

5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

**PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE
NAPROXEN SODICO – ACETAMINOFEN,
TABLETAS**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

**P R E S E N T A:
BEATRIZ BAUTISTA MARTINEZ**

DIRECTORA: Q.F.B. MA. ESTHER HERNÁNDEZ J.

ASESORA: Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES M.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A MIS PADRES

Por que ustedes me dieron la vida y tomándome de la mano en ella me enseñaron a caminar.

Por que a pesar de los pesares siempre han estado a mi lado apoyándome en todo y por todo.

Por que han dedicado su vida a nosotros, sus hijos.

Por que los quiero mucho y por que estoy orgullosa de llamarlos padres y de ser su hija.

Por esto y por tantas otras razones..... GRACIAS, GRACIAS por ser mis cimientos, mi apoyo, mis amigos, mis hermanos MIS PADRES.

ESTHER

Por tus consejos, por permitirme aprender de ti, por ser parte importante de esta meta lograda, por tu paciencia y apoyo, GRACIAS.

LULÚ

GRACIAS, por su ayuda y consejos

INTRODUCCION

Desde fines del siglo XIX hasta la actualidad no han cesado de introducirse en la terapéutica muchos fármacos con acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias semejantes a la aspirina que comparten su mecanismo de acción aún siendo de estructura química muy diversa. Estos fármacos tipo aspirina o AINE (Antiinflamatorios no Esteroidicos) constituyen un grupo heterogéneo de fármacos entre los cuales encontramos al Naproxen sódico y al Acetaminofen, cuyas propiedades farmacológicas, presentan menos efectos adversos que la aspirina (especialmente la irritación gástrica que se presenta cuando se administran grandes dosis). Además, juntos muestran una acción más eficaz como analgésico, antipirético y antiinflamatorio, que de forma individual, debido a que el Acetaminofen actúa como analgésico - antipirético y el Naproxeno sódico como analgésico - antiinflamatorio y a que este último inhibe la síntesis de prostaglandinas y el Acetaminofen actúa a nivel selectivo del Sistema Nervioso Central, logrando así, su mayor eficacia

Por tal motivo, el objetivo de este trabajo fue el obtener una formulación para tabletas con ambos activos

Para obtener la formulación fue necesario realizar estudios de Preformulación, Formulación y un estudio de estabilidad acelerada a la formulación final Utilizando para la cuantificación de ambos activos un método analítico validado.

El estudio de Preformulación consistió en la caracterización reológica de los principios activos, estabilidad de los mismos y compatibilidad fármaco – excipiente. Para el estudio de Formulación se propusieron 3 formulaciones de las cuales se eligió la que arrojó mejores resultados para los parámetros preestablecidos de calidad. Las pruebas de calidad realizadas a las tabletas resultantes fueron basadas en FUM 6th ED Y USP XXIV

DESVENTAJAS:

- No adecuadas para personas con problemas de deglución
- Principios activos que pueden ser degradados por enzimas digestivas
- Principios activos que pueden irritar la mucosa gástrica

1.1.1. COMPONENTES DE LAS TABLETAS:

Además del componente activo o terapéutico, las tabletas contienen una cantidad de aditivos o excipientes los cuales se pueden clasificar de acuerdo con la función que cumplen en la tableta terminada. El primer grupo contiene los materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación. Estos materiales son (2, 3)

Diluyentes (Avicel, Helmcel, Fosfato de calcio dibásico, entre otros)

Cohesivos (Plasdone, Polietilenglicol, Polivinilpirrolidona, entre otros)

Deslizantes y Lubricantes (Talco, Estearato de magnesio)

El segundo grupo de sustancias añadidas contribuye a impartir características físicas deseables a la tableta terminada y comprende:

Desintegrantes (Croscarmelosa sódica, Almidón de maíz, entre otros)

Colores (Amarillo No. 5, Azul No. 1, Rojo No 3, entre otros)

Sabores (Menta, Naranja, Limón, entre otros)

Agentes edulcorantes (Sacarina, sacarosa, entre otros)

Aunque a estos materiales se les clasificaba de inertes, cada vez es más evidente que existe una relación importante entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen.

Los estudios de preformulación revelan que influyen sobre la estabilidad, biodisponibilidad y los procesos con los cuales se preparan las formas de dosificación.

