



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE FORMULACIÓN DE TABLETAS DE
FUROSEMIDA.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

NAYELY ZAMORA AVILA



MÉXICO, D.F.

AÑO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor:** **MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS**

VOCAL: **Profesor:** **ELVIA SOSA ZAVALA**

SECRETARIO: **Profesor:** **VERÓNICA ZAMORA SALAZAR**

1er. SUPLENTE: **Profesor:** **VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS**

2° SUPLENTE: **Profesor:** **LORENA GARCÍA GONZÁLEZ**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, EDIFICIO A, FACULTAD DE QUÍMICA,
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

ASESOR DEL TEMA:

M EN F MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

SUPERVISOR TÉCNICO (Si lo hay):

(nombre y firma)

SUSTENTANTE (S):

NAYELY ZAMORA AVILA

Índice

	Página
Introducción	1
Objetivos	2
Hipótesis	2
1. Marco teórico	3
1.1 Diuréticos	3
1.1.2 Furosemida	3
1.2 Características de la Furosemida	4
1.2.1 Farmacodinamia	5
1.2.2 Farmacocinética	6
1.2.3 Propiedades fisicoquímicas	6
1.3 Mercado	8
1.4 Formas farmacéuticas	9
1.4.1 Criterios de selección de la forma farmacéutica	10
1.4.2 Consideraciones terapéuticas	10
1.4.3 Consideraciones del paciente	10
1.4.4 Formas farmacéuticas sólidas	11
1.4.4.1 Tabletas	11

1.5 Etapas del desarrollo de una forma farmacéutica	15
1.5.1 Perfil del producto	17
1.5.2 Estudios de factibilidad	19
1.5.3 Estudios de preformulación	21
1.5.3.1 Estabilidad del fármaco	21
1.5.3.1.1 Estabilidad de fármacos sólidos	23
1.5.3.2 Perfil reológico	23
1.5.3.2.1 Distribución del tamaño de partícula	24
1.5.3.2.2 Densidad aparente y compactada	24
1.5.3.2.3 Índice de compresibilidad	25
1.5.3.4 Estudios de compatibilidad excipiente-fármaco	26
1.6 Excipientes	27
1.6.1 Descripción de excipientes empleados	30
1.6.1.1 Avicel	30
1.6.1.2 Estearato de Magnesio	32
1.6.1.3 Almidón de Maíz	33
1.6.1.4 Polivinilpirrolidona 30 K	35
1.6.1.5 Lactosa monohidratada	37
1.6.1.6 Sorbitol	38

1.7 Proceso de fabricación de tabletas	40
1.7.1 Compresión directa	41
1.7.2 Granulación	42
1.7.2.1 Granulación vía seca	44
1.7.2.2 Granulación vía húmeda	46
1.7.3 Compresión	49
1.7.3.1 Máquinas de comprimir	49
1.7.4 Optimización de la fórmula	52
1.7.5 Escalamiento	52
1.8 Pruebas de calidad	53
1.8.1 Descripción	54
1.8.2 Dureza	55
1.8.3 Friabilidad	55
1.8.4. Desintegración	56
1.8.5 Valoración (contenido de fármaco)	58
2. Desarrollo experimental	60
2.1 Preformulación	60
2.1.1 Estabilidad del fármaco	61
2.1.2 Perfil reológico	61

2.1.2.1 Distribución del tamaño de partícula	61
2.1.2.2 Densidad aparente y compactada	62
2.1.3 Estudios de compatibilidad excipiente-fármaco	63
2.2 Caracterización del innovador (Lasix)	64
2.3 Primera formulación base	64
2.3.1 Especificaciones de fabricación	64
2.3.2 Escalamiento	65
2.3.3 Proceso de tableteado granulación vía húmeda	65
2.4 Segunda formulación base	67
2.4.1 Compresión directa	67
2.5 Pruebas de calidad	68
2.5.1 Peso promedio	68
2.5.2 Dureza	68
2.5.3 Tiempo de desintegración	69
2.5.4 Friabilidad	69
2.5.5 Valoración (contenido de fármaco)	70
3. Resultados y discusión	72
4. Conclusiones	81
5. Bibliografía	82

Introducción

La mayor parte de los principios activos se administran por vía oral, en formas farmacéuticas sólidas: comprimidos y cápsulas. Siendo de mayor consumo las tabletas, debido a que son fáciles de administrar y de precios accesibles.

Las tabletas son fabricadas por compresión mecánica de granulados o de mezclas de polvos con uno o varios principios activos, con la adición de diversos excipientes.

La importancia del uso de nuevos excipientes nos ayuda a mejorar las formas farmacéuticas; ya que queremos asegurar la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos.

Es por ello que, el propósito de este trabajo, es realizar estudios de preformulación (estabilidad del fármaco, perfil reológico y compatibilidad excipiente-fármaco) que nos ayudarán a establecer una formulación de tabletas de Furosemida.

La Furosemida es un diurético ampliamente utilizado para el tratamiento de edemas (acumulación de líquidos), y se caracteriza por ser de gran eficacia a dosis bajas, de acción rápida y de corta duración.

Objetivo

Establecer una formulación para la fabricación de tabletas de Furosemida.

Objetivos específicos

Realizar estudios de preformulación para establecer la formulación de tabletas de Furosemida.

Comparar los procesos de compresión directa y granulación vía húmeda.

Hipótesis

Realizar estudios de preformulación permitirá desarrollar una formulación de tabletas de Furosemida.

1. Marco Teórico

1.1 Diuréticos

Los diuréticos son fármacos que favorecen la diuresis, por su acción sobre el contenido y el volumen de la orina excretada. Estos actúan primordialmente en la disminución de la reabsorción tubular de Na^+ , sin embargo; pueden tener efectos sobre otros cationes (K^+ , H^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+}), así como aniones (Cl^- , HCO_3^- y H_2PO_4^-) y el ácido úrico.

Son útiles en numerosos procesos patológicos, como la hipertensión, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal aguda y crónica, el síndrome nefrótico y la cirrosis hepática.³

Existen diferentes tipos de diuréticos dependiendo del lugar de acción dentro del riñón, en el caso particular de los diuréticos de asa, actúan en los segmentos gruesos de las ramas ascendentes.

1.1.2 Furosemida

El ácido-5- (animosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil) amino]-benzoico se desarrolló a partir de sulfonamidas bacterianas por el Dr. Heinrich Ruschig (jefe de la división química de Hoechst). Después en la década de los 60, se usó como inhibidor de la anhidrasa carbónica, más tarde el Dr. Román Muschawek decidió investigar este fármaco, resultando ser un potente diurético que bloquea la reabsorción de iones cloruro y sodio en la rama ascendente gruesa de Henle, porción de la nefrona en donde se absorbe la mayor cantidad de cloruro sódico y agua.¹

La Furosemida y otros diuréticos sulfonamídicos como Bumetamida, Torasemida pertenecen a un grupo llamado diuréticos de asa, éstos son muy potentes, pueden eliminar un 30% de Na^+ filtrado, por ello se les llama diuréticos de alta eficacia o de alto techo.¹

Síntesis de la Furosemida

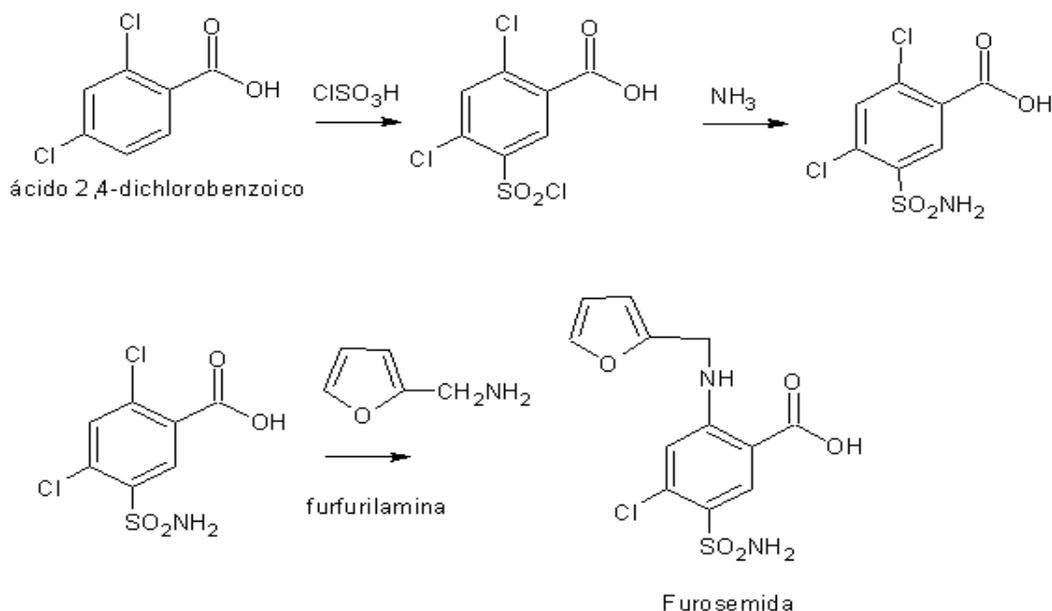


Figura 1. Síntesis de la Furosemida⁵

Como se puede observar en la Figura 1, la Furosemida se produce al reaccionar el ácido 2,4 diclorobenzoico con ácido clorosulfónico, la obtención del derivado resultante se hace reaccionar con amoniaco concentrado, formando un análogo, posteriormente se adiciona la furfurilamina con un exceso de bicarbonato de sodio, obteniéndose Furosemida.⁵

1.2 Características de la Furosemida

Es un diurético que pertenece a la familia de las sulfonamidas, se caracteriza por ser de gran eficacia, de acción rápida y corta duración. (Figura 2)

Ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]-benzoico; Lasix

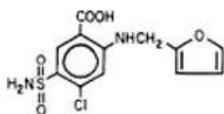


Figura 2. Estructura de la Furosemida⁵

Es un polvo blanco cristalino, inodoro, insípido e inestable a la luz pero estable al aire atmosférico; funde entre los 203° C y los 205° C con descomposición, peso molecular de 330.75 g/mol, pka: 3.9. Debe almacenarse a temperatura ambiente, protegerse de la exposición a la luz ya que puede cambiar su color y su composición. Es de fácil absorción en el estómago e intestino y la vía parenteral, debido a que es un ácido débil. La absorción es rápida y la potencia es prácticamente igual por vía oral o intravenosa.^{5, 25}

Solubilidad. La Furosemida es prácticamente insoluble en agua o en ácidos diluidos, completamente soluble en acetona o soluciones de hidróxidos alcalinos (pH=8), poco soluble en alcohol, ligeramente soluble en éter y muy poco soluble en cloroformo.⁵

La Furosemida se administra por vía oral y parenteral, en el caso de la vía oral el efecto diurético de esta comienza en el curso de 1 hora, alcanza un máximo efecto de 1 a 2 horas, permanece durante 6 a 8 horas; cuando se administra por vía intravenosa el efecto diurético comienza a los 5 minutos, alcanza un máximo efecto después de 30 minutos y persiste durante 2 horas.

1.2.1 Farmacodinamia

El mecanismo de acción consiste en la eliminación de agua en la nefrona mediante el bloqueo del cotransportador sodio-cloro-potasio (NKCC2) de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, ya que este fármaco se une al receptor de Cl⁻, interfiere la acción de transportador normal, lo cual resulta la disminución de la reabsorción de NaCl y la subsecuente diuresis.⁴

1.2.2 Farmacocinética

Estudios farmacocinéticos realizados después de la administración de una dosis única de 0.5; 1 o 1.5 mg/kg por vía intravenosa indica que el máximo efecto diurético se produce entre los 20 y los 60 minutos. El volumen de distribución aparente promedio del fármaco es equivalente a un 11.4% del peso corporal y es independiente de la dosis. La vida media plasmática es de 29.5 minutos, con un índice de depuración de 162 mL/minuto.

La principal vía de eliminación es renal, con una excreción promedio de un 92% de la dosis administrada y una depuración renal media de 149 mL/minuto.⁵

1.2.3 Propiedades Fisicoquímicas

Estabilidad

La Furosemda es susceptible a hidrólisis ácida, debido a que, el nitrógeno básico del amino se protona, seguido por un ataque nucleofílico en el furfural, obteniendo una salvamina. La estabilidad del mismo se encuentra a pH básicos (pH=8) (Figura 3).

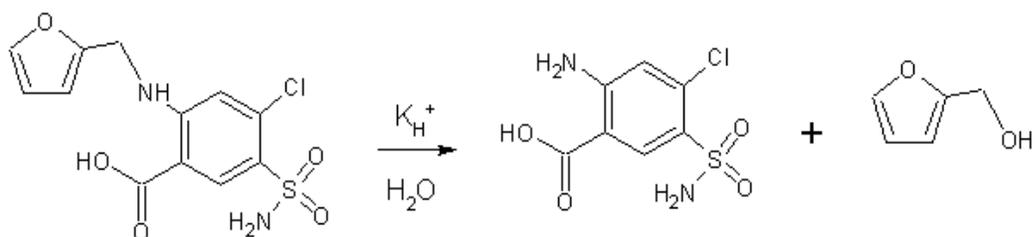
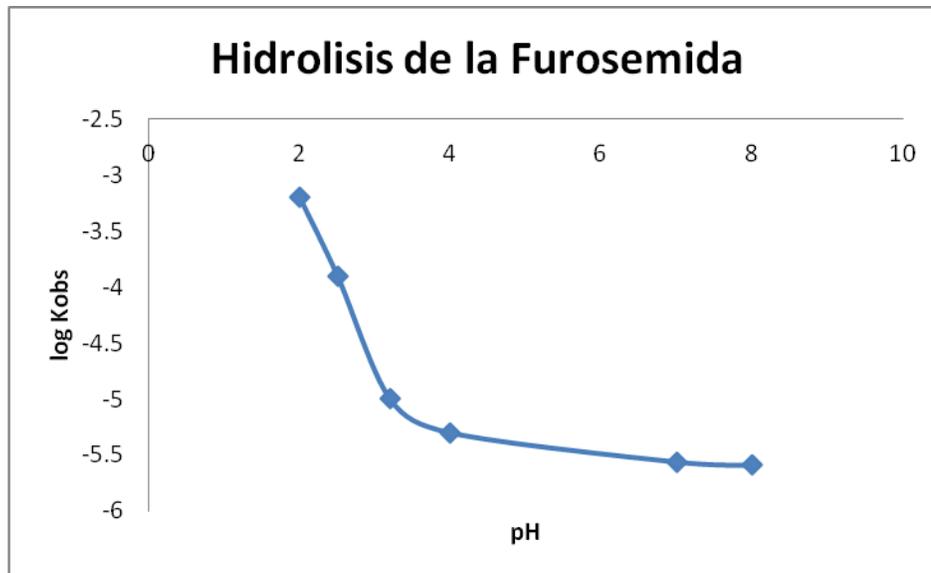


Figura 3. Reacción de hidrólisis de la Furosemda a pH ácido.⁶



Gráfica 1. Hidrólisis de la Furosemida a 70° C (constante de velocidad en s^{-1})⁶

En la gráfica 1 se puede observar que la hidrólisis de la Furosemida inicia desde $pH = 2$; esto indica que ocurre una catálisis ácida, sin embargo; conforme aumenta el pH hay una disminución de la hidrólisis del fármaco, la cual se hace despreciable a un $pH = 8$. Por lo que la Furosemida es inestable en medios ácidos, pero muy estable en medios alcalinos.^{6, 9}

1.3 Mercado

La Furosemida se comercializa en México en las siguientes formas farmacéuticas^{2, 20}:

Nombre comercial	Laboratorio	Forma Farmacéutica	Dosis
BIOMISEN	Bioresearch de México, S.A. de C.V.	Tableta	40 mg
BUTOSALI	Laboratorios Valdecasas, S.A.	Tableta	40 mg
DIURMESSEL	Biomep, S.A. de C.V.	Tableta	40 mg
DIUSIX	Grupo Carbel, S.A. de C.V.	Solución inyectable	20 mg por cada 2 mL de solución.
EDENOL	Randall Laboratories, S.A. de C.V.	Tableta Solución inyectable	40 mg 20 mg por cada 2 mL de solución.
FURODIUROL	Cryopharma, Pizzard y Salud	Solución inyectable	20 mg por cada 2 mL de solución
FUROSAN	Teva Pharmaceuticals México, S.A. de C.V.	Tableta	40 mg
FUROSEMIDA	Antibióticos de México, S.A. de C.V.	Solución inyectable	20 mg por cada 2 mL de solución
FUROSEMIDA	Bioresearch de México, S.A. de C.V.	Tableta	40 mg
FUROSEMIDA	Biomep, S.A. de C.V.	Tableta	40 mg
FUROSEMIDA	Genomma Lab. Internacional, S.A. de C.V.	Tableta	40 mg

FUROSEMIDA	Protein, S.A. de C.V.	Tableta	40 mg
KLIMYN	Industrias Químico Farm. Americanas, S.A. de C.V.	Tableta	20 mg y 40 mg
LASIX	Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.	Tableta	20 mg y 40 mg
LUZAMIDA	Alvartis Pharma, S.A. de C.V.	Tableta	40 mg
OSEMIN	Degort's Chemical, S.A. de C.V.	Tableta	20 mg

La información mostrada nos indica que las dosis comerciales de Furosemida existentes son 20 mg y 40 mg en tabletas, y en inyectables 20 mg en cada 2 mL de solución.

