condiciones de fabricación y de almacenamiento.

En el proceso de formulación se determinaron los componentes de la fórmula final y se estableció el proceso de fabricación. Ambos, fórmula y proceso, se mejoraron durante el proceso de optimización, en donde se obtuvo la fórmula y el proceso de fabricación definitivos con los cuales se obtuvo un producto con las características físicas y químicas deseadas.

Una vez obtenidos la fórmula y el proceso se procedió a someter a estudios de estabilidad acelerada el producto, el cual aprobó satisfactoriamente los ensayos tanto físicos como químicos a los cuales fue sometido los tres meses que duró el estudio.

Ya que cumplió cabalmente con las pruebas de estabilidad acelerada que indica la NOM-073-SSA1-1993 (Estabilidad de medicamentos), entonces, a este producto puede otorgársele la caducidad de dos años que otorga la Secretaría de Salud.

Por medio de este trabajo se logró el desarrollo de una formulación de ácido Nalidíxico y Clorhidrato de Fenazopiridina en tabletas, que cuenta con una fórmula y un proceso de fabricación adecuados, y que fue fabricado con materias primas de calidad, por lo cuál es estable y cumple con las especificaciones de calidad establecidas de la normatividad mexicana y por el grupo industrial FARMEX.

Apéndice

Actualización de la Norma de Estabilidad de Fármacos y Medicamentos

Ese trabajo fue realizado y concluido en el año 2004, bajo la normatividad establecida por la NOM 073-SSA1-1993 ²¹ que establece, como se mencionó con anterioridad, los requisitos de los estudios estabilidad que deben efectuarse a un medicamento. Las condiciones de almacenamiento y los periodos de análisis, así como los resultados de las pruebas están orientados a satisfacer los requerimientos descritos en la norma anteriormente mencionada.

Dado que en enero de 2006 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la NOM 073-SSA1-2005 ²⁶, los requisitos para los estudios de estabilidad fueron modificados.

Para actualizar este proyecto bajo la normatividad vigente, los estudios de estabilidad deben ser llevados a cabo en al menos tres lotes de medicamento desarrollado, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el mismo método de fabricación que será utilizado para los lotes de producción para comercialización ²⁶.

Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes piloto (10% del tamaño del lote que será usado para la comercialización del producto); el tercero puede ser de menor tamaño y el mismo sistema contenedor-cierre propuesto para su almacenamiento y distribución ²⁶.

El estudio debe incluir los parámetros y especificaciones físicos, químicos, biológicos o microbiológicos de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados ²⁶.

Las condiciones de estudio y su duración deben ser las incluidas en la siguiente tabla ²⁶:

Tabla 46. Condiciones generales para efectuar un estudio de estabilidad acelerada a medicamentos con fármacos conocidos de acuerdo a la NOM 073-SSA1-2005. ²⁶

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Período mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	40 °C ± 2 °C con 75 % ± 5% de humedad relativa	3 meses	0, 1 y 3 meses.
Estabilidad a condición intermedia**	30 °C ± 2 °C con 65 % ± 5% de humedad relativa	6 meses	0, 3 y 6 meses.
Estabilidad a largo plazo*	25 °C ± 2 °C con 60 % ± 5% de humedad relativa ó 30 °C ± 2 °C con 65 % ± 5% de humedad relativa	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses.

* Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25 °C ± 2 °C con 60 % ± 5% de humedad relativa o a 30 °C ± 2 °C con 65 % ± 5% de humedad relativa ²⁶.

** Si 30 °C ± 2 °C con 65 % ± 5% de humedad relativa es la condición de estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio de la condición intermedia ²⁶.

Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada a:

- 5% de variación de la potencia inicial, o bien el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos ²⁶.
- Cualquier producto que exceda su límite de especificación ²⁶.
- Cuando se excedan los límites de pH, cuando aplique ²⁶.
- Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación cuando aplique ²⁶.
- Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas ²⁶.

En caso de detectarse cambios significativos durante la estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo el estudio a condición intermedia incluyendo todas las pruebas y evaluando los resultados de acuerdo los criterios de cambio significativo ²⁶.

