

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**



**ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN PARA OBTENER UNA
FORMULACIÓN DE TABLETAS DE METOCARBAMOL**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A
MARCELA CARRANZA RIVERA**

DIRECTOR DE TESIS:

M. EN F. MARÍA DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ

MÉXICO D.F.

FEBRERO, 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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Porque me dio la vida y la bonita familia que hoy tengo, sin sus bendiciones y protección no podría haber llegado hasta donde me encuentro.

A mis hijos:

Por ser mí motivo para seguir adelante y superar cualquier obstáculo. Su amor, apoyo y confianza me inspiran y ayudan para alcanzar todas mis metas.

A mi esposo:

Porque juntos logramos construir la gran familia que tenemos; la que nos ayuda ser cada día mejores en todos los aspectos.

A mis padres:

Porque sin ellos no hubiese conseguido ser lo que soy, sus consejos y bendiciones me han permitido crecer personal y profesionalmente.

A mis maestros:

Por sus enseñanzas y ayuda durante mi preparación como profesionista. Con especial agradecimiento a la profesora Lourdes Cervantes por la paciencia, apoyo y confianza que depositó sobre mí en este proyecto.

ÍNDICE

| | Página |
|---|--------|
| Introducción. | 4 |
| I. Marco teórico. | 7 |
| 1.1. Desarrollo farmacéutico. | 8 |
| 1.1.1. Preformulación. | 10 |
| 1.1.1.1. Caracterización del principio activo. | 14 |
| 1.1.1.2. Características reológicas. | 20 |
| 1.1.1.3. Estabilidad del principio activo. | 23 |
| 1.1.1.4. Compatibilidad Fármaco- excipiente. | 27 |
| 1.1.1.5. Selección del material de empaque. | 29 |
| 1.1.2. Formulación. | 29 |
| 1.2. La tableta como forma farmacéutica. | 30 |
| 1.2.1. Características de la forma farmacéutica. | 30 |
| 1.2.2. Requisitos básicos de las mezclas para la elaboración de tabletas. | 31 |
| 1.2.3. Ventajas de la forma farmacéutica. | 32 |
| 1.2.4. Desventajas de la forma farmacéutica. | 33 |
| 1.2.5. Componentes de una tableta. | 33 |
| 1.2.6. Procedimientos generales en la fabricación de tabletas. | 37 |
| 1.2.7. Equipos usados en la fabricación de tabletas. | 48 |
| 1.2.8. Etapas de comprobación de la calidad de las tabletas. | 53 |
| 1.2.9. Controles físicos y químicos para las tabletas. | 54 |
| 1.2.10. Principales defectos de las tabletas. | 55 |
| 1.2.11. Estudios de estabilidad requeridos por la secretaria de salud. | 57 |
| 1.3. Métodos analíticos. | 59 |
| 1.3.1 Validación de métodos analíticos. | 60 |
| 1.3.1.1. Parámetros de validación. | 62 |
| 1.4. Relajantes musculares. | 64 |
| 1.5. Generalidades del Metocarbamol. | 67 |
| 1.5.1. Propiedades fisicoquímicas del Metocarbamol. | 68 |
| 1.5.2. Termograma DSC del Metocarbamol. | 69 |
| 1.5.3. Propiedades farmacológicas del Metocarbamol. | 70 |
| II. Planteamiento del problema. | 71 |
| III. Objetivos. | 72 |
| IV. Hipótesis. | 73 |
| V. Desarrollo experimental. | 74 |
| VI. Metodología de trabajo. | 76 |
| VII. Resultados y análisis de resultados. | 90 |
| VIII. Conclusiones. | 131 |
| IX. Sugerencias. | 132 |
| X. Bibliografía. | 133 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| Figura | | Página |
|---------------|--|---------------|
| 1 | Reacción de descarboxilación. | 24 |
| 2 | Ejemplo de racemización. | 25 |
| 3 | Ejemplo de acilación. | 25 |
| 4 | Componentes comunes de una formulación para tabletas. | 29 |
| 5 | Parámetros críticos de desempeño para los excipientes a ser usados en la compresión directa. | 41 |
| 6 | Báscula PCE [®] utilizada en la industria farmacéutica. | 48 |
| 7 | Ejemplos de molinos y trituradores. | 49 |
| 8 | Mezclador de corazas gemelas. | 50 |
| 9 | Secador de charolas. | 50 |
| 10 | Secador de lecho fluido. | 51 |
| 11 | Horno de vacío. | 51 |
| 12 | Secador de tambor. | 52 |
| 13 | Ejemplos equipos de compresión. | 53 |
| 14 | Estructura del Metocarbamol. | 67 |
| 15 | Termograma DSC (calorimetría diferencial de barrido) de Metocarbamol. | 69 |
| 16 | Espectros de Absorción que demuestra la especificidad del método. | 128 |

INTRODUCCIÓN

La investigación sobre nuevas formulaciones de fármacos es una de las funciones principales para mantener la Industria Farmacéutica, ganancias significativas de mercado se pueden obtener por nuevos desarrollos de fármacos o de los ya existentes los cuales ofrezcan ventajas sobre la competencia mejorando aspectos como: Perfiles terapéuticos o de seguridad, perfiles Farmacocinéticos, facilidad de administración, costo de formulación, procesos o combinaciones de estos así como por el desarrollo de productos genéricos o formulaciones de innovación importantes para el mercado farmacéutico. El desarrollo farmacéutico es un conjunto de actividades, destinadas a obtener el máximo provecho de un fármaco como medicamento, se puede trabajar con fármacos, excipientes, tecnología y formas farmacéuticas conocidos, de tal manera de alcanzar la innovación mediante la correcta selección o modificación de lo ya existente con el objeto de obtener productos de calidad, disponibilidad, costo, aceptación, eficacia, seguridad, estabilidad, que ofrezcan mejoras con respecto a los productos de la competencia o bien en ampliar su uso y su grado de aplicación ^{1,2}.

La necesidad de contar con un medicamento genérico, accesible, de bajo costo y de calidad capaz de aliviar los molestos espasmos musculares cada vez más frecuentes ocasionados por estrés, torceduras, esguinces y cualquier lesión muscular que dañen las funciones normales del organismo fueron el origen de este trabajo, la búsqueda de agentes selectivos del Sistema Nervioso Central (SNC), capaces de causar relajación muscular y de aliviar el espasmo muscular, sin causar efectos secundarios que afecten la actividad diaria, ha producido un número de compuestos interesantes, la mayoría de éstos son derivados del Propanodiol (Mefenesina, Carbonato de Mefenesina, Metocarbamol, Meprobamato, Carisoprodol, Carbonato de Clorfenesina y Fenoxipropanodiol) y del Benzoxazol (Benzimidazol, Zoxazolamina y Cloroxazona). Realizando una comparación de las propiedades de estos fármacos, se encontró que el Metocarbamol ofrece mayores ventajas sobre fármacos similares a su estructura y actividad, pues produce menos efectos hemolíticos, es más estable física y químicamente, su acción es más lenta que la Mefenesina pero más duradera, tiene menos efectos sedantes o tranquilizantes que el Meprobamato y el Carisoprodol y se conoce que su administración oral o intravenosa proporciona un pronunciado alivio al dolor ocasionado por el espasmo muscular lo que lo hace un fármaco de primera elección, ampliamente utilizado en la práctica clínica¹.

Es conocido que las formas farmacéuticas sólidas son las más utilizadas y ofrecen ventajas como fácil manejo y administración, dosis precisas, estabilidad, eliminación de caracteres organolépticos indeseables entre otras, por lo que tomando en cuenta las ventajas que ofrecen las tabletas y las propiedades del Metocarbamol, se plantea en el presente trabajo la metodología empleada para el desarrollo de una formulación de tabletas de Metocarbamol, cubriendo las principales etapas del desarrollo de medicamentos, para la obtención de un producto económico que cumpla con las características de calidad y función a la que está destinado, capaz de competir con los medicamentos ya existentes^{1,3}.

Los estudios de Preformulación tienen la finalidad de caracterizar las propiedades físicas y químicas del principio activo, evaluar la estabilidad del mismo ante condiciones de temperatura, humedad, luz y oxidación, así como su compatibilidad frente a diversos excipientes preseleccionados en esta etapa. Es importante resaltar que esta fase del desarrollo farmacéutico es esencial para determinar las características del principio activo, así como el grupo de excipientes que acorde a su función podrían ser parte de la formulación, las precauciones que deberán considerarse durante su proceso y el tipo de material de empaque primario a elegir evitando resultados inesperados en el producto final. Una vez seleccionados los excipientes, se continúa con la elección de una fórmula tentativa, en donde se evalúan las concentraciones en las que serán usados así como la etapa del proceso en las que serán adicionados para garantizar cumplir con las características de calidad establecidas en la monografía del medicamento⁴.

I. MARCO TEÓRICO

La gran variedad de medicamentos existentes en el mercado, así como los considerables avances científicos en las ciencias farmacéuticas, implican cada día procesos más complejos y de mayor responsabilidad, pero además de buscar nuevos avances se deben de desarrollar sistemas y procedimientos que garanticen de una manera completa la seguridad en el uso de los medicamentos.

El desarrollo farmacéutico es una actividad que sigue a la investigación aplicada. En esta etapa, los resultados obtenidos deberían convertirse en productos de gran consumo para la población, lo que es de suma importancia para el crecimiento de la industria farmacéutica mexicana.

El diseño de un producto nuevo o la reformulación de alguno ya existente, está influenciada por muchos factores, los cuales están enfocados principalmente a alcanzar los objetivos de producción y mercadotecnia, es decir, que debe trabajarse para la obtención de productos que cumplan adecuadamente con su función terapéutica indicada y especificaciones de calidad establecidas, su presentación deberá ser adecuada y atractiva, además deberán ofrecer ciertas ventajas sobre los productos competitivos ya existentes ⁵.

En la actualidad la inclusión de nuevas especificaciones oficiales, tanto internacionales como por parte del Sector Salud está obligando a la mayoría de los laboratorios a invertir en la medida de sus posibilidades, en la creación de un departamento de desarrollo farmacéutico, lo cual traerá como consecuencia la obtención de productos de buena calidad y al alcance de los consumidores.

El objetivo principal del desarrollo farmacéutico, es la búsqueda de los medios por los cuales un principio activo puede ser incorporado en una formulación, la cual sea segura, eficaz, económica y confiable.

El alto grado de uniformidad, de disponibilidad fisiológica y de calidad terapéutica que se espera en una forma farmacéutica, generalmente es el resultado de un esfuerzo considerable, así como de la experiencia que el diseñador farmacéutico aplique al desarrollo farmacéutico. Estas cualidades del diseñador se refieren, a la selección de los componentes de los procesos de

manufactura, que deberán ser bien definidos, así como la consideración de la estabilidad y utilidad del producto, no olvidando que el costo del producto a desarrollar deberá ser accesible para el consumidor y adecuado para la obtención de ganancia en su empresa ².

1.1. Desarrollo farmacéutico

Una sociedad puede tener una mayor capacidad que otra para generar innovaciones adecuadas a sus necesidades, o puede ser más receptiva que otra para introducir y adoptar novedades hechas en otra parte. Pero para ello debe desde luego contar con el talento creativo, la capacidad tecnológica y la habilidad de desplegar el conocimiento especializado para la solución de problemas técnicos.

Actualmente los industriales prefieren dedicar sus esfuerzos internos a obtener un producto nuevo o ampliar la línea de productos existentes, basándose por lo general en estrategias económicas y mercadotécnicas bien establecidas, a mejorar sus métodos y procedimientos para incrementar la productividad; a diferenciar sus propios productos ya maduros en términos de calidad, precio o servicio proporcionado para extender su ciclo de vida; o bien a extender los mercados en que participan a través de diferentes indicaciones o utilización para sus productos y a otro tipo de metas similares de competitividad ⁶.

Generalmente la investigación y desarrollo en una empresa van asociados al crecimiento de la misma. El desarrollo de un nuevo producto implica un largo camino por recorrer y surge de la necesidad que tiene la industria farmacéutica de afrontar nuevos retos.

En las grandes empresas, el costo general de Investigación y Desarrollo de productos nuevos es muy superior al de las de menor tamaño, de tal forma que llega a gastar de tres a diez veces más que la pequeña empresa para desarrollar un mismo producto. Por otra parte, las empresas medianas y pequeñas tienen además ventajas significativas de costos, gastos y rapidez de respuesta, por lo que podemos decir que la gran dimensión de una empresa no necesariamente favorece la innovación.

Las pocas compañías farmacéuticas que han alcanzado un desarrollo internacional importante son las únicas que en realidad, pueden investigar en su casa matriz los aspectos básicos de la terapéutica, con objeto de conseguir innovación total de productos, tanto en nuevas entidades

químicas o en recursos biotecnológicos, como en sistemas de liberación o administración novedosos para fármacos existentes, la pequeña y mediana industria y aun las subsidiarias de las grandes empresas internacionales podrán realizar investigación de acuerdo a sus recursos, con el propósito de mejorar sus productos y procesos, para utilizar materiales de fabricación local, o para desarrollar innovaciones menores sobre los medicamentos que fabrican, copian o licencian, tratando de capitalizar a tiempo las claras ventajas competitivas y las oportunidades que se presentan en los respectivos mercados ⁷.

En México el desarrollo farmacéutico está siendo impulsado indirectamente, debido a la inclusión de nuevas especificaciones oficiales, tanto internacionales como locales, lo que obliga a la mayoría de los laboratorios a invertir en la medida de sus posibilidades, en la creación de departamentos de desarrollo farmacéutico.

Las empresas farmacéuticas invierten en el desarrollo de nuevos productos, en investigación y desarrollo, mejora en los procesos farmacéuticos y promoción directa al consumidor, además de usar como parámetro el modelo de las empresas exitosas en este ramo.

La mayoría buscan formas de aumentar la productividad, reducir los costos y desarrollar nuevas formas de tratamiento que aumenten la rentabilidad de sus productos

El costo tan elevado de los medicamentos de marca ha propiciado la necesidad de introducir un nuevo mercado llamado de productos genéricos los cuales han cubierto entre el 45 y 60 por ciento de las ventas de algunos productos al expirar sus patentes. Actualmente en nuestro país seis de cada 10 medicamentos que se consumen son genéricos, por lo que esta categoría representa ya el 63 por ciento del mercado total existente en la República Mexicana.

El sector Gobierno está considerado como el principal consumidor de los medicamentos genéricos, pues el 76 por ciento de las unidades adquiridas por los servicios de salud pública corresponden a este segmento, mientras que el 24 por ciento corresponden a los medicamentos con patente vigente.

En el mercado privado los genéricos han registrado un crecimiento de 93 por ciento en los últimos cinco años, por lo que actualmente abarcan casi la mitad de las unidades que se expenden en sitios privados. Esta penetración de los medicamentos genéricos en el mercado mexicano supera

el promedio de los países donde se mantiene una legislación que protege la propiedad intelectual, y se coloca por arriba de la que prevalece en mercados como España, Francia, Italia y Japón.

La producción de medicamentos Genéricos depende directamente de la creación de nuevos medicamentos de patente, por ello la investigación farmacéutica debe ser la fuente de nuevos y mejores medicamentos que a su vez serán los genéricos del futuro.

1.1.1. Preformulación

Los estudios de preformulación son el primer paso para iniciar el desarrollo de un producto. Puede definirse como la investigación de propiedades físicas y químicas del fármaco sólo o en combinación con algunos excipientes, su principal objetivo es el de generar información suficiente para lograr el desarrollo de una formulación estable y biodisponible logrando producirla a gran escala ^{8,9,10}.

Es conveniente recolectar toda la información del principio activo, que nos sean de utilidad para el desarrollo del nuevo producto como: tamaño de partícula, punto de fusión, forma de cristales, perfil de solubilidad, estabilidad, etc ^{9,10}.

Antes de iniciar el trabajo de preformulación se deberá considerar:

- ❖ La información fisicoquímica disponible (Incluyendo estructura química y las diferentes sales disponibles).
- ❖ La dosis requerida
- ❖ Proveedores
- ❖ Tiempo disponible para el desarrollo
- ❖ Pruebas indicativas de estabilidad

Estas consideraciones serán una guía para el preformulador y le ayudarán a seleccionar las pruebas necesarias para su trabajo ⁷.

Para lograr el éxito durante el desarrollo de un medicamento, es necesario profundizar en las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del principio activo, para ello es necesario iniciar nuestro desarrollo con la caracterización del fármaco bajo estudio.

Las Tablas 1 y 2, muestran la información fisicoquímica típica que debe ser generada en un programa estructurado de preformulación para caracterizar al principio activo.

El preformulador deberá decidir qué tipos de estudios son los que necesitan realizar, considerando la urgencia e información bibliográfica que posea para la realización de su trabajo y la forma farmacéutica que desea desarrollar. La selección de estos estudios es un paso crítico dentro del programa de preformulación. Estos datos serán una guía y la base para la obtención de una buena formulación. Podrían incluir información como tamaño de partícula, forma de los cristales, solubilidad, punto de fusión, análisis infrarrojo, pureza cromatográfica, estabilidad etc ¹¹.

Tabla 1. Pruebas fundamentales realizadas en un estudio de preformulación ¹¹

| Fundamentales | |
|--|---|
| Pruebas/Métodos | Objetivo |
| 1. Análisis (Descripción, U.V., I.R., R.M.N., impurezas, pH, humedad, etc.) | Identidad/pureza/potencia/calidad |
| 2. Solubilidad a. Acuosa b. pH c. pKa d. Sales e. Solventes f. Coeficiente de partición g. Disolución | Pureza/métodos/formulación Efectos intrínsecos y de pH, control de solubilidad, formación de sales, solubilidad, higroscopicidad, estabilidad, métodos-separación, vehículos potenciales ,lipofilicidad, absorción, estructura, actividad, biodisponibilidad |
| 3. Punto de fusión | Polimorfismo, hidratos, solvatos |
| 4. Estabilidad en estado sólido y en solución | Pirólisis, hidrólisis, pH, oxidación, fotólisis, iones metálicos, identificación y aislamiento de degradantes. Formulación |

Tabla 2. Pruebas funcionales realizadas en un estudio de preformulación ¹¹

| Funcionales | |
|--|---|
| 1. Propiedades Organolépticas | Formulación |
| 2. Microscópica | Tamaño de partícula, morfología |
| 3. Densidad real, aparente y compactación | Formulación de productos sólidos |
| 4. Flujo y ángulo de reposo | Formulación de productos sólidos |
| 5. Compresibilidad | Selección de proceso y excipientes |
| 6. Distribución del tamaño de partícula o área superficial(mallas, porosimetría) | Homogeneidad, selección de proceso, liberación controlada de fármacos insolubles. |
| 7. Grado de Humectación | Selección de excipientes en suspensiones y en granulación |
| 8. Tonicidad | Formulación de oftálmicos, intravenosos |
| 9. Compatibilidad con excipientes (Calorimetría, CCF) | Selección de excipientes |

La adecuada búsqueda bibliográfica, la teoría y la predicción deben ser aplicadas con el fin de disminuir la experimentación.

Para la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto que se desea conseguir, se deberá basar en los resultados de preformulación preliminares, en el análisis de la capacidad tecnológica de la empresa y en la definición terapéutica y oportunidad de mercado del medicamento.^{5,10}

1.1.1.1. Caracterización del principio activo

Antes de iniciar el cualquier trabajo de laboratorio relacionado con el desarrollo de un medicamento es importante realizar una revisión exhaustiva de la literatura referente al principio activo, al posible producto y proceso, a los métodos de evaluación y al objetivo terapéutico y de mercado a conseguir.

Algunos aspectos farmacéuticos de interés, necesarios para la caracterización de un principio activo, útiles para la selección de la forma farmacéutica incluyen: Apariencia, color, olor, sabor, tamaño de partícula, solubilidad, pKa, pH, polimorfismo, estabilidad, densidad aparente y compactada así como velocidad de flujo, ángulo de reposo, Índice de Carr e Índice de Hausner. Es importante establecer una terminología estándar que describa estas propiedades y así evitar confusiones ^{12,13}.

Las características físicas y reológicas del fármaco identificadas en la etapa de preformulación serán la base de comparación para lotes futuros.

Es importante no perder de vista las características de pureza que deberá tener el principio activo en estudio, pues esta podría ocasionarnos problemas de estabilidad y principalmente de seguridad en el uso clínico, por ser potencialmente tóxicos. Los métodos más usados en la etapa de preformulación y estabilidad para la identificación de impurezas o algún producto de degradación son: CCF (Cromatografía en capa fina) y Cromatografía de líquidos en alta presión (HPLC) pues nos permiten manejar un amplio rango de aplicabilidad y son excelentes herramientas para la caracterización y verificación de la homogeneidad química de muchos tipos de materiales ⁹.

a) Tamaño de partícula, forma y área superficial

Las propiedades físicas y químicas de un principio activo, pueden afectarse de manera considerable, por las características de forma y distribución del tamaño de partícula del mismo, pudiendo modificar su comportamiento farmacológico. El tamaño de partícula de un fármaco es un factor muy importante en el desarrollo de una forma farmacéutica sólida, puede afectar características importantes como el flujo, el mezclado, comportamiento en la etapa de compresión

y en la disolución del producto, por ejemplo: teóricamente entre más pequeñas sean las partículas y por consecuencia exista mayor superficie de contacto con los fluidos la velocidad de disolución y su biodisponibilidad deberían verse favorecidas, pero se ha demostrado que no siempre el menor tamaño significa mayor o más rápida absorción. Cada aplicación farmacéutica exige un tamaño de partícula condicionada por el uso y destino de la misma. Para la descripción de una distribución de partículas no se calcula un valor medio de finura sino que se determina la frecuencia con que se presenta determinada magnitud en la muestra ^{2,10,14}.

Los métodos más usados para su determinación se muestran en la tabla 3 ¹².

Tabla 3. Técnicas empleadas para la medición de tamaño de partícula

| Técnica | Tamaño de partícula (micrómetro) |
|-------------------|---|
| Microscópico | 1-100 |
| Tamizado | > 50 |
| Sedimentación | > 1 |
| Centrifugación | < 50 |
| Permeabilidad | > 1 |
| Dispersión de luz | 0.5 - 50 |

Como se indica en la tabla 4 la reducción de tamaño de partícula incrementa el área superficial de las partículas ¹⁰.

Tabla 4. Relación entre el diámetro de partícula y el área de superficie específica

| Diámetro (Micrómetros) | Área superficial específica (m² g⁻¹) |
|-----------------------------------|---|
| 0.25 | 24.00 |
| 0.50 | 12.00 |
| 1.00 | 6.00 |
| 2.00 | 3.00 |
| 4.00 | 1.50 |
| 10.00 | 0.63 |
| 15.00 | 0.40 |
| 20.00 | 0.30 |
| 40.00 | 0.15 |

b) Solubilidad

Los fármacos administrados por vía oral, podrían disolverse en el fluido gastrointestinal antes de su absorción, la disolución de fármacos en el fluido gastrointestinal podría influenciar la proporción y extensión de su absorción: La proporción de disolución de un sólido es una función de su solubilidad en el medio de disolución. La solubilidad de nuevos fármacos podría estar determinada como una función de pH arriba del fisiológico (1 a 8). La solubilidad es la propiedad que tiene un sólido para incorporarse en un solvente y es una magnitud dependiente de la temperatura y pH, la solubilidad de un fármaco se ve influenciada por factores como pH, polimorfismo, estado de hidratación y tamaño de partícula. Una determinación semicuantitativa de la solubilidad de un principio activo puede ser realizada con la adición de pequeñas cantidades incrementales de soluto a un volumen determinado de solvente ^{2,7,10,15}.

c) Humedad

La determinación de humedad por el método de infrarrojo y/o pérdida por secado, es un procedimiento establecido para determinar el contenido de sustancias volátiles de cualquier naturaleza, que se elimina bajo condiciones específicas en muestras de polvos, granulados, cristales, tabletas, grageas, cápsulas de gelatina, entre otros. A menudo se confunde la humedad de una sustancia con el contenido de agua. La humedad incluye todos los componentes que se volatilizan cuando el material es expuesto al calor, por ejemplo: agua, solventes, aceites, grasas, productos en descomposición, etc. El análisis termogravimétrico incluye la determinación de la masa de una muestra como una función de la temperatura o tiempo de calentamiento, o ambos y cuando se aplica adecuadamente proporciona información más útil que la que proporciona la prueba de Pérdida al secado. La humedad elevada en un polvo, tiende a disminuir las características de flujo del mismo tendiendo a dar como consecuencia tabletas de baja dureza y problemas de pegado en los punzones. Generalmente se considera como humedad moderada valores entre el 1-3% pero obviamente varía acorde a las características de la formulación evaluada ^{2,7}.

d) pKa

El pKa se define como la fuerza que tienen las moléculas de disociarse (corresponde al logaritmo negativo de la constante de disociación de un ácido débil).

Los fármacos son sustancias químicas con sus propiedades inherentes, así, podemos encontrar sustancias de naturaleza ácida o básica y dentro de ellas ácidos fuertes o débiles y bases fuertes y débiles, la diferencia es que tanto ácidos como bases débiles tienen una alta capacidad de ionización. Esto es importante debido a que las formas no ionizadas suelen ser más liposolubles y por tanto tendrán capacidad de atravesar las membranas celulares, mecanismo indispensable tanto para la absorción como para la excreción. Por el contrario, las formas ionizadas suelen ser más hidrosolubles y por tanto presentan dificultad para atravesar las membranas celulares. Puede existir una parte de la sustancia que por no estar ionizada no consigue atravesar las membranas, mientras que una parte que al estar ionizada sí consigue atravesarlas.