1.4 Formas farmacéuticas

La presentación final que se le da a un fármaco se conoce como forma farmacéutica. Hoy en día existen una gran cantidad de formas farmacéuticas en las cuales el fármaco puede ser incorporado para lograr una terapia eficaz.

La forma final del medicamento permite la liberación segura de una dosis exacta de fármaco, por ello es necesario lo siguiente:

- Proteger al fármaco del efecto de la luz, el oxígeno o la humedad ambiental. (i.e. tabletas recubiertas, ampollitas selladas en vidrio ámbar).
- Proteger al fármaco de una descomposición en el jugo gástrico, después de administrarse por vía oral (i.e. tabletas con recubrimiento entérico).
- Enmascarar el sabor u olor desagradable de la sustancia activa (i.e. cápsulas, jarabes, tabletas recubiertas, suspensiones).
- Facilitar la identificación del medicamento, de su modo de empleo o del fabricante (i.e. color, forma, logotipos).

1.4.1 Criterios de selección de la forma farmacéutica

Para hacer la elección adecuada en la que un fármaco será presentado al consumidor, deben considerarse factores tales como la naturaleza del padecimiento y los posibles tratamientos; las características intrínsecas del fármaco y la edad; el nivel intelectual y la condición del paciente.¹⁷

1.4.2 Consideraciones terapéuticas

Se requiere conocer la naturaleza de una enfermedad para formular una forma farmacéutica y a su vez realizar un medicamento. Si un cierto padecimiento puede ser tratado con seguridad por automedicación, el formulador deberá preparar unidades de dosificación compactas, tales como tabletas, cápsulas o presentaciones líquidas de fácil administración.

En la mayoría de los casos, los fabricantes de medicamentos ponen a disposición del médico una gran variedad de formas farmacéuticas, tantas como el fármaco lo permita.

1.4.3 Consideraciones del paciente

La primera consideración para hacer una adecuada forma farmacéutica es la edad del paciente.

En el caso de los niños menores de cinco años se desarrollan formulaciones líquidas orales, en niños más grandes es frecuente la preferencia por tabletas masticables o cápsulas. En cuanto a los adultos, cuando la medicación es fuera de casa, las formas farmacéuticas sólidas son la mejor selección, pues en este caso no existe la necesidad de medir la dosificación y son fáciles de transportar.

Las formas farmacéuticas sólidas son indiscutiblemente el método preferido de administración, pues desde el punto de vista del paciente son económicas, compactas, manejables, y presentan la mayor flexibilidad de administración.

En el paciente geriátrico la situación cambia, pues generalmente les administran medicamentos múltiples a diferentes horarios durante el día. Por lo que en este caso es evidente la ventaja que puede tener un producto cuya liberación prologada, sin sacrificio de la eficacia, permitirá reducir la frecuencia de dosificación.

Por otro lado, el precio de un producto o la vía de administración puede ser un factor clave para la selección de un medicamento en un país con niveles económicos menores. En este caso, formas farmacéuticas de gran producción, en empaques sencillos y fáciles de preparar son sin duda las elegidas.¹⁶

1.4.4 Formas farmacéuticas sólidas

Los polvos son la forma de dosificación sólida más simple, los cuales constituyen a los sistemas dispersos sólidos (tabletas, cápsulas, etc). Muchos de los fármacos y excipientes se encuentran en forma de polvo antes de ser procesados.⁸

1.4.4.1 Tabletas

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos y excipientes.²⁴

Forma sólida que contiene el o los fármacos y aditivos, obtenida por compresión, de forma y de tamaño variable (FEUM 10° edición).²⁸

Ventajas

Para el paciente: exactitud de dosis, fácil transporte, administración, precios accesibles, identificación.

Para el fabricante: simplicidad y economía de la preparación; estabilidad; fácil manejo; transportación, venta, susceptibles de fabricación a gran escala con rapidez, costo de fabricación relativamente bajo.

Desventajas

No pueden administrarse a pacientes: inconscientes, bebés, ancianos y aquellos que sufren trastornos en el tracto gástrico.

Para el fabricante: algunos principios activos pueden presentar problemas de biodisponibilidad, la formulación es limitada en fármacos líquidos, fármacos de dosis alta o muy pequeña, problemas en la uniformidad de contenido o la compresión, fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletas.⁸

Clasificación

Las tabletas se clasifican de acuerdo a su proceso de manufactura: comprimidas y moldeadas.

Tabletas comprimidas: Son aquellas que se obtienen por compresión: compuestas por el fármaco y excipientes entre los que se encuentran: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y edulcorantes. Dentro de estas se encuentran:

Tabletas para administración oral: Son aquellas que están destinadas a ser ingeridas y liberar el principio activo en el tracto gastrointestinal para ejercer una acción local.

Tabletas para disolverse: Se emplean para preparar soluciones o para impartir determinadas características a las soluciones, deben identificarse claramente de forma tal que se administren adecuadamente.

Tabletas bucales y sublinguales: Se disuelven en la cavidad bucal o bajo la lengua, teniendo lugar la absorción a través de la mucosa oral.

Tabletas efervescentes: Se obtienen a partir de sales efervescentes (bicarbonato de sodio y un ácido orgánico como tartárico). En presencia de agua, estos excipientes reaccionan y liberan dióxido de carbono el cual actúa como desintegrador y produce efervescencia.

Tabletas vaginales: Son aquellas que se depositan en la vagina.

Tabletas recubiertas por azúcar o polímeros: Presentan una cubierta que permite dosificar fármacos de sabor u olor desagradable; estabilizar el principio activo, facilitar la deglución, regular la liberación.^{8, 24}

Características de las tabletas

Las tabletas deben ser fuertes para resistir los golpes y la fricción que sufrirán durante la manufactura, empaque, envío y uso. Estas características son medidas en dos pruebas: dureza y friabilidad.

El contenido de fármaco y del peso de la tableta debe ser uniforme. Esto se determina por la variación de peso, uniformidad de peso y contenido.

El contenido de fármaco debe estar biodisponible, esto se verifica al determinar el % de disolución y el tiempo de desintegración.

Las tabletas deben ser elegantes, se considera el color, dimensiones, logos y variedad de formas.

Las tabletas deben mantenerse estables.⁸

Aspectos que se deben considerar al formular una tableta

- Principio activo:
 - Dosis
 - Estabilidad
 - Solubilidad

- Densidad y compresibilidad(propiedades de flujo)
- Biodisponibilidad
- Selección de excipientes
- Método de fabricación
- Reología del polvo o granulado
- Equipo:
 - Capacidad
 - Dimensiones
 - Tipo de tableteadora
- Condiciones ambientales (humedad y temperatura).¹³

Tipos de defectos en las tabletas

En el proceso de tableteado suelen presentarse problemas en el proceso de compresión relacionados principalmente con la formulación (ingredientes, granulometría) y con el equipo (tipo de equipo) lo cual deriva a los siguientes defectos:

Decapado (Capping): Se presenta cuando un segmento superior o inferior de la tableta se separa horizontalmente, parcial o completamente de la tableta y se desprende como un sombrero. Este defecto puede ocurrir durante en el momento del tableteado u horas después. La causa principal es el aire atrapado antes y después de la eyección de la tableta.

Laminado: Es la separación de la tableta en dos o más capas distinguibles. Sucede por el aire atrapado durante la compresión y subsecuente liberación de la tableta. Esta condición aumenta cuando la maquina va a altas velocidades.

Pegado (sticking): Algunas veces parte o todo el comprimido se pega a los punzones o a la matriz. La causa es la excesiva humedad del granulado o de los punzones.

Fragilidad: Sucede cuando la forma y tamaño de los gránulos es muy irregular, también por granulados muy porosos y falta de aglutinantes e insuficiente presión de compactación.

Excesiva dureza: Se produce por el exceso de aglutinantes, poca porosidad y humectación del granulado, forma y tamaño irregular de este y excesiva presión de compactación.^{8, 12}

1.5 Etapas del desarrollo de una forma farmacéutica

Generalmente es poco común dosificar el principio activo puro, debido a que es necesario protegerlo de factores que pueda degradarlo, es por eso que se desarrollan formas farmacéuticas o medicamentos que varían desde soluciones relativamente sencillas a sistemas de liberación complejos mediante el uso de los aditivos o excipientes adecuados.

El objetivo principal del diseño de formas farmacéuticas es lograr una respuesta terapéutica previsible a un fármaco que forma parte de una formulación y que se pueda fabricar a gran escala en forma reproducible.

Para asegurar la calidad del producto deben cumplirse múltiples condiciones: estabilidad química y física, conservación, uniformidad de dosis del fármaco, aceptabilidad del usuario, envasado y etiquetado. Y de forma vital se debe prestar atención a la biodisponibilidad, ya que esto determinará el efecto terapéutico.

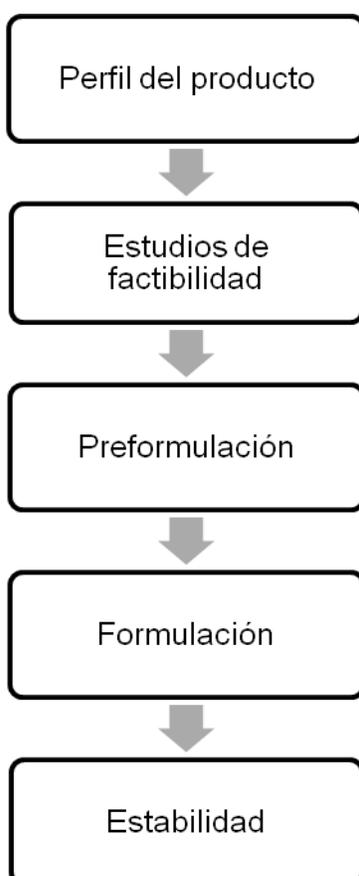
Por lo que es necesario seleccionar la forma química más adecuada para el fármaco. Esta elección debe tener en cuenta la solubilidad, el tamaño y la forma física de las partículas del fármaco considerando cuales son los excipientes

óptimos y los procesos de fabricación ideales para seleccionar las vías de administración y las formas farmacéuticas más adecuadas.

Es evidente que antes de realizar un desarrollo farmacéutico es preciso tomar en consideración diversos factores que se pueden agrupar en 3 categorías:

1. Consideraciones biofarmacéuticas, cuales son los factores que influyen en la absorción del fármaco a través de las distintas vías de administración.
2. Propiedades físicas y químicas del fármaco.
3. Consideraciones terapéuticas, como son la indicación clínica a tratar y los factores relacionados con el paciente.¹⁶

Por lo cual el desarrollo de una forma farmacéutica se divide en 5 etapas importantes:²³



1.5.1 Perfil del producto

La nueva forma farmacéutica por desarrollar debe ser estable y cumplir con las especificaciones de calidad establecidas.¹ Esto quiere decir que cada tipo de forma farmacéutica requiere un estudio cuidadoso de las propiedades físicas y químicas de los principios activos.

Estas propiedades entre las que se encuentra la solubilidad, el tamaño de los cristales y polimorfismo, la estabilidad en estado sólido y las interacciones excipiente-fármaco, pueden tener un efecto muy importante sobre la biodisponibilidad fisiológica y la estabilidad física y química del mismo.

En la tabla 1 se muestra la información fisicoquímica típica que debe ser generalizada en un estudio de preformulación para caracterizar al fármaco y además presenta un número importante de interrelaciones y objetivos. Esta dependencia mutua puede ser explotada con inteligencia, para reducir la cantidad de material, el tiempo y el costo de la investigación.

Tabla 1. Programa estructurado para estudios de preformulación enfocados a la caracterización fisicoquímica del fármaco. ¹⁷	
Pruebas/métodos	Objetivo
I. Fundamentales	Identidad/pureza/potencia/calidad
1. Análisis(U.V, I.R, RMN, isomería, óptica, impurezas, pH, descripción humedad)	Pureza/ métodos/ formulación
2. Solubilidad(separación de fases) a) acuosa b) pka c) coeficiente de partición d) disolución	Efectos intrínsecos y de pH Control de la solubilidad/Formación de sales Higroscopicidad/estabilidad Métodos-separación/vehículos potenciales Lipofilicidad-absorción /estructura-actividad

Continuación. Tabla 1. Programa estructurado para estudios de preformulación enfocados a la caracterización fisicoquímica del fármaco. ¹⁷	
3. Punto de fusión(calometría, microscopía con placa de calentamiento)	Polimorfismo/hidratos/solvatos.
4. Estabilidad en estado sólido y en solución (métodos analíticos específicos)	Pirolisis/hidrólisis/pH/oxidación Fotolisis/iones metálicos. Identificación y aislamiento de degradantes. Formulación.
II. Funcionales	
1. Propiedades organolépticas	Formulación.
2. Microscopia	Tamaño de partícula/ morfología.
3. Densidad real, aparente y compactación	Formulación de productos sólidos.
4. Ángulo de reposo y velocidad de flujo	Formulación de productos sólidos.
5. Compresibilidad	Selección de proceso y excipientes.
6. Distribución de tamaño de partícula o área superficial (mallas, porosimetría)	Homogeneidad /selección de procesos/ liberación controlada de fármacos insolubles.
7. Grado de humectación	Selección de excipientes en suspensiones y en granulación.
8. Tonicidad	Formulación de oftálmicos / intravenosa.
9. Compatibilidad con excipientes(calometría)	Selección de excipientes.

Analizando la información derivada de la investigación bibliográfica, es posible seleccionar la forma farmacéutica y los excipientes más adecuados para la presentación del fármaco.

1.5.2 Estudios de factibilidad del producto.

A partir de establecer el perfil del fármaco se debe profundizar en el tema y analizar el entorno, por lo cual hay que evaluar la competencia actual, buscar elementos que den ventaja al nuevo producto sobre los ya existentes, como precio del producto, distribuidores, fabricantes, etc. Esta búsqueda se puede realizar inicialmente en el PLM (diccionario de especiales farmacéuticas) en donde se encuentra información del principio activo, por empresas indicando dosis e indicaciones terapéuticas. Otra fuente es la USP (United States Pharmacopeial) *dispensing information, volumen III- Approved Drug Products and Legal Requirements* donde se enlistan productos aprobados por la FDA, el cual contiene los requerimientos mínimos de calidad y número de patentes.²³

La búsqueda de patentes relacionadas es útil porque puede dar algunas opciones del camino a seguir para el desarrollo del nuevo producto evitando incurrir en problemas legales por violar aspectos protegidos por la patente. Para esta búsqueda existen bases especializadas:

- Oficina Española de Patentes y Marcas: <http://www.oepm.es/es/index.html>
- European Patent Office: <http://www.epo.org/>
- Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI): <http://www.impi.gob.mx/>

Otro factor a considerar son los proveedores de la materia prima y la evaluación de costos, tiempo de entrega, calidad y cumplimientos de especificaciones. La búsqueda de la misma puede ser vía internet en las propias páginas de las compañías o por medio de bases especializadas.

Por otro lado, las bases de datos de proveedores pueden ser específicas a un país o internacionales, para todo tipo de productos o especialidades en productos de la industria farmacéutica; algunas de estas bases se presentan a continuación:

1. <http://www.cosmos.com.mx/>
2. <http://www.meggle-pharma.com/en/>
3. <http://www.helmmexico.com/>
4. <https://www.colorcon.com/spanish/>
5. <http://www.dva.mx/>
6. <http://www.merck.com.mx/es/>
7. <http://espanol.lubrizol.com/>

Cabe señalar que la búsqueda de proveedores no limita a establecer contacto con estas compañías que cuenten con la materia prima que se requiere. En algún momento se tendrá que establecer un vínculo formal con el fabricante en el que se debe asegurar desde un principio que dicho proveedor está cumpliendo con los estándares de calidad.