DIPLU Y LAM S₂: Muchas veces, la dosis única del constituyente activo es pequeña y se agrega una sustancia inerte para aumentar el volumen a efecto de que la tableta tenga un tamaño práctico para comprimirla. La mayoría de los formuladores de tabletas tienden a usar diluyentes elegidos del grupo precedente en sus formulaciones de tabletas.

Aunque por lo general se eligen considerando la compatibilidad del diluyente con el fármaco. Algunos ejemplos son: Avicel, Helimcel, Pharmatose, Fosfato de calcio dibásico, etc.

COHESIVOS.- Los agentes para impartir cohesión al material en polvo se llaman cohesivos o granuladores. Imparten a la formulación de la tableta una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez mediante la formulación de gránulos de dureza y tamaño que se desean. Ejemplos: Plasdone, Prchelm PAS, Polietilenglicol, etc.

LUBRICANTES.- Los lubricantes cumplen varias funciones en la elaboración de tabletas. Impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación de las tabletas. Ejemplos: Estearato de magnesio, Ácido esteárico, Talco, etc.

DESILIZANTES.- Es toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en estado seco justo antes de la compresión. Ejemplos: Estearato de magnesio, Talco, etc.

DESINTEGRANTES.- Desintegrante es toda sustancia o mezcla de sustancias que se añade a una tableta para facilitar su disgregación o desintegración después de administrarla. El constituyente activo debe liberarse de la matriz de la tableta con la mayor eficiencia posible para permitir su rápida disolución. Ejemplos: Almidón de maíz, Croscarmelosa sódica, Poliplasdone XL, Glicolato sódico de almidón, etc.

AGENTES COLORANTES.- Los colores de las tabletas comprimidas cumplen otras funciones, además de mejorar el aspecto de la forma farmacéutica.

DISOLUCION.- Lo mismo que la prueba de desintegración, la prueba de disolución se utiliza para medir el tiempo que un porcentaje del fármaco de una tableta tarda en entrar en solución, es una prueba in vitro. Se hace con miras a evaluar la disponibilidad fisiológica de la sustancia.

1.1.3. METODOS DE FABRICACION DE TABLETAS

GRANULACION SECA O DOBLE COMPRESION: Cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o no soportan altas temperaturas durante el secado y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas. Este método se conoce como granulación seca o doble compresión, incluye los siguientes pasos (2, 3)

Pesar ► Tamizar ► Mezclar ► Precomprimir ► Triturar



Comprimir ◀ Lubricar ◀ Tamizar

GRANULACION HUMEDA Es el método más usado y general para fabricar tabletas. Su popularidad se debe a que es más probable que la granulación satisfaga todos los requisitos físicos para la compresión de buenas tabletas. Sus desventajas principales es la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y trabajo necesarios para realizar el procedimiento en particular a gran escala.

Los pasos del método húmedo son (2, 3)

Pesar ► Tamizar ► Mezclar ► Humectar ► Granular ► Secar



comprimir ◀ Lubricar ◀ tamizar

COMPRESION DIRECTA: La compresión directa consiste en comprimir directamente a partir del material en polvo sin modificar la índole física de este. Se emplea para principios activos susceptibles a la humedad y/o a la temperatura y con puntos de fusión bajos. Así como, para materiales con buenas propiedades de flujo y compresibilidad (2, 3) Los pasos de la compresión directa son

Pesar ► Tamizar ► Mezclar ► Comprimir

1.2. PREFORMULACION

La preformulación se define como los estudios que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de ayudar a establecer estándares de calidad (3, 4)

Estos estudios comprenden:

- * Caracterización del principio activo
- * Estabilidad del principio activo
- * compatibilidad del principio activo con los excipientes.

Dentro de este estudio farmacéutico deberán cumplirse algunos parámetros para la Selección de excipientes como son:

- * Sustancias químicas con efecto terapéutico definido.
- * Disponibilidad a nivel comercial
- * Aceptabilidad legal y sanitaria
- * Alta calidad

Estabilidad:

- * Compatible con excipientes
- * Compatible con principios activos
- * Compatibilidad con material de empaque primario

Nivel de concentración a usar:

- * Cantidad mínima posible
- * Concentración mínima efectiva

1.2.1. CARACTERIZACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

1.2.1.1. Análisis de Materia Prima

El análisis como materia prima de los principios activos es de suma importancia puesto que, proporcionan información de sus características fisicoquímicas (solubilidad, descripción, temperatura de fusión, ensayos de identidad, valoración etc) que de acuerdo a lo establecido en farmacopeas, los resultados de estos estudios pueden ser aprobados o no para su empleo en la fabricación de medicamentos.