El pKa de una sustancia es el pH al que una sustancia tiene la mitad de sus moléculas ionizadas y la otra mitad sin ionizar. Es una situación estable que nos da información sobre la capacidad del fármaco para atravesar de forma pasiva las membranas. La fórmula para calcular el pKa (conocida

como ecuación de Henderson-Hasselbach) incluye el pH del medio, ya que en un medio ácido las bases débiles se encuentran muy ionizadas mientras que en un medio alcalino son los ácidos débiles los que se encontrarán ionizados, fisiopatológicamente esto es importante, ya que podemos modificar, dentro de ciertos márgenes, el pH ambiental para favorecer la absorción de un fármaco (por ejemplo tomarlo en ayunas o después de la comida) o la eliminación del mismo (alcalinizando o acidificando la orina).

Es necesario recordar que la fracción no ionizada es la que puede penetrar a la célula, por lo tanto si un compuesto tiene un pKa ácido penetrará más fácil a la célula en un medio ácido (con un pH similar). De igual manera un compuesto con un pKa básico penetrará mejor en un medio con un pH básico.

Cuando un fármaco es ácido débil con un valor de pKa mayor que 2.5, la forma no ionizada se presenta dentro del contenido del ácido del estómago, y su absorción es rápida pero el fármaco ionizado predomina en el medio neutro del intestino, si se trata de un ácido débil con un pKa < 11.5 se encuentra en forma ionizada y es poco absorbido a nivel gástrico, para ácidos menos débiles con un pKa < 2.5 el fármaco apenas está ionizado y se absorbe de forma notable^{2,7,10,15}.

e) Coeficiente de partición

El coeficiente de partición (logP) expresa la solubilidad de una sustancia en un medio no polar con respecto al medio acuoso y es definido como la relación del fármaco no ionizado entre las fases orgánica y acuosa en equilibrio. Es decir, compara la solubilidad en un medio no acuoso y uno acuoso, cuanto más lipofílica sea una combinación mayor será su capacidad de incorporarse a las membranas lipofílicas del organismo. Por tanto, ese coeficiente mide la solubilidad diferencial de una sustancia en esos dos disolventes. Si se usa agua y un disolvente hidrófobo como el octanol se hablaría de Coeficiente de reparto Octanol-Agua (P_{ow}). El coeficiente de reparto indica el carácter hidrófilo o hidrófobo de una sustancia, es decir su mayor o menor tendencia a disolverse en disolventes polares (agua) o en disolventes apolares (disolventes orgánicos). Los coeficientes de partición o reparto son usados, para estimar la distribución de fármacos en el cuerpo. Los fármacos con elevados coeficientes de partición son hidrófobos y se distribuyen preferentemente en entornos hidrófobos como las bicapas lipídicas de las células, mientras que los fármacos con coeficientes de reparto bajos son hidrófilos y se encuentran preferentemente en los entornos hidrófilo como el suero sanguíneo^{2,7,10,15}.

f) Polimorfismo

Una misma estructura molecular puede aparecer como amorfa y como cristalizada en varios sistemas cristalinos a lo que llamamos polimorfismos. El polimorfismo es definido como la capacidad que tiene un compuesto para cristalizar en más de una estructura cristalina, los diversos polimorfos de una determinada sustancia suelen presentar comportamiento físico-químico diferente en propiedades de interés farmacológico como:

- Densidad.
- Dureza.
- Tendencias higroscópicas.
- Velocidad de solubilización.
- Descomposición (o inactivación) más o menos rápida.
- Absorción modificada.
- Modificación de propiedades reológicas.
- Variaciones en la velocidad de sedimentación en sistemas dispersos.

y muchas otras más que constantemente se hallan en la investigación y que pueden dar lugar a diferencias importantes en las características y eficacia de un producto. Este polimorfismo puede ser reversible (Enantiotrópico) o irreversible (Monotrópico)

En este aspecto lo que más ha preocupado es la diferencia de solubilidad de los distintos polimorfos, lo cual trae como consecuencia diferencias en la biodisponibilidad. Algunas otras propiedades distintas entre los polimorfos son: índice de refracción, punto de fusión, etc.

Los métodos generalmente empleados para el estudio de polimorfos son:

- Índice de Refracción
- Velocidad de Disolución
- Microscopía electrónica
- Difracción de Rayos X
- Espectroscopia Infrarrojo
- Calorimetría diferencial (DSC), Análisis Térmico Diferencial (DTA)

- Dilatometría
- Espectroscopía de Resonancia Magnética de Protones (PMR)
- Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (MNR) ^{2,7,10,15}.

g) Disolución

Proceso por el cual una sustancia se dispersa molecularmente en otra y está determinado por la afinidad entre ambas sustancias. Los datos de velocidad de disolución de un fármaco, combinados con su solubilidad, coeficiente de partición y pKa, sirven para predecir la absorción potencial del fármaco in vivo ^{2,7,10,13}.

1.1.1.2. Características reológicas

Es necesario conocer durante la etapa de preformulación, las características reológicas del fármaco con el que se va a trabajar así como la de todos aquellos excipientes que por su concentración dentro de la fórmula pueden afectar la reología de la mezcla, ya que estos parámetros influirán directamente en la elección de la vía de fabricación ¹².

a) Densidad aparente. Es la relación existente entre la masa de polvo dividida entre el volumen total ocupado por él mismo, incluye los espacios intra e interparticulares (sin espacios de aire), depende de la distribución del tamaño de partícula, de la tendencia de adherirse unas con otras y de su forma ¹².

b) Densidad compactada. Es la relación entre la masa de las partículas divididas entre el volumen compactado, es decir excluyendo espacios de aire ¹².

c) Velocidad de flujo. Se determina midiendo la cantidad de polvo que pasa a través del orificio de un embudo bajo la acción de la fuerza gravitacional por unidad de tiempo, se expresa en g/seg. El flujo depende del tamaño de las partículas, de las cargas de las mismas, así como de la humedad presente en el polvo ¹².

d) Ángulo de Reposo. Se define como el ángulo formado entre la superficie de una pila de polvo y el plano horizontal, permite observar la facilidad de flujo de un polvo, así como la cohesividad del

mismo. A menor tamaño de partícula o partículas irregulares, el ángulo de reposo tiende a aumentar. Se expresa como el arco tangente de la altura existente de la base a la cúspide de la pila formada entre el radio de la base. Como norma general las propiedades de flujo de los polvos con ángulos de reposo superiores a 40° son malas mientras que los ángulos entre 20° - 25° corresponden a polvos con propiedades de flujo excelentes ¹².

La Tabla 5 presenta la relación del ángulo de reposo con las características de flujo.

Tabla 5. Relación de ángulo de reposo con las características de flujo

| Ángulo de reposo (grados) | Flujo |
|----------------------------------|--------------|
| 20 – 25 | Excelente |
| 25 – 30 | Bueno |
| 30 – 40 | Regular |
| > 40 | Pobre |

e) Índice de Carr o Índice de compresibilidad. Es el valor adimensional que permite deducir el comportamiento del polvo en flujo gravitacional o forzado. Es deseable que los valores sean superiores a 5% y menores al 22% para alcanzar adecuadas propiedades de flujo. La Tabla 6 muestra la relación de Índice de Carr con las características de Flujo. El Índice de Carr (I.C) se determina por medio de la siguiente fórmula: ¹²

Tabla 6. Relación de Índice de Carr con las características de flujo

| % Índice de CARR | Flujo |
|-------------------------|--------------|
| 5-15 | Excelente |
| 12-16 | Bueno |
| 18-22 | Regular |
| 23- 35 | Pobre* |
| 33-38 | Muy pobre |
| > 40 | No fluye |

*Puede mejorarse con ayuda de un deslizante, por ejemplo: Aerosil al 0.2%.

f) Índice de Hausner. Este parámetro relaciona la densidad compactada entre la densidad aparente. La Tabla 7 muestra la relación de Índice de Hausner con las características de Flujo. El Índice de Hausner (I.H) se determina por medio de la siguiente fórmula:

Tabla 7. Relación de Índice de Hausner con las características de flujo

| Índice de Hausner | Flujo |
|--------------------------|--------------|
| < 1.25 | Excelente |
| 1.25 – 1.5 | Bueno |
| >1.5 | Pobre |

1.1.1.3. Estabilidad del principio activo

Al iniciar la fase de preformulación, el fármaco en estudio ya debe haber sido probado en su actividad terapéutica. Este fármaco cuando es nuevo, deberá tener comprobada compatibilidad fisiológica y de alguna manera ventajas sobre otros fármacos del mismo tipo.

En la designación de una forma farmacéutica es necesario conocer la estabilidad del fármaco, excipientes y su combinación. Es vital conocer los probables productos de degradación y su posible toxicidad.

Los estudios de estabilidad del principio activo inician en la etapa de preformulación en donde se evalúa el fármaco en estado sólido, en solución y la compatibilidad del mismo con los probables excipientes que acorde a la forma farmacéutica elegida conformarán la formulación. Algunas de las técnicas analíticas que suelen ser usadas para evaluar la estabilidad de los fármacos bajo estudio son: Cromatografía en Capa fina, Análisis térmico, Reflectancia difusa entre otras. Las reacciones de degradación que se presentan en estado sólido, por lo general son lentas, por esta razón es necesario introducir el fármaco a condiciones aceleradas. En general los sólidos farmacéuticos se pueden degradar por reacciones de solvólisis, oxidación, fotólisis, pirólisis, etc. Las propiedades físicas del fármaco como solubilidad, pKa, punto de fusión, forma cristalina y el contenido de humedad en el equilibrio son factores que influyen en la estabilidad del mismo en diversos medios^{15,16}.

Los datos obtenidos durante este estudio serán la base para la selección de la forma farmacéutica, vía de fabricación y material de empaque, además dará la pauta sobre los cuidados que se deberán tener durante la fabricación y almacenamiento del producto.

Técnicas como cromatografía en capa fina, análisis térmico, reflectancia difusa son generalmente las más usadas para evaluar la estabilidad preliminar de un fármaco.

Los factores extrínsecos más importantes que afectan la estabilidad del fármaco son temperatura, humedad, luz, oxidación y pH^{17,18}.

a) Temperatura

La temperatura es uno de los factores más significativos que pueden acelerar la degradación de un fármaco. Existen principios activos que se degradan fácilmente a temperatura ambiente por lo que este dato deberá considerarse no sólo durante la etapa de almacenamiento sino también durante

todas las etapas involucradas en su producción. El estudio inicia almacenando muestras a altas temperaturas para examinar sus cambios físicos y químicos, en diferentes intervalos de tiempo, se realiza la comparación contra una muestra control (usualmente almacenada entre 5-20°C)

Se observan los cambios que sufre la muestra, tanto de apariencia como por algún método seleccionado para su seguimiento como: Cromatografía en capa fina (CCF), Análisis Térmico Diferencial (ATD) o alguna otra técnica seleccionada, si no son detectados cambios después de 30 días de iniciado el estudio a temperatura alta se puede pronosticar una estabilidad excelente y se corrobora la evidencia realizando un monitoreo durante mayor tiempo. Si los fármacos son afectados por la temperatura, pueden presentar problemas de degradación durante su fabricación y almacenamiento como resultado de la temperatura generada durante su proceso ^{15,16}.

Existen diferentes tipos de reacciones que pueden ser aceleradas por condiciones altas de temperatura, tales como:

Descarboxilación: Es una reacción química en la cual un grupo Carboxilo es eliminado de un compuesto en forma de Dióxido de carbono (CO₂). Por ejemplo la descarboxilación de un ácido carboxílico es factible si en la molécula RCOOH está cerca de un sustituyente fuertemente atrayente de electrones como: -NO₂, -CCl₃, -C=O.

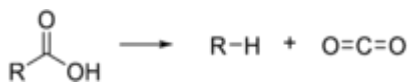


Fig. 1. Reacción de descarboxilación.

Racemización: Es una reacción química en la cual un compuesto ópticamente activo, cambia su rotación óptica sin sufrir alteración estructural, de tal manera que los pares enantioméricos pueden poseer diferentes grados de acción fisiológica y a un cambio pueden resultar con un efecto terapéutico reducido o nulo.

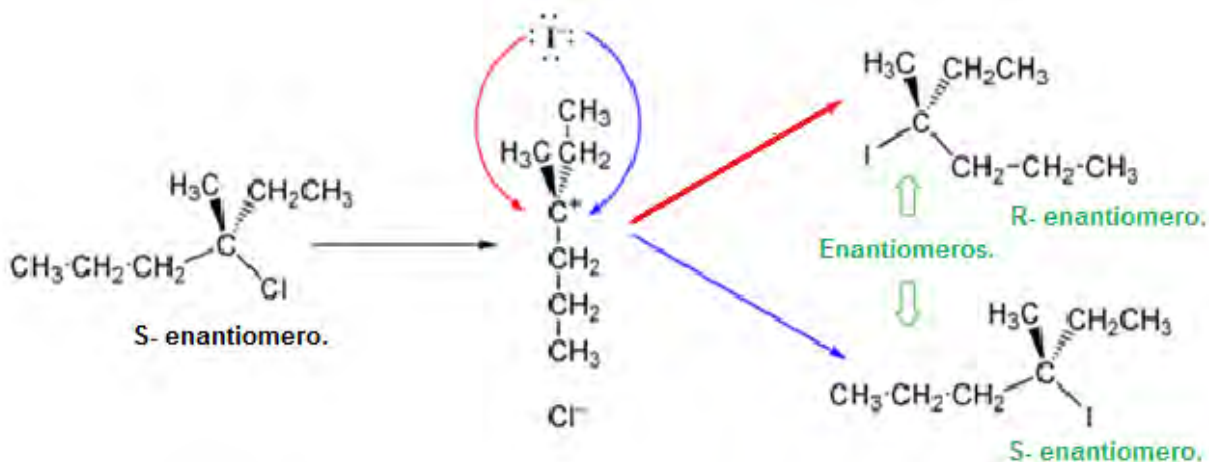


Fig.2. Ejemplo de Racemización ¹⁶.

Acilación: Se lleva a cabo por anhídridos de ácidos carboxílicos, como lo son ácidos cítricos, ácido succínico o ácido tartárico. Una reacción de este tipo debe ser considerada cuando se utilizan soluciones amortiguadoras

Un ejemplo es entre un haluro de acilo y una molécula de benceno en presencia de un ácido de Lewis como catalizador. Los productos son acilbenceno(o fenilcetona) y haluro de hidrógeno

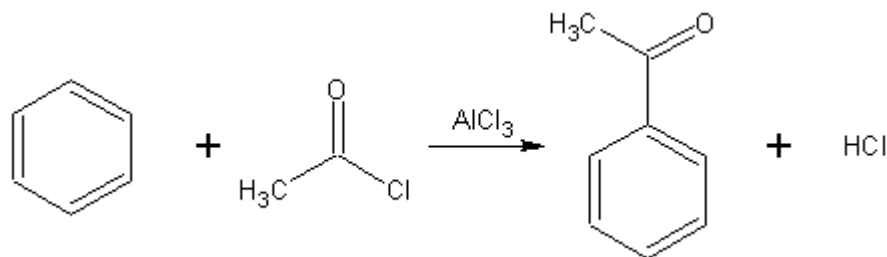


Fig. 3. Ejemplo de Acilación.

b) Humedad

Con la presencia de humedad muchos fármacos son hidrolizados, reaccionando con los excipientes de la fórmula. Estas reacciones pueden ser aceleradas sometiendo al fármaco a diferentes condiciones de humedad relativa. Su importancia dentro de la preformulación radica en los cuidados que se deben tener durante su fabricación y almacenaje si se debe proteger o no de la humedad.

En la etapa de granulación nos permitirá saber si es factible emplear un medio acuoso en el sistema.

Estas precauciones también se emplean, cuando algunos de los excipientes absorben agua significativamente ^{15,16,17}.

La humedad es un factor importante del deterioro de medicamentos. Por ejemplo, cuando un éster por acción del agua da origen al ácido y al alcohol de los cuales se formó, decimos que se ha producido la hidrólisis del éster. También se le llama hidrólisis a la reacción de sales de ácidos o álcalis débiles con el agua. En el caso de los ésteres, la hidrólisis se produce por ruptura de una unión covalente de un átomo de carbono con otro de oxígeno. Este proceso que se cumple espontáneamente, aunque casi siempre en forma lenta, es acelerado por la presencia de catalizadores. Como muchos fármacos se degradan a través de este proceso, se han estudiado diferentes caminos para evaluar la degradación, conocer los factores que modifican su velocidad y los medios idóneos para disminuirlo o evitarlo. Los factores a considerar son: el tipo de solvente, la formación de complejos, pH de máxima estabilidad.

La presencia de humedad tiende a disminuir el flujo de los polvos ocasionando problemas de baja dureza, uniformidad de contenido, pegado durante la etapa de compresión y problemas de estabilidad para aquellos compuestos susceptibles a hidrólisis. Condiciones de elevada humedad relativa en las áreas de fabricación puede ocasionar el inicio de reacciones de hidrólisis que pueden acelerarse por la interacción con excipientes. Los grupos funcionales factibles a sufrir hidrólisis son: ésteres, amidas, lactonas, imidas, nitrilos, sales de ácidos y bases débiles, anhídridos y tioésteres ^{13,15,16}.

c) Luz y Radiación

Muchos fármacos son afectados al ser expuestos a la luz o a alguna radiación es decir son fotolábiles, tales reacciones son llamadas fotolíticas y se llevan a cabo cuando la energía de la radiación luminosa es absorbida por las moléculas, usualmente es limitada por la superficie del área expuesta, sin embargo pueden presentarse inicialmente problemas estéticos, esto se puede controlar empleando contenedores opacos como los ámbar.

La exposición del fármaco a la luz ya sea solar o artificial durante períodos de 2 a 4 semanas, es lo adecuado para adquirir una idea de la fotosensibilidad de la sustancia. Durante estos períodos se examinan frecuentemente los cambios de apariencia y la pérdida de la actividad química, las muestras son comparadas con controles protegidos de la luz ^{17,18}.

d) Oxidación

Esta reacción es producida por radicales libres o por oxígeno molecular, por lo general no es crítica en formas farmacéuticas sólidas. Por la complejidad y variedad de los agentes capaces de producir reacciones de oxidación, es imposible establecer un mecanismo general. Se dice que una sustancia se oxida si pierde electrones, gana átomos electronegativos o pierde átomos electropositivos, puede ser catalizada por metales pesados, particularmente por aquellos que poseen dos o más estados de valencia, como: Cobre, hierro, cobalto y níquel.

La prueba de sensibilidad al oxígeno puede realizarse acertadamente creando una atmósfera rica en oxígeno, generalmente se obtiene una rápida evaluación empleando una concentración del 40%, los resultados son comparados con un control inerte al oxígeno atmosférico.

Puede tener lugar una oxidación sin una detectable pérdida química, como en el caso de la decoloración, los grupos funcionales susceptibles a reacciones de oxidación son: Aldehídos, aminas, alcoholes, compuestos con azufre, fenoles y ácidos grasos ^{2,16}.

1.1.1.4. Compatibilidad Fármaco – Excipiente

En las diversas formas farmacéuticas, el fármaco está íntimamente en contacto con uno o más excipientes, que pueden afectar la estabilidad del producto, por lo que el investigador deberá poner mucho cuidado en realizar una selección adecuada de excipientes, mediante la realización de los estudios de compatibilidad. Una apropiada selección de excipientes tiene por objetivo facilitar la administración del fármaco y protegerlo de su degradación, favoreciendo su liberación y biodisponibilidad ¹⁹.

En general los excipientes deben ser sustancias inertes, sin embargo algunos pueden presentar cierta reactividad frente a determinados fármacos. Durante este evento se seleccionan aquellos excipientes que puedan proporcionar a la formulación una estabilidad física y química confiable. Se reportan en la bibliografía algunas interacciones ya conocidas entre fármaco excipiente a las que deberá prestarse atención ¹⁹.

En los estudios de compatibilidad, se recomienda hacer mezclas fármaco/excipiente 1:1, con la finalidad de acelerar cualquier reacción. La interacción fármaco/excipiente también puede ser

acelerada al compactar o granular el fármaco y los excipientes, humectando con agua u otro disolvente.

Para ello es necesario conocer qué tipo de excipientes debe contener la forma farmacéutica elegida y posteriormente elaborar una lista de ellos para su evaluación, en el esquema 1 se indican los excipientes comunes a utilizar en una formulación de tabletas ^{5,10,12}.

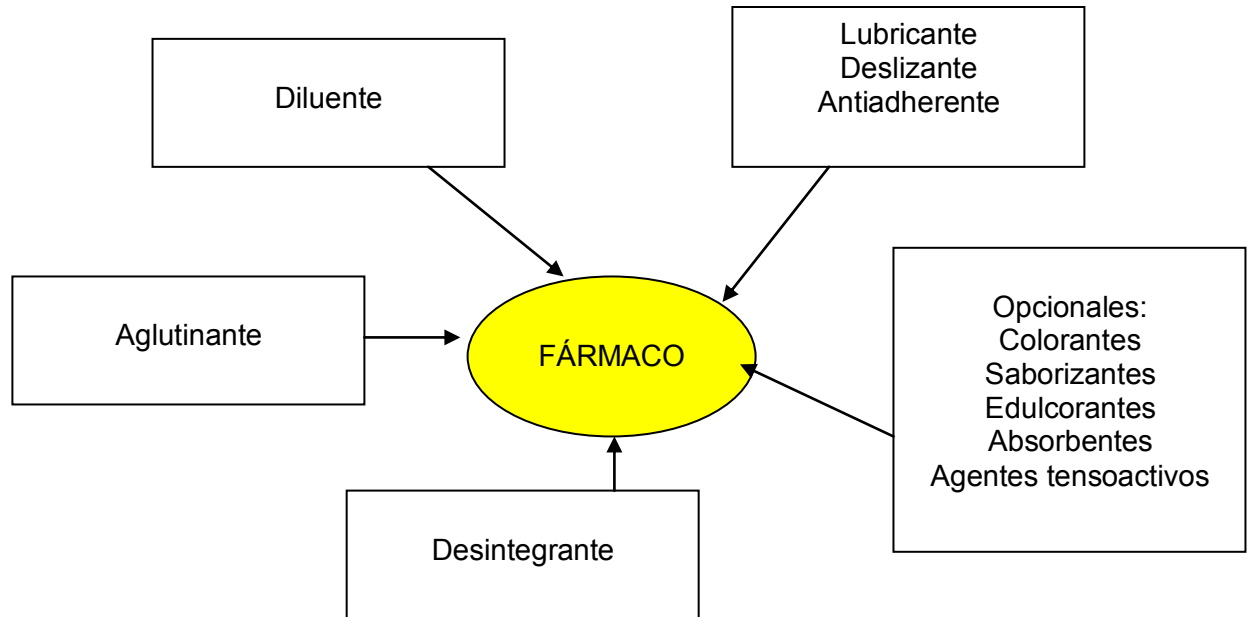


Fig. 4. Componentes comunes de una formulación para tabletas.

Una vez seleccionados los excipientes con los que se cuenta acorde a la función que ejercerán dentro de la formulación (figura 4) se realizan mezclas binarias de fármaco/excipiente 1:1, las cuales son sometidas a condiciones determinadas de temperatura (20-40 °C), luz (blanca y azul), humedad (60-75% de humedad relativa), pH (ácidos y alcalinos) y oxígeno, las mezclas serán evaluadas por inspección visual detectando cambios en color y textura y por alguna de las técnicas seleccionadas para el seguimiento de estudios de compatibilidad.

Las tres técnicas comúnmente empleadas en los estudios de compatibilidad son: Técnicas cromatográficas principalmente HPLC o CCF, Análisis Térmico Diferencial y Espectroscopia de Reflejanca difusa ^{13,20}.

1.1.1.5. Selección del material de empaque primario

Es muy importante durante la etapa de preformulación, la adecuada selección del material de empaque primario acorde a las características y propiedades del fármaco en estudio, ya que si este no es el adecuado, todo el trabajo realizado se verá afectado. Para la selección del material de empaque primario se deberán tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

- a. Debe ser inerte.
- b. Ser compatible, sin importar el producto, sabor, olor ni color.
- c. Proteger al producto de condiciones ambientales.
- d. Deberá dar presentación al producto.

En resumen se dice que los estudios de preformulación son diseñados para el conocimiento de las características físicas y químicas de la sustancia bajo estudio, que le permitirán elegir la forma farmacéutica adecuada, seleccionar los excipientes, determinar el proceso y condiciones de fabricación así como la selección del material de empaque primario, los cuales pueden ser usados exitosamente para la elaboración de un producto terminado, lo suficientemente estable y que puede ser almacenado por un tiempo razonable, sin cambiar a una forma inactiva o tóxica ^{13,21}.

1.1.2. Formulación

Una vez obtenidos los resultados de preformulación se continúa con la etapa de formulación, la información obtenida durante los estudios de preformulación permitirá elegir con conocimiento de causa la tecnología a seguir y los excipientes disponibles y adecuados para la misma, es muy importante que en esta etapa no se olvide tomar en cuenta los recursos operativos disponibles como insumos, áreas, condiciones ambientales de las mismas y equipos necesarios acorde a la forma farmacéutica seleccionada.

En los estudios de formulación se realizan las pruebas necesarias para conocer la concentración a emplear de los excipientes que hayan resultado compatibles y que sean necesarios para la nueva fórmula, proporcionándole las características de calidad y estabilidad que requiere el nuevo producto ^{4,21}.

Una vez que se ha elegido el producto que se desea obtener y su tecnología, se entra al detalle del proceso general a desarrollar ^{5,8,22}.

Para la selección de los excipientes a emplear en una formulación, es importante considerar además de su estabilidad y compatibilidad satisfactoria con el principio activo, los siguientes puntos: ^{7,9}

- a. No debe ser tóxico.
- b. Debe ser comercialmente disponible.
- c. El costo debe ser aceptablemente bajo.
- d. No debe ser contraindicado para la mayoría de la población.
- e. Debe ser fisiológicamente inerte.
- f. No debe alterar la biodisponibilidad del principio activo en el producto.

1.2. La tableta como forma farmacéutica

La Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) vigente, define a las tabletas o comprimidos de la manera siguiente "Preparado farmacéutico obtenido por compresión o moldeado de forma y de tamaño variable. Puede estar recubierto con mezclas de diversas sustancias tales como: polímeros, ceras y plastificantes, Existe variedad de tabletas, tales como: efervescentes, sublinguales, vaginales, multicapa y masticables, dispersables ⁴.