De hecho el fabricante de un medicamento debe asegurarse, según lo convenido en la NOM-164-SSA1-2013 Buenas prácticas para la fabricación de fármacos, que los proveedores de materias primas cumplan con las disposiciones de dicha norma para asegurar la calidad de sus productos¹⁸, las cuales estipulan:

- Contrato de servicios y/o acuerdo de calidad donde se detallen las responsabilidades de cada parte involucrada y el cumplimiento de las BPF
- Aplicar auditorías periódicas a proveedores y prestadores de servicios que impacten en la calidad del producto.
- Se debe establecer un sistema para la evaluación y calificación de los proveedores que realicen alguna etapa de fabricación del fármaco y de los prestadores de servicios de análisis.

Para asegurar la calidad de las materias primas que se reciben es necesaria la validación de proveedores, en donde se verifica que la empresa cuente con un sistema adecuado para cumplir con los requerimientos de calidad y servicios

acordados. Con esto, se contará con proveedores que garanticen calidad, mejor servicio y optimización en los costos de los productos que se solicitan.

Estimación de costos

Es un punto fundamental, se toma en cuenta tanto las necesidades nuevas en los equipos, materiales, áreas, materias primas, etc. Así como el tiempo requerido por cada área y equipos ya disponibles, para cada actividad que realicemos que a su vez se traducirá en costos de inversión.²³

1.5.3 Estudios de preformulación

Se define como la investigación de las propiedades físicas y químicas del principio activo antes y después de combinarse con excipientes.

El objetivo de los estudios de preformulación es el desarrollo de un portafolio de información detallada sobre el fármaco que ayude como un sistema de parámetros, los cuales se utilizaran para realizar una formulación. En los estudios de preformulación se diseña e identifican las propiedades fisicoquímicas del principio activo y excipientes viendo como estos, pueden influir en el diseño de la formulación, métodos de manufactura, propiedades farmacocinéticas y biofarmacéuticas.^{16,17}

1.5.3.1 Estabilidad del fármaco

La estabilidad de un producto farmacéutico se define como la capacidad de una formulación de conservar sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. La fecha de caducidad se define como el tiempo en el que permanece estable la forma farmacéutica, siempre que se almacene y conserve bajo las condiciones recomendadas.¹⁷

La NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos, define la estabilidad como la capacidad de un fármaco o medicamento de permanecer

dentro de las especificaciones de calidad establecidas en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proporcionar evidencia documentada de cómo la calidad de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad o luz. Los estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y vida útil.¹¹

Es por esto, que se realizan estudios de estabilidad, en donde se somete al fármaco o medicamento a condiciones de temperatura, humedad o luz por un tiempo determinado en el envase que lo contiene.

- A partir de la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos, se definen los siguientes puntos para determinar la estabilidad: Con estudios de estabilidad bien planeados, ejecutados en un número suficiente de lotes (mínimo tres lotes) y perfectamente documentados, se establecen fechas de caducidad y condiciones de almacenamiento que aseguren los estándares adecuados de identidad, potencia, calidad y pureza de los productos.
- Estudios acelerados, combinados con información básica sobre la estabilidad de los componentes, y el producto, el sistema de cierre-envase, pueden ser incluidos para apoyar las estimaciones realizadas.
- La fecha de caducidad debe estar relacionada a las condiciones de almacenamiento.

Son contadas las sustancias activas y, en particular, las formas farmacéuticas de estabilidad prolongada. Aunque esto suceda, el producto ya acondicionado puede llegar a descomponerse después de un periodo prolongado. Se ha determinado que ningún medicamento debe permanecer a disposición del paciente por un periodo mayor a 60 meses.

La evaluación de la estabilidad de un producto farmacéutico se divide a su vez en estudios: químicos, físicos, biofarmacéuticos y microbiológicos.¹⁷

1.5.3.1.1 Estabilidad de fármacos sólidos

En general, como resultado de la solvatación, oxidación, fotólisis, y pirolisis se degradan los fármacos. La investigación inicia con el estudio de la estructura química del fármaco, se identifican los grupos funcionales lábiles. Por ejemplo: ésteres, lactamas, amidas que son grupos susceptibles a la hidrólisis.

La presencia de núcleo saturado en electrones hace que la molécula sea susceptible a ataques por radicales libres.

Las reacciones en los compuestos sólidos, en general son bajas, es por ello que se someten a condiciones extremas para determinar la estabilidad. Al término de este experimento se puede determinar las condiciones apropiadas en las que se puede mantener estable un fármaco.²⁶

1.5.3.2 Perfil reológico

Las características reológicas del polvo son muy importantes en los procesos farmacéuticos. Ya que la densidad del principio activo así como de los excipientes es extremadamente útil:

- Prevén perspectivas en cuanto al tamaño final de la tableta, el tamaño y tipo de equipo necesario para el proceso.
- Anticipan problemas en la mezcla física del polvo y de la homogeneidad del granel, así como la del producto final ya que las diferencias significativas en la densidad real pueden resultar en segregación.
- Anticipan problemas en las propiedades de flujo, como las propiedades que son afectadas por la densidad.

- Identifican diferencias en lotes y materias primas de diferentes proveedores por las diferentes formas polimórficas al exhibir diferentes densidades reales.
- Una comparación de la densidad real y densidad aparente y pueden dar información de la porosidad total, porosidad interarticular e intraparticular.¹²

1.5.3.2.1 Distribución del tamaño de partícula

El objetivo de esta determinación es conocer el tamaño de partícula que componen a un polvo o granulado. De forma tal que determina la forma farmacéutica en la cual se incluirá o bien las modificaciones que se requieran para su administración.⁹

Esta prueba consiste en establecer el tamaño de partícula del fármaco en estudio debido a que esto puede influir en la velocidad del polvo en la tolva.

1.5.3.2.2 Densidad aparente y compactada

Nos permite conocer el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios entre las partículas y la porosidad de la mezcla. Además de apreciar la velocidad con que se elimina el aire presente en el polvo.

Densidad compactada

Involucra la relación peso/volumen, los espacios vacíos internos de un polvo y los espacios entre las partículas.

Se obtiene vertiendo un polvo en un cilindro graduado, el polvo se compacta dejándolo caer un determinado número de veces desde una determinada altura en un intervalo de tiempo dado hasta que no se observe variación de volumen (determina el tamaño de los contenedores que se necesitan para el almacenamiento de un polvo y da idea del grado de compactación).

Densidad aparente

Es la relación peso/volumen de un polvo antes de comenzar el proceso de compactación para determinar la densidad compactada.¹³

1.5.3.2.3 Índice de compresibilidad

El flujo de un polvo es un factor importante a tener en cuenta en la manipulación de un fármaco sólido. Por ello se puede valorar la capacidad de un polvo comparando la densidad aparente y la densidad compactada.

Esta relación de densidades define índices que se pueden tomar para evaluar el comportamiento al fluir, en este caso el índice de Carr o porcentaje de compresibilidad.⁸

$$\text{Índice de Carr} = \left[\frac{\rho_{comp} - \rho_{ap}}{\rho_{comp}} \right] * 100$$

Dónde:

ρ_{comp} = densidad compactada (g/mL)

ρ_{ap} = densidad aparente (g/mL)

Índice de compresibilidad (%)	Aptitud al flujo	Índice de Hausner
1 – 10	Excelente	1.00 – 1.11
11-15	Bueno	1.12 – 1.18
16-20	Adecuado	1.19 – 1.25
21-25	Aceptable	1.26 – 1.34
26-31	Pobre	1.35 – 1.45
32-37	Muy Pobre	1.46 – 1.49
>38	Extremadamente Pobre	>1.60

Tabla 2 índice de Carr e índice de Hausner ¹⁵

En la tabla 2 se muestran los índices de Carr que se obtienen a partir de la fórmula de % de compresibilidad, se observa que conforme aumenta el valor del índice, disminuye la fluidez, así, materiales con un índice de Carr inferior al 25 % son considerados flujo libre.

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\rho_{comp}}{\rho_{ap}}$$

Al igual que el índice de Carr, el índice de Hausner se basa en las densidades aparente y compactada del polvo para proporcionar una relación empírica con el flujo. En la tabla 2 se observan intervalos en los que de 1 a 1.11 el flujo es excelente.

1.5.3.4 Estudios de compatibilidad excipiente-fármaco

El estudio de la interacción del fármaco con los excipientes es esencial para la formulación del producto. Las interacciones fármaco-excipiente están directamente relacionadas con las propiedades fisicoquímicas de los excipientes y del fármaco.

Estos estudios son siempre realizados a condiciones aceleradas de humedad y temperatura.

La evaluación incluye:

- a) Inspección visual como cambios en color y textura.
- b) Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) y Cromatografía en capa fina (CCF).

Los estudios de compatibilidad son esenciales para la caracterización de las materias primas y la formulación final.¹²

1.6 Excipientes

Son sustancias generalmente sólidas que carecen de actividad farmacológica en una forma farmacéutica. Los excipientes deben cumplir con las siguientes características: fáciles de adquirir, sin sabor u olor, de color compatible con el principio activo, baratos, no sensibilizantes, compatibles con los componentes de la formulación, estables, no tóxicos.¹²

Se emplean a fin de dar a la forma farmacéutica características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno a más principios activos. En la medida en que los excipientes afectan la liberación del fármaco, ellos pueden modificar la magnitud y el perfil temporal de la actividad farmacológica del medicamento a través de cambios en su biodisponibilidad.

En la fabricación de tabletas se utilizan los siguientes excipientes: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, superdesintegrantes, lubricantes (deslizantes, antiadherentes y lubricantes), adsorbentes, humidificantes, colorantes, saborizantes y edulcorantes. Y recientemente una nueva categoría de materiales coprocesados que mejoran o aumentan propiedades ya existentes o para dar nuevas funcionalidades a excipientes que no las tenían. Estos se describen a continuación en la tabla 3.^{8, 12}

Tabla 3. Tipos de excipientes utilizados para la fabricación de tabletas y funciones^{7,8}

Excipientes	Funciones	Ejemplos
Diluentes	Sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir, preferentemente deben ser hidrófilos.	Celulosa microcristalina, lactosa, almidón de maíz, glucosa, fosfato dibásico de calcio, manitol, sorbitol, sulfato de calcio, celulosa en polvo, carbonato de calcio.
Aglutinantes	Son materiales cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos cohesivos con un contenido mínimo de finos y producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Estos se incorporan en polvo seco en un intervalo de 1 a 5 %, o en solución en un intervalo de 10 a 20 %.	PVP (Polivinilpirrolidona), almidón de maíz, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, PGE 4000 o 6000, sacarosa, pectina.
Desintegrantes	Facilitan la desintegración o disgregación de la tableta en agua o en jugo gástrico, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta; esto se logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta; su incorporación puede ser en la fase externa o interna del granulado para garantizar que los gránulos se desintegren.	Almidón, Avicel (PH 101,PH102), solka flocc, ácido alginico, alginato de sodio, amberlite, metil celulosa, Na CMC, HPMC, carboximetilcelulosa sódica cruzada, dióxido de carbono.

Continuación. Tabla 3. Tipos de excipientes utilizados para la fabricación de tabletas y funciones^{7,9}		
Lubricantes	Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta.	Estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicoles, acetato y benzoato de sodio.
Deslizantes	Permiten el flujo granulo-granulo facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz.	Dióxido de silicio, almidón de maíz, talco y estearatos de magnesio, de calcio o de zinc.
Antiadherentes	Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones.	Talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio.
Adsorbentes	Su función es captar por adsorción componentes líquidos o humedad.	Almidones, dióxido de silicio, coloidal, celulosa microcristalina, fosfato de calcio tribásico.

Consideraciones en la elección de excipientes

- Aceptación regulativa, con preferencia a los de compendio (Handbook of pharmaceutical excipients).
- Estabilidad y compatibilidad.
- Propiedades físicas.
- Preferir estructuras definidas.
- Preferir sintéticos o de origen vegetal a los de origen animal.
- Preferir solos que combinaciones comerciales.
- Precios de excipientes.

Considerando estos puntos se realizó la elección de los siguientes excipientes: Avicel PH 102, estearato de magnesio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona 30K, lactosa monohidratada. A continuación se describen a detalle. (Sección 1.6.1).

1.6.1 Descripción de excipientes empleados

1.6.6.1 Avicel

Denominación común: celulosa microcristalina

Sinónimos: Avicel PH, Cellets, gel celulosa, Microcrystallinum helleosum, Celphere, Ceolus, KG, celulosa cristalina, E460, Emcocel, Ethispheres, Fibrocel, MCC Sanaq, Pharmacel, Tabulosa, Vivapur. ⁷

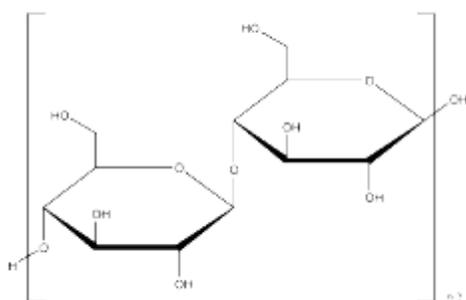
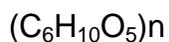


Figura 4. Estructura química del avicel ⁷

Fórmula empírica



PM: 36000 g/mol

Donde $n=220$

La celulosa microcristalina se utiliza ampliamente como aglutinante o diluyente en la formulación de tabletas orales y cápsulas, esta se usa principalmente en la granulación vía húmeda y compresión directa.

En el caso del Avicel PH 102 se utiliza como lubricante y desintegrante, propiedades que lo hacen útil en la formación de comprimidos. También se utiliza en productos alimenticios y cosméticos (Tabla 4).

Tabla 4. Usos de la celulosa microcristalina. ⁷	
Uso	Concentración %
Adsorbente	20-90
Antiadherente	5-20
Aglutinante/diluente para cápsula	20-90
Desintegrante en tableta	5-15
Diluente/ aglutinante en tableta	20-90

Descripción

El Avicel es una celulosa parcialmente despolimerizada que se obtiene como un polvo sólido cristalino blanco, inodoro, insípido, compuesto por partículas porosas. Está disponible comercialmente en diferentes tamaños de partícula y grados de humedad que tienen diferentes propiedades y aplicaciones.

La partícula de mayor tamaño de la línea, produce la mejor fluidez posible en compresión directa y granulación húmeda manteniendo altos niveles de compresión. El PH-200 es óptimo para evitar problemas de variaciones de peso y de uniformidad de contenido.

Densidad verdadera: 1.420-1.460 g/cm³ para Avicel PH 102

Tamaño de partícula de Avicel PH 102: 100 µm

Solubilidad: Ligeramente soluble en una solución de hidróxido de sodio al 5 % w/w prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos, y en disolventes orgánicos.

Punto de fusión: 260-270 °C

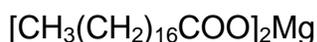
Es incompatible con agentes oxidantes.⁷

1.6.1.2 Estearato de Magnesio

Denominación común: estearato de magnesio

Sinónimos: estearato difásico de magnesio, distearato de magnesio, Sympro 90, sal magnésica, ácido esteárico, ácido octadecanoico, octadecanoato de magnesio.⁷

Fórmula Química



Fórmula empírica



PM: 591.24 g/mol

La USP23-NF27 describe al estearato de magnesio como un compuesto de magnesio mezclado con ácidos orgánicos sólidos. La Farmacopea Europea lo describe como una mezcla de ácidos orgánicos que consiste en proporciones variables de estearato de magnesio y palmitato de magnesio.

El estearato de magnesio es extensamente utilizado en la cosmética, alimentos y formulaciones farmacéuticas. Se utiliza principalmente como lubricante en la fabricación de cápsulas y tabletas en concentraciones 0,25 % y 5,0 % w/w.

Descripción

Este es un polvo muy fino, de color blanco, de baja densidad, tiene un olor ligero de ácido esteárico y un sabor característico. El polvo es grasiento al tacto y fácilmente se adhiere a la piel.