1.2.1.2. Reología de polvos

Es de vital importancia conocer las características reológicas de los polvos para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas en la etapa de preformulación, ya que los parámetros a evaluar influyen directamente en la elección de una formulación así como en la elección del método de fabricación, disminuyendo problemas durante el proceso. Los parámetros comúnmente evaluados en la reología de polvos son densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo e índice de compactación (3, 5, 6)

A. Densidad Aparente.

Se define como la masa del polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo, incluye los espacios intra e interparticulares

B. Densidad Compactada.

Se define a la masa de las partículas dividida por el volumen compactado, es decir excluyendo espacios extra e intra particulares

C. Velocidad de Flujo.

Se define como el tiempo que tarda en pasar una cantidad de polvo a través del orificio de un embudo sólo bajo la acción de la fuerza gravitacional por unidad de tiempo

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. La clasificación de los ángulos de reposo se muestra en la siguiente tabla

Ángulo de Reposo	Flujo
20-25°	Excelente
25-30°	Bueno
30-40°	Regular
40° <	Pobre

Tabla 1. Clasificación de los ángulos de reposo (5)

E. Índice de Compactación.

Este factor corresponde a la aptitud de un polvo para modificar su densidad por el efecto de compactación. Es deseable que los valores de compactación sean superiores del 5% y menores al 23%, para alcanzar adecuadas propiedades de flujo

% de Compactación	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-22	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
40	No fluye

Tabla 11. Clasificación del % de Compactación (6)

F. Índice de Hausner

Este parámetro indica el grado de fluidez de un polvo, entre más compresible sea el material, menor fluidez tendrá. Se calcula a partir de la densidad aparente y compactada.

INTERPRETACIÓN DEL ÍNDICE DE HAUSNER	
< 1.25	Flujo Excelente
1.25 – 1.5	Flujo Bueno
> 1.5	Flujo Pobre

Tabla III Interpretación del índice de Hausner. (5)

G. - Distribución de tamaño de Partícula.

La distribución de tamaño de partícula es de gran importancia debido a que afecta el flujo de polvos, la homogeneidad de las mezclas y sobre todo la biodisponibilidad del fármaco. Existen diferentes métodos para determinar tamaño de partícula, por ejemplo: tamizado, microscopía y centrifugación (sedimentación). El más utilizado es el tamizado, por ser un método rápido, sencillo y relativamente económico con relación a los demás.

1.2.2. ESTABILIDAD Y COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

1.2.2.1. Estabilidad del principio activo.

Los estudios de estabilidad del principio activo determinan su reactividad para obtener información preliminar con respecto a los factores limitantes del mismo. Así como, para poder establecer el proceso de formulación y el material de empaque (11)

1.2.2.2. Compatibilidad con excipientes.

Durante la etapa de preformulación, uno de los objetivos es establecer la compatibilidad del principio activo con excipientes. Información que ayuda al formulador a realizar una formulación más estable. Para este estudio se requiere de una lista de excipientes con los cuales se somete al principio activo a condiciones severas de luz, temperatura y humedad (11)

1.3. FORMULACIÓN:

Se define como la etapa posterior a la preformulación, donde se ha establecido las características fisicoquímicas, estabilidad y compatibilidad de la sustancia en estudio, para poder determinar la forma farmacéutica, en la que se va a formular, el proceso de fabricación. Así como, los excipientes a utilizar

Antes de comenzar con el desarrollo de una formulación deberán considerarse una serie de directrices que ayudarán en la optimización de este proceso, tales como. (3, 7)

1. - El formulador debe conocer la hoja de datos analíticos del principio activo, que describe las propiedades físicas y químicas del mismo. Es esencial que cuando se diseñe la fórmula se tengan en cuenta los siguientes datos del principio activo.