The United States Pharmacopeia (USP por sus siglas en inglés) vigente, define a los comprimidos o tabletas como "formas sólidas dosificadas que contienen sustancias medicinales, mezcladas con excipientes, los cuales pueden ser útiles en la formulación" ²³.

1.2.1. Características de la Forma Farmacéutica

Por lo menos el 40% de los medicamentos en México se dosifican en forma de tabletas. Las tabletas existen en forma variable, de acuerdo al objetivo de su utilidad, cilíndricas aplanadas, redondas, ovaladas, oblongas o triangulares, entre las más comunes. La superficie tanto inferior como superior, puede ser plana, redonda, cóncava o convexa en diversos grados, difieren de tamaño dependiendo de la cantidad y características del principio activo.

Estas pueden estar bisectadas, coloreadas, revestidas en diferentes colores, para ser disgregadas en el estómago ó en diferentes secciones del intestino; para disolverse en la boca, debajo de la lengua, o ser masticadas, disolverse en la vagina, disolverse en agua para aplicación tópica, tabletas estériles para soluciones parenterales y para implantación debajo de la piel, por lo mencionado anteriormente podemos decir que las tabletas son la forma farmacéutica de mayor diversificación ^{2,24}.

Además de las características físicas de la tableta, existen especificaciones físicas y químicas consideradas como factores de importancia en el control de calidad del producto y ellas son: peso, dureza, espesor, % de friabilidad, tiempo de desintegración, disolución, uniformidad de dosis y la valoración de los principios activos.

La correcta selección, balance y combinación de principios activos y excipientes nos darán el producto deseado, es decir tabletas seguras y efectivas. Su proceso y método de análisis debe ser validado. Resulta muy importante ofrecer beneficios para su competencia en el mercado: garantizar su calidad, utilidad terapéutica y bajo costo es esencial.

1.2.2. Requisitos básicos que deberán tener las mezclas para la elaboración de tabletas

- Adecuado flujo de la mezcla desde la tolva al llenado uniforme de las matrices.
- Suficientes propiedades cohesivas para formar tabletas con adecuadas características físicas.
- Propiedades lubricantes para prevenir que no se peguen los punzones y matrices.
- Uniformidad en la dosis del fármaco en cada tableta.
- Satisfactoria entrega del fármaco después de la administración.
- Capaz de ser procesada en máquinas de alta producción.

Son muchas las condiciones necesarias para obtener una tableta que cumpla satisfactoriamente con las especificaciones establecidas. No todos los ingredientes activos poseen las cualidades requeridas, éstas regularmente son proporcionadas por los excipientes. Las tabletas deberán cumplir con las siguientes características:^{8,14}

- a) Deberán ser suficientemente fuertes y resistentes a su manejo en producción, acondicionamiento, almacenamiento, transporte y uso.
- b) El principio activo deberá ser biodisponible (excepto en fármacos de acción local), es decir que se absorba eficientemente cuando se requiera.
- c) Deberá ser de aspecto elegante y con características de olor, forma, símbolos ó ranuras que identifique al producto.
- d) Mantendrán adecuada estabilidad físico -química durante un periodo considerable de almacenamiento.

1.2.3. Ventajas de la forma farmacéutica

Algunas de las ventajas que nos ofrece esta forma farmacéutica son:^{10,15,19}

- ✓ Dosis precisas.
- ✓ Ligeras y compactas.
- ✓ Fácil de envasar y transportar.
- ✓ Se identifican fácilmente por logos, forma, color y tamaño.
- ✓ Conservan las propiedades físico-químicas en un período considerable de almacenaje.
- ✓ Eliminación de caracteres organolépticos indeseables, mediante la adición de aditivos.
- ✓ Fácil administración.
- ✓ Elegancia farmacéutica y fácil identificación.
- ✓ Aceptadas fácilmente por los pacientes.
- ✓ Pueden diseñarse para controlar la liberación del activo.
- ✓ De manufactura económica.
- ✓ Física, química y microbiológicamente estables.

1.2.4. Desventajas de la forma farmacéutica

- Es prácticamente imposible administrarle en forma correcta a pacientes lactantes y a aquellos en estado de coma.
- Es imposible administrarse en pacientes con vómito.
- Algunos pacientes no pueden tomarlas por tener problemas de deglución.
- Pueden presentar problemas de uniformidad de contenido en formulaciones con dosis bajas de fármaco.
- Formulaciones limitadas en algunas ocasiones; grandes dosis de fármaco no pueden ser formuladas en tabletas.
- Su absorción es más lenta comparada con otras formas farmacéuticas como los inyectables.
- Son de manufactura más compleja que las formas farmacéuticas líquidas ^{8,14}.

1.2.5. Componentes de una tableta

a) Principio Activo

El principio activo (API, por sus siglas en inglés) o ingrediente activo es la parte más importante de la tableta, ya que su función es llevar a cabo el efecto terapéutico deseado. Con base a las propiedades fisicoquímicas de este componente, se diseña la forma farmacéutica y se determinan las condiciones de fabricación que deben ser adecuadas para evitar cualquier cambio indeseable en el principio activo. Acorde a las propiedades del principio activo, se determinan factores como: ^{8,9,11}

- Cantidad y tipo de excipientes requeridos.
- Condiciones de fabricación: Ambientales, tipo de maquinaria y equipo a utilizar.
- Precauciones en el manejo y fabricación.

En conclusión se puede decir que la elección del mejor método de fabricación de tabletas se hará con base a las propiedades fisicoquímicas y tecnológicas del principio activo. Con cada clase de principio activo deberá tenerse una atención cuidadosa en la selección de los excipientes.

Cuando se trabaja con fármacos insolubles es crítico que el producto se diseñe de manera que se disperse rápidamente en finas partículas para incrementar su superficie de contacto con el medio en el que entrará en contacto con la finalidad de favorecer su disolución. Regularmente si el fármaco se encuentra en forma cristalina se podrá compactar fácilmente. Hay productos con formas cristalinas cúbicas que pueden tabletearse directamente, éste es el caso del cloruro de sodio y de potasio. De acuerdo con el grado de solubilidad del o de los principios activos, se seleccionarán los excipientes que más convengan.

b) Diluentes

Son sustancias que se emplean para ajustar el peso de la tableta, deberán cumplir las siguientes características: ser inertes, de composición uniforme, de bajo costo, fáciles de conseguir, hidrófilos (eventualmente), adyuvantes de granulación, atóxico y de sabor tolerable ¹⁴.

Como ejemplos de diluentes tenemos: almidón y derivados, sacarosa en polvo, lactosa , hexitoles, celulosa y relacionadas, sales de calcio y formas de ellas. En la Tabla 8 se muestran algunas propiedades de los diluentes más empleados en la fabricación de tabletas ¹⁴.

Tabla 8. Propiedades de los diluentes más empleados en la fabricación de tabletas

| Diluyente | Compactabilidad | Flujo | Desintegración | Lubricación | Estabilidad |
|-------------------------|-----------------|-------|----------------|-------------|-------------|
| Dextrosa | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 |
| Lactosa DC | 4 | 4 | 4 | 2 | 4 |
| Lactosa anhidra | 2 | 3 | 4 | 2 | 4 |
| Sacarosa | 4 | 5 | 4 | 1 | 4 |
| Almidón | 2 | 5 | 4 | 3 | 3 |
| Almidón Pregelatinizado | 5 | 4 | 4 | 2 | 4 |
| Fosfato de Calcio | 3 | 4 | 2 | 2 | 5 |
| Avicel | 5 | 2 | 2 | 4 | 5 |

Escala: 1(Excelente), 2(Muy bueno), 3 (Bueno), 4 (Regular), 5(Pobre) ^{24,25,26}.

c) Aglutinante

Se utilizan para dar cohesividad al material en polvo dando como resultado granulados de dureza y tamaño considerables: se usa en rangos de 2 a 15 %, como ejemplos de aglutinantes: almidón de maíz, almidón pregelatinizado, grenetina, polivinilpirrolidona, sacarosa, alginato de sodio, carboximetilcelulosa. Los aglutinantes se pueden emplear en solución y en forma seca, la misma cantidad de aglutinante en solución es más eficaz que si estuviese dispersa y se mojase con el disolvente. La tabla 9 muestra algunos de los aglutinantes más usados en la fabricación de tabletas ^{10,11,15}.

Tabla 9. Solventes y Aglutinantes más usados en la fabricación de tabletas

| Nombre | Concentración % | Función | Comentarios |
|-----------------------|-----------------|-------------|---|
| Agua/Etanol | Variable | Solventes | Se aplica a materiales hidratables, no sensibles al agua |
| Acacia | 10 - 20 | Aglutinante | Produce gránulos frágiles de baja dureza |
| Tragacanto | 10 - 20 | Aglutinante | Produce gránulos frágiles de baja dureza |
| Solución de grenetina | 10 - 20 | Aglutinante | Se emplea en caliente, al enfriarse forma un gel. |
| Pasta de almidón | 5 - 10 | Aglutinante | Se forma una pasta al enfriarse con la cual se granula. |
| Polivinilpirrolidona | 3 - 15 | Aglutinante | Aglutinante más usado en la industria farmacéutica, diferentes grados de peso molecular con resultados variables. |
| Derivados de celulosa | 5 - 10 | Aglutinante | El más común es la hidroxipropilmetilcelulosa |
| Jarabe de celulosa | 25 - 50 | Aglutinante | Las tabletas formadas tiende a ablandarse a altas temperaturas. |

d) Desintegrantes

Se adicionan a la formulación para facilitar la ruptura o desintegración de la tableta. Pueden clasificarse en tres grupos:

- I. Sustancias que aumentan la capilaridad, absorben humedad y esponjan, ejemplos: almidones, carboximetilcelulosa y PVP.
- II. Combinaciones que efervescen con desprendimiento de gas por efecto de la humedad, ejemplos: Bicarbonato de sodio, ácido cítrico y ácido tartárico. Las tabletas con un desintegrante de este tipo se disgregan rápidamente debido a la liberación de CO₂.

III. Sustancias que Aumentan la humectabilidad de las tabletas, ejemplos Tween 20, 60 y 80.

Un nuevo grupo de materiales conocidos como "Super desintegrantes" son empleados actualmente en concentraciones entre 2 y 4 % siendo muy efectivos, generalmente están constituidos por cadena largas de celulosa , o de cadenas degradadas de polímeros o por moléculas de almidón modificado como ejemplos tenemos: Croscamelosa sódica, Crospovidona y Almidón Glicolato de sodio entre otros, sin embargo debemos utilizarlos a las concentraciones indicadas pues un mal uso de ellos pudiese ocasionarnos algún otro tipo de problemas ^{8,27}.

e) Lubricante, Deslizante y Antiadherente

Aseguran la fluidez de los gránulos (efecto deslizante), previenen la adhesión del material en la superficie de la matriz, punzones y tolva alimentadora (efecto antiadherente), reduce la fricción interpartícula y facilita la salida de la tableta de la matriz, el efecto de lubricante se emplea del 0.15 al 5.0 %. Como ejemplo de agentes lubricantes, deslizantes y antiadherentes tenemos: estearato de magnesio y de calcio, ácido esteárico, parafina, talco, almidón seco, carbowax 4000

El sobremezclado en la etapa de lubricación afecta significativamente los resultados de disolución y por consecuencia la biodisponibilidad del producto, por tratarse de sustancias hidrofóbicas que al envolver las superficie del fármaco impiden la introducción del agua para la fácil disolución del mismo ^{8,27}.

1.2.6. Procedimientos Generales en la fabricación de tabletas

La selección del proceso adecuado para fabricar tabletas será determinado por las características fisicoquímicas y propiedades reológicas del fármaco, por el nivel de dosis y la economía de la operación. La compresión tiene por objeto dar forma estable a sustancias en polvo o previamente granuladas y es un fenómeno de contacto que se consigue aproximando fuertemente las partículas.

Entre los métodos generales para la manufactura de tabletas están:

- a. Compresión directa.
- b. Doble compresión.
- c. Granulación húmeda.

a) Compresión Directa

La compresión directa (diagrama 1) es el método más sencillo y económico para la fabricación de Tabletetas, debido a que se requiere un menor número de pasos de procesamiento en comparación con otras técnicas tales como la granulación húmeda y la doble compresión (compactación). La mayoría de los principios activos no pueden comprimirse directamente en forma de tabletetas debido a una carencia de flujo, propiedades cohesivas y lubricación. Por lo tanto para poder fabricar tabletetas satisfactorias es necesario mezclarlos con otros excipientes directamente compresibles.

Este método es un procedimiento que puede proporcionar grandes ventajas en muchos sentidos, aunque es necesario contar con un material que reúna determinadas características específicas (figura 5). El tamaño y forma de partícula, la densidad, el contenido de humedad y la composición de los excipientes afectan la fluidez y compresibilidad lo cual finalmente conduce el proceso de tableteado.

La estructura cristalina de éstos materiales es un factor determinante para que la sustancia pueda comprimirse directamente. Entre las características que deberá poseer el material son: uniformidad en el tamaño de partícula, cohesión y buenas propiedades de flujo (ángulo de reposo, velocidad de flujo, índice de Carr e índice de Hausner) ^{7,25,26}.

Frente a principios activos más complejos, los formuladores están exigiendo hoy más que nunca mayor funcionalidad y desempeño de los excipientes farmacéuticos y los recubrimientos peculiares, además los reducidos ciclos de desarrollo significa que hay menos tiempo para investigar nuevos ingredientes lo que obliga a los desarrolladores farmacéuticos a confiar en los excipientes comprobados que cumplen múltiples funciones.

En este tipo de compresión mediante la adición de coadyuvantes (ligantes, reguladores del flujo) y por dispositivos mecánicos, se puede modificar por vía física la estructura de las partículas, consiguiendo una compresión sin granulación previa. El tamaño de partícula o de gránulo comprendido entre 0.5 y 1 mm se puede considerar como óptimo para este tipo de compresión.

También la forma cristalina tiene influencia notable, de manera que los cristales cúbicos presentan ligera ventaja al tener buena calidad de flujo y se pueden moldear con mayor facilidad y con menor cantidad de coadyuvantes que faciliten el deslizamiento.

i. Ventajas del método de Compresión directa^{22,24}

- ✓ Menor costo en instalaciones, tiempo, equipos, energía y espacio.
- ✓ Elimina problemas en el proceso de granulación debido a la humedad y temperatura (vía húmeda) y presión (vía seca).
- ✓ Facilita la desintegración del comprimido.
- ✓ Disminuye la disparidad de tamaño de partícula en la formulación.
- ✓ Proporciona mayor estabilidad física y química frente al envejecimiento

ii. Desventajas del método de Compresión directa^{22,24}

- Es crítico el origen de las materias primas que se usen.
- Dificultad en alcanzar dureza en comprimidos con alto contenido de principio activo.
- Distribución no homogénea del principio activo, en bajas dosis debido a un mal mezclado.
- Aumento de tamaño de partícula para aumentar la fluidez del principio activo en dosis altas (disminuye la velocidad de disolución).
- Sobre lubricación por exceso de mezclado (disminución de la velocidad de disolución).
- Necesidad de precompresión para comprimidos con alto contenido de principio activo
- Limitaciones para preparar comprimidos coloreados.

iii. Excipientes utilizados en la manufactura de tabletas

Los diluentes más utilizados en la compresión directa son almidones modificados, glucosa monocristalina, fosfato de calcio, celulosas y lactosas modificadas que actúan como reguladores del flujo, así como agentes ligantes y desintegrantes, estos excipientes deberán cumplir con funciones básicas como: Compactación, fluidez, lubricación, desintegración y disolución. En la tabla

10 se encuentran algunos excipientes modificados usados para tabletas manufacturadas por compresión directa.

Tabla 10. Excipientes para Compresión Directa

| Excipiente | Nombre comercial | Características |
|--|--|---|
| Fosfato de Calcio Dibásico Emcompress | Di-Tab | Buenas propiedades de flujo, alta densidad, insoluble en agua |
| Fosfato de Calcio Tribásico | Tri-Tab | Insoluble en agua |
| Sulfato de Calcio | Compactrol | Insoluble en agua |
| Celulosa Microcristalina | Avicel, Emcocel, Vivacel, Flocel, Microcel, Ciclocel | Alta compresibilidad, actúa como desintegrante |
| Dextrosa | Emdex | Buenas propiedades de flujo |
| Lactosa Anhidra Alfa Anhidra Beta Spray Dried | Pharmatose DCL15 Pharmatose DCL21 Fast-Flow, Zeparox, Pharmatose DC11 | Buenas propiedades de flujo |
| Maltodextrina | Lycatab, Maltrin | Soluble en agua, leve efecto lubricante |
| Manitol | Pearlitol | Fácilmente soluble en agua |
| Almidón de maíz pregelatinizado | Starch 1500, Starx 1500 | Desintegrante |
| Azúcar Maltodextrina coprecipitada | Des-Tab, Dipac, Un- Tab | Buenas propiedades de flujo, sensible a la humedad |
| Xylitol | Xylitab | Fácilmente soluble en agua |

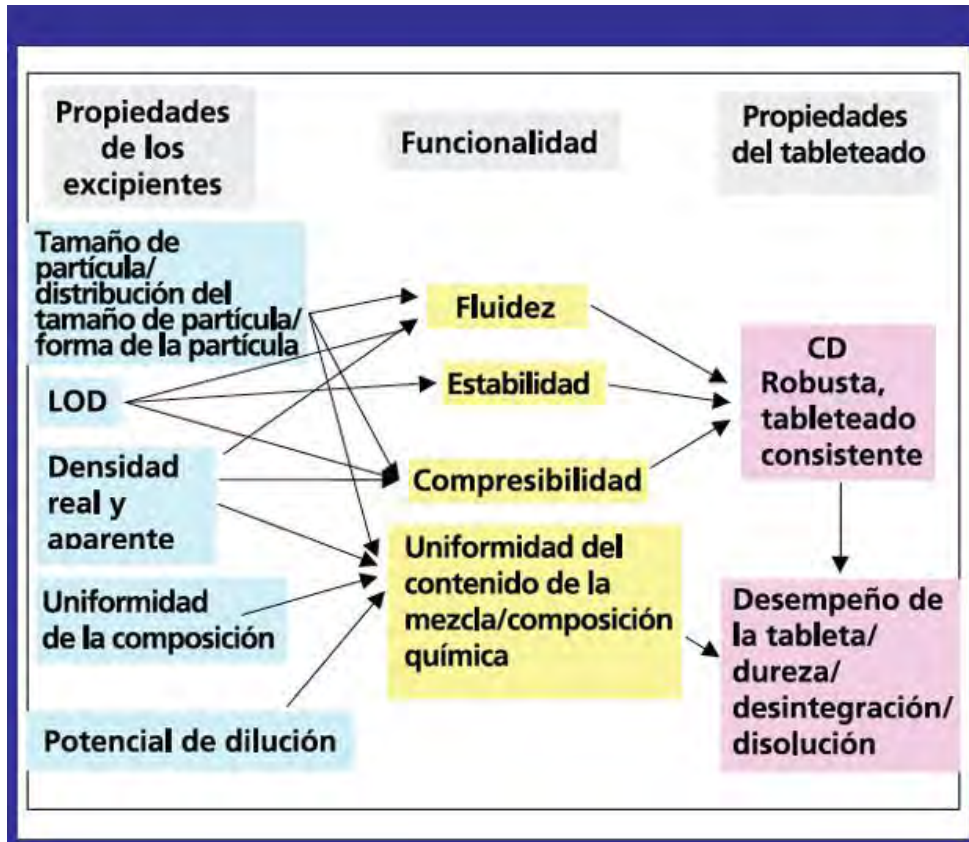
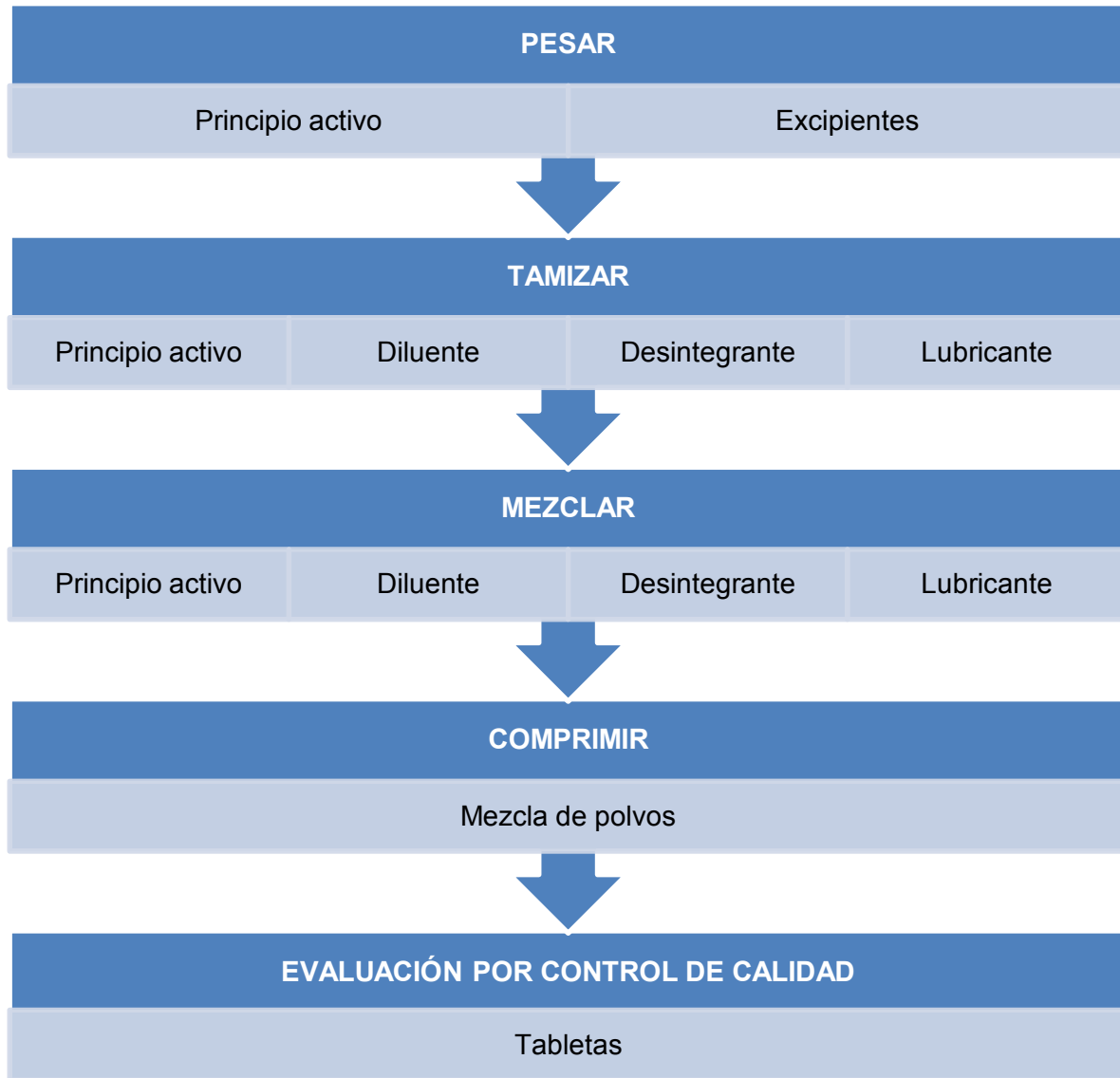


Fig. 5. Parámetros críticos de desempeño para los excipientes a ser usados en la compresión directa (CD); LoD=Pérdida al secado (por sus siglas en inglés lost of drying) ^{18,24}.

Diagrama 1. Etapas de la Compresión Directa



b) Doble compresión

Este método también es llamado por aglomeración, precompresión o granulación seca, consiste en comprimir previamente los polvos que al triturarlo dará el granulado para la compresión final.

Este método se usa para:

- Principios activos sensibles a la humedad.
- Principios activos sensibles al calor.
- Mejora el tiempo de desintegración.
- Mejora la solubilidad cuando se trata de sustancias químicas anhidras solubles, que tienden a endurecerse si se humedecen.

La preparación del granulado se efectúa bajo condiciones secas. Se mezcla el principio activo con los excipientes necesarios, posteriormente se comprime en una máquina de compresión de gran potencia, formándose así tabletas grandes. Estas posteriormente son molidas y pasadas por un tamiz adecuado al tamaño final para la segunda compresión de las tabletas. Finalmente se le adiciona un lubricante al granulado, se mezcla y se comprime (diagrama 2) ^{8,14,27}.

i. Ventajas del método de Doble compresión

- ✓ Permite la manipulación mecánica sin pérdida de los atributos de la mezcla.
- ✓ Mejora el flujo de los polvos por aumento de tamaño de partícula.
- ✓ Mejora la cohesión durante la compactación.
- ✓ Permite la granulación sin adición de líquidos o uso de calor.
- ✓ Útil para fármacos sensibles al calor y la humedad.
- ✓ Gran nivel de reprocesamiento ^{8,22,24}.