Densidad real: 1,092 g/cm³

Solubilidad: prácticamente insoluble en etanol, etanol (95 %) éter y agua, mediamente soluble en benceno caliente y en etanol caliente (95 %)

Punto de fusión

117-150 °C (comercial)

Incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro. Evite mezclar con oxidantes fuertes. El estearato de magnesio no se puede utilizar en productos que contienen ácido acetil salicílico, algunas vitaminas, y la mayoría sales alcaloides.⁷

1.6.1.3 Almidón de Maíz

Denominación común: almidón de maíz

Sinónimos: amido, amidon, amilo, amyllum, C*PharmGel, Eurylon, fecule, Hylon, maydis amyllum, Melojel, Meritena, Oryzae amyllum, Pearl, Perfectamyl, pisi amyllum, Pure-Dent, Purity 21, Purity 826, solani, amyllum, tritici amyllum, Uni-Pure.⁷

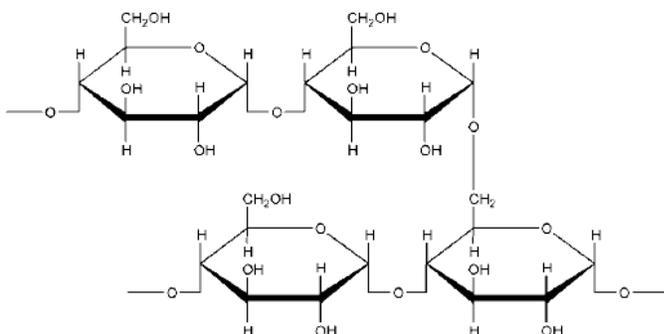


Figura 5. Estructura química del almidón.⁷

Fórmula empírica

$(C_6H_{10}O_5)_n$ donde $n=1000$

El almidón de maíz es un excipiente que se utiliza principalmente en la formulación de formas farmacéuticas sólidas, como aglutinante, diluyente y desintegrante. Como diluyente, el almidón se usa en la preparación de colorantes, medicamentos potentes y extractos de hierbas, facilitando el proceso de mezclado o procesos subsecuentes al mezclado.

También se utiliza para ajustar el volumen de las cápsulas, mejora el flujo del fármaco. Cantidades de 3-10 % w/w de almidón puede actuar como un antiadherente y lubricante en la formulación de comprimidos y de cápsulas.

En las formulaciones de comprimidos, la pasta de almidón se utiliza por lo general del 5-10 % como aglutinante para la granulación vía húmeda. Como desintegrante se utilizan concentraciones de 3-25 % w/w

Descripción

El almidón es un polvo fino, inodoro e insípido, de color blanco. Se compone de pequeños gránulos esféricos u ovoides.

Densidad real: 1,478 g/cm³

Solubilidad: Prácticamente insoluble en etanol frío (96 %) y en agua. El almidón en un porcentaje alrededor de 5-10 % se hincha instantáneamente en agua a 37° C. El almidón se hace soluble en agua caliente a temperaturas por encima de la temperatura de gelatinización. Los almidones son parcialmente solubles en dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

Incompatibilidades. El almidón es incompatible con sustancias muy oxidantes. Y con yodo se forman inclusiones de colores. ⁷

1.6.1.4 Polivinilpirrolidona 30 K

Denominación común: povidona

Sinónimos: E1202, colidon, plasdon, polividona, povidona, PVP y polimeto 1-vinil-2-pirrolidinona.⁷

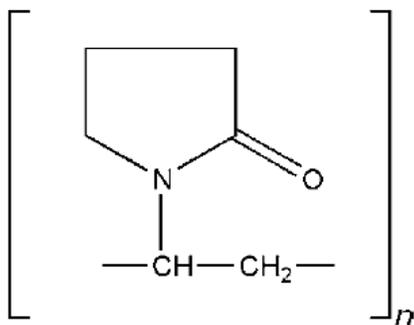


Figura 6. Estructura de la povidona⁷

Fórmula empírica

PM: $(C_6H_9NO)_n = 50000 \text{ g/mol}$

Donde $n=2500- 30000000$

La povidona se encuentra en una gran variedad de productos farmacéuticos, se utiliza principalmente en la formulación de comprimidos y cápsulas.

En los comprimidos, las soluciones de povidona se usan como aglutinante en los procesos de granulación vía húmeda.

Esta puede añadirse a las mezclas de polvo en el seco y se granula por la adición de agua, alcohol, o soluciones hidroalcohólicas. La povidona se utiliza como un solubilizante para formas orales y formulaciones parenterales, se ha demostrado que mejorar la disolución de fármacos poco solubles a partir de formas de dosificación sólida.

Las soluciones de povidona también pueden ser utilizadas como agentes de recubrimiento o como aglutinantes (Tabla 5).

Tabla 5. Usos de la povidona.⁷	
Uso	Concentración %
Acarreador de fármacos	10-25
Agente dispersante	Arriba de 5
Colirio	2 -10
Agente suspensor	Arriba de 5
Aglutinante, diluyente, o agente de recubrimiento	0.5-5

Descripción

La povidona es un polvo fino de color blanco a blanco cremoso de color, sin olor, higroscópico. Povidonas con valores K igual o menor que 30 se fabrican mediante secado por pulverización formando esferas. Povidona K-90 y de mayores valores son fabricadas por secado en tambor y se producen en forma de placas.

Densidad real: 1.180 g/cm³

Solubilidad: es soluble en etanol, ácidos, cloroformo, cetonas y metanol, prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceite mineral.

Punto de fusión: 150 °C

Incompatibilidades

La povidona es compatible en solución con una amplia gama de sales inorgánicas, resinas naturales y sintéticas, y otros productos químicos. Forma aductos moleculares en solución con sulfatiazol, salicilato de sodio, ácido salicílico, fenobarbital, taninos y otros compuestos⁷

1.6.1.5 Lactosa monohidratada

Denominación común: lactosa

Sinónimos: CapsuLac; GranuLac; Lactochem; lactosum monohydricum; Monohidratada; Pharmatose; PrismaLac; SacheLac; SorboLac; SpheroLac; SuperTab 30GR; Tablettose.⁷

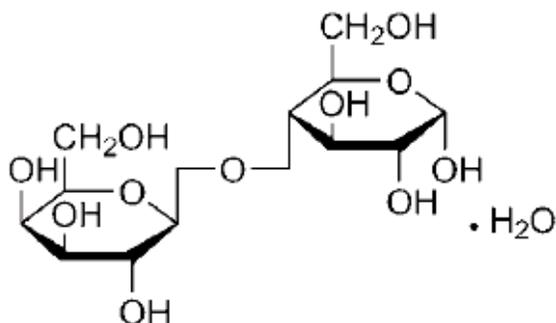


Figura 7. Estructura de la α -lactosa monohidratada⁷

Fórmula empírica



PM= 360.31 g/mol

La lactosa monohidratada se usa ampliamente como relleno y diluyente en tabletas y cápsulas. Se utiliza también como diluyente en polvo seco.

Por lo general, los diferentes tipos de lactosa se utilizan en la preparación de comprimidos por el método de granulación vía húmeda o en el fresado durante el procesamiento, ya que el tamaño fino permite una mejor mezcla con otros ingredientes de la formulación y utiliza el aglutinante de manera más eficiente.

Descripción

En el estado sólido, la lactosa tiene diversas formas isoméricas, dependiendo de la cristalización y las condiciones de secado, se obtienen α -lactosa monohidratada, β -lactosa anhidra, y un contenido de lactosa anhidra.

La lactosa monohidratada es un polvo blanco, inodoro y tiene sabor un poco dulce, aproximadamente el 20 % de α -lactosa es tan dulce como la sacarosa, mientras que el 40 % de β -lactosa es muy dulce.

Densidad real: 1.545 g/cm³ (α -lactosa monohidratada)

Solubilidad: es prácticamente insoluble en cloroformo, etanol y éter, soluble en agua.

Punto de fusión: 201-202 °C

Incompatibilidades

La lactosa monohidratada es incompatible con los compuestos que contienen grupos amina primarios, provocando una reacción de condensación de tipo Maillard formando compuestos de color marrón, o productos de color amarillo-marrón. Esta reacción se produce también entre la lactosa y la amina secundaria. La lactosa es también incompatible con aminoácidos, anfetaminas y lisinopril.⁷

1.6.1.6 Sorbitol

Denominación común: sorbitol

Sinónimos: C*PharmSorbidex, E420, 1, 2, 3, 4, 5,6-hexanehexol, Liponic 70- NC, Liponic 76-NC, Meritol, Neosorb, Sorbitab, sorbite, Dsorbitol, Sorbitol Instant, sorbitolum, Sorbogem.⁷

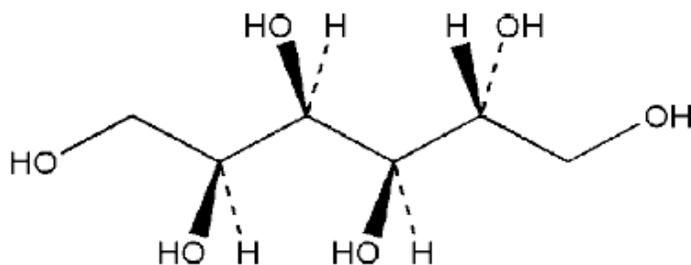


Figura 8. Estructura química del sorbitol.⁷

Fórmula empírica

(C₆H₁₄O₆)

PM= 182.17 g/mol

El sorbitol se utiliza ampliamente como excipiente en formulaciones farmacéuticas. También se utiliza ampliamente en cosméticos y productos alimenticios.

El sorbitol se utiliza como diluyente en formulaciones de comprimidos o bien en la granulación vía húmeda o compresión directa, es particularmente útil en tabletas masticables debido a su agradable sabor dulce. En formulaciones de cápsula se utiliza como un plastificante para la gelatina.

Descripción

El sorbitol es un alcohol hexaédrico relacionado con manosa y con el manitol isomérico. Es un polvo inodoro, blanco o casi incoloro, cristalino, higroscópico. Se dispone de una amplia gama de calidades y formas polimórficas, tales como gránulos, copos o gránulos que tienden a apelmazarse y tienen características de compresión más deseables. Este tiene un agradable sabor dulce y tiene aproximadamente 50 a 60% de sacarosa.

Densidad real: 1.507 g/cm³ (α-lactosa monohidratada)

Solubilidad: es prácticamente insoluble en cloroformo, éter, ligeramente soluble en metanol, soluble en agua y en etanol.

Punto de fusión: 110-112 °C

Incompatibilidades

El sorbitol forma quelatos solubles en agua e iones de metales trivalentes en condiciones fuertemente ácidas y alcalinas.

La adición de glicoles líquidos de polietileno a una solución de sorbitol, con agitación vigorosa, produce un gel ceroso, soluble en agua con un punto de fusión de 35-40 °C. Sorbitol aumenta la tasa de degradación de las penicilinas.⁷

1.7 Proceso de fabricación de tabletas

El método de producción consiste de dos o más operaciones unitarias diseñadas para convertir los materiales en productos finales. Para obtener tabletas de calidad es indispensable que el polvo o granulado cumpla con las siguientes características:

- Buena fluidez y lubricación.
- Presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad.
- Debe desintegrarse de acuerdo a la especificación del diseño de la tableta.
- Presenta un grado de dispersión de tamaño de gránulo lo más estrecho posible y no contener más del 10 % de polvo libre.
- Poseer una humedad residual de 1 a 5 %.

Considerando estas características existen tres métodos de fabricación de tabletas convencionales:

- Granulación vía húmeda.
- Granulación vía seca.
- Compresión directa.

Para seleccionar el método adecuado para cada tableta es necesario considerar las características que debe poseer el fármaco, a continuación se presenta una guía para esta selección (Figura 9).

		Compresibilidad	
		Alta	Baja
Flujo	Alto	Compresión Directa	Granulación Vía Húmeda
	Bajo	Granulación Vía Seca	

Figura 9. Guía general para seleccionar la vía de compresión⁸

1.7.1 Compresión directa

Es el proceso por el cual se obtiene las tabletas a partir de comprimir directamente fármacos o mezclas de estos con excipientes, sin tratamiento previo. Las propiedades que hacen posible la compresión directa son poco conocidas, sin embargo, se sabe que depende, en parte de su forma cristalina lo que condiciona su capacidad de deformación plástica, es decir, tener la capacidad de formar una tableta de adecuada dureza.

Otros parámetros indicativos de la compresibilidad de las sustancias son los puntos de fusión y ebullición, que dan una idea de la cohesión intermolecular, la simetría molecular y la presencia de agua. De igual manera, el tamaño de los cristales también influye en la capacidad de compresión por lo que debe ser acorde al resto de la mezcla; la distribución granulométrica debe ser buena para evitar segregación de polvos, y debe tener propiedades lubricantes adecuadas para evitar que se pegue la tableta a la matriz o punzones.

Las etapas utilizadas básicamente en la compresión directa, incluyen solamente las operaciones de pulverización y mezclado. Un esquema de este método de preparación de comprimidos se muestra en la Figura 10.^{8, 24}

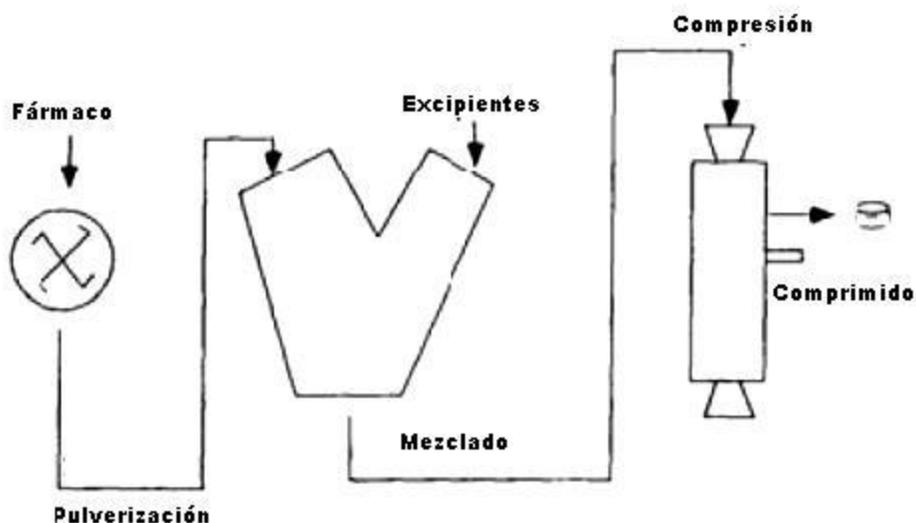


Figura 10. Etapas del proceso de compresión directa²⁴

Ventajas de la compresión directa.

- Menor costo en instalaciones, tiempo, equipos, energía y espacios.
- Tiempo de desintegración y de % de disolución.
- Proporciona mayor estabilidad física y química.
- Disminuye la disparidad de tamaño de partícula.

Desventajas de la compresión directa

- Materias primas costosas.
- Dificultad en alcanzar dureza en comprimidos con alto contenido de principio activo.
- Distribución no homogénea del principio activo, en bajas dosis debido al mal mezclado.
- Sobrelubricación por exceso de mezclado.
- Por diferencia de densidad, puede ocurrir segregación.^{8,12}

1.7.2 Granulación

Se define como la unión de las partículas de polvo para construir aglomerados de mayor tamaño y con ciertas propiedades mecánicas para mantener su forma. La morfología de los polvos se modifica a través de dos opciones: la adición de un aglutinante al polvo hace que las partículas se unan por fuerzas capilares; y en el caso del polvo en seco, estas se unen por fuerzas de compactación. Aunque se pueden usar directamente, los granulados obtenidos son generalmente el paso intermedio en la obtención de otras formas farmacéuticas sólidas.⁸

La granulación tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos

denominados granulados. Las partículas se unen mediante enlaces interatómicos e intermoleculares de diferente naturaleza: fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrogeno, puentes sólidos de sustancias cristalinas, etc.²⁴

Las principales razones por las que se recurre a la granulación son:

- Prevenir la segregación de los componentes en el mezclado de polvos, debido a las diferencias en el tamaño y densidad de las partículas de los componentes. Un granulado ideal contendrá todos los componentes de la mezcla en cada gránulo, evitando de esta manera la segregación de componentes (Figura 11).
- Mejorar las propiedades de flujo de la mezcla. Los gránulos obtenidos a partir de un sistema cohesivo son más grandes, esféricos e isodiamétricos que son los componentes iniciales, mejorándose así la capacidad de flujo.
- Favorece la expulsión del aire interpuesto. El aire se expulsa más fácilmente al comprimir un sólido constituido por gránulos que por un polvo fino.
- Reduce significativamente la cantidad de polvo generado en el proceso de fabricación.
- Mejorar la velocidad de disolución. Los aglutinantes utilizados para la granulación son sustancias hidrofílicas que, en general, facilitan la humectación del producto en el tracto gastrointestinal. En consecuencia, la velocidad de disolución del fármaco suele incrementarse.²⁴

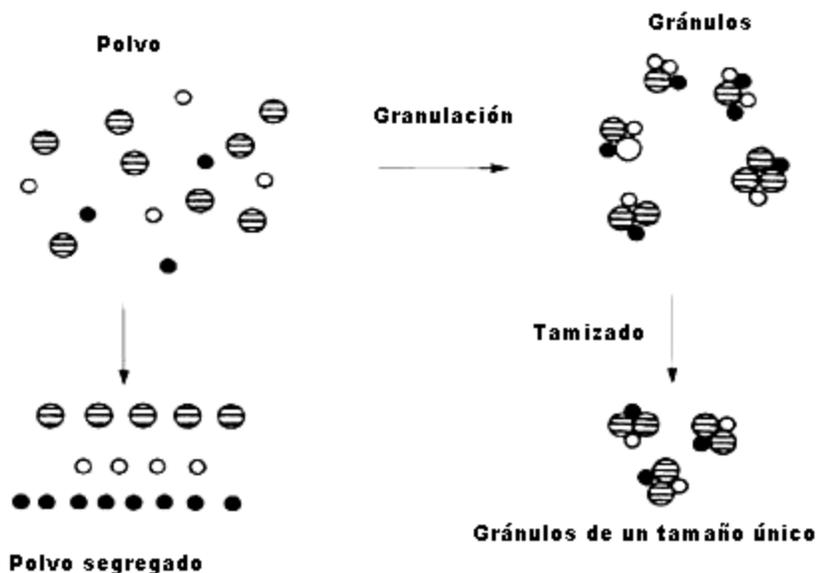


Figura 11. Esquema ilustrativo de la granulación como medio de prevenir la segregación²⁴

Previamente a la granulación deben realizarse operaciones de molienda y mezclado de los polvos. Cuando se procede a mezclar a los componentes en forma de polvos para su posterior granulación o compresión se utilizan mezcladores energéticos, con intensa acción conectiva, como son los de cinta o de doble sigma.