- Fórmula estructural
- Pureza del principio activo
- Rutas y productos de degradación
- Características Organolépticas
- Densidad
- Punto de Fusión
- pH
- Solubilidad
- Propiedades Farmacológicas
- Toxicología del principio activo
- Métodos analíticos

2 - Compatibilidad del principio activo con los excipientes de una formulación típica de tabletas. Durante el desarrollo de tabletas deberán establecerse varios prototipos de formulaciones, dentro de las que se encuentran

- Prototipo de una formulación sencilla y económica
- Prototipo de una formulación factible y costosa
- Prototipo de una formulación funcional.

Este tipo de formulaciones deberán cumplir con todos los parámetros de control preestablecido, además de asegurar la calidad física, química y fisicoquímica.

Una vez cumplidos los puntos que engloban todo el proceso de formulación se desarrolla el producto para someterlo a una estabilidad acelerada en un material de empaque primario.

1.4. ESTABILIDAD:

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

(8)

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de como las características físicas, químicas y fisicoquímicas del medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales, tales como temperatura, luz y humedad y de esta manera establecer condiciones de almacenamiento adecuadas así como el periodo de caducidad (8)

ESTABILIDAD ACCELERADA:

Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento. Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro de acuerdo al siguiente cuadro (8)

MEDICAMENTOS CON FÁRMACOS CONOCIDOS

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40°C ± 2°C con 75 % de humedad relativa ± 5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 y 180 días
40°C ± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	30,60,90 y 180 días.
40°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días

1.5. ANALGESICOS, ANTIPIRETICOS Y AGENTES ANTIINFLAMATORIOS:

Los fármacos antipiréticos –analgesicos-antiinflamatorios. fármacos tipo aspirina o AINE (antiinflamatorios no esteroideos) constituyen un grupo heterogéneo donde la única relación química es que muchos de ellos son ácidos orgánicos. Estos analgésicos menores poseen una serie de características que los diferencian netamente de los analgésicos narcóticos (analgésicos mayores), su acción es predominantemente periférica, la acción analgésica es de mediana intensidad y no son efectivos más que en los dolores poco intensos, somáticos o tegumentarios, no viscerales; no producen habituación, fenómenos de dependencia física o psíquica (9, 10, 12)

1.5.1 CLASIFICACION:

Los fármacos con acciones analgésicas, antipiréticas o antiinflamatorias semejantes a la aspirina y que comparten su modo de acción, se clasifican como sigue:

- Derivados del ácido salicílico: salicilato sódico, aspirina o ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo y salsalato o ácido salicil-salicílico.
- Derivados del para-amino-fenol: paracetamol (acetaminofen) y fenacetina (acetofenetidina).
- Derivados de la fenilpirazolona: antipirina, aminopirina, dipirona o metamizol que es un derivado soluble (metasulfonato sódico o magnésico) de la aminopirina, fenilbutazona o xiferbutazona, apazona o azapropazona
- Fenomatos o ácido N-ari(-)antranílicos: ácidos mefenámicos, feufenámicos, niflúmico, meclafenamato sódico, glutenina.
- Derivados del ácido fenol-propiónico: ibuprofen, naproxen, fenoprofen, fenbrufen, flurhiprofen, indoprofen, ketoprofen, suprofen, etc
- Diversos: benzidamina, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, piroxicam, diclofenac, dimetil sulfoxido (DMSO)

Los antipiréticos-analgésicos-antiinflamatorios tienen una acción analgésica moderada, pero consistente y mensurable, sin producir euforia ni sedación, como los analgésicos narcóticos

Los analgésicos de este grupo son eficaces frente a dolores de mediana intensidad, somáticos o tegumentarios no viscerales: cefaleas, odontalgias, mialgias y artralgias y no se establece tolerancia a su acción en el uso crónico

El efecto antipirético de estos compuestos ha sido menos estudiado que la acción antiinflamatoria, por lo que no son apropiados para un uso de rutina como antipiréticos. La acción antiinflamatoria ha sido explorada experimentalmente de manera exhaustiva. La sintomatología inflamatoria (aumento de la permeabilidad vascular, edema, congestión local, dolor) es atenuado por estos fármacos aunque en los procesos reumáticos no se evitan las lesiones de los tejidos (cardíacos, viscerales, articulares) ni se detiene el progreso de la enfermedad.