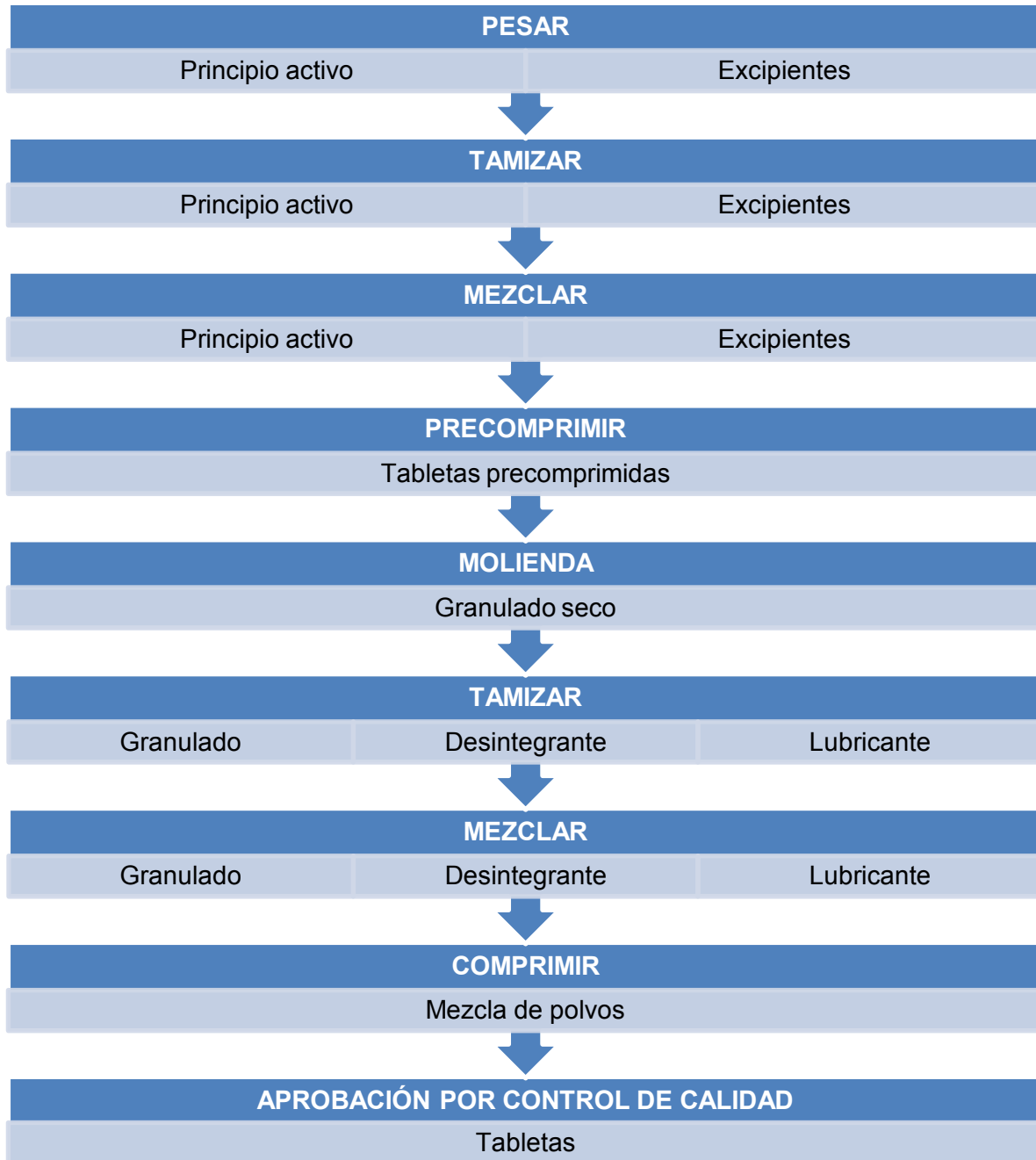
ii. Desventajas del método de doble compresión

- Tamaño de partícula variable y problemas en la solubilidad de los principios activos, afectando la disolución.
- Sobrecompactación de los tabletones iniciales (Disolución).
- Posible sobrelubricación debido al empleo de agentes lubricantes.

- Erosión y segregación de partículas.
- No útil para tabletas con principios activo en bajas dosis ^{8,22,24}.

El diagrama 2 nos muestra las operaciones fundamentales de este procedimiento.

Diagrama 2. Etapas de la Doble Compresión



c) Granulación por vía húmeda

Es el procedimiento más utilizado para la elaboración de tabletas, proporciona mejores características de fluidez y compactabilidad para principios activos que estén en alta proporción en la fórmula y que presenten características de fluidez y cohesión pobre, consiste en preparar una suficiente cantidad de fluido granulante hasta formar una pasta consistente, se pasa la masa húmeda por un tamiz adecuado, adquiriendo así la forma de granulado húmedo, posteriormente se mete a una horno o se deja secar a temperatura ambiente, según sea el caso, ya seco el granulado se pasa por un tamiz más cerrado, enseguida se le adicionan los demás excipientes como el lubricante y el deslizante, se mezcla y se procede a comprimir ^{14,27}.

Para la fabricación (diagrama 3) de granulados aglutinados, se utilizan soluciones acuosas que contengan propiedades aglutinantes, como las soluciones de gelatina (del 2 al 5 %), almidón de maíz en pasta (5 a 20%), goma arábiga (10 al 15%) y el jarabe simple de azúcar (50 a 66%). La gelatina no debe utilizarse para la preparación de tabletas destinadas a implantación para evitar el posible aporte de microorganismos resistentes. Nunca deberá utilizarse el líquido de granulación en exceso pues la granulación puede resultar imposible o requerir un tiempo de secado excesivamente largo además de ocasionar importantes problemas de disolución y/o desintegración.

Los requisitos que debe cumplir un granulado son:

- ✓ Ser lo más regular posible en forma y color.
- ✓ Presentar un grado de dispersión de tamaño de gránulo lo más estrecho posible y no contener más del 10% de polvo libre.
- ✓ Poseer buenas características de flujo.
- ✓ Presentar suficiente resistencia mecánica.
- ✓ No estar demasiado seco (Recomendado entre 1 a 3 % de humedad residual) ^{14,27}.

i. Ventajas de la granulación por vía húmeda

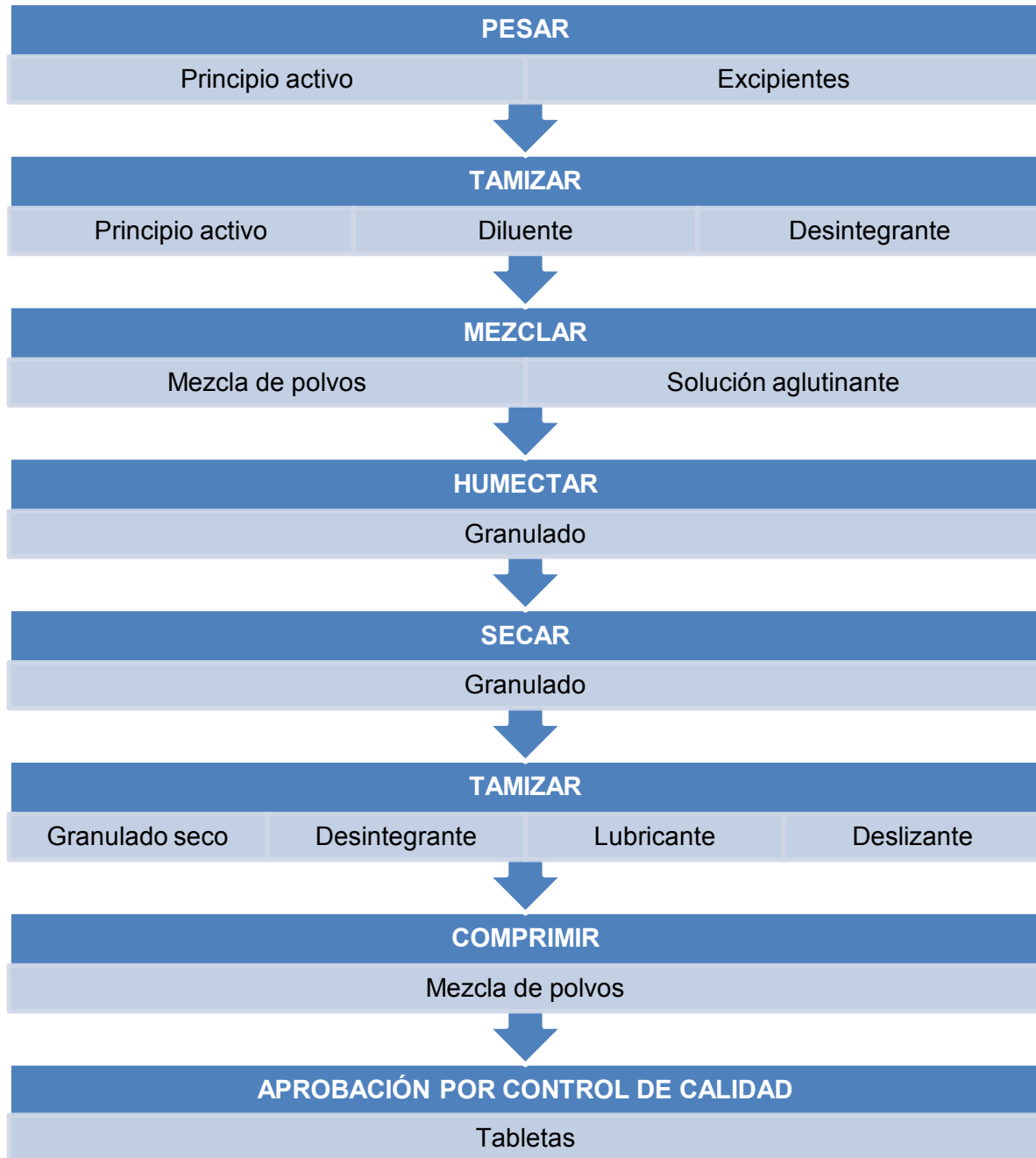
- ✓ Permite el manejo mecánico sin perder la calidad de la mezcla.
- ✓ Mejora características de flujo de los polvos, aumento de tamaño y esfericidad de las partículas.
- ✓ Mejora la cohesión durante y después de la compactación
- ✓ Evita problemas de segregación del principio activo.
- ✓ Reduce el polvo fino y por lo tanto la contaminación cruzada.
- ✓ Permite la incorporación de líquidos a la mezcla de polvos.
- ✓ Hace de superficies hidrofóbicas más hidrofílicas
- ✓ Permite el control de la forma y distribución de tamaño de partícula ^{14,22,27}.

ii. Desventajas de la granulación por vía húmeda

- El incremento de tamaño de partícula y solubilidad del principio activo (podría afectar la disolución).
- Distribución no uniforme de agentes aglutinantes o desintegrantes (podría afectar la disolución y dureza).
- Exposición del principio activo a altas temperaturas y humedad (afectando la estabilidad).
- Puede sufrir sobrelubricación afectando la disolución.

El diagrama 3 muestra las operaciones fundamentales de este procedimiento.

Diagrama 3. Compresión por Vía Húmeda



1.2.7. Equipos usados en la Producción de tabletas

a) Básculas

Es importante contar con un área de surtido de materias primas que cuente con básculas calibradas que garanticen que las cantidades proporcionadas para la fórmula a manufacturar sean las requeridas en la orden de fabricación y que durante el surtido de las mismas se evite cualquier riesgo de contaminación cruzada contando en los cuartos de surtido con campanas de flujo laminar. Una vez surtida la orden se procede a la verificación de pesos de cada materia prima y se llevan estas al área de manufactura ^{25,26}.



Fig.6. Báscula PCE® utilizada en la industria farmacéutica.

Molienda o Tamizado

En la industria farmacéutica las materias primas de las que se parte para la manufactura de medicamentos, suelen tener tamaños de partícula demasiado grande, no homogéneo o simplemente están aglomeradas por lo que se requiere de un equipo de molienda o tamizado para disminuir este tamaño de partícula y hacerlas uniformes para la iniciación del proceso de mezclado. La molienda es una operación unitaria, que a pesar de que sólo implica un cambio físico sin afectar las propiedades químicas de las materias es de suma importancia para la industria farmacéutica, ya que el tamaño de partícula implica áreas de contacto que afectarán directamente al proceso de

mezclado. Entre los principales tipos de molienda y tamizado que emplea generalmente la industria farmacéutica se encuentran:

1. Trituradores gruesos y finos:

- Triturados de quijadas
- Triturador de rodillos
- Triturador giratorio

2. Molinos (intermedios y finos)

- Molinos de martillos
- Molinos de rodillos de compresión
 - Molinos de fricción
 - Molinos revolvedores



Fig.7. Ejemplos de molinos y trituradores.

b) Mezcladoras

El mezclado es el proceso en el cual varios ingredientes se ponen en contacto de tal forma que al final de la operación se obtiene un sistema homogéneo, entre los tipos de mezcladores se tienen:

a) Mezcladores de rotación basados en la caída libre de los polvos por efecto de la gravedad entre éstos se encuentran los mezcladores cúbicos, los mezcladores en “V” o de doble cono (figura 8).

b) Los equipos de mezcla o amasado forzado que contienen un mezclador y/o un rompedor que realizan el proceso de mezclado existen de baja y alta velocidad son especialmente usados para procesos de granulación húmeda.

El tiempo y velocidad de mezclado son parámetros fundamentales en este proceso y deben estar perfectamente establecidos para cada producto ^{22,24,27}.



Fig.8. Mezclador de corazas gemelas.

El secado es otra de las operaciones unitarias requeridas para los procesos de compresión por vía húmeda, entre los métodos de secado tenemos:

c) Secadores

Secadores por convección fijos

- Secador de charolas

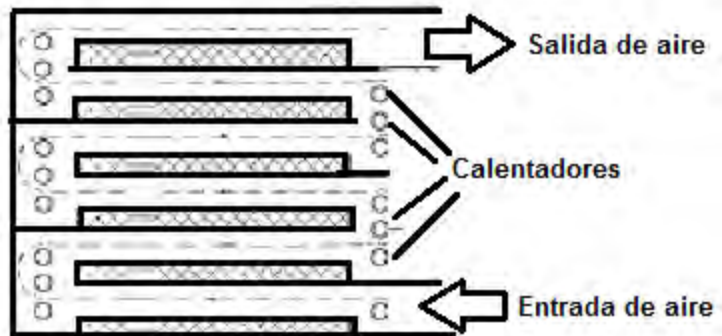


Fig.9. Secador de charolas.

Secadores por convección dinámicos

- Secador de lecho fluido

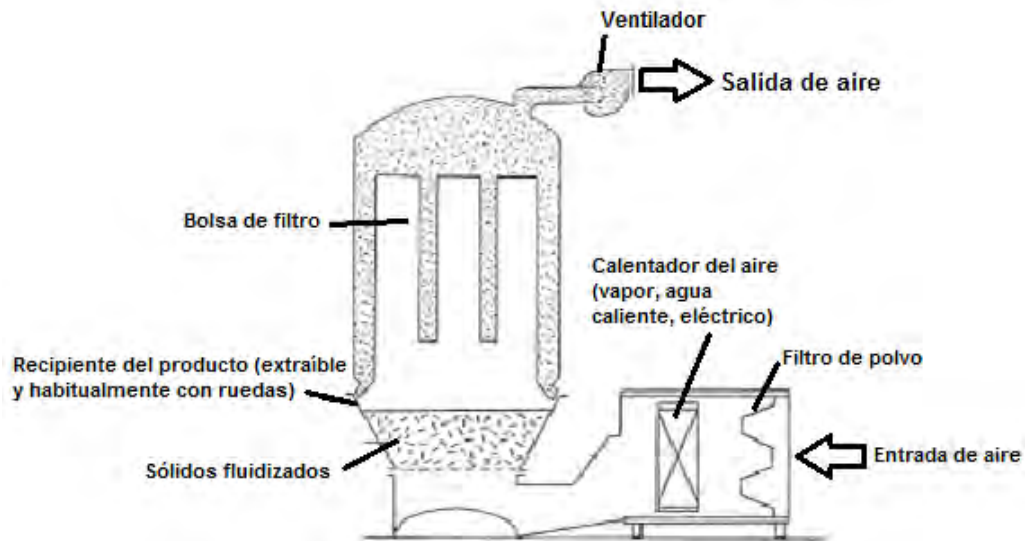


Fig.10. Secador de lecho fluido.

Secadores conductivos de sólidos humedecidos

-Horno de vacío

-Secador por volteado al vacío

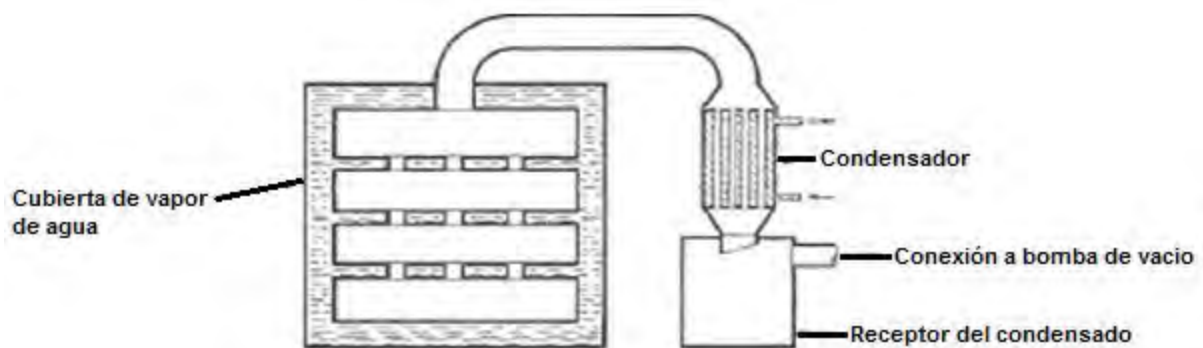


Fig.11. Horno de vacío.

Secadores para soluciones diluidas y suspensiones

- Secador de tambor.
- Secador por vaporización.

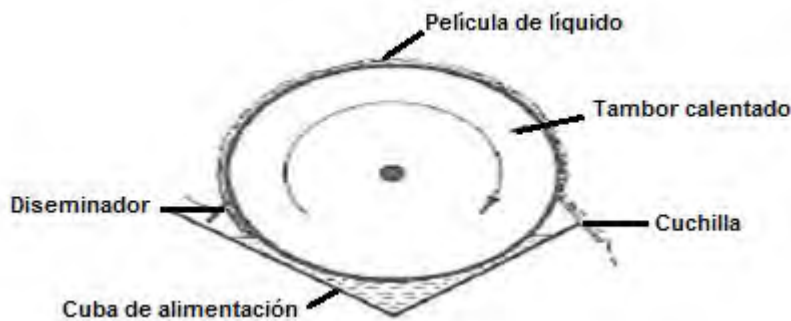


Fig.12. Secador de tambor.

La temperatura es un factor importante para lograr el secado sin afectar la estabilidad del principio activo, el secado en hornos por lo general no es homogéneo y los tiempos de exposición son muy prolongados comparado con el secado realizado en los secadores de lecho fluido en donde además de la temperatura factores como flujo de aire y vacío son importantes ^{25,26,27}.

d) Tableteadoras o equipo de compresión

Existen 2 clases de equipos para compresión los excéntricos y los rotativos.

Las máquinas tableteadoras excéntricas cuentan con un punzón superior y un inferior ; el polvo es dosificado en un matriz para su compresión.

Las rotativas cuentan con un plato giratorio de alta velocidad el cual recibe el polvo o granulado de la tolva dosificadora y dosifica dentro de una matriz para ser comprimida con punzones, estos equipos según el modelo cuentan con varios juegos de punzones que comprimen el producto.

Para producciones en gran escala de tabletas, las máquinas rotativas ofrecen muchas ventajas. Un cabezal con una cantidad de juegos de punzones y matrices que giran de manera continua, mientras la mezcla de polvos o granulados se desliza desde la tolva a través de un bastidor de alimentación para llegar a las matrices colocadas sobre una placa de acero que gira debajo. Este método proporciona un llenado uniforme en la matriz y, por esta razón, un peso exacto de la tableta. La compresión tiene lugar cuando los punzones superior e inferior pasan entre un par de

rodillos. Esta acción produce un efecto lento de compresión sobre la cavidad matriz desde arriba y abajo, lo cual posibilita el escape del aire atrapado. El punzón se eleva y eyecta el comprimido. Las correcciones del peso y la dureza de los comprimidos se pueden realizar sin el uso de herramientas mientras la máquina este funcionando ^{22,25,26}.



Fig.13. Ejemplos equipos de compresión.

1.2.8. Etapas de comprobación de la calidad de las tabletas

El objeto de todo proceso industrial será la obtención de un producto final, de características determinadas de forma que cumpla con las especificaciones y niveles de calidad exigidos por el mercado, cada día más restrictivos. Esta constancia en las propiedades del producto sólo será posible gracias a un control exhaustivo de las condiciones de operación.

La misión del sistema de control de proceso será corregir las desviaciones surgidas en las variables de proceso respecto de unos valores determinados, que se consideran óptimos para conseguir las propiedades requeridas en el producto final. El sistema de control nos permitirá una operación del proceso más confiable y sencilla, al encargarse de obtener las condiciones de operación estables, y corregir toda desviación que se pudiera producir en ellas respecto a los valores de ajuste. Las principales características que se deben buscar en un sistema de control serán:

1. Mantener el sistema estable, independiente de desviaciones y desajustes.
2. Conseguir las condiciones de operación objetivo de forma rápida y continua.

3. Trabajar correctamente bajo un amplio panorama de condiciones operativas.

4. Manejar las restricciones de equipo y proceso de forma precisa.

La implantación de un adecuado sistema de control de proceso, que se adapte a las necesidades de nuestro sistema, significará una sensible mejora de la operación ^{14,29}.

Los beneficios obtenidos serán:

- ✓ Incremento de la productividad
- ✓ Mejora de los rendimientos
- ✓ Mejora de la calidad
- ✓ Ahorro energético
- ✓ Control medioambiental
- ✓ Seguridad operativa
- ✓ Optimización de la operación del proceso/ utilización del equipo
- ✓ Fácil acceso a los datos del proceso

1.2.9. Controles físicos y químicos para tabletas

Durante el proceso de desarrollo deberán verificarse los siguientes parámetros en las diferentes etapas del proceso los cuales serán muy importantes para la transferencia de producto:

1) Granulado seco

- a) Apariencia (color-olor)
- b) Distribución de tamaño de partícula
- c) Ángulo de reposo
- d) Velocidad de flujo
- e) Compactación
- f) Densidad aparente
- g) Densidad verdadera
- h) Índice de Carr
- i) Índice de Hausner
- j) Humedad

2) Compresión

- a) Apariencia (Color, olor, forma)
- b) Dureza
- c) Variación de masa.
- d) Peso promedio
- e) Tiempo de desintegración
- f) Espesor.
- g) Friabilidad.

3) Producto Terminado

- a) Valoración del principio activo
- b) Disolución
- c) Desintegración
- d) Peso promedio
- e) Humedad

1.2.10. Principales defectos en las tabletas

Durante el proceso de compresión suelen presentarse muchos problemas que pueden agruparse en dos categorías: los relacionados con la formulación (ingredientes, granulometría del producto, contenido de agua, etc.) y la otra relacionada con el equipo y condiciones ambientales de producción (Humedad Relativa y tipo de equipo utilizado). Los principales defectos de las tabletas son:

a) Laminación y decapado (capping). Ocurre cuando en la eyección desde el punzón se arranca una parte de la tableta. Este defecto puede ocurrir en el momento del tableteado u horas después.

Las principales causas son:

- Gránulos frágiles y porosos que hacen que se atrape aire durante la compresión y que no exista una deformación plástica.
- Exceso de finos que se genera al aplicar la presión de compresión.
- Gránulos excesivamente secos o excesivamente húmedos.

- Gránulos con fuerzas de adhesión muy fuertes.
- Punzones no bien lubricados y excesiva velocidad de compresión.
- Matrices con superficies de expansión que hacen que la tableta se parta cuando asciende el punzón inferior al no haber espacio para desalojar el aire.

b) Pegado (sticking). De vez en cuando todo o parte del comprimido se pega a los punzones o a la matriz. La causa es la excesiva humedad del granulado o de los punzones, también puede ocurrir por lubricantes de bajo punto de fusión, punzones rayados y uso de una muy baja presión de compactación.

c) Ruidos en la tableteadora. Se producen por el rozamiento por la adhesión de la masa de las tabletas a la pared de la matriz o a la cabeza del punzón inferior. Esto ocurre en granulados muy húmedos, o muy poco lubricados o por el uso de punzones desgastados.

d) Fragilidad. Ocurre 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.

e) Excesiva dureza. Se produce por el exceso de aglutinantes, por poca porosidad, por humectación del granulado, forma y tamaño irregular de este o por excesiva presión de compactación.

1.2.11. Estudios de Estabilidad requeridos por la Secretaria de Salud, para el Registro de una nueva formulación de tabletas ³⁰

Para registro de una nueva formulación de tabletas o modificaciones a las condiciones de registro. Se deben llevar a cabo estudios de estabilidad en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de empaque sometidos a registro, de acuerdo a las siguientes tablas:

Tabla 11. Estudios de estabilidad requeridos por la SSA para medicamentos con FÁRMACOS NUEVOS: Tiempo mínimo 180 días

| Tipo de Estudio | Condiciones de Almacenamiento | Periodo Mínimo | Frecuencia de Análisis |
|------------------------------------|--|----------------|------------------------|
| Estabilidad acelerada | 40°C ± 2°C/75% ± 5% HR | 6 meses | 0, 3 y 6 meses |
| Estabilidad a condición intermedia | 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR | 6 meses | 0, 3 y 6 meses |
| Estabilidad a largo plazo | 25°C ± 2°C/60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR | 12 meses | 0, 3, 6, 9 y 12 meses |

Tabla 12. Estudios de estabilidad requeridos por la SSA para medicamentos con FÁRMACOS CONOCIDOS: Tiempo mínimo 90 días

| Tipo de Estudio | Condiciones de Almacenamiento | Periodo Mínimo | Frecuencia de Análisis |
|------------------------------------|--|----------------|------------------------|
| Estabilidad acelerada | 40°C ± 2°C/75% ± 5% HR | 3 meses | 0, 1 y 3 meses |
| Estabilidad a condición intermedia | 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR | 6 meses | 0, 3, y 6 meses |
| Estabilidad a largo plazo | 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR | 12 meses | 0, 3, 6, 9 y 12 meses |

Las muestras sometidas a Estabilidad Acelerada, deberán ser las suficientes para cubrir todo el programa e incluir si es posible muestra para reanálisis. Los métodos de análisis empleados deberán ser indicativos de estabilidad.