Una vez obtenido el granulado, deberá mezclarse con los desintegrantes y lubricantes en polvo. En este caso, se emplean mezcladores energéticos del tipo de doble cono como el V. La preparación del granulado puede realizarse por vía húmeda o seca.²⁴

1.7.2.1 Granulación vía seca

El método consiste en la compactación de una mezcla de polvos en unidades de peso mayor que las tabletas finales, posteriormente son trituradas y tamizadas para dar paso al gránulo, se adiciona el lubricante y desintegrante, se mezcla y se

comprime para obtener la tableta final. Los fármacos que se utilizan deben poseer buena compresibilidad.

Las dos técnicas para realizar este tipo de granulación son el slugging (briqueteado) y la compactación por rodillos. En el caso del slugging se comprime directamente la mezcla del principio activo, el diluyente y parte del lubricante, de los cuales al menos uno de ellos debe poseer propiedades cohesivas.

Estas se obtienen a partir de comprimir en máquinas excéntricas. Posteriormente, las brinquetas se fracturan en un molino para obtener el granulado, el cual se somete a una doble tamización con el fin de tener una buena uniformidad de tamaño.

Otro método para obtener los gránulos es mediante la compactación por rodillos, que consiste en el uso de compactadores que prensan los polvos entre dos rodillos giratorios en sentido inverso, obligado al polvo a pasar entre los cilios formando una placa que se fractura posteriormente, mediante un molino triturador (Chilsonator) que dará lugar a un granulado.^{8,24}

En resumen el proceso involucra los siguientes pasos (Figura12):

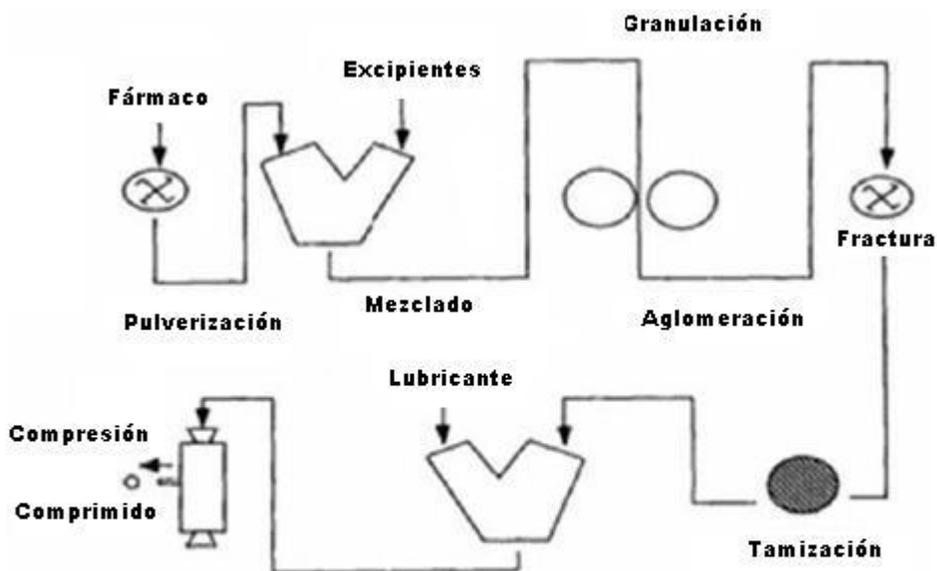


Figura 12. Etapas del proceso de granulación por vía seca²⁴

Ventajas de la granulación vía seca

- Mejora el flujo de los polvos ya que aumenta el tamaño de partícula.
- Mejor cohesión durante la compactación.
- Pocas etapas, personal, equipo y espacio.
- Permite la granulación sin utilizar aglutinante.
- Útil para fármacos sensibles al calor y húmeda.

Desventajas de la granulación vía seca

- Erosión y segregación de partículas.
- No es útil para tabletas con principios activos en bajas dosis.
- El proceso tiende a obtener tabletas con posibilidad de laminación, alta friabilidad y baja dureza.^{8,12}

1.7.2.2 Granulación vía húmeda

Es el proceso de mezclado de un polvo con una solución aglutinante para formar un granulado. Este proceso disminuye el riesgo de segregación y producción de finos relacionada con la compresión de tabletas. La granulación ocurre por la formación de enlaces tipo puentes de hidrogeno entre las partículas primarias.

Este método presenta el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales, sin embargo se aplica con éxito en fármacos que no son adecuadas para la compresión directa.

La granulación húmeda tiene por objetivo conferir a las partículas, mediante la adición de un disolvente, características de adhesividad tal que sea posible obtener una masa adecuada para granular. El disolvente ocupa los espacios vacíos de las partículas y las mantiene unidas a través de fuerzas capilares; a través de la evaporación o solidificación de la fase líquida se formaran puentes

sólidos entre estas partículas constituyendo las fuerzas de cohesión que favorecen la granulación. Con esto se reduce la posibilidad de segregación de mezclas, aumenta la velocidad de flujo de los sólidos, y hay menor dispersión en el tamaño de partícula.^{8, 12,24.}

Ventajas de la granulación húmeda

- Mejora las características de flujo del polvo: aumento de tamaño y esfericidad de las partículas.
- Mejora la cohesión durante y después de la compactación.
- Reduce el polvo fino y por lo tanto la contaminación cruzada.
- Se puede uniformizar el tamaño de partícula.
- Se puede mejorar la compresibilidad y consolidación de la formulación seleccionando adecuadamente el aglutinante y el nivel de humedad.
- Se reduce la tendencia a segregación.

Desventajas de la granulación húmeda

- Numerosas etapas en el proceso.
- Muchos equipos involucrados.
- Exposición del principio activo a altas temperaturas y humedad.
- Segregación del principio activo inducida por amasado y secado.
- Todavía no hay un método exacto para determinar el punto final de la granulación.
- Aumenta las posibilidades de contaminación.^{8,12}

La granulación consiste en la adición de aglutinantes, en este caso son soluciones de macromoléculas que pueden ser acuosas o hidroalcohólicas, las cuales se mezclan con los polvos (principio activo y excipientes). El tiempo de mezclado es aproximadamente de 10 minutos, después de la aglomeración se

somete a la masa humectada a una presión mecánica, la cual pasa a través de un tamiz, de una determinada abertura de malla, para obtener el granulado.

Una vez obtenido el granulado, se procede a secar el granulado, con el objetivo de eliminar el exceso de humedad. El secado total o un exceso de humedad conduce a dificultades en la compresión del granulado, un granulado muy seco produce gránulos finos, producen tabletas con baja dureza y alta friabilidad, o bien laminadas. La temperatura ideal debe ser entre 30 °C y 40 °C. La humedad residual debe estar entre 1 a 5 %.⁸

Al término de esta operación se procede a una doble tamización del granulado, donde se obtiene una fracción granulométrica adecuada, de acuerdo con el tamaño y peso final del comprimido. El tamaño de la malla para esta operación se selecciona en base al diámetro de los punzones para comprimir, se recomiendan los siguientes tamaños (Tabla 6).

Tabla 6. Malla que se utiliza para reducir el tamaño del granulado dependiente del diámetro de la tableta.⁸

Diámetro de la tableta	Malla sugerida
Menores de 5 mm	20
De 6 mm a 8 mm	16
De 9 mm a 10 mm	14
De 11 mm y mayores	12

En esta operación debe evitarse la formación excesiva de finos.

El granulado obtenido se mezcla, si se requiere, con otros excipientes como lubricantes, reguladores de flujo, disgregantes, procediéndose, a continuación, a su compresión.²⁴

Finalmente las tabletas son obtenidas por compresión entre dos punzones y una matriz. Es por lo cual que en la Figura 13 se pueden apreciar las etapas involucradas en el proceso de compresión (granulación vía húmeda).

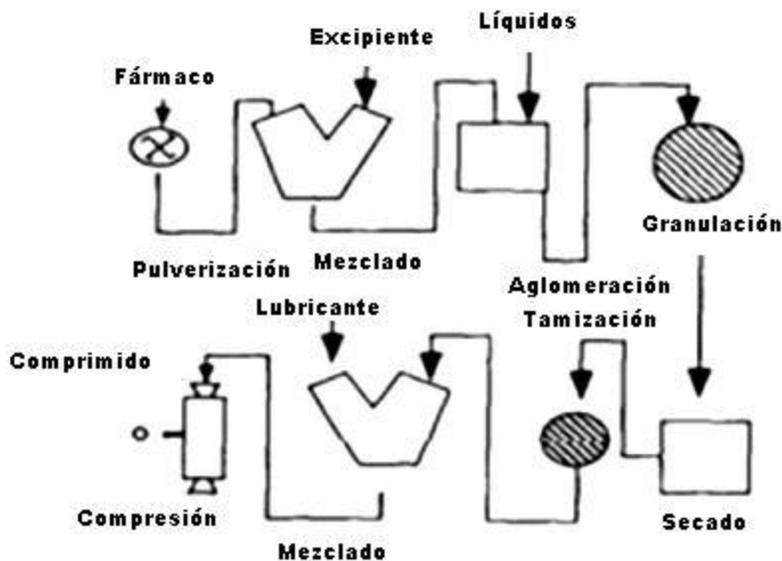


Figura 13 .Etapas del proceso de compresión (granulación vía húmeda) ²⁴

1.7.3 Compresión

Al obtener el granulado y la comprobación del control (características deseadas), se procede a realizar, por medio de máquinas de comprimir, el proceso de compresión propiamente dicho.

1.7.3.1 Máquinas de comprimir

Una máquina de comprimir consiste en una serie de elementos fundamentales: punzones, matriz y sistema de distribución del polvo o granulado.

Los punzones son los elementos mediante los cuales se va a aplicar la fuerza axial sobre el granulado. Son piezas metálicas, en general de acero inoxidable y habitualmente de forma cilíndrica. Su superficie puede ser plana, en mayor o menor grado, cóncava, lo que da lugar a diferentes formas de comprimidos (Figura 14).

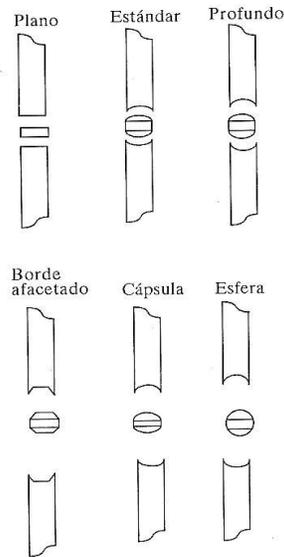


Figura 14. Punzones con caras de diferentes formas y comprimidos resultantes²⁴

La matriz está constituida por una pieza metálica perforada con uno o varios orificios generalmente circular, la cual puede adoptar diversas formas geométricas como los punzones.

El sistema de alimentación está constituido por una tolva en la que se introduce el granulado o polvo, y en ocasiones, por un dispositivo para facilitar el llenado homogéneo de la matriz, lo que permite, utilizar la compresión directa.

El proceso de compresión, se muestra en la Figura 15, donde se divide en tres etapas:

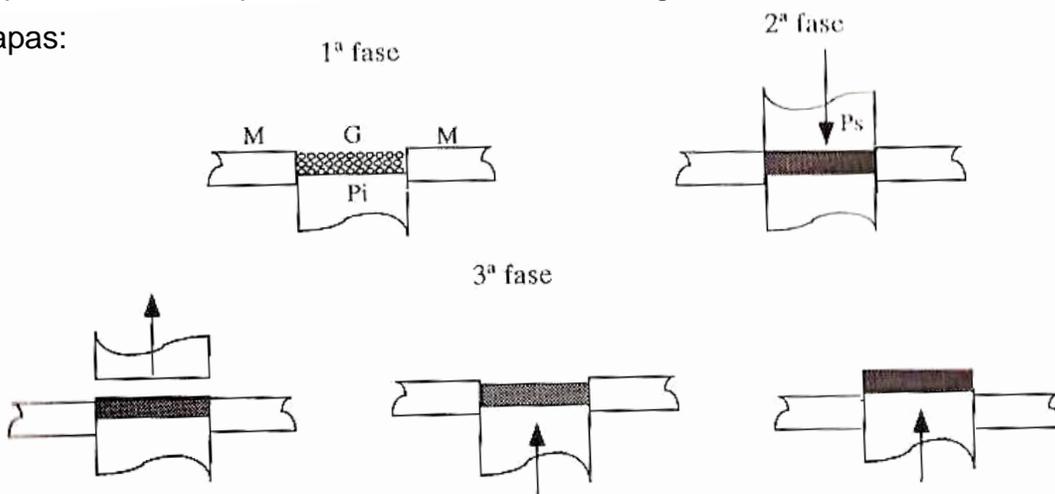


Figura 15. Etapas de proceso, M: matriz; G: granulado, Pi: punzón inferior; Ps: punzón superior.²⁴

Primera fase: Descenso del punzón inferior dentro de la matriz, lo cual da lugar a una cavidad en la que el polvo o granulado fluirá por gravedad. La profundidad a la que se sitúa el punzón inferior en la matriz determinará el volumen de la cámara de compresión, y en consecuencia, el peso del comprimido.

Segunda fase: Aplicación de la fuerza por descenso del punzón superior, ejerciendo sobre las partículas la presión necesaria para formar un comprimido.

Tercera fase: Ascenso del punzón superior, al tiempo que sube el punzón inferior hasta alcanzar tope de la matriz y eyección del comprimido.

Existen varios modelos de máquinas de compresión, pero todas ellas corresponden a dos tipos definidos: excéntricas, o de tolva móvil, y rotativas, o de tolva fija.

Las máquinas de comprimir excéntricas poseen una única matriz y dos punzones, superior e inferior. La matriz permanece fija, siendo móvil la tolva de alimentación, la cual se desliza hacia delante y hacia atrás sobre la matriz, permitiendo un llenado continuo de la misma. Este proceso se realiza de la forma que se ilustra en la Figura 16.