ACCION ANTIINFLAMATORIA

La inflamación se presenta cuando las células inmunológicamente competentes son activadas en respuesta a la presencia de microorganismos extraños o proteínas antigénicas.

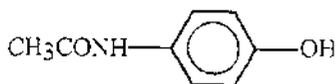
La respuesta antiinflamatoria suele ser iniciada por un traumatismo o por antígenos, por ejemplo: virus, bacterias, protozoarios u hongos

Numerosas observaciones experimentales muestran que el mecanismo de acción fundamental de los analgésicos antiinflamatorios parece ser la inhibición de la biosíntesis y liberación de Prostaglandinas (PG) como mediadores de la inflamación. Dicho efecto proporciona una base común a las acciones analgésicas, antiinflamatoria, antitérmica y a la disminución de permeabilidad, ya que las PG actúan como factores inmediatos de la inflamación, el dolor, la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular y la fiebre (13)

1.6. PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

1.6.1. ACETAMINOFEN

Fórmula desarrollada.



Fórmula condensada: $C_8H_9NO_2$

Nombre químico: 4-acetamida, p-acetamidofenol

Descripción: polvo blanco cristalino

Solubilidad: fácilmente soluble en etanol y metanol, soluble en acetona, agua caliente e hidróxido de sodio 1N; poco soluble en cloroformo.

Temperatura de fusión: 169°C a 170.5°C

Contenido de agua: no más del 0.5% (1, 19, 20)

1.6.1.1 FARMACOLOGÍA:

El acetaminofen es un producto metabólico de la fenacetina. Es un analgésico y antipirético efectivo sin (10)

1.6.1.2 Farmacocinética y Farmacodinamia en humanos:

El paracetamol es un efectivo analgésico y antipirético que actúa en SNC, cuando la temperatura se eleva actúa a nivel de termoreguladores en el hipotálamo incrementando la pérdida de calor por vasodilatación cutánea aumentando la diaforesis.

Es bien absorbido por vía oral, su vida media es de 4 horas después de una administración oral única. Aproximadamente el 90 al 95% se conjuga primariamente con el ácido glucoronido y se elimina por excreción urinaria a través de diferentes metabolitos. Sólo un 3% se elimina sin cambios, su efecto terapéutico se prolonga hasta por 6 horas sin producir irritación gástrica a dosis terapéuticas

1.6.1.3 Contraindicaciones

No deberá emplearse en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes, insuficiencia hepática y/o renal, agranulocitopenia, gastritis aguda o úlcera duodenal, anemia y estados cianóticos. (16)

1.6.1.4 Reacciones secundarias y adversas:

Se han reportado trastornos hematológicos, náuseas, vómito, malestar epigástrico, somnolencia

Los efectos colaterales del acetaminofen usualmente son medianos, aunque las reacciones hematológicas incluyen trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. La pancreatitis, rash cutáneo y otras indicaciones alérgicas ocurren ocasionalmente

Los síntomas de sobre dosificación con acetaminofen en las primeras 24 horas son palidez, náusea, vómito, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede llegar a ser aparente de 12 a 48 horas después de la ingestión. Pueden ocurrir anomalías en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En envenenamiento severo, el daño hepático puede progresar en encefalopatía, coma y muerte. El daño renal agudo con necrosis puede desarrollarse aun en ausencia de daño hepático severo. Se han reportado arritmias cardiacas. El tratamiento inmediato es esencial en el manejo de la sobre dosificación con acetaminofen. Cualquier paciente que ha ingerido alrededor de 7.5 g o más de acetaminofen en las últimas 4 horas, deberá sufrir lavado gástrico. La concentración plasmática o sérica de acetaminofen deberá determinarse tan pronto como sea posible, pero no más rápido de 4 horas después de la ingestión.

Generalmente se requiere tratamiento si la concentración de acetaminofen es mayor de una línea (la línea "200") dibujada sobre un papel semi-log/lineal uniendo los puntos 200 mg/litro a las 4 horas y 30 mg/litro a las 15 horas. (14)

1.6.1.5. Sobre dosificación:

Los síntomas iniciales de sobre dosificación incluyen náusea, vómito y dolor abdominal. El daño hepático puede ser aparente después de 12 horas y puede dar origen al daño hepático y muerte. Otros efectos severos incluyen acidosis metabólica, daño renal y arritmias cardíacas.