Los parámetros de prueba generalmente incluidos son:

- a. Apariencia del Producto.
- b. Ensayo de Principio(s) Activo(s)
- c. Disolución y/o Tiempo de desintegración
- e. Humedad
- f. Productos de degradación

Se recomienda tener una muestra en refrigeración para ser analizada en ciertos puntos como un método analítico de control.

1.3. Métodos Analíticos

Un método analítico se define como la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra. Los métodos analíticos deben ser apropiados, utilizar técnicas analíticas exactas y ser realizados por analistas capacitados. En la elección de un método particular, se debe conocer, en primer lugar la química del fármaco, su naturaleza, el efecto del procesamiento, la preparación sobre la matriz de la forma farmacéutica seleccionada, y el rango esperado de concentración del fármaco ³¹.

Este proceso analítico se puede considerar dividido en 3 etapas:

- 1) Operaciones previas (muestreo, acondicionamiento, disolución, separaciones, entre otras).
- 2) Medición y traducción de la señal analítica mediante el uso de instrumentos y equipos.
- 3) Toma y tratamiento de datos; la calidad de los resultados depende de la calidad de las diferentes etapas del proceso analítico.

Todos los métodos analíticos que se realicen en un laboratorio deben estar correctamente documentados, y todos los analistas que los vayan a utilizar han de recibir una capacitación adecuada. Estos métodos también necesitan una validación, o al menos una verificación. Para la selección de un método analítico se recomienda que:

- i. Los procedimientos recomendados por los fabricantes han de respetarse lo máximo posible, dar preferencia a métodos cuya calidad y confianza se ha establecido en estudios colaborativos, o similares en varios laboratorios.
- ii. Preferir métodos documentados o adoptados por organizaciones internacionales reconocidas.

1.3.1. Validación de Métodos Analíticos

La validación de un método analítico consiste en establecer, con un elevado grado de confianza, si el método analítico desarrollado cumple con el propósito para el que fue diseñado, es decir, si permite cuantificar el analito de interés de manera inequívoca, con exactitud y precisión. La exactitud es la concordancia absoluta entre el valor de una propiedad medida experimentalmente (estimador) y su valor de referencia (parámetro). La precisión es la concordancia relativa entre mediciones independientes de una misma propiedad ^{31,32}.

Es necesario definir y diferenciar Técnica de medición y Método de medición (o procedimiento analítico). La técnica de medición, también llamada sistema de medición, es el procedimiento donde se asocia la concentración de una solución de referencia de la sustancia de interés a un valor específico de una propiedad física o química, donde sólo existe el error experimental debido a que no hay tratamiento alguno de la muestra antes de la determinación. El método de medición, por su parte, consiste en cuantificar la sustancia de interés después de ser extraída cuantitativamente a partir de una muestra obtenida de una determinada matriz. Por ende el método de medición está sujeto a error aleatorio y error sistemático.

Para validar un método analítico se requiere determinar en la técnica o sistema de medición: Adecuabilidad, Precisión, Linealidad.

Mientras que en el método de medición, se deben evaluar determinados parámetros a partir del conocimiento de las necesidades que se quieren cubrir con el método analítico en cuestión. La tabla 13 muestra los diferentes parámetros de validación que se realizan en los diferentes métodos.

Tabla 13. Parámetros de validación de métodos ³²

| Parámetro | Métodos de Rutina | | | | Métodos especiales | | |
|-------------------------------------|-------------------|-----------|----------------|-----------------------------|----------------------------|---------------|----------------------|
| | Valoración | Identidad | Pruebas límite | Cuantificación de impurezas | Indicativos de estabilidad | Bioanalíticos | Perfil de disolución |
| Especificidad / Selectividad | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ |
| Linealidad | ⊗ | | | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ |
| Exactitud | ⊗ | | | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ |
| Precisión | | | | | | | |
| Repetibilidad | ⊗ | | | | | | |
| Intermedia | ⊗ | | | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ |
| Reproducibilidad | | | | | | | |
| Estabilidad de la muestra analítica | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ |
| Límite de detección | | | ‡ | ‡ | ⊗ | ⊗ | ⊗ |
| Límite de cuantificación | | | ‡ | ‡ | ⊗ | ⊗ | ⊗ |
| Robustez | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ |

⊗ Deberá evaluarse el parámetro en cualquier aplicación.

‡ Deberá evaluarse el parámetro si la aplicación del método lo requiere.

1.3.1.1. Parámetros de validación

- **Adecuabilidad del sistema.** Verificación de que el sistema (instrumento, analista, equipo, sustancia de referencia, entre otros) opera con base a criterios preestablecidos, que permitan asegurar la confiabilidad de los resultados de un método analítico.

- **Especificidad.** Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra.

- **Linealidad.** Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado.

- **Exactitud.** Concordancia entre un valor obtenido empleando el método y el valor de referencia.

- **Precisión.** Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia.

- **Precisión intermedia.** Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia relativa obtenida entre determinaciones independientes realizadas en un mismo laboratorio, por diferentes analistas en diferentes días.

- **Repetibilidad.** Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos instrumentos y método.

- **Reproducibilidad.** Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes laboratorios.

- **Estabilidad analítica de la muestra.** Propiedad de una muestra, preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.

- **Límite de detección.** Concentración mínima de una muestra, que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas.

- **Límite de cuantificación.** Concentración del analito, que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables, bajo las condiciones de operación establecidas.

- **Robustez.** Capacidad del método analítico para mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método ³¹.

1.4. Relajantes musculares

Los relajantes musculares son medicamentos que tienen en común la capacidad de disminuir el tono del músculo esquelético y los movimientos voluntarios al actuar en el sistema nervioso central (SNC).

Se clasifican en dos grupos, según sus cualidades farmacológicas y sus usos terapéuticos. En un grupo se encuentra la Mefenesina y el Metocarbamol y sustancias afines que deprimen selectivamente ciertos sistemas neuronales que controlan el tono muscular, medicamentos que se usan para aliviar los espasmos musculares agudos y en el tratamiento de algunas enfermedades ortopédicas. El otro grupo comprende las sustancias sintéticas con actividad anticolinérgica que se usan en la enfermedad de Parkinson. Las vías centrales y los sistemas neuronales que controlan el tono y el movimiento son extraordinariamente complejos; los mecanismos de acción de los fármacos que afectan estas funciones motoras no se conocen bien. Es probable que la investigación farmacológica en este campo descubra nuevos enfoques terapéuticos y permita descubrir fármacos más eficaces que los actuales para tratar los estados patológicos que se caracterizan por tono excesivo y movimientos anormales ^{1,33,34}.

a. Relajantes musculares de acción central

Los fármacos de este grupo causan relajación de los músculos esqueléticos sin pérdida de la conciencia por su acción selectiva en el SNC.

El mecanismo de acción de los relajantes musculares es muy diferente al del curare. La conducción neuronal, la transmisión neuromuscular y la excitabilidad muscular se deprime, solo con dosis casi mortales. Un efecto importante de los relajantes musculares es deprimir los reflejos espinales polisinápticos. Este efecto de la mefenesina se conoció desde el principio y lo poseen otros relajantes musculares que por ello se denominan agentes de bloqueo interneuronal, calificación imprecisa pues la depresión ocasionada por este tipo de medicamentos no se limita a las interneuronas. Además algunas sustancias que no producen relajación muscular también deprimen preferentemente los reflejos polisinápticos, carácter que no es privativo de los relajantes musculares. Se ha demostrado que los relajantes musculares de este tipo, deprimen la transmisión

en muchas vías polisinápticas espinales y supraespinales, deprime la facilitación y la inhibición de los reflejos de estiramiento muscular que resultan de la estimulación de determinadas áreas de la formación reticular, afectan poco las vías polisinápticas centrales que intervienen en el despertar provocado por la estimulación de la formación reticular del mesencéfalo ^{1,34,35}.

Los relajantes musculares son útiles en el tratamiento del espasmo musculares agudos consecutivos a traumatismos e inflamación. Son beneficiosos para producir relajación muscular en algunas manipulaciones ortopédicas.

Todos los relajantes musculares de acción central producen algo de sedación, al menos con las dosis máximas que se usan en terapéutica. Estudios en animales de laboratorio indican que las dosis bucales necesarias para producir demostrable relajación muscular son de cinco a diez veces mayores que las dosis intravenosas eficaces. Muchas sustancias que relajan el músculo, en dosis bucales ordinarias producen notable sedación y se emplean mucho en el tratamiento de la tensión muscular y de los dolores en estado de ansiedad y trastornos psicosomáticos ^{1,3,35}.

b. Fármacos para la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurológica crónica que se caracteriza por temblor de reposo, rigidez, lentitud en los movimientos e inestabilidad. Afecta generalmente a personas por encima de los 55 años. No existe una causa conocida en el desarrollo de esta enfermedad. Pero la edad es el factor de riesgo más importante. Es más frecuente en las personas de raza blanca y menos en la raza negra. Se dice que la melanina es un factor protector. También se observa mayor número de casos en la gente de países industrializados, que en los no industrializados ^{1,34}.

Esporádicamente se han descrito familias con enfermedad de Parkinson hereditaria que tiene carácter autosómico dominante, esto quiere decir que para heredar la enfermedad sólo basta tener uno de los progenitores con la enfermedad. Esta enfermedad se produce porque se altera la función del sistema nigro-estriado: se lesionan las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Es decir que al lesionarse este tipo de neuronas de la sustancia negra disminuye producción de dopamina, esto hace que haya predominio de los sistemas colinérgicos. Normalmente existe un equilibrio entre la dopamina (que inhibe la actividad motora) y la acetilcolina (que la estimula). Sin

embargo, debido a la reducción de la dopamina en la enfermedad de Parkinson, la acetilcolina tiene un efecto excesivo.

El tratamiento de esta enfermedad debe ser individualizado, de acuerdo a las características de cada paciente, y a la evolución de su enfermedad. Es necesario empezar el tratamiento con medicamentos, tan pronto el paciente experimente deterioro en la realización de sus actividades diarias, laborales y sociales ^{1,34}.

Se usan varios grupos de medicamentos entre ellos: inhibidores de la dopadecarboxilasa periférica, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos, relajantes musculares, inhibidores de la MAO-B, inhibidores de la COMT y Amantadina ^{1,33,34}.

1.5. Generalidades del Metocarbamol

El Metocarbamol, (2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi) propil carbamato), (MTC) de masa molar 241,24 g mol⁻¹ con número CAS: 532-03-6, es un fármaco utilizado como relajante muscular, de acción central, ampliamente utilizado en terapéutica. Fue desarrollado en 1956 en los laboratorios de AH Robins. Los estudios fueron dirigidos hacia el desarrollo de los derivados del propanodiol que poseen propiedades relajantes musculares superiores a los de la mefenesina, la cual posee baja potencia y una corta duración de acción. El metocarbamol se usa en combinación con descanso, fisioterapia y medidas de otro tipo para relajar los músculos y aliviar el dolor y el malestar causados por las torceduras, los esguinces y las lesiones musculares de otro tipo ³⁶.

El Metocarbamol pertenece a una clase de medicamentos llamados relajantes musculares. Funciona al desacelerar la actividad del sistema nervioso para permitir que el cuerpo se relaje. Este fármaco es combinado con acetaminofén o aspirina para tratar episodios musculares dolorosos. Está disponible comercialmente en forma de comprimidos y formas inyectables.

El Metocarbamol impide la transmisión de los impulsos dolorosos originados en los músculos, tendones y articulaciones a nivel de las neuronas internunciales en la médula espinal, inhibiendo la liberación de neurotransmisores, impidiendo la estimulación de las fibras motoras, reduciendo la excitabilidad, logrando así su efecto relajante muscular. Sus beneficios se atribuyen a las propiedades sedante y a su actividad selectiva sobre el sistema nervioso central a nivel de las neuronas internunciales de la médula espinal ^{34,35}.

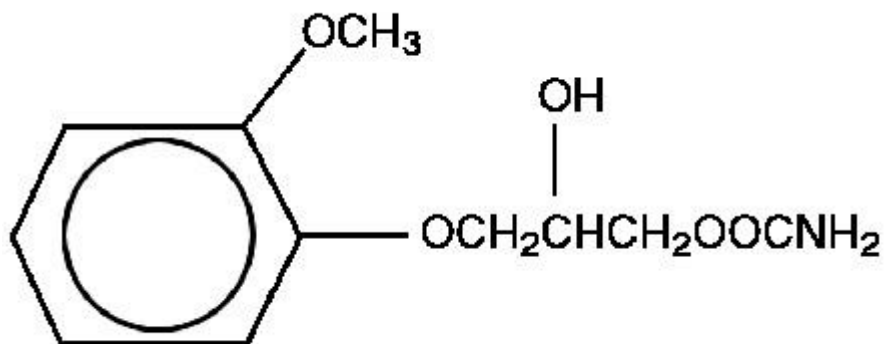
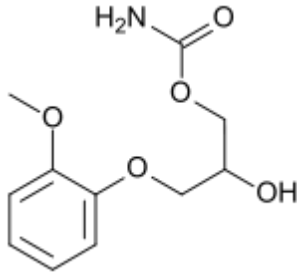


Fig. 14. Estructura del Metocarbamol.

1.5.1. Propiedades Físicoquímicas del Metocarbamol ³⁶

Tabla 14. Propiedades fisicoquímica del Metocarbamol

| | |
|--|---|
| Nombre Genérico | Metocarbamol |
| Número CAS: | 532-03-6 |
| Nombre Químico | 1.2-propanodiol,3-(2-metoxifenoxi)-, 1-carbamato) |
| Fórmula Condensada | C ₁₁ H ₁₅ NO ₅ |
| Fórmula desarrollada |  |
| Peso molecular | 241.25 g/mol |
| Características Físicas | Polvo blanco o cristalino inodoro o casi inodoro |
| Conservación | Consérvese en recipientes cerrados y protegidos de la luz |
| Solubilidad (25°C) | Fácilmente soluble en alcohol, soluble en propilenglicol, poco soluble en agua (2.5 g en 100mL a 20°C) y cloroformo, insoluble en benceno y hexano. |
| Temperatura de fusión | 93°C - 97°C |
| pH | El pH de una solución saturada es de 6.0 a 7.0 |
| Absorción en la región ultravioleta | A 274 nm en metanol o en alcohol etílico |
| Estabilidad | Una solución acuosa (pH 7) de metocarbamol se reporta estable durante 18 meses a T.A (temperatura ambiente). Es, sin embargo, térmicamente inestable y se descompone en el puerto de inyección de un cromatógrafo de gases. |

1.5.2. Termograma DSC de Metocarbamol

El termograma DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido) de Metocarbamol se muestra en la Figura 15. El análisis se llevó a cabo en un equipo DSC TA 2910, bajo una atmósfera de nitrógeno, a una velocidad de barrido de 10 °C/min en rango de 50 °C a 150 °C. La temperatura de inicio de fusión resultó ser 94,06 °C y la temperatura máxima de fusión de 98,06°C. El termograma no presenta eventos exotérmicos o endotérmicos que no sea el asociado con la masa fundida. La estimación del calor de fusión (ΔH) fue 163,9 J/g³⁶.

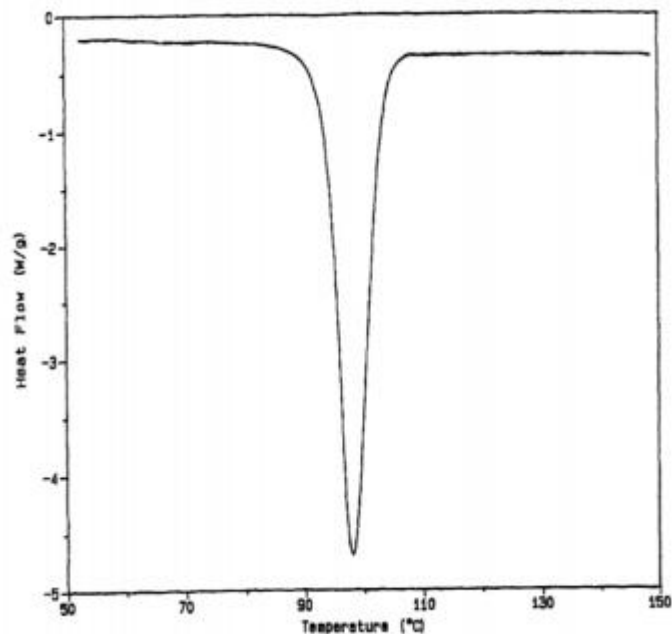


Fig.15. Termograma DSC (calorimetría diferencial de barrido) de Metocarbamol.

1.5.3. Propiedades Farmacológicas del Metocarbamol ³⁶

a) Actividad

Este compuesto es un intento para mejorar a la Mefenesina por la sustitución de un grupo metilo en el anillo fenilo. El Metocarbamol es más activo que la Mefenesina contra las convulsiones de estricnina. Es un agente superior al Carbamato de Mefenesina contra crisis masivas de electrochoque. Carece de acción directa sobre las motoneuronas bajas, la unión neuromuscular o el músculo esquelético, pero actúa en la médula espinal y es más selectivo bloqueando reflejos polisinápticos que reflejos monosinápticos (de estiramiento). Estas manifestaciones son leves y usualmente desaparecen con el uso continuo del fármaco. La vía intramuscular puede ocasionar irritación local, la vía endovenosa puede producir rubor, sabor metálico, hipotensión y bradicardia^{1,33,34}.

b) Absorción y farmacocinética

Es absorbido rápidamente, casi en su totalidad, por el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral de una sola dosis, las concentraciones máximas del fármaco en la sangre o el suero parecen alcanzarse en aproximadamente una a dos horas. Tiene una vida media sérica de 0.9-1.8 horas, es metabolizado en forma extensa, presumiblemente en el hígado, desalquilación e hidroxilación. Es metabolizado en forma rápida en la orina, excretado como un conjugado glucurónico y de un falso resultado positivo para la prueba del ácido 5-hidroxi-indol-acético en la orina^{1,3,35}.

c) Toxicidad

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad a largo plazo para demostrar el potencial carcinogénico del Metocarbamol, tampoco se han llevado a cabo estudios de mutagénesis^{1,33,34}.

c) Presentaciones comerciales.

Existen preparados multicomponentes que contienen metocarbamol como Robaxisal[®] compuesto. Tabletas de 750 mg en caja con 20.

Metocarbamol inyectable (ROBAXIN[®]), ampollitas de 1g/10ml, en una solución acuosa estéril³⁵.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde hace ya largo tiempo, los problemas de salud en relación con los dolores musculares ocasionados por diferentes factores como son: traumatismos, alteraciones de tipo inflamatorio, exceso o mala práctica de ejercicio, accidentes, cirugías, estrés, entre otros, son temas frecuentemente tratados en la literatura médica por tratarse de un padecimiento común en la población mexicana y es un problema que se incrementa día a día en nuestra ciudad, es por esto que resulta de interés el desarrollo de un medicamento relajante muscular el cual cumpla ampliamente con su función terapéutica provocando mínimos efectos secundarios que pudieran afectar seriamente la actividad diaria y económica, del consumidor. El diseño y desarrollo de este medicamento debe contemplar una forma farmacéutica práctica, de fácil acceso y vía de administración como lo son las tabletas.

Entre la lista de fármacos relajantes musculares encontramos al Metocarbamol el cual es un Carbamato análogo, derivado de la Mefenesina que produce inhibición de los reflejos Polisinápticos, desempeñándose como relajante muscular de acción central con las características requeridas para este desarrollo. El inicio de la acción farmacológica del Metocarbamol ocurre dentro de los primeros 30 minutos después de ser administrado por vía oral, logrando su efecto máximo al paso de 1 a 3 horas después de su administración, con una duración total de su acción terapéutica de aproximadamente 24 horas. Su vida media es alrededor de 14 horas.

El alto costo de los medicamentos de patente, hace cada vez más necesario el desarrollo de medicamentos genéricos de la misma calidad y bajo costo. Un medicamento genérico es aquel que tiene el mismo principio activo, dosis, forma farmacéutica y similares características físicas que el innovador, normalmente se comercializan con el nombre del principio activo seguido del nombre del fabricante o titular. Los genéricos son aquellos que mediante estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia han demostrado que son similares al innovador.

Con la finalidad de incrementar el acceso a un relajante muscular de acción central con mínimos efectos secundarios de calidad y bajo costo, este trabajo radica en realizar los estudios de Preformulación necesarios para el desarrollo de una formulación de tabletas de Metocarbamol como un candidato dentro del mercado farmacéutico nacional para los padecimientos indicados anteriormente.²²

III. OBJETIVOS

Objetivo general

Efectuar los estudios necesarios de Preformulación para obtener una formulación de Tabletas de Metocarbamol 500 mg cuya estabilidad física y química sea adecuada.

Objetivos particulares

- ✓ Realizar los estudios de preformulación para establecer las especificaciones y parámetros requeridos para formulación de tabletas de Metocarbamol.
- ✓ Con base a los resultados obtenidos de los estudios de preformulación, realizar los estudios de formulación.
- ✓ Establecer una formulación de tabletas de Metocarbamol.
- ✓ Implementar una metodología analítica que permita monitorear los estudios de preformulación y formulación.
- ✓ Proponer una Fórmula para Tabletas de Metocarbamol 500 mg que cumpla con las especificaciones inherentes a la forma farmacéutica.

IV. HIPÓTESIS

Al efectuar los estudios de Preformulación que permitirán la caracterización fisicoquímica y reológica del Metocarbamol, se establecerá una formulación de tabletas de Metocarbamol 500 mg que cumpla con las especificaciones señaladas para esta forma farmacéutica.

V. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Material

- Matracas volumétricos de 100 mL
- Matracas Volumétricos de 50 mL
- Pipetas volumétricas de 4 mL
- Pipetas volumétricas de 2 mL
- Pipetas graduadas de 5 mL
- Probetas de 100 mL
- Probetas de 1000 mL
- Vasos de precipitados de 250 mL
- Embudos de filtración rápida

Equipo

- Mezcladora de corazas gemelas , marca" Macruz maquinaria" de una capacidad de 5 Kg.
- Tableteadora mono punzónica Stokes.
- Mallas de acero inoxidable del No. 4 ,12, 14 y 22
- Tableteadora rotativa de 16 estaciones marca " Stokes"
- Estufa de estabilidad marca "Felisa"
- Espectrofotómetro "Hitachi"
- Disolutor " Elecsa" modelo DSE 25-250
- Durómetro "Stokes"
- Fragilizador Elecsa modelo Fe 30A
- Balanza analítica Bosch s-2000
- Equipo Karl- Fisher automat. "Methorm." modelo 633
- Equipo Büchi para determinación de punto de fusión

Materias primas

Materia prima grado farmacéutico

Principio activo:

Metocarbamol

Excipientes:

- Almidón de maíz
- Ac- di-sol
- Plasdone
- Estearato de magnesio
- Lactosa USP
- Avicel pH 101
- Avicel pH 102
- Alcohol etílico
- Agua
- Primogel
- Sacarosa
- Gelatina
- Ácido esteárico
- Talco
- Aerosil 200
- Lauril Sulfato de Sodio

Reactivos Analíticos grado reactivo

- Metanol
- Etanol
- Hidróxido de amonio
- Acido acético
- Solución simulada de jugo gástrico

VI. METODOLOGÍA DE TRABAJO

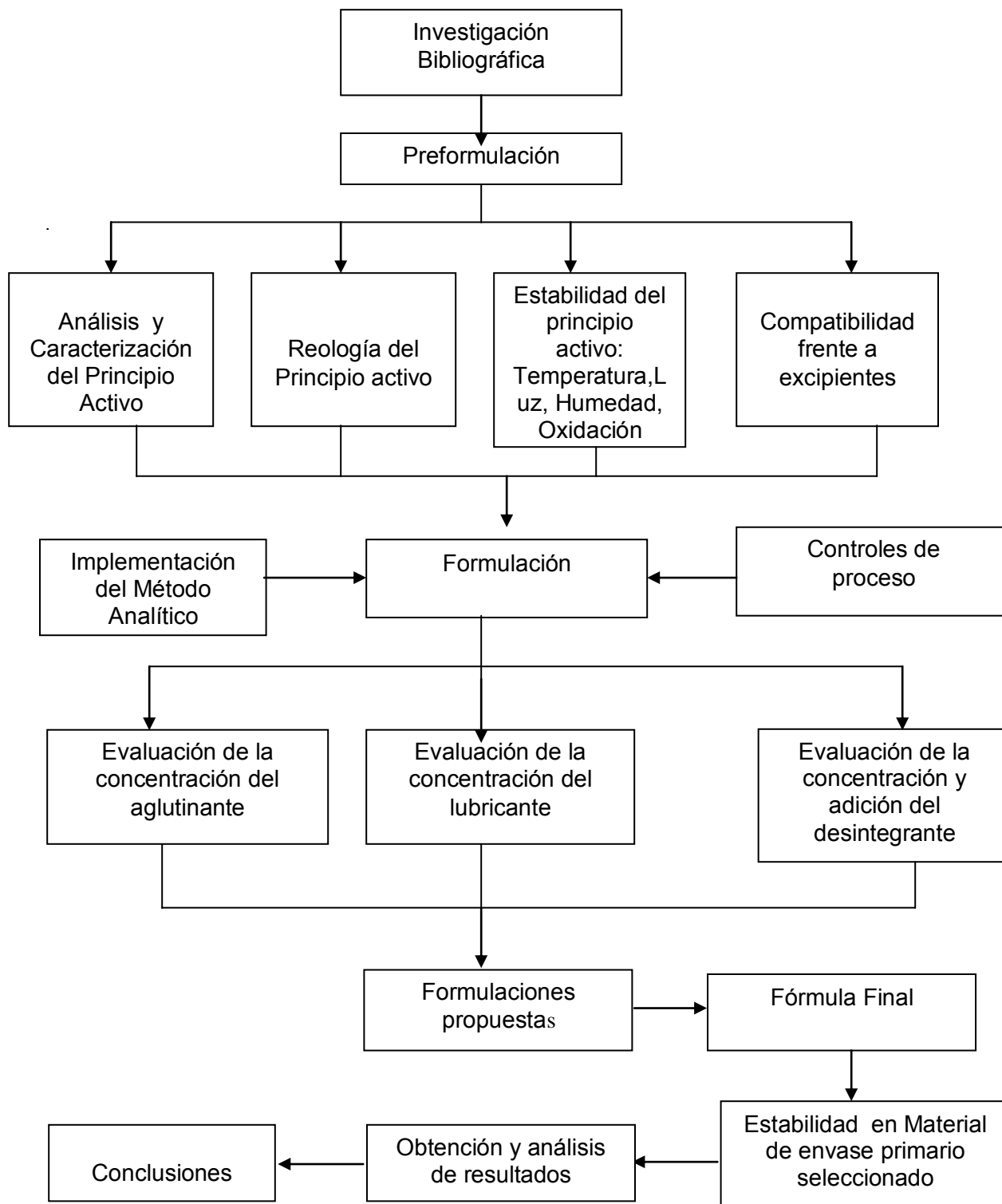


Diagrama 4. Metodología de trabajo.