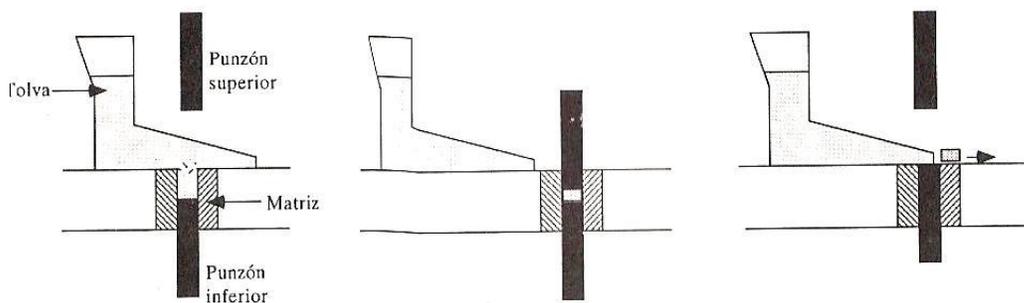


Figura 16. Formación de un comprimido en una máquina de comprimir excéntrica.²⁴

Para regular el peso del comprimido, debe ajustarse el volumen de la cámara de compresión, se fija el recorrido del punzón inferior. La dureza del comprimido se ajusta regulando el recorrido del punzón superior, de tal manera que entre más descende mayor será la dureza del comprimido. El rendimiento de este tipo de

máquinas se sitúa entre 150 y 200 comprimidos por minuto, de manera que su uso está limitado a producciones en pequeña escala.

1.7.4 Optimización de la fórmula

Al seleccionar los distintos excipientes, sus niveles y etapas de proceso se hace de manera racional, obtenido un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo. Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de regular tamaño, en los que varía los niveles de los excipientes dentro de rangos estrechos, con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad.

Si bien la experimentación inicial sirve, para seleccionar el menor número posible de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva; de esta manera se puede no sólo optimizar algunas características de calidad, sino también el costo del producto.¹⁷

1.7.5 Escalamiento

Una vez optimizadas las concentraciones de los excipientes de la formulación, se procede a elaborar lotes piloto. Los objetivos básicos de los estudios piloto son:

- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la plana de fabricación.
- Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o de la fórmula.
- Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.

Por cuestiones de costo, disponibilidad o facilidad, casi en todos los casos en todos los casos el laboratorio de desarrollo debe realizar experimentos en cantidades muy pequeñas, en relación con el nivel de producción.¹⁷

Son diversas las condiciones de operación de equipos y las características del producto en proceso que pueden modificar las propiedades del medicamento; por ejemplo, un determinado rango de pH en una solución aglutinante puede desencadenar mecanismos que descompongan al ingrediente activo, ciertas presiones de compactación pueden modificar las características de disolución de un fármaco en tabletas.

Por ello es necesario considerar en esta etapa que los costos de desarrollo del producto aumentan en forma exponencial, tan pronto como se empiezan a efectuar lotes de escalación, por lo que se deben determinar con exactitud.

1.8 Pruebas de calidad

Una vez obtenidos los comprimidos, las variaciones entre ellos dentro de un mismo lote y entre lotes, se reduce al mínimo realizando buenas prácticas de fabricación (BPF) dictaminadas en la NOM-059-SSA1-2013.²⁸

Por lo que, la producción a gran escala de un comprimido satisfactorio exige una evaluación continua de las materias primas, instalaciones, personal, procesos y equipos, envasando y controles, durante y después de la preparación, con objeto de garantizar la calidad del producto final.

Los controles se realizan sobre muestras tomadas al azar de lotes de comprimidos terminados, son múltiples y de diferente naturaleza, incluyendo características físicas, químicas, e indicadores de las propiedades biofarmacéuticas (tabla 7).²⁴

Tabla 7. Controles realizados sobre el comprimido terminado.²⁴

Características	Parámetro
Organolépticas	Aspecto Olor Textura Sabor
Geométricas	Formas y marcas Dimensiones
Mecánicas	Resistencia a la fractura Resistencia mecánica (friabilidad)
Químicas	Principio activo Productos de degradación Contaminantes Humedad
Estabilidad	Principio activo Calor Frente a la humedad, luz y calor
Posológicas	Uniformidad de peso Uniformidad de contenido
Indicadores biofarmacéuticos	Tiempo de disgregación % de disolución

La eficacia y seguridad del tratamiento constituye el objetivo final de un medicamento; por lo que es necesario que éste se mantenga íntegro hasta ser consumido por el paciente. A continuación se describen los ensayos que se llevan a cabo para evaluar la calidad de los comprimidos (Descripción, peso promedio, dureza, friabilidad, desintegración y valoración).

1.8.1 Descripción

Se evalúa el aspecto de las tabletas: forma, dimensiones, color, textura, olor y sabor de las tabletas.

Peso promedio

La tableta debe contar con la cantidad específica de principio activo, se evalúa que el contenido sea apropiado, por ello se pesan usualmente 10 tabletas durante el proceso de compresión. Se toma el promedio de las 10 tabletas, sin embargo esto puede causar problemas, debido a que se generaliza el peso de las tabletas y no se tiene certeza del contenido del fármaco.²⁷

1.8.2 Dureza

Durante el transporte, acondicionamiento, embalado y manipulación de los comprimidos por parte del paciente éstos están sometidos a tensiones mecánicas que crea un deterioro en su estructura. Para evaluar la resistencia, los comprimidos se someten a una serie de controles, entre los que destaca la resistencia a la presión y a la abrasión.

Para comprobar la resistencia de los comprimidos a la presión se ejerce sobre ellos una fuerza diametral mediante diferentes dispositivos denominados durómetros, por ejemplo los de Monsanto, Pfizer, Erweka. Todos ellos determinan la fuerza necesaria para producir la ruptura del comprimido, que debe estar en proporción directa con su peso.²⁴

1.8.3 Friabilidad

Es poco probable que un comprimido de vea sometido a fuerzas de compresión los suficiente grandes como para romperlo; sin embargo, experimentará continuos movimientos durante su recubrimiento, envasado o transporte, los cuales pueden provocar un desgaste de la superficie, eliminando partículas pequeñas.

Para evaluar la resistencia del comprimido a la abrasión (friabilidad), se utiliza un friabilizador constituido por un cilindro de plástico que lleva en su interior una paleta. Los comprimidos, en un peso equivalente a 6,5 g, son introducidos en el

cilindro, el cual es sometido a rotación (100 rpm); finalizada la operación, se determina la pérdida en peso de los comprimidos. El ensayo será satisfactorio cuando la pérdida de peso es inferior o igual a 1.0 % (Figura17).^{24, 29}

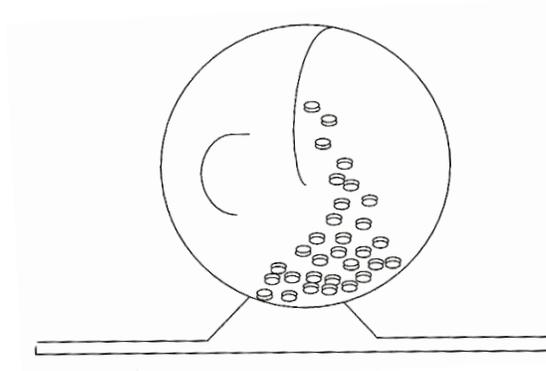


Figura 17. Esquema del friabilizador²⁴

1.8.4. Desintegración

Una liberación efectiva del principio activo requiere una fácil disgregación del comprimido en el tracto gastrointestinal o en fluidos. Un comprimido que no se disgrega adecuadamente limita la disolución y absorción del fármaco, en consecuencia, la respuesta terapéutica no será la esperada. Los disgregantes utilizados en los comprimidos pueden actuar por diferentes mecanismos:

- Aumentan de volumen al ponerse en contacto con los fluidos acuosos, lo cual favorece la separación de partículas que constituyen al comprimido, incrementando la velocidad de disolución.
- Disolviéndose en el agua, formando en el comprimido capilares que facilitan la penetración de los fluidos, por lo tanto se desmoronan.
- Reaccionan con el agua para dar lugar a la liberación de un gas, comúnmente dióxido de carbono.

Las partículas o gránulos en los que se disgrega el comprimido, generalmente no son los mismos a partir de los que se formó y serán tanto más grandes cuanto mayor sea el número de uniones que se hayan formado durante el proceso de la compresión, lo cual está relacionado con la magnitud de la presión ejercida.

Generalmente, el ensayo se lleva a cabo sobre seis comprimidos muestreados en cada lote de fabricación; se realiza habitualmente en agua a 37 ± 2 °C, usando dispositivos que incorporan agitación mecánica. Uno de los sistemas más empleados para los ensayos de disgregación adoptado por la farmacopea europea consta de un cestillo con 6 tubos verticales cuyas bases están constituidas por una malla metálica de 1,8 mm a 2,2 mm de apertura que mantienen un movimiento oscilante vertical de 5-6 cm de amplitud, a una velocidad de 30 ± 2 desplazamientos o ciclos por minuto. (Figura 18)²⁸

En cada tubo se coloca un comprimido y sobre éste se pondrá un disco de plástico de dimensión y peso determinados, la cual ayudará a ejercer una ligera presión simulando el contacto del comprimido con la mucosa impidiendo que éste flote al momento del descenso del cestillo, el cual se encuentra inmerso en un recipiente lleno de disolvente, habitualmente agua.

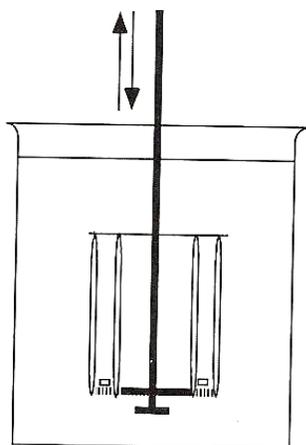


Figura 18 .Esquema del aparato USP para el control de disgregación.²⁴

El ensayo se considera finalizado cuando no quedan restos consistentes de comprimido sobre la malla. El tiempo máximo de disgregación se suele fijar en 30 minutos para comprimidos ordinarios y 60 minutos para los recubiertos. Estos

límites, no obstante, deben reconsiderarse para cada principio activo en función de su biodisponibilidad y la velocidad deseada del efecto. Sin embargo factores como el tipo de disgregante puede afectar el tiempo desintegración, el uso excesivo de lubricantes, y presión de la compresión de las tabletas puede incrementar el tiempo.²⁶

1.8.5 Valoración (contenido de fármaco)

Una vez realizadas las tabletas se debe verificar el contenido de fármaco. Para determinarlo se requiere emplear un equipo de espectrofotometría.

La espectrofotometría es la medida de la absorción de luz visible. En general, los espectros ultravioleta (190 nm-380 nm) y visible (380 nm-780 nm) de una sustancia, no tienen un alto grado de especificidad, sin embargo son muy adecuados para las valoraciones cuantitativas.

La energía de un haz radiante disminuye en relación con la distancia que viaja a través de un medio absorbente. También disminuye en relación con la concentración de iones o moléculas absorbentes presentes en el medio. Estos dos factores determinan la proporción de la energía incidente total que es transmitida.

La disminución de la energía de radiación monocromática que pasa a través de un medio absorbente homogéneo, se establece cuantitativamente por la ley de Beer:

$$A = \epsilon bC$$

Dónde:

A = Absorbancia

b = Longitud de la trayectoria de la energía luminosa expresada en centímetros.

ϵ = Absortividad molar es el cociente de dividir la absorbancia entre el producto de la concentración de la sustancia expresada en moles por litro, y la longitud de la trayectoria de la energía luminosa expresada en centímetros.

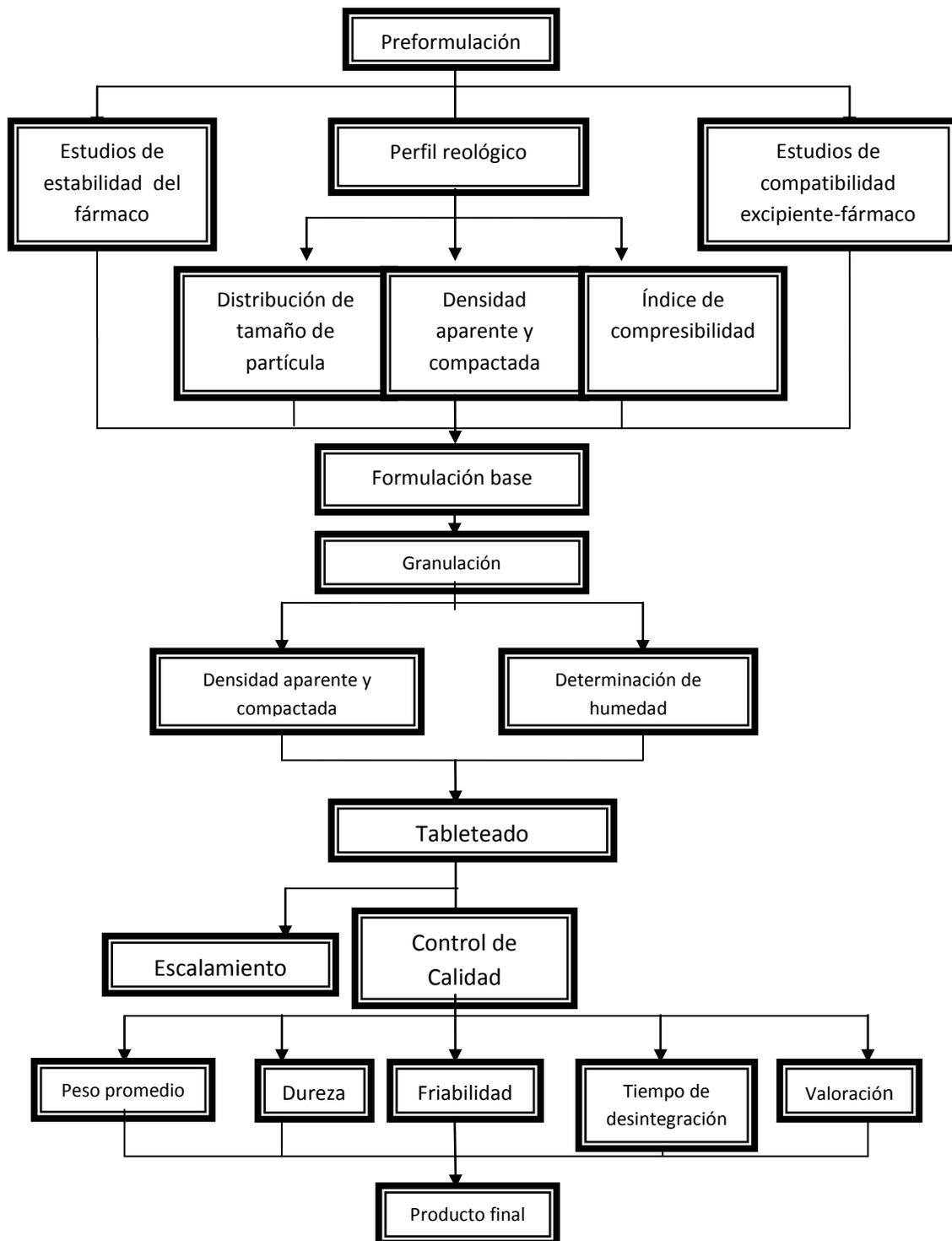
C=concentración del absorbente en el medio (mol/L).

El equipo de espectrofotometría consta de una fuente de energía, de un dispositivo dispersante, como un prisma, de una rendija para seleccionar la banda de longitudes de onda, de una celda o portador de la sustancia de prueba, de un detector de la energía radiante, amplificadores asociados y dispositivos de medición y registro.

El material de las celdas depende del intervalo de longitud de onda en que van a utilizarse. Las celdas de vidrios utilizan en la región visible, la celda de cuarzo puede utilizarse en la región visible y en la ultravioleta, generalmente de 1.0 cm de espesor.²⁸

2. Desarrollo experimental

2.1 Preformulación



2.1.1 Estabilidad del fármaco

1. Colocar en frascos viales por triplicado, 10 mg de Furosemida.
2. Adicionar al primer vial 1 mL de NaOH 7 N, al segundo 1 mL H₂O₂, y al tercero 1 mL de HCl 7 N.
3. Colocar los viales en la estufa a 38 °C, durante 7 días.
4. Con un capilar, colocar una gota de muestra y una gota de un estándar (en este caso 10 mg de fármaco disuelto en 1 mL de agua).
4. Realizar una cromatografía en capa fina (fase móvil 3:7 hexano-etanol).
5. Revelar las placas en la cámara de UV.
6. Registrar los resultados y comparar contra el estándar.

2.1.2 Perfil reológico

Con el objetivo de seleccionar los excipientes adecuados para la formulación se determinó la distribución de tamaño de partícula, densidad aparente y compactada del fármaco (Furosemida). Y con esto se calculó el % de compresibilidad (Índice de Carr) e índice de Hausner.

2.1.2.1 Distribución del tamaño de partícula

Se utilizó un juego de 6 tamices (# 20, 40, 60, 80, 100,140).