La experiencia clínica indica que los adultos que absorben más de 15 g de acetaminofen corren el riesgo de desarrollar daño hepático. Los pacientes que toman fármacos inductores de enzimas o con historia de alcoholismo pueden presentar susceptibilidad incrementada a la toxicidad inducida por el acetaminofen. Se ha reportado hemorragia varicosa después de la sobre dosificación con paracetamol y puede desarrollarse trombocitopenia como una complicación. La sobre dosificación en el embarazo presenta dificultades especiales. (14)

1.6.1.6. Uso y administración

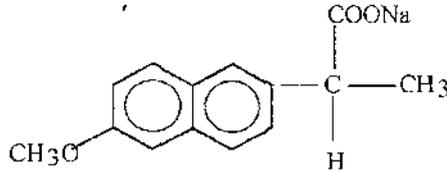
El acetaminofen tiene propiedades analgésicas y antipiréticas. Se administra vía oral o como supositorio rectal para moderar el dolor y para la fiebre. (15)

La dosis usual para adultos vía oral es: de 0.5 a 1 g cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 4 g al día. Se ha recomendado que si el paracetamol se emplea para una terapia de largo plazo, la dosis oral no deberá exceder de 2.6 g por día.

Las dosis sugeridas para niños son: menores de 3 meses, 10 mg por Kg de peso corporal (se reduce a 5 mg por cada Kg de peso si hay ictericia); de 3 meses a un año, 60 a 120 mg; 1 a 5 años, 120 a 250 mg; de 6 a 12 años, 250 a 500 mg. Estas dosis pueden darse de 3 a 4 veces por día, tanto como sea requerido.

1.6.2. NAPROXENO SODICO

Fórmula Estructural.



Fórmula Condensada: C₁₄H₁₃NaO₃

Nombre Químico: (S)-2-(6-Metoxi)2-naftilpropionato de sodio

Descripción: Polvo blanco cristalino

Solubilidad: Soluble en agua y metanol, poco soluble en alcohol, ligeramente soluble en acetona y prácticamente insoluble en cloroformo y en tolueno.

Punto de fusión: Funde cerca de 255 °C (21)

1.6.2.1. FARMACOLOGIA

El Naproxen sódico, ha demostrado su efecto analgésico, antiinflamatorio y sus propiedades antipiréticas en estudios clínicos humanos y en sistemas de prueba con animales clásicos. Exhibe un efecto anti-inflamatorio y su acción no se media a través del eje pituitario-suprarrenal. No es un corticoesteroide e inhibe la síntesis de prostaglandinas. Con otros agentes, sin embargo, el mecanismo exacto de su acción antiinflamatoria y analgésica no son conocidas.

El Naproxen sódico es libremente soluble en agua y se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal. Se obtienen niveles en plasma de pacientes en 20 minutos y el máximo nivel en aproximadamente 1 hora. Se liga extensivamente a las proteínas del

plasma y tiene una vida media de aproximadamente 13 horas. La ruta preferida de excreción es la orina, con sólo 1% de la dosis excretada en excremento.

Se administra en caso de dolor apacible a dolor ligeramente severo, acompañado por inflamación en condiciones como trauma del músculo esqueleto y posterior a la extracción dental. También se indica para el alivio de dolor asociado con posparto que da calambres y en caso de dismenorrea.(15)

1.6.2.2 Farmacocinética y farmacodinamia en humanos:

La sal sódica del naproxeno ha sido empleada como un analgésico de absorción más rápida. Es un fármaco antiinflamatorio analgésico no esteroide. Inhibe la actividad de la enzima ciclooxigenasa, lo que resulta en una disminución de la formación de los precursores de prostaglandinas y tromboxanos, a partir del ácido araquidónico. El resultado de esta acción es la disminución de la síntesis de prostaglandinas y su acción sobre varios tejidos puede ser la responsable de muchas de sus acciones terapéuticas, así como de sus efectos indeseables.

Como antiinflamatorio su mecanismo de acción exacto no ha sido determinado, puede actuar periféricamente en el tejido inflamado probablemente reduciendo la actividad de prostaglandinas en dichos tejidos.