1. Búsqueda de Información bibliográfica

Se realizó la revisión de la literatura referente a estudios de Preformulación, Formulación, Técnicas analíticas, Estabilidad, Relajantes Musculares y todo lo relacionado al Metocarbamol, productos en el mercado, formas farmacéuticas, posible proceso, objetivo terapéutico y en general la información requerida para llevar a cabo este trabajo.

2. Preformulación

2.1. Control de calidad del Metocarbamol

Descripción. Se evaluaron las características organolépticas del Metocarbamol, y se verificó que correspondieran a lo indicado en la bibliografía.

Solubilidad. Se pesaron 10 mg de muestra en diferentes tubos de ensaye, y se verificó la solubilidad del Metocarbamol con los siguientes solventes indicados en su monografía: Agua, Etanol, Metanol, Propilenglicol, Cloroformo, Benceno y Hexano. Poco soluble en alcohol, muy ligeramente soluble en propilenglicol y muy ligeramente soluble en agua ^{4,23}.

Identificación. Espectro de Absorción U.V. MGA 0361. El espectro de absorción a la luz ultravioleta de una solución a 40 mcg/ mL en alcohol, exhibe máximos y mínimos a la misma longitud de onda que en una solución estándar preparada de manera similar ^{4,23}.

Pérdida al secado. MGA 0671. Se pesó aproximadamente 1 g de muestra en un pesafiltro previamente tarado y se secó a 60° C por 2 horas ^{4,23}.

Punto de Fusión. MGA 0471. Se colocaron aproximadamente 10 mg de muestra, en un capilar sellado previamente en uno de sus extremos; y se evaluó el punto de fusión en un equipo Büchi^{4,23}.

Residuo a la ignición. MGA 0751. Se pesó aproximadamente 1.0 g de muestra en un crisol, previamente tarado. Se carbonizó la muestra con un mechero Fisher, hasta la desaparición de vapores, se adicionó 1 mL de Ácido Sulfúrico, calcinado nuevamente, se colocó el crisol en la mufla a 800°C hasta que el carbón fue consumido, se enfrió a temperatura ambiente y pesar. No más de 0.1 por ciento ^{4,23}.

pH. MGA. Evaluar en una solución acuosa de Metocarbamol al 1%.

Metales pesados. MGA0561. Emplear el Método No. 1. Se disolvió 1.0 g de muestra en una mezcla de 7 mL de Metanol y 3 mL de una solución 1N de ácido acético, llevar a 25 ml con agua destilada. No más de 20ppm ^{4,23}.

Valoración. Se pesaron 100 mg de muestra y transfirieron a un matraz volumétrico de 100 ml, llevar a volumen con metanol y mezclar. Enseguida se tomó de esta solución una alícuota de 4 ml, y se transfirió a un segundo matraz volumétrico de 100 ml, se llevó a volumen con metanol y mezcló, la concentración final de esta solución es de 40 mcg/mL. El estándar de referencia se preparó de la misma manera que la muestra. Ambas soluciones fueron leídas en un espectrofotómetro equipado con celdas de 1 cm a una longitud de onda de 274 nm, empleando como blanco metanol. Contiene no menos de 98.5 por ciento y no más de 101.5 por ciento de Metocarbamol calculado con referencia a la sustancia seca ^{4,23}.

2.2. Evaluación de las propiedades microscópicas y reológicas del Metocarbamol

Estructura Cristalina. Se determinó la estructura cristalina de tres lotes, con la ayuda de un microscopio óptico y una cámara de Neubauer. Una muestra pequeña de polvo se dispersó sobre un portaobjetos, se colocó en la platina, se enfocó y determinó forma y tamaño de la muestra.

Distribución de tamaño de partícula. Se determinó en 100 g de muestra, emplear una serie de tamices ordenados en forma ascendente mallas 20, 30, 40, 60, 80 , 120 y plato; colocandolas en un Rotap, y accionando el mismo durante 10 min. Pesar cada tamíz y reportar el por ciento de partículas retenidas

Compactabilidad. Con la ayuda de un gato hidráulico se evaluó la compactación del polvo efectuándola mecánicamente, se utilizó Estearato de Magnesio al 1% como lubricante.

Densidad aparente. Se taró una probeta plástica perfectamente limpia y seca de 50 ml y adicionó polvo al volumen indicado y posteriormente se pesó. Se calculó la densidad aparente mediante la siguiente fórmula:

Se calculó la densidad aparente promedio de 3 determinaciones.

Densidad Compactada. Una probeta plástica, perfectamente limpia y seca de 50 ml fue tarada y se le adicionó el polvo. Se tapó la probeta y dejó caer verticalmente, sobre una superficie plana y firme, a una altura aproximada de 3 cm, tratar que los golpeteos sean uniformes, hasta que el volumen de la muestra se mantenga constante, enseguida se midió el volumen resultante y pesar la probeta con el polvo. La densidad se calculó con la siguiente fórmula:

El cálculo de la densidad compactada promedio fue de 3 determinaciones

Índice de Carr. Se calculó con base en los resultados obtenidos de densidad compactada y densidad aparente.

Índice de Hausner. Fue calculado con base en la relación existente de la Densidad compactada entre la Densidad aparente

Ángulo de reposo. Fue determinada fijando un embudo de acero de 10 cm de diámetro en un soporte universal, provisto de un anillo de fierro a una distancia de 10 cm de la base, se colocó un tapón en la parte inferior del embudo. Posteriormente se colocó una hoja de papel milimétrico en la superficie y se adicionaron 100 g de muestra dentro del embudo. Finalmente se retiró el tapón

permitiendo el deslizamiento del polvo; se midió la distancia (h) entre la base y la cúspide de la pila cónica formado por el material así como el diámetro ocupado para obtener el radio (r). El ángulo de reposo (a) se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\left(\frac{\text{Altura}}{\text{radio}}\right)$$

Velocidad de flujo. Se fijó un embudo plástico de 10 cm de diámetro en un soporte universal, provisto de un anillo de fierro, a una distancia de 10 cm de la superficie, se colocó un tapón en la parte inferior del embudo, posteriormente se adicionó 100 g de muestra dentro del embudo, enseguida se retiró el tapón permitiendo el deslizamiento del polvo y con la ayuda de un cronómetro se determinó el tiempo de vaciamiento. La velocidad de flujo es evaluada en g/ seg mediante la siguiente fórmula:

2.3. Estabilidad del principio activo en condiciones de temperatura, luz y humedad

a) Estabilidad del Metocarbamol en estado sólido

Para este estudio se sometieron muestras por duplicado de 1.0 g de Metocarbamol en frascos de PVC color ámbar sellado, durante 1 mes a las siguientes condiciones:

- 1) Temperatura a 37°C
- 2) Temperatura a 60°C
- 3) Humedad relativa 90 % (Solución saturada de nitrato de sodio a temperatura ambiente)
- 4) Luz blanca

Su evaluación fue mediante la determinación de características organolépticas y por cromatografía en capa fina, cada 8 días, durante un mes.²³

b) Método Cromatográfico para la detección de posibles productos de degradación

Placa cromatográfica: Cromatofolios de 20 x 20 cm placa de sílica gel 60 F254 para cromatografía en capa fina.

Fase Móvil: Solución de hidróxido de amonio- metanol (1:5) la cual se deberá cambiar cada 2 corridas.

Cámara Cromatográfica: En una pared de la cámara de 22x22 cm se colocó papel filtro a manera que cubriera totalmente dicha pared. Se adicionaron 50 mL de fase móvil y se dejó saturar la cámara durante 1 hora.

Muestra: 10 mL de una solución al 1% de Metocarbamol en ácido acético 2 N.

Estándar: Preparado el día del análisis en la misma concentración que la muestra.

c) Degradación del Metocarbamol

Se colocaron en tres frascos de vidrio alrededor de 1 g de muestra de Metocarbamol, a cada uno de ellos se les adicionó 20 mL de una de las siguientes soluciones:

- 1) Hidróxido de sodio al 20%
- 2) Ácido Clorhídrico al 10%
- 3) Peróxido de Hidrógeno al 30%

Las muestras fueron sometidas a reflujo durante 3 horas, una vez transcurrido este tiempo, se evaluó el cambio físico y la posible degradación química mediante Cromatografía en capa fina, comparando la muestra contra un estándar preparado en el momento de la prueba a la misma concentración que la muestra.

2.4. Compatibilidad de Metocarbamol frente a diversos excipientes

Se sometió el Metocarbamol en mezclas binarias con los diferentes excipientes seleccionados, en relación 1:1 dentro de frascos ampulla sellados, durante un mes, en condiciones de temperatura (40°C), luz (blanca y azul) y humedad (Humedad relativa a 90 % y temperatura ambiente) y se evaluaron semanalmente las características físicas de la mezcla así como la evaluación de una posible degradación mediante el método de cromatografía en capa fina, comparando contra un estándar preparado el día del análisis, con el método descrito en el punto 2.3

Los excipientes evaluados fueron:

- | | |
|--------------------|-----------------------------|
| 1) Avicel pH 101 | 9) Ácido estéarico |
| 2) Avicel pH 102 | 10) Primogel |
| 3) Lactosa USP | 11) Talco |
| 4) Lactosa DC | 12) AC-DI-SOL |
| 5) Almidón de maíz | 13) Lauril sulfato de sodio |
| 6) Plasdone | 14) Sacarosa |
| 7) Grenetina | 15) Estearato de magnesio |
| 8) Aerosil | |

3. Formulación

Con base en los resultados obtenidos en el estudio de Preformulación, se procedió a seleccionar los probables excipientes a emplear, para la obtención de una fórmula de tabletas de Metocarbamol con una dosis de 500mg/tableta.

Debido a la estabilidad del activo frente a condiciones de humedad, a sus características reológicas y su alto porcentaje dentro de la fórmula, se seleccionó que el método de fabricación tendría que ser por vía húmeda.

4. Evaluación de la concentración del aglutinante y lubricante

El diseño de la formulación de tabletas de Metocarbamol, inició con el análisis estadístico factorial con 2 factores a 2 niveles(Aglutinante, Lubricante, 2 concentraciones), obteniendo los tratamientos presentados en la matriz de la tabla 15 ²¹.

Tabla 15. Matriz de tratamientos de Aglutinante contra lubricante a dos concentraciones

| Concentración de Lubricante(%) | Concentración de Aglutinante(%) | |
|--------------------------------|---------------------------------|----------------|
| | 2.5 | 5.0 |
| 1.0 | T ₁ | T ₂ |
| 2.0 | T ₃ | T ₄ |

T=tratamiento.

Durante estos ensayos se manejaron concentraciones fijas de Aerosil al 1%, Ac-di-sol al 2% y el diluyente empleado fue almidón de maíz al 1%.

Las formulaciones propuestas se presentan en la tabla 16.

Tabla 16. Formulaciones propuestas con cantidades expresadas en porcentaje

| Componente | T1 (%) | T2 (%) | T3 (%) | T4 (%) |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Metocarbamol | 86.2 | 86.2 | 86.2 | 86.2 |
| Plasdone | 2.5 | 5.0 | 2.5 | 5.0 |
| Aerosil | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| Ac-di-sol | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| Estearato de magnesio | 1.0 | 1.0 | 2.0 | 2.0 |
| Almidón de maíz | 7.3 | 4.8 | 6.3 | 3.8 |

T=tratamiento.

5. Procedimiento de fabricación de las tabletas:

Para la fabricación de las tabletas se siguió el siguiente procedimiento

A) Tamizar a través de una malla No. 20 (840 micras): el Metocarbamol y el almidón de maíz.

B) Tamizar a través de una malla No. 60(250 micras): Aerosil y estearato de magnesio

C) Preparar una solución de alcohol etílico al 70% (V/V) (70 : 30 Alcohol:agua).

E) A la solución del paso anterior, adicionar lentamente y con agitación constante el Plasdone, mezclar hasta disolver completamente.

F) Cargar en un mezclador en "V" el Metocarbamol, el Ac-di-sol, el almidón de maíz y mezclar durante 15 minutos.

G) Humectar la mezcla anterior con la solución preparada en paso C.

H) Pasar la mezcla húmeda a través de una malla No. 4 (4760 micras)

I) Extender el granulado en charolas y secar a temperatura entre 40°C-45°C hasta obtener una humedad entre 1 - 2 %

J) Una vez seco el granulado pasarlo a través de una malla No. 18 (1000 micras)

K) Cargar nuevamente el granulado seco al mezclador en "V" y mezclar 10 min con Aerosil y el estearato de magnesio restante.

L) Comprimir a un peso de 580 mg y una dureza entre 8 - 11 kg

Para cada uno de los tratamientos se evaluaron los siguientes parámetros:

En el granulado:

Ángulo de Reposo
Velocidad de Flujo
Densidad Aparente
Densidad Compactada
Humedad

En las tabletas:

Dureza.
Porcentaje de Friabilidad.
Tiempo de desintegración.
Peso promedio.
Variación de masa.
Valoración.
Porcentaje de disolución.

6. Concentración y adición del desintegrante

Para la elección de la concentración y cantidad a adicionar de desintegrante, se realizó un estudio Factorial con dos factores a dos niveles, evaluando al Ac-di-sol en particular, ensayando su efecto al adicionarlo intragranular (durante la granulación) o extragranular (posterior a la granulación), los tratamientos de esta matriz se muestra en la tabla 17.

Tabla 17. Matriz de tratamientos para evaluar la concentración de aglutinante intragranular y extragranular

| Concentración de Desintegrante intragranular(%) | Concentración de desintegrante extragranular (%) | |
|---|--|----------------|
| | 0,5 | 1.0 |
| 2.0 | T ₅ | T ₆ |
| 4.0 | T ₇ | T ₈ |

T=tratamiento.

El resto de excipientes usados en esta fórmula, se muestran en la tabla 18.

Tabla 18. Fórmulas propuestas expresadas en porcentaje para evaluar la concentración de desintegrante intragranular y extragranularmente

| Componente | T5 | T6 | T7 | T8 |
|--------------------------------|------|------|------|------|
| Metocarbamol | 86.2 | 86.2 | 86.2 | 86.2 |
| Plasdone | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Aerosil | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| Estearato de magnesio | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| Ac-di-sol Extragranular | 0.5 | 1.0 | 0.5 | 1.0 |
| Ac-di-sol Intragranular | 2.0 | 2.0 | 4.0 | 4.0 |
| Almidón de maíz | 3.3 | 2.8 | 1.3 | 0.8 |

T=tratamiento.

7. Método de cuantificación de Metocarbamol en producto terminado ⁴

a. Preparación de la muestra

Pesar no menos de 20 tabletas calcular su peso promedio y triturar hasta polvo fino, pesar el equivalente a 50 mg de Metocarbamol, transferir a un matraz volumétrico de 50 ml adicionar metanol, mezclar y aforar a 50 mL, filtrar a través de papel whatman No.40 desechar los primeros ml de filtrado; de la cantidad restante tomar una alícuota de 2 mL y transferir a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con metanol, obteniendo una concentración de 40 mcg/mL.

b. Preparación de la solución patrón de referencia

Pesar exactamente 50 mg del patrón de referencia de Metocarbamol previamente secado a 60°C durante 2 hrs, colocarlo en un matraz volumétrico de 50 ml y aforar con metanol, tomar alícuota de 2 ml y llevarlo a un matraz volumétrico de 50 mL, agitar y aforar con metanol, obteniendo una concentración de 40mcg/ml.

c. Determinación

Determinar paralelamente la absorbancia de la solución muestra y la de la solución patrón de referencia a 274 nm, utilizar como blanco metanol.

d. Cálculos

donde:

Ab_m = Absorbancia de la muestra

Ab_{std} = Absorbancia del patrón de referencia

P_{std} = Peso del patrón de referencia

Ali_{std} = alícuota del patrón de referencia

Dil_m = Dilución de la muestra

Pot_{std} = Potencia del patrón de referencia

Dil_{std} = Dilución del patrón de referencia

P_m = Peso de la muestra

Ali_m = Alícuota de la muestra

P_p = Peso promedio de las tabletas

8. Método de cuantificación del Metocarbamol en muestras de Disolución

a. Método de Disolución 2

Medio: Agua destilada, 900 ml

Aparato No. 2: Paletas, 50 rpm.

Tiempo: 45 Minutos

Tolerancia: No menos que 75 %(Q) de la la cantidad indicada en el marbete de $C_{11}H_{15}NO_5$, es disuelta en 45 min.

b. Preparación de la muestra

Una vez concluida la disolución tomar una alícuota de 4ml y llevarla a un matraz volumétrico de 50 ml aforar con metanol.

c. Preparación de la solución patrón de referencia

Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Metocarbamol patrón de referencia previamente secado a 60°C durante 2 horas, y colocarlo en un matraz volumétrico de 50 ml, disolver y aforar con metanol, tomar una alícuota de 2.0 ml y llevarlo a otro matraz de 50 ml y aforar con metanol. Determinar paralelamente las absorbancias de las soluciones a 274 nm, utilizando metanol como blanco de ajuste.

d. Cálculos

Determinar el porcentaje disuelto para cada muestra con la siguiente ecuación.

$$\frac{Ab_m \cdot P_{std} \cdot Dil_m}{Ab_{std} \cdot P_t \cdot Dil_{std}} \cdot 100$$

donde:

Ab_m = Absorbancia de la muestra.

Ab_{std} = Absorbancia del patrón de referencia.

P_{std} = Peso del patrón de referencia.

Ali_{std} = Alícuota del patrón de referencia.

Dil_m = Dilución de la muestra.

Pot_{std} = Potencia del patrón de referencia.

Dil_{std} = Dilución del patrón de referencia.

P_t = Peso de la tableta.

Ali_m = Alícuota de la muestra.

9. Verificación de los parámetros de Especificidad y Precisión intermedia y estabilidad de la muestra ^{4,19,23}

Con la finalidad de monitorear las fórmulas propuestas fue verificado y adaptado el método analítico indicado en la FEUM vigente para análisis de materia prima. El método se indica en el numeral 2.1 de la metodología de trabajo.

Se evaluaron los siguientes parámetros de verificación del Método Analítico con el fin de obtener resultados confiables en los Estudios de Formulación: Especificidad y Precisión intermedia y estabilidad de la muestra.

a. Especificidad

Se realizaron barridos en el espectro UV de cada uno de los excipientes a usar en este producto, con la finalidad de comprobar que ninguno de ellos absorbe ni presenta máximos a 274 nm que es la longitud de onda a la que absorbe el Metocarbamol. Las muestras fueron corridas por duplicado para evitar cualquier error u omisión.

b. Estabilidad de la muestra

Se determinó la estabilidad de la muestra preparando por triplicado de manera independiente y dejándolas a temperatura ambiente 24 y 72 horas antes de ser leídas en el espectrofotómetro.

c. Precisión

i. Reproducibilidad

Se determinó el efecto provocado en la valoración de las muestras de dos días con dos analistas.

ii. Repetibilidad

Se determinó analizando una muestra (del mismo lote) por sextuplicado empleando el método propuesto.

VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos durante el desarrollo del trabajo e inmediatamente después el análisis correspondiente de cada uno de estos resultados.

A) Resultados y análisis de resultados del estudio de preformulación

En la Tabla 19, se muestran los resultados de la caracterización del principio activo: Metocarbamol, obtenido del proveedor QUIMSI S.A de C.V.

Tabla 19. Resultados de análisis del principio activo: Metocarbamol, Lote 12009J3Q

| Prueba | Resultado | Límite | Método |
|--------------------------------|--|--|---------------------------------------|
| Descripción | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco inodoro | FEUM 10 ^a . Ed, pp. 652 |
| Solubilidad | Fácilmente soluble en alcohol, propilenglicol, poco soluble en agua y cloroformo, insoluble en benceno y n-hexano. | Fácilmente soluble en alcohol, propilenglicol poco soluble en agua y cloroformo, insoluble en benceno y n-hexano | FEUM 10 ^a . Ed, pp. 652 |
| Identidad | Máximo a 274nm , conforme al estándar | Presenta máximos a 274 nm conforme a un estándar | FEUM 10 ^a . Ed, pp. 652 |
| Pérdida por secado | 0.3% | No más de 0.5 % | FEUM 10 ^a . Ed, pp. 653 |
| Residuo a la ignición | No más de 0.1% | No más del 0.1 % | FEUM 10 ^a . Ed, pp. 653 |
| Metales pesados | No más de 20 ppm | No más de 20 ppm. | FEUM 10 ^a . Ed, pp. 653 |
| Sustancias relacionadas | No más de 2.0% | No más de 2.0 % | FEUM 10 ^a . Ed, pp. 653 |
| Ensayo | 99.6% | No menos de 98.0% y no más de 101.5 % | FEUM 10 ^a . Ed, pp. 652 |
| Resultado : APROBADO | | | |

Análisis de resultados de los estudios de preformulación

En la Tabla 19 se observa que el lote evaluado del principio activo Metocarbamol, cumple las especificaciones establecidas en la monografía indicada en la Farmacopea de los Estados Unidos vigente. El lote reportado fue el empleado para las pruebas de formulación.

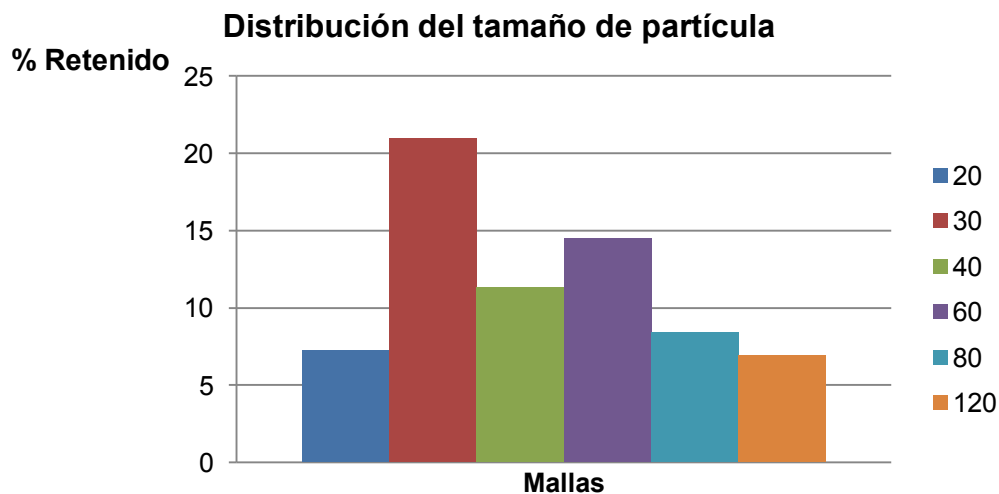
B) Resultados de distribución de tamaño de partícula y tamaño de partícula medio del Metocarbamol

En la Tabla 20, se muestran los resultados de distribución de tamaño de tamaño de partícula y tamaño medio de partícula del Metocarbamol.

Tabla 20. Resultados de distribución de tamaño de partícula y tamaño medio del Metocarbamol, Lote 12009J3Q

| Distribución del tamaño de partícula. | | | |
|---|------|------------|----------------------|
| Determinaciones | | % Retenido | % Acumulado retenido |
| Malla | 20 | 7.28 | 7.28 |
| Malla | 30 | 20.93 | 28.21 |
| Malla | 40 | 11.32 | 39.53 |
| Malla | 60 | 14.46 | 53.99 |
| Malla | 80 | 8.39 | 62.39 |
| Malla | 120 | 6.88 | 69.26 |
| Base | Base | 30.74 | 100.00 |
| % Suma de finos (Porcentaje retenido por debajo de la malla 80) | | 37.61 | |
| D50 | | 296.90 | |

Gráfica 1. Distribución de tamaño de partícula



C) Resultados de las propiedades microscópicas y reológicas del principio activo

En la Tabla 21, se muestran los resultados obtenidos al evaluar las propiedades microscópicas y reológicas del Metocarbamol.

Tabla 21. Resultados de las propiedades microscópicas y reológicas del Metocarbamol, Lote 12009J3Q

| Propiedades | Resultados |
|------------------------------|---|
| Estructura Cristalina | Agujas gruesas de tamaño variado. |
| Humedad* | 0.32% |
| Compactabilidad* | Buena compactación, ayudado con 1.0% de Estearato de Magnesio. Para evitar la adhesión. |
| Velocidad de Flujo* | El polvo no fluye libremente |
| Angulo de reposo* | No determinado |
| Densidad Aparente* | 0.656 g/cm ³ |
| Densidad compactada* | 0.886 g/cm ³ |
| Indice de Carr* | 26 |
| Indice de Hausner* | 1.35 |

*Resultados promedio determinaciones por triplicado.