1. Revisar que los tamices estén limpios y después pesar cada uno de ellos.
2. Registrar el peso de cada tamiz.
3. Pesar 30 g aproximadamente (registrar el peso real) de Furosemida y colocarla en el tamiz # 20.

4. Colocar los tamices en el equipo Rotap, encender el equipo durante 5 minutos.
5. Apagar el equipo y desconectar.
6. Retirar los tamices del equipo, pesar cada malla por separado en la balanza y obtener el peso de cada tamiz con muestra.
7. Registrar los resultados.
8. Obtener la masa retenida en cada tamiz con la siguiente fórmula: $M_r = T_f - T_i$; donde M_r : masa retenida (g), T_f : peso del tamiz en g con muestra y T_i : peso inicial en g del tamiz.
9. Realizar un gráfico de barras para mostrar los resultados obtenidos.

2.1.2.2 Densidad aparente y compactada

1. Pesar por duplicado aproximadamente 10 g de Furosemida en una balanza analítica.
2. Colocar lo pesado en una probeta de 50 mL, inclinar en un ángulo de 45 °, repetir esta operación con la segunda muestra.
4. Medir el volumen de polvo en la probeta y registrar en la bitácora.
3. Poner las probetas en el compactador cada 50 segundos en una serie de 6 repeticiones.
4. Medir el volumen final y registrar en la bitácora.
5. Realizar los cálculos para determinar la densidad aparente y compactada.
6. Determinar el índice de compresibilidad.

$$\text{Índice de Carr} = \left[\frac{\rho_{comp} - \rho_{ap}}{\rho_{comp}} \right] * 100$$

Dónde:

ρ_{comp} = densidad compactada (g/mL)

ρ_{ap} = densidad aparente (g/mL)

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\rho_{comp}}{\rho_{ap}}$$

7. Determinar el índice de Hausner

2.1.3 Estudios de compatibilidad excipiente-fármaco

1. Pesar 10 mg de Furosemida por sextuplicado en una balanza analítica
2. Pesar 10 mg de cada excipiente (Avicel PH 102, Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona, Lactosa, Sorbitol, Estearato de Magnesio)
3. Colocar en los 6 frascos viales los 10 mg de Furosemida y 10 mg de cada excipiente, adicionando a cada uno de los viales 1 mL de agua.
4. Envolver con aluminio los frascos para evitar exposición a la luz.
5. Poner los viales en la estufa a 38 °C, durante 7 días.
6. Colocar con un capilar, una gota de muestra, una gota del estándar 1 (se realizó con 10 mg de fármaco más 1 mL de agua) y una gota del estándar 2 (consintió en 10 mg de excipiente y 1 mL de agua).
6. Realizar una cromatografía en capa fina (fase móvil 3:7 hexano-etanol).
7. Revelar las placas en la cámara de UV.
8. Registrar los resultados y determinar cuáles excipientes son compatibles con el fármaco comparando con los estándares.

2.2 Caracterización del innovador (Lasix)

Con el objetivo de contar con un marco de referencia se evaluó al producto innovador (Lasix.-Sanofi-Aventis). Los parámetros evaluados fueron: dureza, friabilidad; peso promedio; desintegración, dimensiones y contenido de fármaco.

2.3 Primera formulación

A partir de los resultados de los estudios de preformulación (estabilidad, perfil reológico e interacción excipiente fármaco); se propuso la siguiente formulación base (Ver tabla 8):

Tabla 8. Formulación

Fórmula	Para una tableta	Función
Furosemida	40 %	Principio activo
Sorbitol	53 %	Diluyente
Avicel PH102	5 %	Desintegrante
Estearato de Magnesio	1 %	Lubricante
Polivinilpirrolidona	1 %	Aglutinante

2.3.1 Especificaciones de fabricación

Tomando en consideración como antecedente los resultados obtenidos de la caracterización del innovador y de acuerdo a los equipos y punzones con los que cuenta el laboratorio de Tecnología Farmacéutica se establecieron las siguientes especificaciones:

Diámetro	8 mm
Peso	170 mg +/- 10 %
Friabilidad	< 0.5 %
Dureza	9-11 kp
Contenido del fármaco	90-110 %

2.3.2 Escalamiento

Inicialmente se realizó un lote de 100 gramos de granulado este fue el lote piloto el cual sirvió como base. Al término de las pruebas de calidad, se procedió a realizar un segundo lote de 200 gramos.

2.3.3 Proceso de tableteo granulación vía húmeda

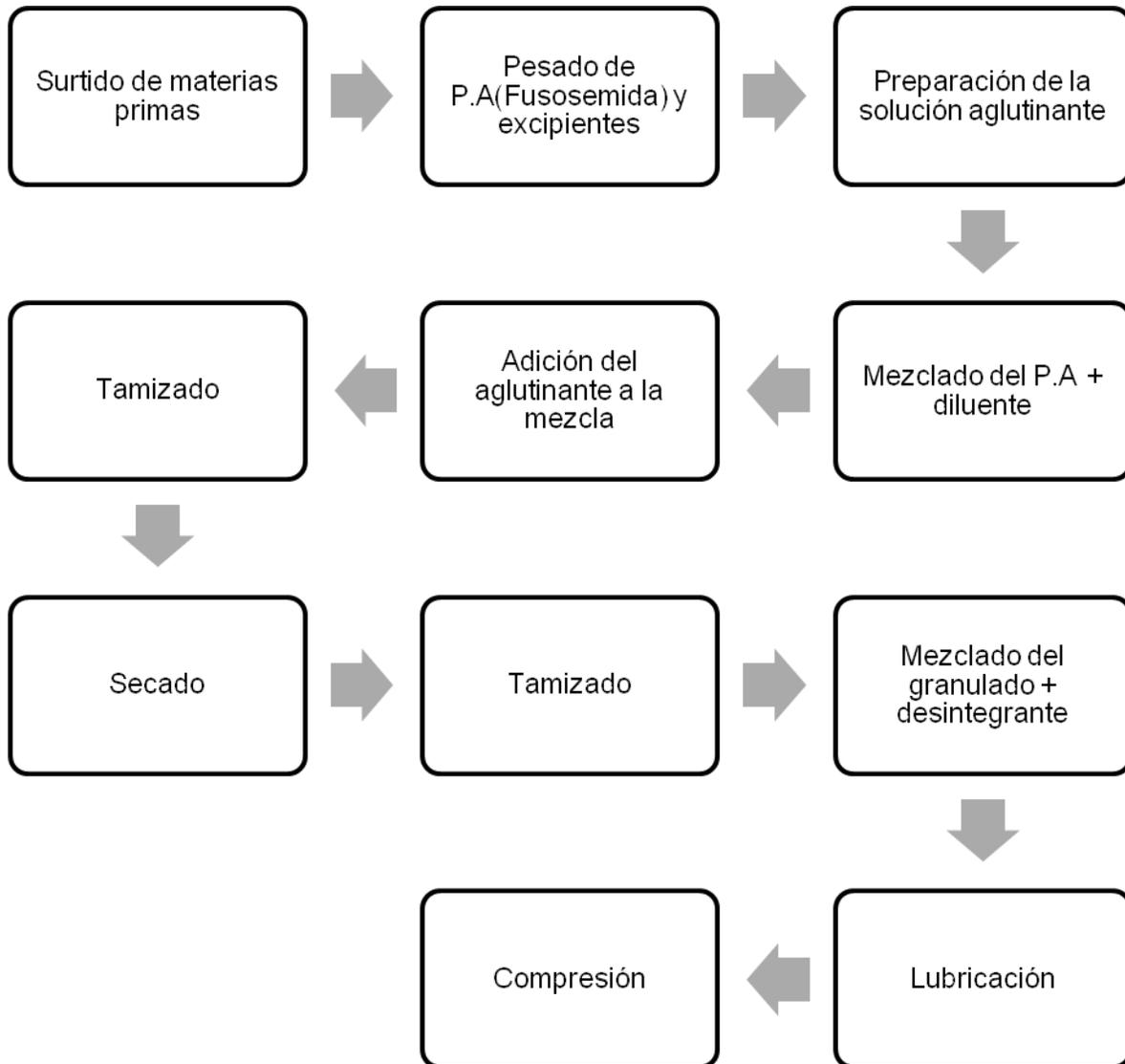
Las etapas que comprendió el proceso de fabricación vía húmeda son las siguientes:

1. Pesado de materias primas para un lote de 100 g.
2. Fabricación de solución aglutinante. Pesar 1 g de PVP y trasvasar a un matraz aforado de 50 mL. Añadir etanol, agitar. Aforar a 50 mL con etanol.
3. Mezclar el fármaco más el diluyente (Sorbitol) durante 10 min (en esta parte se utilizó un vaso de precipitados de 1000 mL ya que se realizó un lote piloto de menor proporción).
4. Adicionar a la mezcla seca obtenida en el paso anterior, 20 mililitros de la solución aglutinante. Mezclar durante 5 min.
5. Tamizar el granulado húmedo por malla # 8. (no se pudo determinar humedad).
6. Secar el granulado húmedo durante 15 minutos a 36 °C +/- 2° C en la estufa.
7. Tamizar el granulado seco por malla # 20.
8. Agregar al granulado seco el desintegrante (Avicel PH 102). Mezclar durante 5 minutos.
9. Adicionar al granulado seco el lubricante (Estearato de Magnesio) .Mezclar durante 5 minutos.

10. Comprimir el granulado.

11. Evaluar las tabletas obtenidas. Determinar; peso promedio, dureza, tiempo de desintegración, % de friabilidad, contenido de fármaco.

Diagrama del proceso de granulación vía húmeda



2.4 Segunda formulación

De acuerdo a los resultados obtenidos en la formulación anterior se procedió a evaluar el desempeño de la siguiente formulación:

Tabla 9. Formulación

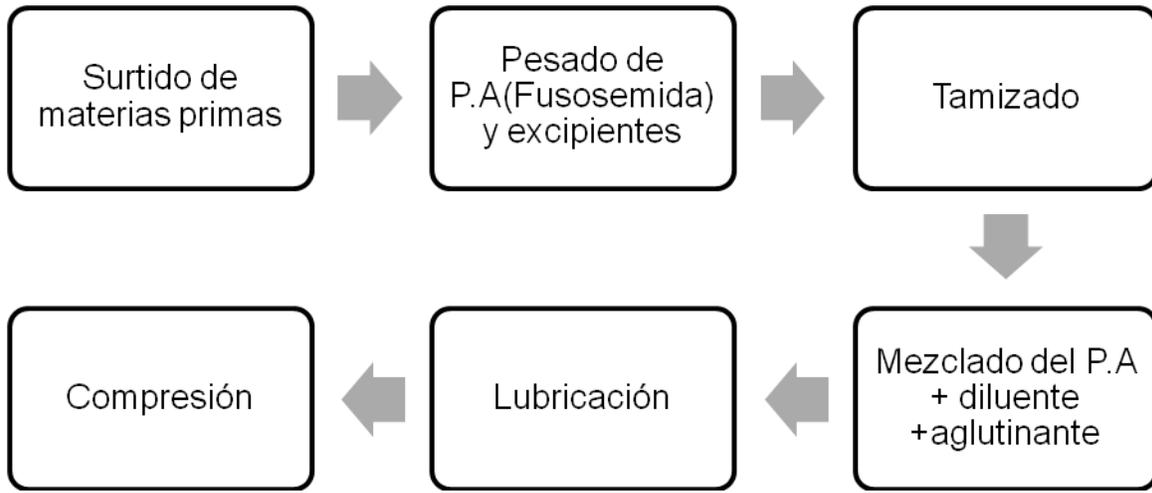
Fórmula	Para una tableta	Función
Furosemida	40 %	Principio activo
Sorbitol	33 %	Diluyente
Avicel PH 200	26%	Aglutinante y Desintegrante
Estearato de Magnesio	1 %	Lubricante

2.4.1 Compresión directa

La segunda opción empleada fue compresión directa, de acuerdo al siguiente procedimiento:

1. Pesado de materias primas para un lote de 200 g.
2. Tamizar las materias primas por malla 20.
3. Mezclar el fármaco con el diluyente (Sorbitol) y el aglutinante (Avicel PH200) durante 5 minutos.
4. Adicionar el lubricante (Estearato de Magnesio) .Mezclar durante 5 minutos.
5. Comprimir el granulado.
6. Evaluar las tabletas obtenidas.-Determinar; peso promedio, dureza, tiempo de desintegración, % de friabilidad, contenido de fármaco.

Diagrama del proceso de compresión directa



2.5 Pruebas de control de calidad

2.5.1 Peso promedio

1. Pesar 10 tabletas en una balanza analítica.
2. Registrar los resultados en la bitácora.
3. Calcular el peso promedio de las tabletas pesadas.

2.5.2 Dureza

1. Tomar al azar 10 tabletas con unas pinzas.
2. Colocar una a una en el durómetro.
3. Determinar la dureza de cada tableta.
4. Registrar los resultados en la bitácora.
5. Calcular la dureza promedio de las tabletas.

2.5.3 Tiempo de desintegración

1. Vaciar 900 mL de agua destilada en un vaso de precipitados de 1000 mL.
2. Colocar el vaso de precipitados en una parrilla y calentar hasta alcanzar una temperatura de 37 °C (+/-2 °C).
3. Colocar seis tabletas en cada tubo de la canastilla del desintegrador.
4. Colocar el vaso en el desintegrador, en seguida situar la canastilla en el aparato desintegrador.
5. Tomar el tiempo de desintegración de las tabletas al momento que estas tocan el agua.
6. Registrar el tiempo en la cual todas las tabletas se desintegran por completo.

2.5.4 Friabilidad

1. Pesar 6,5 g de tabletas (previamente limpias) en una balanza analítica.
2. Colocar las tabletas en el friabilómetro.
3. Hacer girar el tambor 100 veces, y retirar las tabletas.
4. Pesar de nuevo las tabletas (previamente limpias) en la balanza analítica.
5. Calcular el % de pérdida de material con la siguiente fórmula:

$$\%Friabilidad = \frac{(\text{Peso inicial} - \text{peso final})}{\text{peso inicial}} \times 100$$

Este porcentaje debe ser menor o igual a 1 para ser aceptable.

2.5.5 Valoración (contenido de fármaco)

Preparación de la solución de referencia

1. Preparar dos soluciones de NaOH 0,1 N y NaOH 0,02 N.
2. Disolver una cantidad de la referencia (Furosemida) equivalente a 50 mg en 6 ml de solución 0.1 N de NaOH.
3. Pasar a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con agua.
4. Tomar una alícuota de 2 ml de esta solución y pasar a un matraz volumétrico de 100 mL.
5. Aforar con solución de NaOH 0,02 N.
6. Medir en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 271 nm.

Preparación de las muestras

1. Pesar 20 tabletas en la balanza analítica, calcular peso promedio.
2. Triturar las tabletas y pesar un equivalente a 40 mg de Furosemida.
3. Verter el polvo en un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 30 mL de NaOH 0,1 N.
4. Dejar 30 min la solución en el matraz agitando constantemente.
5. Aforar con agua destilada, filtrar esta solución.
6. Descartar los primeros 10 mL, tomar una alícuota de 2 mL, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL.
7. Aforar este último con solución de NaOH 0,02 N.
8. Leer en el espectrofotómetro a 271 nm.
9. Calcular el contenido del fármaco con la siguiente relación matemática:

$$DC \left(\frac{Am}{Aref} \right)$$

Donde D: factor de dilución (mL)

C: concentración de la solución de referencia ($\mu\text{g/mL}$)

Am: absorbancia de la muestra

Aref: absorbancia de la referencia.

3. Resultados y discusión de resultados

3.1 Estudios de Estabilidad del Fármaco

Tabla 10. Resultados obtenidos en los estudios de estabilidad

Reactivo	Resultado
HCl 7 N	El fármaco presenta hidrólisis
H ₂ O ₂ 30 %	El fármaco sufre oxidación
NaOH 7 N	El fármaco es estable a pH básicos

Se realizó el estudio de degradación del fármaco, en la tabla 10 se presentan los resultados, en los que se encontró que el fármaco es estable a pH básicos, se hidroliza a pH ácidos y puede sufrir de oxidación.

Estos resultados se compararon con lo reportado en la literatura, por lo que se puede decir que la Furosemida se debe trabajar a pH básicos (aproximadamente a un pH =8) ya que se mantienen estable y no sufre de ninguna degradación, se debe evitar pH ácidos, ya que el fármaco es susceptible a hidrólisis formando derivados de salvamina, para evitar la oxidación se debe proteger el fármaco de la exposición a la luz.