Las pruebas cuyos resultados son requeridos presentar para el caso del producto desarrollado son las siguientes ²⁶:

- | | |
|-----------------------|--------------|
| • Apariencia | • Disolución |
| • Color | • Dureza |
| • Ensayo (Valoración) | • Humedad |
| • Desintegración | |

Si los estudios de estabilidad presentados bajo las condiciones descritas con anterioridad son satisfactorios, se otorga una vida tentativa útil de 24 meses. Este periodo puede ser modificado si se justifica mediante los datos obtenidos en la estabilidad a largo plazo de los tres primeros lotes de producción o en el programa anual de estabilidad ²⁶.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.
<http://www.inegi.gob.mx>
2. F. M. Torales Sicardo, M. Vallejo. *Infeción de vías urinarias*. Boletín de la práctica médica efectiva, Vol. 2 No. 5. Secretaría de salud, Mayo del 2000, México, D.F.
3. *The Merck index* CD-ROM, Version 12:1. Merck & Co., Inc. U.S.A., 1996
4. *Vademecum Farmacéutico* CD-ROM. Información Profesional Especializada (IPE) S.A. de C.V. & Reza Editores S.A. de C.V. 9ª Edición, 2000.
5. Rosentein E., *Diccionario de especialidades farmacéuticas, PLM*, México, 2004
6. Moffat A. C., Jackson J. V., Moss M. S., Widdop B., *Clarke's Isolation and identification of drugs*, 2nd edition. The Pharmaceutical Press, London 1986. pp. 795, 796, 873, 874.
7. Roman F. D., *Innovación y desarrollo farmacéutico*, Asociación Farmacéutica Mexicana, México, 1990. pp. 241-303.
8. Liberman H. A. , Lachman L., Schwartz J. B., *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*, 2nd Edition. Marcel Dekker inc. USA,1989, Vol. I, pp. 1 – 244,
9. Ansel H. C., Allen L. V., Popovich N. G., *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. United States of America, 1999. pp. 60 – 100.
10. Regmiton, *Farmacía*, tomo 1, 20ª Edición, Editorial Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2003. pp. 815 – 837, 996 – 1010
11. *Harmonization*. Pharmacopoeial Forum, vol. 28 (2), Mar – Apr 2002

12. N'Dri-Stempfer B., Oulahna D., Eterradosi O., Benhassaine A., Dods J. A., *Binder granulation and compaction of coloured powders*. Powder Technology, No. 130, 2003. pp. 247 – 252.
13. Teran M., *Estudios de preformulación para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas*. Tesis para obtener el grado de química farmacéutica bióloga, Facultad de química, UNAM. México 2003. pp. 45 – 89.
14. Swarbrick J., Boylan J. C., *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Vol. 14. Marcel Dekker inc, United States of America, 1996. pp. 385 – 417.
15. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 7ª, Secretaria de Salud, México, 2000
16. Herman J., *Farmacotecnia teorica y practica*, 4ª impresión. Compañía Editorial Continental, Mexico, 1984. Tomos V, VI y VII. pp. 1687 – 1757, 2353 – 2405, 2447 – 2479.
17. Oulahna D., Cordier F., Galet L., Dodds J.A., *Wet granulation: the effect of shear on granule properties*. Powder Technology, No. 130, 2003. pp. 238 – 246.
18. Litster J. D., *Scaleup of wet granulation processes: science not art*. Powder Technology, No. 130, 2003. pp. 35 – 40
19. Guigon P., Simon O., *Roll press design – influence of force feed systems on compaction*. Powder Technology, No. 130, 2003. pp. 41 – 48
20. Juran M., Gryna F. M., Bingham R. S., *Manual de control de calidad*, 2ª edición. Reverte S. A. Barcelona, España, 1990. pp. 5 – 25.
21. Secretaría de Salud, *Norma oficial mexicana NOM 073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos*.
22. Singh, S., *Prueba de estabilidad de fármacos y determinación de la vida de anaquel conforme a los lineamientos internacionales*. Pharmaceutical technology en español, Vol. 3, No. 5, 1999. pp. 35 – 47.

23. A. H. Kibbe, Handbook of pharmaceutical excipients 3th edition, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. United States of America, 2000. pp. 102 – 580.
24. L. Villafuerte, Productos Farmacéuticos Sólidos: Operaciones Unitarias Farmacéuticas, Vol. 1, Instituto politécnico Nacional. México, 1999. pp. 138 – 200.
25. K. Florey, Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 3, , American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. . United States of America, 1974. pp. 465 – 482.
26. Secretaría de Salud, Norma oficial mexicana NOM 073-SSA1-2005, Estabilidad de medicamentos.