Análisis de resultados de pruebas reológicas y de distribución de tamaño de partícula

Acorde a la evaluación de distribución de tamaño de partícula podemos observar que debajo de la malla 80, tenemos 37.61% de finos y un tamaño de partícula medio de 296.9 micras, los valores de Índice de Carr e Índice de Hausner confirman que esta materia prima tiene pobres características de flujo, por lo que aunado a que se encontrará en un 86.2% dentro de la formulación, se descarta la posibilidad de utilizar compresión directa en este desarrollo

D) Resultados de la estabilidad del principio activo: Metocarbamol

En la Tabla 22, se muestran los resultados de estabilidad del Metocarbamol a condiciones de temperatura.

Tabla 22. Resultados de estabilidad del Metocarbamol a 37°C

| Etapa | Condición | Prueba | Especificación | Resultado: |
|-----------------|------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Semana | 37°C | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 2 | 37°C | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 3 | 37°C | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 4 | 37°C | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |

Análisis de resultados de la estabilidad del Metocarbamol

No hay cambios de apariencia en ninguna de las muestras sometidas a 37°C, durante 4 semanas. Los Rf de cada una de las muestras evaluadas ($\times 0.68$) por cromatografía en capa fina coinciden con el estándar de referencia (0.70).

E) Resultados de estabilidad del Metocarbamol a condiciones de temperatura

Tabla 23. Resultados de estabilidad del Metocarbamol a 60°

| Etapa | Condición | Prueba | Especificación | Resultado: |
|----------|-----------|------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Semana 1 | 60°C | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 2 | 60°C | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 3 | 60°C | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 4 | 60°C | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |

Análisis de resultados de la estabilidad de Metocarbamol a diferentes temperaturas

No hay cambios de apariencia en ninguna de las muestras sometidas a 60°C, durante 4 semanas. Los Rf de cada una de las muestras evaluadas por cromatografía en capa fina coinciden con el estándar de referencia.

F) Resultados de estabilidad del Metocarbamol en condiciones de humedad relativa del 90%

Tabla 24. Resultados de estabilidad del Metocarbamol a humedad relativa de 90%

| Etapa | Condición | Prueba | Especificación | Resultado: |
|-----------------|------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Semana 1 | 90 % HR | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 2 | 90 % HR | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 3 | 90 % HR | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 4 | 90 % HR | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |

Análisis de resultados de la estabilidad del metocarbamol en condiciones de humedad relativa

No hay cambios de apariencia en ninguna de las muestras sometidas a 90% de humedad relativa durante 4 semanas. Los Rf de cada una de las muestras evaluadas por cromatografía en capa fina coinciden con el estándar de referencia.

G) Resultados de estabilidad del Metocarbamol a condiciones de luz blanca

Tabla 25. Resultados de estabilidad del Metocarbamol con luz blanca

| Etapa | Condición | Prueba | Especificación | Resultado: |
|----------|------------|------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Semana 1 | Luz blanca | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 2 | Luz blanca | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 3 | Luz blanca | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 4 | Luz blanca | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |

Análisis de resultados de estabilidad del Metocarbamol con luz blanca

No hay cambios de apariencia en ninguna de las muestras sometidas a luz blanca durante 4 semanas. Los Rf de cada una de las muestras evaluadas por cromatografía en capa fina coinciden con el estándar de referencia.

H) Resultados de estabilidad del Metocarbamol a condiciones de luz azul

Tabla 26. Resultados de estabilidad del Metocarbamol con luz azul

| Etapa | Condición | Prueba | Especificación | Resultado: |
|-----------------|------------------|-------------------|--|---|
| Semana 1 | Luz azul | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 2 | Luz azul | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 3 | Luz azul | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 4 | Luz azul | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |

Análisis de resultados de estabilidad del Metocarbamol con luz azul

No hay cambios de apariencia en ninguna de las muestras sometidas a luz azul durante 4 semanas. Los Rf de cada una de las muestras evaluadas por cromatografía en capa fina coinciden con el estándar de referencia.

I) Resultados de estabilidad del Metocarbamol en medio ácido

Tabla 27. Resultados de estabilidad del Metocarbamol en medio ácido

| Etapa | Condición* | Prueba | Especificación | Resultado: |
|----------|----------------------|------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Semana 1 | Solución medio ácido | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 2 | Solución medio ácido | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 3 | Solución medio ácido | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 4 | Solución medio ácido | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |

*La solución de medio ácido es ácido clorhídrico al 10%.

Análisis de resultados de estabilidad del Metocarbamol en medio ácido

No hay cambios de apariencia en ninguna de las muestras sometidas en una solución ácida durante 4 semanas. Los Rf de cada una de las muestras evaluadas por cromatografía en capa fina coinciden con el estándar de referencia.

J) Resultados de estabilidad del Metocarbamol a condiciones de Medio básico

Tabla 28. Resultados de estabilidad del Metocarbamol en medio básico

| Etapa | Condición* | Prueba | Especificación | Resultado: |
|----------|--------------------------|------------|--------------------------------------|--|
| Semana 1 | En solución medio básico | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo ligeramente amarillo, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra diferente al estándar |
| Semana 2 | En solución medio básico | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo ligeramente amarillo, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 3 | En solución medio básico | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo amarillo, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 4 | En solución medio básico | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo amarillo, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |

*La solución de medio básico es hidróxido de sodio al 20%.

Análisis de resultados de estabilidad del Metocarbamol en medio básico

Hay cambios de apariencia en las muestras sometidas a medio básico desde la primera semana de estudio. Los Rf de cada una de las muestras cambian significativamente respecto estándar de referencia.

K) Resultados de estabilidad del Metocarbamol en condiciones de oxidación

Tabla 29. Resultados de estabilidad del Metocarbamol en condiciones de oxidación

| Etapa | Condición | Prueba | Especificación | Resultado: |
|----------|-----------------------------------|------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Semana 1 | En solución peróxido de hidrógeno | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 2 | En solución peróxido de hidrógeno | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 3 | En solución peróxido de hidrógeno | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |
| Semana 4 | En solución peróxido de hidrógeno | Apariencia | Polvo blanco, inodoro | Polvo blanco, inodoro |
| | | CCF | Rf de la muestra similar al estándar | Rf de la muestra similar al estándar |

*La solución de peróxido de hidrógeno se encuentra a una concentración del 30%.

Análisis de resultados de estabilidad del Metocarbamol en condiciones de oxidación

No hay cambios de apariencia en ninguna de las muestras sometidas a condiciones de oxidación durante 4 semanas. Los Rf de cada una de las muestras evaluadas por cromatografía en capa fina coinciden con el estándar de referencia.

L) Resultados para la compatibilidad frente a excipientes

Tabla 30. Resultados de compatibilidad de Metocarbamol frente a excipientes

| Excipiente | Semana 1 | Semana2 | Semana 3 | Semana 4 |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Avicel pH 101 | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Avicel pH 102 | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Lactosa USP | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Lactosa DC | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Almidón de maíz | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Vanpress | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Plasdone | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Grenetina | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Aerosil | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Acido esteárico | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Primogel | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Elcema 250 | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Talco | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Ac-Di-Sol | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Lauril Sulfato de Sodio | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Sacarosa | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |
| Estearato de Magnesio | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible | Sin cambio, Compatible |

* Condiciones indicadas en el numeral 2.4. del apartado de metodología de trabajo.

Análisis de resultados de compatibilidad de Metocarbamol frente a excipientes

No hay cambios de apariencia en ninguna de las mezclas evaluadas los Rf de cada una de las muestra coinciden con el estándar de referencia, por lo que cualquiera de éstos excipientes puede usarse sin problema en la formulación elegida.

Resultados para formulación

Resultados para la elección de la concentración del aglutinante y lubricante.

A) Parámetro de control: Ángulo de Reposo

En la Tabla 31, se muestran los valores de ángulo de reposo, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para encontrar la concentración de aglutinante y lubricante adecuados para esta formulación.

Tabla 31. Resultados de ángulo de reposo, en tratamientos de evaluación de concentración de aglutinante y lubricante

| Ángulo de Reposo (° Grados) | | | |
|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|
| T ₁ | T ₂ | T ₃ | T ₄ |
| 35.39 | 36.12 | 35.42 | 36.12 |
| 35.17 | 35.02 | 36.52 | 37.32 |

T= tratamiento.

En la Tabla 32, se muestra el análisis de varianza realizado con los resultados de ángulo de reposo obtenidos, para evaluar el efecto de los Factores Aglutinante y Lubricante al variar sus concentraciones, en la formulación.

Tabla 32. Análisis de varianza para evaluar el efecto de los factores Aglutinante y Lubricante al variar su concentración sobre la variable respuesta: Ángulo de Reposo

| Tabla de Análisis de Varianza | | | | | |
|-------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------|------------|
| Fuente de variación | Grados de Libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados | F Calculada | P (Fcal>F) |
| Concentración Aglutinante | 1 | 0.5408 | 0.5408 | 1.107 | 0.046842 |
| Concentración de Lubricante | 1 | 1.6928 | 1.6928 | 3.466 | 0.11062 |
| Interacción | 1 | 0.1058 | 0.1058 | 0.2166 | 0.05702 |
| Error | 4 | 1.9551 | 0.4884 | | |

Análisis de resultados correspondiente al ángulo de reposo

El análisis indica que no hay efecto lineal de los factores aglutinante y lubricante al variar su concentración sobre el ángulo de reposo, por lo que el uso de cualquiera de las dos concentraciones propuestas no afectaría este parámetro.

B) Parámetro de Control: Velocidad de flujo

En la Tabla 33, se muestran los valores de velocidad de flujo, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para definir la concentración de aglutinante y lubricante adecuados para esta formulación.

Tabla 33. Resultados de Velocidad de flujo, en tratamientos de evaluación de concentración de aglutinante y lubricante

| Velocidad de flujo (g/seg) | | | |
|----------------------------|--------|--------|--------|
| T1 | T2 | T3 | T4 |
| 1.666 | 1.7500 | 1.800 | 1.7857 |
| 1.666 | 1.6939 | 1.7600 | 1.8343 |

T= Tratamientos.

En la Tabla 34, se muestra el análisis de varianza realizado con los resultados de velocidad de flujo obtenidos, para evaluar el efecto de los Factores Aglutinante y Lubricante al variar sus concentraciones, en la formulación.

Tabla 34. Análisis de varianza para evaluar el efecto de los factores Aglutinante y Lubricante al variar sus concentraciones sobre la variable respuesta: velocidad de flujo

| Tabla de Análisis de la varianza | | | | | |
|---|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|
| Fuente de variación | Grados de Libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados | F Calculada | P(Fcal >F) |
| Regresión | 3 | 0.024445 | 0.008148 | 9.16 | 0.03088 |
| Concentración Aglutinante | 1 | 0.003694 | 0.003694 | 4.15 | 0.11062 |
| Concentración Lubricante | 1 | 0.020412 | 0.020412 | 22.97 | 0.009997 |
| Interacción | 1 | 0.000337 | 0.000337 | 0.37 | 0.57449 |
| Error | 4 | 0.003551 | 0.000888 | | |

Tabla 35. Resultados predictivos del efecto sobre la velocidad de flujo por efecto de la concentración de aglutinante y lubricante

| Capacidad Predictiva del Modelo | | |
|--|---------------------|-------------------|
| % Aglutinante | % Lubricante | Predicción |
| 2.5 | 1.0 | 1.666 |
| 2.5 | 2.0 | 1.780 |
| 5.0 | 1.0 | 1.722 |
| 5.0 | 1.0 | 1.810 |

Coeficiente de Determinación = 0.873033

Análisis de Resultados correspondiente a velocidad de flujo

El análisis indica que existe una relación altamente significativa entre la variable respuesta y la concentración de aglutinante y lubricante. También nos muestra que no existe efecto del aglutinante sobre la velocidad de flujo, pero si hay efecto altamente significativo del agente lubricante de manera que al aumentar la concentración de lubricante aumenta la velocidad de flujo y no hay efecto de la interacción de factores, esto es, que el efecto de la variación de flujo sólo se debe al agente lubricante.

C) Parámetro de Control: Humedad del granulado

En la Tabla 36, se muestran los valores de humedad, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para encontrar la concentración de aglutinante y lubricante adecuados para esta formulación.

Tabla 36. Resultados de humedad, en tratamientos de evaluación de concentración de aglutinante y lubricante

| % de Humedad | | | |
|--------------|-------|-------|-------|
| T1 | T2 | T3 | T4 |
| 0.996 | 0.940 | 0.960 | 0.920 |
| 0.964 | 0.960 | 0.960 | 0.920 |

T=Tratamiento.

En la Tabla 37, se muestra el análisis de varianza realizado con los resultados de porcentaje de humedad obtenidos, para evaluar el efecto de los Factores Aglutinante y Lubricante al variar sus concentraciones en la formulación.

Tabla 37. Análisis de varianza para evaluar el efecto de los factores Aglutinante y Lubricante al variar su concentración sobre la variable respuesta: Porcentaje de humedad

| . Tabla de Análisis de la varianza | | | | | |
|------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------|-----------|
| Fuente de variación | Grados de libertad | Suma de cuadrados | Media de Cuadrados | F Calculada | P(Fcal>F) |
| Regresión. | 3 | 0.00375 | 0.00125 | 7.02 | 0.046842 |
| Concentración de aglutinante | 1 | 0.00245 | 0.00245 | 13.76 | 0.021573 |
| Concentración de lubricante. | 1 | 0.00125 | 0.00125 | 7.02 | 0.057029 |
| Interacción | 1 | 0.00005 | 0.00005 | 0.28 | 0.626914 |

En la tabla 38, se muestra los resultados predictivos del efecto sobre la variable respuesta (porcentaje de humedad) por el efecto de la concentración de aglutinante y lubricante.

Tabla 38. Resultados predictivos del efecto sobre el porcentaje de humedad por efecto de la concentración de aglutinante y lubricante

| Capacidad predictiva del modelo | | |
|---------------------------------|-----------------|------------|
| % de Aglutinante | % de Lubricante | Predicción |
| 2.5 | 1.0 | 0.98 |
| 2.5 | 2.0 | 0.96 |
| 5.0 | 1.0 | 0.95 |
| 5.0 | 2.0 | 0.92 |

Coefficiente de Determinación = 0.840413

Análisis de Resultados correspondiente a la humedad del granulado

El análisis indica que existe una relación significativa de la variable de respuesta porcentaje de humedad con la concentración del aglutinante y lubricante respectivamente. Además indica que el aglutinante influye directamente sobre la humedad de manera que al aumentar el porcentaje de aglutinante disminuye la humedad.

D) Parámetro de Control: Tiempo de Desintegración

En la Tabla 39, se muestran los valores de tiempo de desintegración, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para encontrar la concentración de aglutinante y lubricante adecuados para esta formulación.

Tabla 39. Resultados de tiempo de desintegración, en tratamientos de evaluación de concentración de aglutinante y lubricante

| Tiempo de Desintegración (Minutos) | | | |
|------------------------------------|------|------|------|
| T1 | T2 | T3 | T4 |
| 3.00 | 4.00 | 3.00 | 5.00 |
| 3.00 | 6.00 | 3.00 | 6.00 |

T= tratamiento.

En la Tabla 40, se muestra el análisis de varianza realizado con los resultados de tiempo de desintegración obtenidos, para evaluar el efecto de los Factores Aglutinante y Lubricante al variar sus concentraciones, en la formulación.

Tabla 40. Análisis de varianza para evaluar el efecto de los factores Aglutinante y Lubricante al variar su concentración sobre la variable respuesta: Tiempo de desintegración

| Tabla de análisis de la varianza | | | | |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------|
| Fuente de variación | Grados de Libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados | Fcal |
| Concentración de Aglutinante | 1 | 10.13 | 10.13 | 16.2* |
| Concentración de Lubricante | 1 | 0.13 | 0.13 | 0.2 |
| Interacción | 1 | 0.13 | 0.13 | 0.2 |
| Error | 4 | 2.5 | 0.63 | |

* Significante.

Análisis de resultados correspondiente a tiempo de desintegración

Los resultados indican que existe efecto significativo del aglutinante sobre la variable de respuesta tiempo de desintegración es decir que al variar la concentración de aglutinante el tiempo de desintegración también varia, en este caso es proporcional el efecto de manera que al aumentar el porcentaje de aglutinante aumenta el tiempo de desintegración, Tal y como lo menciona Shubair²⁸. No existe efecto del lubricante ni tampoco hay interacción de factores

E) Parámetro de Control: Porcentaje de Friabilidad

En la Tabla 41, se muestran los valores de porcentaje de Friabilidad, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para encontrar la concentración de aglutinante y lubricante adecuados para esta formulación.

Tabla 41. Resultados de porcentaje de friabilidad, en los diferentes tratamientos de evaluación de concentración de aglutinante y lubricante

| Friabilidad (%) | | | |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| T ₁ | T ₂ | T ₃ | T ₄ |
| 0.703 | 0.6194 | 0.9684 | 0.6583 |
| 0.691 | 0.6442 | 0.9470 | 0.6243 |

T=tratamiento.

En la Tabla 42, se muestra el análisis de varianza realizado con los resultados de porcentaje de friabilidad obtenidos, para evaluar el efecto de los Factores Aglutinante y Lubricante al variar sus concentraciones, en la formulación.

Tabla 42. Análisis de varianza para evaluar el efecto de los factores Aglutinante y Lubricante al variar su concentración sobre la variable respuesta: Porcentaje de friabilidad

| Fuente de variación | Grados de libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados | FCalculada |
|---------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------|
| Regresión | 3 | 0.140864 | 0.046995 | 158.3** |
| Concentración Aglutinante | 1 | 0.072809 | 0.072809 | 245.4** |
| Concentración Lubricante | 1 | 0.036504 | 0.036504 | 123.0** |
| Interacción | 1 | 0.031551 | 0.031551 | 106.3** |
| Error | 4 | 0.001187 | 0.001187 | |

** Altamente significativa.

Análisis de Resultados correspondiente al porcentaje de friabilidad

En la tabla 43, se muestran los resultados predictivos del efecto sobre la variable respuesta (porcentaje de friabilidad) por el efecto de la concentración de aglutinante y lubricante.

Tabla 43. Resultados predictivos del efecto sobre el porcentaje de friabilidad por efecto de la concentración de aglutinante y lubricante

| % de aglutinante | % de lubricante | Predicción |
|------------------|-----------------|------------|
| 2.5 | 1 | 0.6970 |
| 2.5 | 2 | 0.9577 |
| 5.0 | 1 | 0.6318 |
| 5.0 | 2 | 0.6413 |

Coefficiente de Determinación = 0.991647

El análisis indica que existe una relación altamente significativa de la friabilidad con los factores porcentaje de aglutinante y porcentaje de lubricante, también indica una relación altamente significativa de la concentración de aglutinante sobre la friabilidad de manera que al aumentar el

aglutinante la friabilidad tiende a disminuir, Chowan y colaboradores mencionan el efecto del aglutinante sobre la friabilidad, siendo ésta de manera inversa al efecto del aglutinante, es decir, cuando mayor es la aglutinación la friabilidad es menor; el efecto de la concentración del lubricante se refleja de manera altamente significativa y proporcional de manera que al aumentar el lubricante la friabilidad aumenta; el análisis también indica un efecto altamente significativo de la interacción de los dos factores.

F) Parámetro de Control: Dureza (Datos de 10 Tabletas)

En la Tabla 44, se muestran los valores de Dureza, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para encontrar la concentración de aglutinante y lubricante adecuados para esta formulación.

Tabla 44. Resultados de Dureza, en tratamientos de evaluación de concentración de aglutinante y lubricante

| Dureza (Kg) | | | |
|-------------|----|----|----|
| T1 | T2 | T3 | T4 |
| 11 | 11 | 10 | 11 |
| 11 | 11 | 10 | 11 |
| 11 | 10 | 11 | 11 |
| 11 | 12 | 11 | 11 |
| 11 | 11 | 11 | 11 |
| 11 | 11 | 11 | 12 |
| 12 | 10 | 11 | 11 |
| 11 | 11 | 11 | 11 |
| 10 | 11 | 11 | 11 |
| 12 | 11 | 11 | 11 |

T=tratamiento.

En la Tabla 45, se muestra el análisis de varianza realizado con los resultados de dureza obtenidos, para evaluar el efecto de los Factores Aglutinante y Lubricante al variar sus concentraciones en la formulación.

Tabla 45. Análisis de varianza para evaluar el efecto de los factores Aglutinante y Lubricante al variar sus concentraciones sobre la variable respuesta: Dureza

| Tabla de Análisis de la Varianza | | | |
|---|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Fuente de Variación | Grados de Libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados |
| Concentración Aglutinante | 1 | 0.03 | 0.03 |
| Concentración Lubricante | 1 | 0.03 | 0.03 |
| Interacción | 1 | 0.63 | 0.63 |
| Error | 36 | 8.30 | 0.23 |

Análisis de resultados correspondiente a dureza

El análisis indica que no hay efecto alguno al variar la concentración de aglutinante o lubricante.

G) Parámetro de Control: Variación de masa (mg)

En la Tabla 46, se muestran los valores de Variación de masa, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para encontrar la concentración de aglutinante y lubricante adecuados para esta formulación.

Tabla 46. Resultados de Variación de masa, en tratamientos de evaluación de concentración de aglutinante y lubricante

| Variación de masa mg/tab (Muestras de 10 tabletas) | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|
| T1 | T2 | T3 | T4 |
| 607.9 | 594.3 | 586.9 | 588.0 |
| 607.8 | 604.8 | 580.8 | 596.3 |
| 606.6 | 587.7 | 578.6 | 602.4 |
| 607.9 | 603.2 | 584.2 | 600.3 |
| 608.0 | 602.1 | 582.1 | 603.1 |
| 583.9 | 606.3 | 569.0 | 599.6 |
| 608.0 | 599.8 | 582.8 | 581.0 |
| 607.7 | 608.9 | 583.1 | 602.3 |
| 607.8 | 603.6 | 601.0 | 592.8 |
| 594.7 | 605.4 | 588.3 | 589.2 |

En la Tabla 47, se muestra el efecto de los Factores Aglutinante y Lubricante al variar sus concentraciones sobre el parámetro: Variación de masa.

Tabla 47. Efecto de los factores Aglutinante y Lubricante al variar sus concentraciones sobre el valor de variación de masa

| Tabla de Análisis de la varianza | | | |
|---|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Fuente de variación | Grados de Libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados |
| Regresión | 3 | 2478.85 | 826.284 |
| Concentración de Aglutinante | 1 | 220.9 | 220.90 |
| Concentración de Lubricante | 1 | 1750.34 | 1750.34 |
| Interacción | 1 | 506.94 | 506.94 |
| Error | 36 | 2051.00 | 56.97 |

Análisis de resultados correspondiente a variación de masa

En la tabla 48, se muestra los resultados predictivos del efecto sobre la variable respuesta (variación de masa) por el efecto de la concentración de aglutinante y lubricante.

Tabla 48. Resultados predictivos del efecto sobre la variación de masa por efecto de la concentración de aglutinante y lubricante

| Capacidad Predictiva del modelo | | |
|---------------------------------|--------------|------------|
| % Aglutinante | % Lubricante | Predicción |
| 2.5 | 1.0 | 604.03 |
| 2.5 | 2.0 | 583.68 |
| 5.0 | 1.0 | 601.61 |
| 5.0 | 2.0 | 595.5 |

Coefficiente de determinación= 0.5475

El análisis indica que existe una relación altamente significativa de la variable respuesta: Variación de masa con la concentración del aglutinante y del lubricante, menciona también que no existe efecto de variar la concentración del aglutinante por sí sola, pero sí existe efecto altamente significativo de la concentración del lubricante de manera que al aumentar el porcentaje de lubricante disminuye la variable de respuesta, la interacción también es altamente significativa, lo que justifica el cambio de dirección de las gráficas al variar el porcentaje de lubricante.

H) Parámetro de Control: Contenido de Principio Activo por Tableta

En la Tabla 49, se muestran los valores de Contenido de principio activo, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para encontrar la concentración de aglutinante y lubricante adecuados para esta formulación.

Tabla 49. Resultados de contenido de principio activo, en tratamientos de evaluación de concentración de aglutinante y lubricante

| Contenido de principio activo por tableta (%) | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|
| T1 | T2 | T3 | T4 |
| 101.26 | 103.10 | 100.76 | 100.96 |
| 101.48 | 102.14 | 101.00 | 100.80 |

T=tratamiento.

En la Tabla 50, se muestra el análisis de varianza realizado con los resultados de porcentaje de contenido de principio activo obtenidos, para evaluar el efecto de los Factores Aglutinante y Lubricante al variar sus concentraciones en la formulación.

Tabla 50. Análisis de varianza para evaluar el efecto de los factores Aglutinante y Lubricante al variar su concentración sobre la variable respuesta: porcentaje de contenido de principio activo

| Tabla de análisis de la varianza | | | | | |
|---|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|
| Fuente de variación | Grados de Libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados | F Calculada | P(Fcal>F) |
| Regresión | 3 | 4.04688 | 1.3489 | 10.25 | 0.025904 |
| Concentración Aglutinante | 1 | 0.78124 | 0.78124 | 5.93 | 0.07128 |
| Concentración Lubricante | 1 | 2.48642 | 2.48642 | 18.90 | 0.013381 |
| Interacción | 1 | 0.78124 | 0.78124 | 5.93 | 0.07128 |
| Error | 4 | 0.53125 | 0.1328 | | |

Análisis de Resultados correspondiente al contenido de principio activo

En la tabla 51, se muestran los resultados predictivos del efecto sobre la variable respuesta (porcentaje contenido de principio activo) por el efecto de la concentración de aglutinante y lubricante.