3.2 Perfil reológico

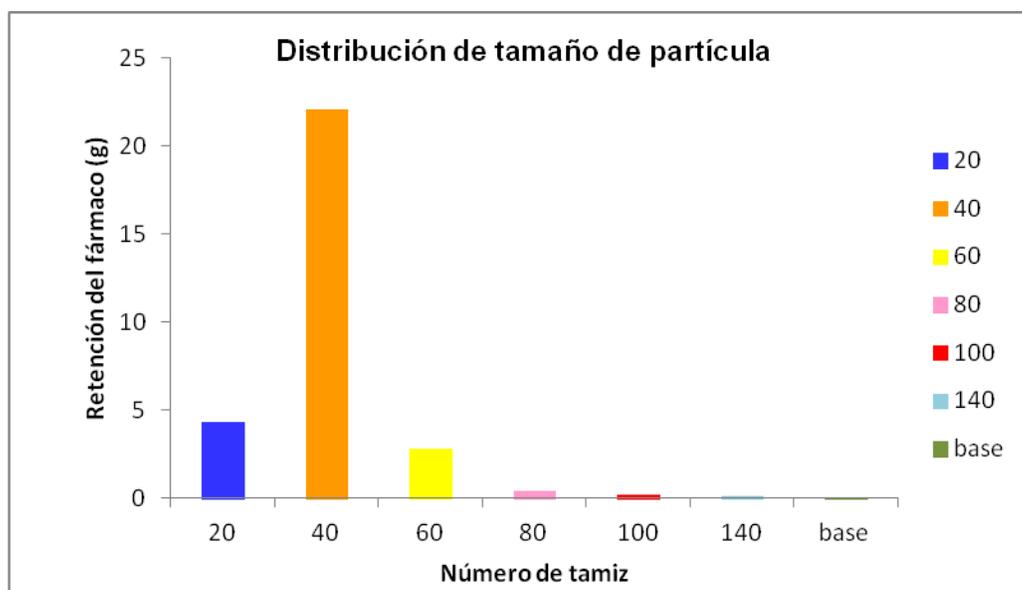
Esta parte del experimento se dividió en cuatro pruebas: distribución de tamaño de partícula, densidad aparente y compactada, índice de Carr e índice de Hausner. Como se muestra más adelante no se logró realizar las pruebas de velocidad de flujo y ángulo de reposo debido a que el fármaco presenta muy mal flujo.

3.2.1 Distribución de tamaño de partícula

Tabla 11. Resultados de distribución de partícula del fármaco

Número de malla	Apertura(mm) FEUM 10° edición	Retención (g)
# 20	0.840 mm	4.325 g
# 40	0.420 mm	22.1011 g
# 60	0.250 mm	2.8002 g
# 80	0.177 mm	0.4023 g
# 100	0.149 mm	0.2036 g
# 140	0.113 mm	0.1256 g
Base	-----	0.0103 g
Total		29.2681g

En la tabla 11 se presentan la retención del fármaco en los diferentes tamices, como se observa la mayor parte del polvo se quedó en la malla # 40 (22.1011 g), a comparación de los demás tamices que es poca la retención. Es por ello que se realizó una gráfica para poder apreciar de mejor manera estos resultados.



Gráfica 2. Distribución de tamaño de partícula

De acuerdo a lo observado en la gráfica 2, como se había mencionado la mayor parte del fármaco se retuvo en la malla # 40 (tamaño de partícula 420 μm), por consiguiente el fármaco es un polvo semigrueso (FEUM 10° edición).

3.2.2 Densidad aparente, Densidad compactada, e Índice de compresibilidad

Tabla 12. Resultados de densidad e índice de compresibilidad

Densidad aparente	0,2714 g/mL
Densidad compactada	0,3663 g/mL
% de compresibilidad	25
índice de Hausner	1.35

En la tabla 12 se puede ver que la densidad aparente del polvo es de 0,2714 g/mL, y su densidad compactada es de 0,3663 g/mL, con estos datos se calculó el índice de compresibilidad que fue de 25 y el índice de Hausner de 1.35, comparando los resultados con la tabla 2 se determinó que el polvo tienen mala compresibilidad y mal flujo. Ya que el índice de compactación ideal es de 5 al 16% y en el caso del índice de Hausner a valores 1.35-1.45 indica flujo pobre.

Es por ello que dado estos resultados, se decidió que la mejor manera para fabricar las tabletas es por medio de la granulación vía húmeda, ya que esta mejorará el flujo del polvo y la compresibilidad del mismo.

3. 3 Estudios de compatibilidad Excipiente-Fármaco

Tabla 13. Resultados de compatibilidad

Vial	Fármaco	Excipientes	Resultados
1	Furosemida	Avicel PH 102	No presentó interacción
2	Furosemida	Sorbitol	No presentó interacción
3	Furosemida	Lactosa monohidratada	Presentó interacción
4	Furosemida	Estearato de magnesio	No presentó interacción
5	Furosemida	PVP	No presentó interacción
6	Furosemida	Almidón de maíz	No presentó interacción

En el estudio de compatibilidad excipientes-fármaco se seleccionó los siguientes excipientes:

- Lactosa monohidratada (se eligió debido a que se quería comprobar que realmente existía interacción con los grupos amina)
- Avicel PH102
- Sorbitol
- Almidón de maíz
- Estearato de Magnesio
- PVP

En la tabla 13 se muestran los resultados obtenidos, como se puede observar la lactosa monohidratada presentó interacción con la Furosemida, debido a que la Furosemida al tener grupos amida interacciona con los grupos hidroxilo sufre de

una reacción de Maillard formando grupos amida, lo cual hace que el fármaco se degrade.

En el caso los demás excipientes no presentan interacción con la Furosemida. Se decidió trabajar con 4 de los 6 excipientes, los cuales son: Avicel PH 102, Sorbitol, PVP, Estearato de Magnesio.

3.4 Caracterización del producto innovador (Lasix)

Para caracterizar el lote se emplearon tabletas de Sanofi-Aventis (Lasix) con las cuales se determinó los parámetros presentados en la tabla 14, en la que se puede apreciar que el peso promedio fue de 100 mg, su dureza 5 kp, la friabilidad 0,36 % siendo menor de 0,5 % dictaminado, las tabletas se desintegraron en un minuto, y el contenido del fármaco fue del 93 % (FEUM 9^o edición, permaneciendo dentro del rango del 90 %-110 %).

Tabla 14. Características del innovador

Dureza	5 kp
Friabilidad	0,36 %
Peso promedio	100 mg
Desintegración	1 minuto
Diámetro	7 mm
Contenido del fármaco	93 %

3.5 Especificaciones de fabricación

Debido que en el laboratorio de tecnología farmacéutica no se cuenta con punzones de 7 mm, se emplearon punzones de 8 mm (tabla 20). Lo que obligó a establecer las siguientes especificaciones: peso promedio de 170 mg (+/- 10%), una dureza de 11 kp (+/- 2%) y una friabilidad menor al 1.0 %.

3.6 Primer lote de tabletas de Furosemida granulaci3n v3a H3meda

Tabla 15. Resultados formulaci3n 1.

Peso granulado	99.6543 g
Observaciones iniciales	Flujo continuo Granulado homog3neo
Densidad aparente	0.4466 g/mL
Densidad compactada	0,4526 g/mL
% de compresibilidad	<u>1.3256</u>
3ndice de Hausner	1,0134

Se fabric3 un granulado de Furosemida, las caracter3sticas obtenidas se presentan en la tabla 15. Obteni3ndose un granulado homog3neo de color blanco de buen flujo, un 3ndice de compresibilidad de 1.3256 y un 3ndice de Hausner de 1.0134. Por lo cual el granulado mejor3 el flujo del polvo.

Al concluir la fabricaci3n de las tabletas se les realiz3 pruebas de calidad, los resultados se muestran en la tabla 16. Se obtuvieron tabletas blancas brillantes.

En cuanto al peso promedio fue de 168 mg con un C.V de 0.4 %. Una dureza promedio fue de 13 kp. Tiempo de desintegraci3n de 25 minutos. Al aumentar la fuerza de compresi3n, se incrementa el tiempo de desintegraci3n, lo que obligar3a a adicionar una mayor proporci3n del agente desintegrante (Avicel PH 102).

Tabla 16. Resultados del primer lote de tabletas de Furosemida por granulación vía húmeda

Prueba	Resultados de pruebas físicas de tabletas	Especificaciones	C.V (%)
Descripción	Color blanco con brillo lateral y en ambas caras	-----	-----
Peso promedio	168 mg	170 +/- 10%	0.4 %
Dureza	13 kp	9-11 kp	10 %
Friabilidad	0.2 %	< 1.0 %	-----
Desintegración	25 min	< 30 min	-----
Contenido de Fármaco	100 %	90% al 100 % (FEUM 9° edición)	0.5 %
Observaciones en proceso		<ul style="list-style-type: none"> • Buena lubricación • Tabletass con brillo en ambas caras • No se pegan en punzones • Buen flujo en la tolva 	

Los resultados de la prueba de friabilidad fueron inferiores al 1%, cumpliendo con las características esperadas.

El contenido del fármaco en este lote fue del 100 %.

Tabla 17. Resultados del segundo lote de tabletas de Furosemida por granulaci3n v1a h1meda

Prueba	Resultados de pruebas f1sicas de tabletas	Especificaciones	C.V (%)
Descripci3n	Color blanco con brillo lateral y en ambas caras	-----	-----
Peso promedio	183 mg	170 +/- 10%	0.5 %
Dureza	10 kp	9-11 kp	5 %
Friabilidad	0.03 %	< 1.0 %	-----
Desintegraci3n	16 min	< 30 min	-----
Contenido de F1rmaco	95 %	90% al 100 % (FEUM 9° edici3n)	0.5 %
Observaciones en proceso		<ul style="list-style-type: none"> • Buena lubricaci3n • Tabletass con brillo en ambas caras • No se pega en punzones • Buen flujo en la tolva 	

Los resultados del segundo lote se reportan en la tabla 17, todas mostraron color blanco con brillo lateral y en ambas caras, un peso promedio de 183 mg, con un C.V 0.5 %. Presenta una dureza de 10 kp con una variaci3n del 5 %. La friabilidad cumple la especificaci3n. Un tiempo de desintegraci3n menor a 30 minutos. El lote present3 un contenido del f1rmaco del 95 %. Se observ3 en el proceso, buen flujo y buena lubricaci3n.

Tabla 18. Resultados del tercer lote de tabletas de Furosemida por compresión directa

Prueba	Resultados de pruebas físicas de tabletas	Especificaciones	C.V (%)
Descripción	Color blanco opacas lateral y en ambas caras	-----	-----
Peso promedio	202 mg	170 mg+/- 10%	1.06 %
Dureza	11 kp	9-11 kp	18.77 %
Friabilidad	0.02 %	< 1.0 %	-----
Desintegración	Una de las seis tabletas se desintegró en 7,21 s y las restantes en 5 min.	< 30 min	-----
Contenido de Fármaco	89 %	90% al 100 % (FEUM 9° edición)	2.14 %
Observaciones en proceso		<ul style="list-style-type: none"> • Buena lubricación • Tablet as opacas en ambas caras • No se pega en punzones • Flujo moderado(en este se observó que el polvo no fluía uniformemente) 	

Al finalizar la compresión del tercer lote (compresión directa, tabla 18), se obtuvieron tabletas blancas opacas. El peso promedio fue de 202 mg con un CV de 1.06%, lo cual indica que no cumple con las especificaciones de peso. Tiene una dureza promedio de 11 kp y un coeficiente de variación de 18.77%. Un problema que presentó fue que el contenido del fármaco está por debajo de lo esperado. Comparando las tres formulaciones se puede concluir que tomando en consideración las características del fármaco en estudio, la vía húmeda es la adecuada.

4. Conclusiones

El desarrollo de una formulación de un medicamento requiere de la investigación previa del fármaco, estudios de preformulación en los que se caracterizan al fármaco y a los excipientes; y a partir de estos estudios se da paso al desarrollo de la formulación.

En este caso la Furosemida es un fármaco que presenta un pobre perfil reológico. Por lo cual se decidió utilizar granulación vía húmeda, para la fabricación de tabletas.

Al final se logró formular tabletas de Furosemida que cumplía con las características preestablecidas

6. Bibliografía

1. Raviña Enrique (2008). *Medicamentos un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento del fármaco*. Universidad de Santiago de Compostela, pp131.
2. P.R Vademécum on-line (Sede Web). México ; acceso 12 de junio 2013.Disponible en: <http://mx.prvademecum.com/droga.php?droga=1711>
3. Velázquez (2008), *Farmacología básica y clínica*, Panamericana, 18º edición, Buenos Aires, pp 405.
4. Campbell-Walsh (2008), *Urología*, Panamericana, 9º edición, Buenos Aires, pp1140.
5. Rémington (2003), *Farmacología*, Panamericana, 20º edición, Buenos Aires, pp 1599-1600.
6. Connors, Kenneth A (1986) ,*Chemical Stability of Pharmaceuticals*, Wiley-Interscience publication, 2 º edición ,New York, pp 474-477
7. Rowe C, Raymond (2009) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press.6º edición, USA, pp129, 314,359,404,517,667,679.
8. Alpizar Ramos MS & Efrén Hernández(2011), *Formas Farmacéuticas Sólidas*,2º edición, México, pp 60-63,110-113,137-147
9. Gaytán.G.N (2011), *Desarrollo de una solución oral pediátrica de Furosemida*, Tesis de licenciatura no publicada, UNAM, DF, México.
- 10.Arrollo H.J (2011), *Desarrollo de una formulación de solución oral pediátrica de Furosemida mediante el empleo de ciclodextrinas*, Tesis de licenciatura no publicada, UNAM, DF, México.
- 11.Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de fármacos y medicamentos (Sede Web); acceso 21 de junio de 2013. Disponible en

<http://ordenjuridicodemo.segob.gob.mx/Federal/PE/APF/APC/SSA/Normas/Oficiales/NOM-073-SSA1-2005.pdf>

12. Formas farmacéuticas sólidas (Sede Web); acceso 21 de junio de 2013.
Disponible en: <http://www.innovacion.gob.sv/inventa/>
13. Polvos (Sede Web), acceso 21 de junio de 2013. Disponible en :
http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Tema2-Parte1Polvos_15159.pdf
14. Preformulación (sede web), acceso 21 de junio de 2013. Disponible en:
<http://www.fcn.unp.edu.ar/sitio/tecnofarma/wp-content/uploads/2013/03/Tec-Farm-I-TP2-manejo-de-solidos.pdf>
15. Manejo de sólidos (sede web), acceso 21 de junio de 2013. Disponible en:
<http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.04-Preformulacio%20de%20medicaments.pdf>
16. Aulton, E, Michael (2004), *Farmacia, la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*, 2ª edición, Madrid, pp115.
17. Román, D, Fernando (1990), *Innovación y desarrollo farmacéutico*, Asociación Farmacéutica Mexicana, México, pp 83, 84,85, 105, 106, 108,109
18. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos. (Sede Web); acceso 13 de agosto de 2013.
Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx>
19. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos (Sede Web); acceso 21 de junio de 2013. Disponible en:
<http://www.cofepris.gob.mx>.
20. Diccionario de especialidades farmacéuticas (Sede Web); acceso 13 de agosto de 2013. Disponible en: <http://www.medicamentosplm.com/>
21. University of the Sciences in Philadelphia, *Remington(2013), The science and practice of pharmacy*, 22º edición, Philadelphia College of Pharmacy, Michigan EUA, pp1474.

22. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2008), *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)*, 9º edición, Secretaría de Salud, México.
23. Terán Escobar, M. de L. (2003), Estudios de preformulación para el *desarrollo de formas farmacéuticas sólidas*, Tesis de licenciatura no publicada, UNAM, D.F., México.
24. Vila, José Luis (2001), *Tecnología Farmacéutica, volumen II: Formas farmacéuticas*, Síntesis, Madrid, pp 91- 107.
25. Diuravet (sede web) acceso 12 de octubre de 2013. Disponible en: http://www.revetmex.com/cat/cat_06/Diuravet.htm.
26. Lieberman. Herbert A. (1989), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets vol 1*, Dekker, 2º edición, New York, pp 42-46.
27. Lieberman. Herbert A (1989). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets vol 2*, Dekker, 2º edición, New York, pp 325-331.
28. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2009), *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)*, 10º edición, Secretaría de Salud, México.
29. Farmacopea de los Estados Unidos de América (2012), *USP NF 35*, 30º edición, Washington, D.C.