Tabla 51. Resultados predictivos del efecto sobre el porcentaje de contenido de principio activo por efecto de la concentración de aglutinante y lubricante

| Capacidad Predictiva del modelo | | |
|---------------------------------|--------------|------------|
| % Aglutinante | % Lubricante | Predicción |
| 2.5 | 1.0 | 101.37 |
| 2.5 | 2.0 | 100.88 |
| 5.0 | 1.0 | 102.62 |
| 5.0 | 2.0 | 100.88 |

Coeficiente de Determinación = 0.884975

La regresión de la variable de respuesta: Contenido de Principio Activo es significativa con respecto a los factores de concentración del aglutinante y concentración del lubricante, aunque el aglutinante por sí solo no tiene ningún efecto sobre la valoración, sin embargo la variación de la concentración del lubricante sí afecta de manera significativa la valoración de manera que al aumentar el porcentaje de lubricante disminuye la valoración, tampoco existe efecto provocado por la interacción de los factores.

I) Parámetro de Control: % de Disolución (Evaluación de 6 Tabletas por Lote)

En la Tabla 52, se muestran los valores de por ciento de disolución, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para encontrar la concentración de aglutinante y lubricante adecuados para esta formulación.

Tabla 52. Resultados de porcentaje de disolución, en tratamientos de evaluación de concentración de aglutinante y lubricante

| (%) de Disolución | | | |
|--------------------|--------|-------|--------|
| T1 | T2 | T3 | T4 |
| 101.00 | 100.20 | 99.80 | 100.83 |
| 100.94 | 100.20 | 99.40 | 100.12 |
| 100.66 | 100.20 | 99.75 | 100.96 |
| 100.84 | 100.50 | 99.19 | 100.48 |
| 100.98 | 100.30 | 99.80 | 100.59 |
| 100.78 | 100.30 | 99.18 | 100.96 |

En la Tabla 53, se muestra el análisis de varianza realizado con los resultados de porcentaje de disolución obtenidos, para evaluar el efecto de los Factores Aglutinante y Lubricante al variar sus concentraciones, en la formulación.

Tabla 53. Análisis de varianza para evaluar el efecto de los factores Aglutinante y Lubricante al variar su concentración sobre la variable respuesta: porcentaje de disolución

| Tabla de análisis de la varianza | | | | |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------|
| Fuente de Variación | Grados de Libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados | F Calculada |
| Regresión | 3 | 6.3053 | 2.1018 | 36.50 |
| Concentración de Aglutinante | 1 | 0.4593 | 0.4593 | 7.97 |
| Concentración de Lubricante | 1 | 1.4211 | 1.4211 | 24.68 |
| Interacción | 1 | 4.4377 | 4.4377 | 77.08 |
| Error | 20 | 1.1719 | 0.0586 | |

Análisis de resultados correspondiente al porcentaje de disolución

En la tabla 54 se muestran los resultados predictivos del efecto sobre la variable respuesta (porcentaje de disolución) por el efecto de la concentración de aglutinante y lubricante.

Tabla 54. Resultados predictivos del efecto sobre el porcentaje de disolución por efecto de la concentración de aglutinante y lubricante

| Capacidad Predictiva del Modelo | | |
|---------------------------------|-----------------|------------|
| % de Aglutinante | % de Lubricante | Predicción |
| 2.5 | 1.0 | 100.87 |
| 2.5 | 2.0 | 99.52 |
| 5.0 | 1.0 | 100.28 |
| 5.0 | 2.0 | 100.66 |

Coefficiente de Determinación= 0.8473.

El análisis indica que existe relación altamente significativa del porcentaje de disolución con la concentración del aglutinante y la concentración del lubricante, además existe relación significativa del porcentaje de aglutinante de manera independiente, así mismo el cambio en la concentración del lubricante hace que el porcentaje disuelto varíe también, la interacción es altamente significativa.

Resultados para la optimización de la concentración en el desintegrante

A) Resultados para humedad en la tableta

En la Tabla 55, se muestran los valores de humedad, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para optimizar la concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante adecuados para esta formulación.

Tabla 55. Resultados de Humedad, en tratamientos de evaluación de concentración y adición de desintegrante

| Humedad % (en las tabletas) | | | |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| T5 | T6 | T7 | T8 |
| 1.00 | 0.97 | 0.96 | 0.98 |
| 0.96 | 0.98 | 1.02 | 0,98 |

T=tratamiento.

En la Tabla 56, se muestra el análisis de varianza realizado con los resultados del porcentaje de humedad obtenidos, para evaluar el efecto de los Factores concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante en la formulación.

Tabla 56. Análisis de varianza para evaluar el efecto de los factores concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante sobre la variable respuesta: Porcentaje de humedad

| Tabla de Análisis de Varianza | | | | | |
|--|---------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|---------------------|
| Fuente de Variación | Grados de Libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados | F Calc. | P(Fcal>F) |
| Concentración desintegrante externo | 1 | 0.0001 | 0.0001 | 0.16 | 0.709421 |
| Concentración desintegrante interno | 1 | 0.0001 | 0.0001 | 0.16 | 0.709421 |
| Interacción | 1 | 0 | 0 | 0.18 | 0.992462 |
| Error | 4 | 0.0027 | 0.0007 | | |

Análisis de resultados de humedad en la tableta

El análisis indica que no existe efecto al variar la concentración de los desintegrantes sobre la humedad

B) Resultados para la friabilidad

En la Tabla 57, se muestran los valores de friabilidad, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para optimizar la concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante adecuado para esta formulación.

Tabla 57. Resultados de friabilidad, en tratamientos de evaluación de adición y concentración de desintegrante

| Friabilidad (%) | | | |
|-----------------|-------|-------|-------|
| T5 | T6 | T7 | T8 |
| 1.1258 | 0.843 | 1.124 | 0.698 |
| 1.7842 | 0.937 | 1.176 | 0.422 |

T=tratamiento.

En la Tabla 58, se muestra el análisis de varianza realizado con los resultados de porcentaje de friabilidad obtenidos, para evaluar el efecto de los factores concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante, en la producción.

Tabla 58. Análisis de varianza para evaluar el efecto de los factores concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante sobre la variable respuesta: porcentaje de friabilidad

| Tabla de análisis de la varianza | | | | | |
|---|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| Fuente de variación | Grados de libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados | F _{Calc.} | P(F _{cal} >F) |
| Concentración desintegrante extragranular | 1 | 0.6670 | 0.6670 | 10.23 | 0.033465 |
| Concentración desintegrante Intragranular | 1 | 0.2016 | 0.2016 | 3.09 | 0.152768 |
| Interacción | 1 | 0.000313 | 0.0003 | 0.004 | 0.999968 |
| Error | 4 | 0.2606 | 0.0651 | | |

Análisis de resultados correspondiente a friabilidad

El análisis muestra un efecto significativo de friabilidad con el desintegrante extragranular de manera que si este aumenta, la friabilidad disminuye, también indica que no hay efecto del desintegrante

intragranular y tampoco de la interacción de ambos factores, por lo anterior la mejor formulación es la del tratamiento t8 por tener menor porcentaje de friabilidad.

Resultados para la Disolución

En la Tabla 59, se muestran los valores de porcentaje de disolución, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para optimizar la concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante adecuados para esta formulación.

Tabla 59. Resultados de porcentaje de disolución, en tratamientos de evaluación de concentración y adición de desintegrante

| Disolución (%) | | | |
|----------------|--------|--------|--------|
| T5 | T6 | T7 | T8 |
| 110.27 | 100.48 | 100.40 | 101.80 |
| 101.30 | 101.50 | 100.90 | 101.90 |
| 100.82 | 100.94 | 100.30 | 101.48 |
| 99.98 | 100.30 | 100.30 | 101.16 |
| 100.76 | 101.00 | 100.28 | 101.13 |
| 100.12 | 100.54 | 100.45 | 101.29 |

T=tratamiento.

En la Tabla 60, se muestra el análisis de varianza realizado con los resultados de porcentaje de disolución obtenidos, para evaluar el efecto de los factores concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante, en la formulación.

Tabla 60. Análisis de varianza para evaluar el efecto de los factores concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante sobre la variable respuesta: velocidad de flujo

| Tabla de Análisis de la varianza | | | | | |
|--|--------------------|-------------------|--------------------|-------|------------|
| Fuente de variación | Grados de Libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados | Fcalc | P (Fcal>F) |
| Concentración de desintegrante Extragranular | 1 | 0.2321 | 0.2321 | 0.05 | 0.878364 |
| Concentración de desintegrante Intragranular | 1 | 1.826 | 1.826 | 0.45 | 0.515968 |
| Interacción | 1 | 8.906 | 8.906 | 2.2 | 0.150557 |
| Error | 20 | 80.9531 | 4.0477 | | |

Análisis de resultados correspondiente a disolución

El análisis indica que no hay efecto al variar la concentración de los desintegrantes tanto interno como externo, de manera que se puede utilizar cualquier formulación ya que todas cumplen con los requisitos solicitados.

Resultados para la variación de masa

En la Tabla 61, se muestran los valores de variación de masa, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para optimizar la concentración y adición intragranular y/o extragranular el desintegrante adecuados para esta formulación.

Tabla 61. Resultados de variación de masa, en tratamientos de evaluación de concentración y adición de desintegrante

| Variación de masa | | | |
|-------------------|--------|--------|--------|
| T5 | T6 | T7 | T8 |
| 582.60 | 600.00 | 588.60 | 592.80 |
| 575.30 | 598.30 | 570.40 | 594.30 |
| 563.70 | 599.20 | 594.60 | 600.00 |
| 566.20 | 573.30 | 588.20 | 596.30 |
| 584.90 | 575.80 | 582.40 | 599.30 |
| 585.40 | 592.40 | 580.10 | 586.50 |
| 599.00 | 594.80 | 595.90 | 588.20 |
| 594.60 | 589.30 | 594.30 | 593.40 |
| 591.20 | 599.80 | 591.20 | 588.40 |
| 570.20 | 584.30 | 572.50 | 594.20 |

T=tratamiento.

En la Tabla 62, se muestra el análisis de varianza realizado con los resultados de variación de masa obtenidos, para evaluar el efecto de los factores concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante, en la formulación.

Tabla 62. Análisis de varianza para evaluar el efecto de los factores concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante sobre la variable respuesta: variación de masa

| Tabla de Análisis de la Varianza | | | | | |
|---|---------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|----------------------|
| Fuente de Variación | Grados de Libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados | F Calc. | P (Fcal>F) |
| Concentración de desintegrante extragranular | 1 | 747831 | 747831 | 1.07 | 0.308394 |
| Concentración de desintegrante Intragranular | 1 | 686482 | 683482 | 0.97 | 0.673924 |
| Interacción | 1 | 707267 | 707267 | 1.01 | 0.322229 |
| Error | 36 | 2.512e+7 | 697944 | | |

Análisis de resultados correspondiente a variación de masa

Es evidente que el análisis nos indica que no hay efecto al variar la concentración de los desintegrantes sobre la variable de respuesta variación de masa, por lo se puede decidir por cualquier formulación ya que todas cumplen con los requisitos necesarios.

Resultados para Dureza

En la Tabla 63, se muestran los valores de Dureza, encontrados en cada uno de los tratamientos evaluados para optimizar la concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante adecuados para esta formulación.

Tabla 63. Resultados de Dureza, en tratamientos de evaluación de concentración y adición de desintegrante

| Dureza (Kg) | | | |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|
| T5 | T6 | T7 | T8 |
| 11 | 11 | 11 | 11 |
| 12 | 11 | 11 | 10 |
| 11 | 11 | 11 | 10 |
| 11 | 11 | 11 | 10 |
| 11 | 11 | 11 | 11 |
| 10 | 12 | 11 | 11 |
| 12 | 11 | 11 | 11 |
| 11 | 11 | 10 | 11 |
| 11 | 11 | 10 | 11 |
| 11 | 11 | 11 | 11 |

T= Tratamiento.

En la Tabla 64, se muestra el análisis de varianza realizado con los resultados de dureza obtenidos, para evaluar el efecto de los factores concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante en la formulación.

Tabla 64. Análisis de varianza para evaluar el efecto de los factores concentración y adición intragranular y/o extragranular del desintegrante sobre la variable respuesta: Dureza

| Tabla de Análisis de la Varianza | | | | | |
|--|--------------------|-------------------|--------------------|--------|-----------|
| Fuente de variación | Grados de libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados | F Calc | P(Fcal-F) |
| Concentración de desintegrante Extragranular | 1 | 0.03 | 0.03 | 0.12 | 0.749941 |
| Concentración de desintegrante intragranular | 1 | 1.22 | 1.22 | 5.88 * | 0.0193789 |
| Interacción | 1 | 0.03 | 0.03 | 0.12 | 0.749941 |
| Error | 36 | 7.50 | 0.21 | | |

* Significante.

Análisis de resultados correspondiente a dureza

El análisis demuestra que no hay efecto del desintegrante extragranular sobre la dureza, pero si lo hay de parte del desintegrante intragranular lo que indica que a un ligero cambio en el desintegrante intragranular cambia también la dureza, no hay efecto de la interacción

Resultados para la verificación del método analítico

Evaluación especificidad del método, precisión y estabilidad de la muestra.

A) Especificidad del método con la formulación propuesta

El método usado para la evaluación de las pruebas de formulación fue el indicado para materia prima en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos vigente; Método espectrofotométrico a 274 nm, fue evaluada la habilidad de éste método para producir una señal medible debida solo a la presencia del Metocarbamol (figura 16), descartando mediante barridos en la zona UV-visible muestras de cada uno de los excipientes usados en la fórmula propuesta, los resultados encontrados se encuentran en la tabla 65.

Tabla 65. Resultados obtenidos de los barridos realizados en el espectrofotómetro a cada una de las materias primas propuestas en la formulación

| Materia prima | Observaciones |
|---------------------------------|---|
| Metocarbamol | Muestra máximo a 274 nm |
| Plasdone | No presenta interferencia ni máximos a 274 nm |
| Aerosil | No presenta interferencia ni máximos a 274 nm |
| Ac.di-sol (Croscamelosa sódica) | No presenta interferencia ni máximos a 274 nm |
| Amidón de maíz | No presenta interferencia ni máximos a 274 nm |
| Estearato de Magnesio | No presenta interferencia ni máximos a 274 nm |

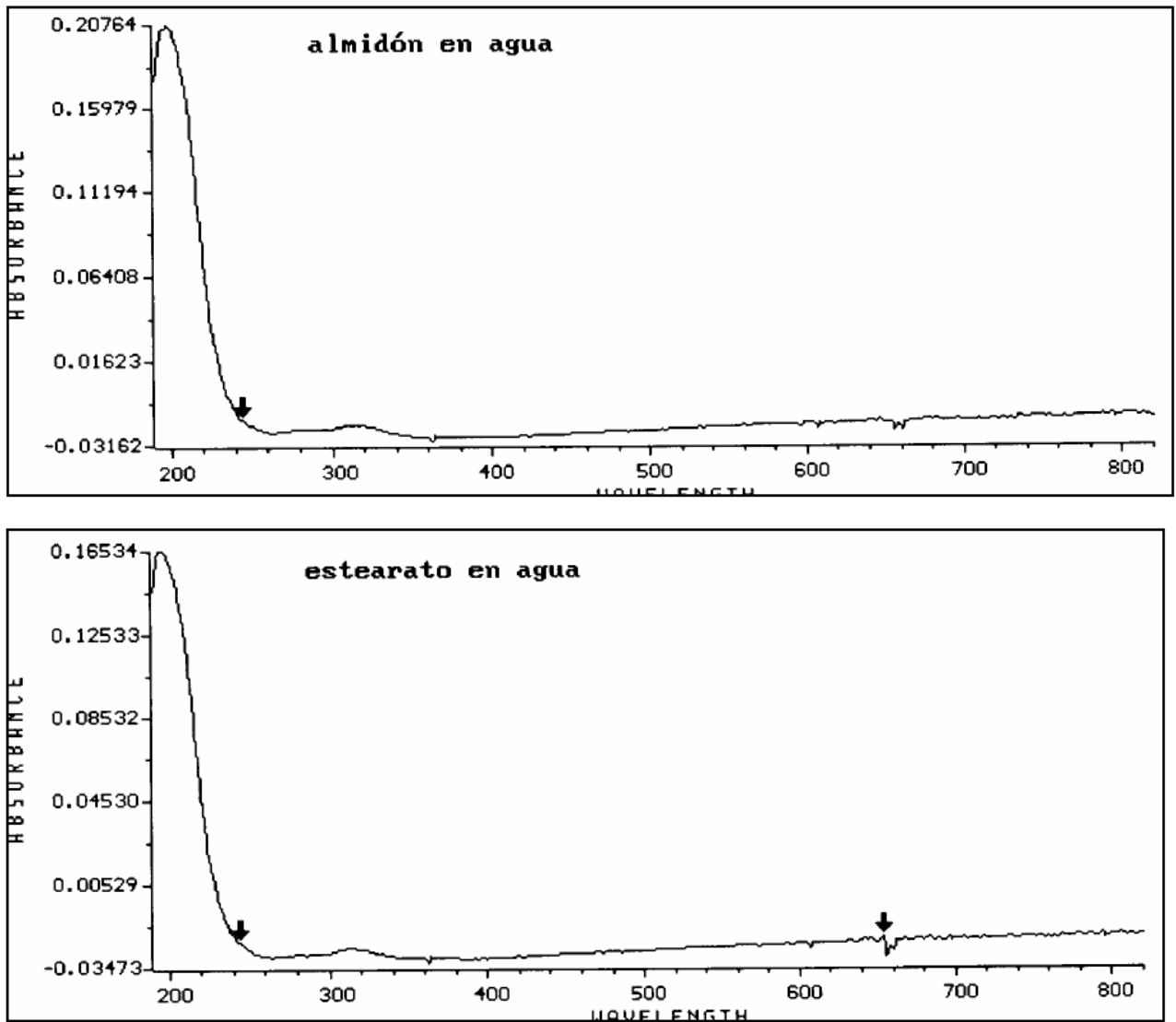


Fig. 16. Espectros de Absorción que demuestra la especificidad del método.

B) Resultados para la precisión del método

En la tabla 66, se registran los resultados en porcentaje obtenidos por dos analistas en dos días diferentes al ensayar muestras de Metocarbamol tabletas.

Tabla 66. Resultados de ensayo de Metocarbamol en tabletas, realizados por dos analistas diferentes en dos días diferentes

| Día | Analista | |
|-----|----------|---------|
| | 1 | 2 |
| 1 | 99.75% | 93.97% |
| | 98.97% | 99.42% |
| | 99.84% | 99.79% |
| 2 | 100.42% | 100.11% |
| | 100.12% | 99.94% |
| | 100.00% | 99.83% |

En la tabla 67, se registran los datos obtenidos al realizar el análisis de los resultados obtenidos durante la evaluación de precisión del método analítico.

Tabla 67. Datos obtenidos al evaluar la precisión del método analítico

| Tabla de Análisis de Resultados | | | | | |
|---------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------|----------|
| Fuente de variación | Grados de libertad | Suma de Cuadrados | Media de Cuadrados | F Calculada | P (Fcal) |
| Analista | 1 | 0.034133 | 0.034133 | 0.073 | 0.804253 |
| Día/Analista | 2 | 0.9350677 | 0.467533 | 5.37 | 0.032011 |
| Error | 8 | 0.696467 | 0.087058 | | |

Evaluación de la precisión

Repetibilidad = 0.578311

Reproducibilidad inter día / analista = 0.698005

Reproducibilidad interanalista = 0.698005

Análisis de resultados correspondiente a precisión del método

El analista no presenta efecto sobre la valoración, sin embargo existe efecto en los días para un analista

C) Resultados para la evaluación de la estabilidad analítica de las muestras

En la tabla 68, se registran los resultado de análisis en porcentaje obtenidos al tiempo cero, 24 horas y 72 horas.

Tabla 68. Resultados en porcentaje obtenidos durante la evaluación de estabilidad de la muestra

| Tiempo cero | 24 horas (Temperatura amb.) | 72 horas(Temperatura amb.) |
|-------------|-----------------------------|----------------------------|
| 100.14% | 100.20% | 100.19% |
| 99.48% | 100.12% | 100.10% |
| 101.16% | 100.93% | 100.29% |

En la tabla 69, se registran la media aritmética y la t de Dunnett calculada al realizar el análisis de resultados obtenidos durante la prueba de evaluación de estabilidad de la muestra.

Tabla 69. Evaluación estadística realizada para evaluar los resultados obtenidos durante la prueba realizada para establecer la estabilidad de la muestra

| Condiciones de Almacenaje | Media Aritmética | t de Dunnet Cal. |
|------------------------------|------------------|------------------|
| Tiempo cero | 100.26 | |
| 24 Hrs. Temperatura Ambiente | 100.41 | 0.345631 |
| 72 Hrs. Temperatura Ambiente | 100.19 | -0.146341 |

Análisis de resultados correspondiente a estabilidad de la muestra

El análisis indica que las muestras son estables hasta las 72 horas.

VIII. CONCLUSIONES

De acuerdo con el presente estudio de preformulación efectuado podemos concluir que el Metocarbamol es un fármaco estable a la luz, humedad, temperatura y en condiciones de oxidación; este principio activo sufre degradación al someterse a condiciones neutras o alcalinas y su principal producto de degradación (Carbamato) se obtiene en medio ácido al hidrolizarse.

El método de compresión directa queda descartado para la fabricación de tabletas de Metocarbamol debido a las pobres características reológicas y alto porcentaje en el que se incluye dentro de la formulación. La granulación vía húmeda presentó diversas ventajas (en cuestión de optimización de proceso) y excelentes resultados.

La etapa de preformulación fue fundamental para poder establecer que los todos los excipientes probados en la formulación son compatibles. Después de los diferentes estudios presentados, la formulación propuesta para las tabletas de Metocarbamol contiene : Metocarbamol 86.2 % ,Plasdone 5.0 %, aerosil 1.0 %, Estearato de magnesio 2.0 %, Ac-di-sol Extragranular 1.0 %, Ac-di-sol Intragranular 2.0%, Almidón de maíz 2.8 %.

Finalmente se concluye que para los fines de éste trabajo, el método analítico implementado fue confiable.

IX. SUGERENCIAS

- ✓ Seleccionar un método indicativo de estabilidad y validarlo.
- ✓ Evaluar el proceso de fabricación a nivel industrial.
- ✓ Determinar el tiempo de vida de anaquel de la formulación propuesta.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman, G.; et.al. Bases Farmacológicas de la terapéutica, 11^a. ed, Madrid: Panamericana; 2006.
2. Alonso J. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Madrid: Díaz de Santos; 2003.
3. Martindale W. The Extra pharmacopeia. 36^a ed. EUA: The pharmaceutical press London; 2009.
4. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos , Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10a Edición, México: Secretaria de Salud Pública, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2011.
5. Galbis J. Panorama actual de la química farmacéutica. 2^a ed. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2004.
6. Banker G; Rhodes T. Modern Pharmaceutics Drug and the Pharmaceutical Sciences. 4^a. ed. New York: Banker and Rhodes; 2002.
7. Grau M, Muñoz E. Ingeniería química farmacéutica. Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia Madrid; 2004.
8. Voigt, R. Tecnología Farmacéutica. 3^a ed. Zaragoza: Scribia; 2002.
9. PMA'S joint QC, pharm . Technology_ 42-48 (1994).
10. Gibson Marck. Pharmaceutical preformulation and formulation. A practical Guide from candidate drug selection to commercial dosage form. EUA: Informa; 2009.
11. Sinko P. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences. 5^a. Ed. EUA:. Lea and Febiger; 2006.
12. Álvarez N, Bagué A. Tecnología farmacéutica. Barcelona: ECU; 2012.
13. Mendoza N. Farmacología médica. México: Médica Panamericana; 2008.

14. Aulton M. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
15. Genaro A. Remington Farmacia. vol I. 20ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2003.
16. Yihong Q, Yisheng C, Geoff G. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice. EUA: Elsevier; 2009.
17. Hernandez G, Moreno A, et al. Tratado de medicina farmacéutica. Madrid: Médica Panamericana; 2010.
18. Carstensen, J.T. Drug Stability: Principles and Practice, 3ª ed. Vol. 107. Nueva York: Marcel Dekker; 2000.
19. Conclusiones de la mesa redonda sobre requisitos mínimos para las pruebas de estabilidad , Revista mexicana de ciencias farmacéuticas 18 (3) ,20-24 (1987).
20. Córdoba D, Córdoba M, Lozano M. Manual de tecnología farmacéutica. Barcelona: Elsevier; 2012.
21. Florence A, Attwood D, Physicochemical Principles of Pharmacy. 4ª ed. EUA: Pharmaceutical Press; 2006.
22. García M, Jover A. Manual del auxiliar de farmacia. Madrid: MAD; 2003.
23. Pharmacopoeia Convention, Inc United States Pharmacopeia 36/National formulary 31. Rockeville, MD: U.S Pharmacopeial Convention, Inc, 2011.
24. Ritter, A. ; et. al. ; Pharm. Technology. 4,109-114 (1990).
25. Duran M. Farmacología para fisioterapeutas. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008.

26. Lachman, L, Lieberman H, Kaning, J. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3^a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1996.
27. González A, Rodríguez R. Entre el arte y la técnica, los orígenes de la fabricación industrial de medicamentos. Madrid: CSIC; 2005.
28. Rowe R, Sheskey P, Weller P. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5th Ed., Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2006.
29. Acedo J. Instrumentación y control avanzado de procesos. Madrid: Díaz de Santos; 2006.
30. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSAI-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, Secretaría de Salud, México. Enero 2006.
31. García A, Soberon E, Cortés M, Rodríguez R, Herrera J, Alcántara A. Guía de validación de métodos analíticos. México: Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos; 2002.
32. Hernández V, Mora J, Sánchez J. Validación de métodos analíticos. México: UNAM, FES Zaragoza; 2006.
33. Leza J, Liza I, Lorenzo P, et al. Farmacología básica y clínica. 18^a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2008.
34. López G, Mezzano G, Morando A. Farmacología en Odontología, fundamentos. Madrid: Médica Panamericana; 2005.
35. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 49^a ed. México: PLM; 2005.
36. Mercado K. Estudio fisicoquímico de la solubilidad de Metocarbamol en mezclas etanol-agua. Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2012.