Inhibe la migración leucocitaria, inhibe la liberación y/o la acción de enzimas lisosómicas y pueden estar involucradas otras acciones sobre otros procesos celulares e inmunológicos en el tejido mesenquimatoso y conjuntivo. Se absorbe completamente cuando se administra por vía oral, la rapidez de su absorción se modifica con los alimentos. Su pico máximo de concentración ocurre entre 1 a 2 horas después de una dosis por vía oral. La vida media en plasma es de alrededor de 13 horas y este valor aumenta al doble en ancianos.

Los metabolitos se excretan casi por completo por vía urinaria. Alrededor del 30% se convierte en 6-desmetilación y la mayoría de este metabolito y del compuesto original se excreta como glucuronatos y otros conjugados (95%). Se une a proteínas casi en su totalidad (99%) en las dosis terapéuticas habituales. Cruza la placenta y aparece en la leche materna aproximadamente el 1% de la concentración plasmática materna.

1.6.2.3. Contraindicaciones:

Está contraindicado en condiciones clínicas que predispongan a toxicidad gastrointestinal, como alcoholismo activo, úlcera péptica activa, colitis ulcerativa y antecedentes de enfermedad ácido-péptica o sangrado del tubo digestivo superior. También en pacientes con predisposición a la retención de líquidos, como en la insuficiencia cardíaca y en la hipertensión (puede retener líquidos y presentar edema y la hipertensión puede exacerbarse).

En la insuficiencia cardíaca, en la diabetes mellitus, en el edema preexistente, en la depleción de volumen y en la sepsis (hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal)

1.6.2.4 Reacciones secundarias y adversas:

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser similares a las reportadas para el ácido acetilsalicílico, por ejemplo: rinosinusitis, asma, angioedema o urticaria. Se han reportado reacciones tanto en pacientes sensibles a ácido acetilsalicílico como en aquellos sin antecedentes de hipersensibilización. Sus acciones antiinflamatorias y analgésicas pueden enmascarar síntomas de la presencia de infecciones severas.

La sobredosis con cualquier derivado propiónico puede ocasionar pocos síntomas o estos ser relativamente leves en el sistema nervioso central (letárgica, vértigo) y en el aparato digestivo (dolor abdominal, náuseas, vómito). El sodio que contiene el naproxeno sodio debe tomarse en cuenta cuando se administre a pacientes que tienen necesidad de restringir su ingestión de sodio.

Interacciones medicamentosas y de otro género: El uso concomitante con glucocorticoides y alcohol (en uso terapéutico crónico) puede aumentar el riesgo de efectos indeseables gastrointestinales incluyendo úlcera y hemorragia.

Su uso concomitante con otros antiinflamatorios similares (antiinflamatorios analgésicos no esteroides), salicilatos y ácido acetilsalicílico, puede aumentar la incidencia de estos efectos indeseables gastrointestinales, incluyendo úlcera o hemorragia, sin proporcionar al paciente ningún beneficio adicional.

Su asociación con otros medicamentos que pueden producir diserasias sanguíneas, depresores de la médula ósea y radioterapia puede aumentar el potencial de

agranulocitosis o de efectos hemorrágicos graves. La asociación de naproxeno con las sales de oro en la artritis reumatoide, puede aumentar el riesgo de toxicidad

1.6.2.5. Dosis y Vía de Administración

Dosis excesiva: Síntomas y Tratamiento. Las sobredosis puede ser caracterizada por adormecimiento, acedia, indigestión, náusea o vomito. No se ha informado de ninguna evidencia de toxicidad o secuela de 5 a 15 meses después de la ingestión durante 3 a 7 días de dosis a 3 000 mg de naproxen. No se conoce qué dosis del fármaco sería letal.

Si un paciente debe ingerir una dosis grande de naproxen, el exceso de sodio puede provocar el vaciado del estómago y el tratamiento usualmente empleado en estudios con animales, sugiere que la administración de 5 g de carbón de leña activado tendería a reducir la absorción del fármaco notablemente. En perros, 0.5 g/kg. de carbón de leña era eficaz reduciendo los niveles de naproxen en plasma dado después del fármaco. La hemodiálisis no disminuye la concentración de naproxen en plasma debido a su gran facilidad de unirse a las proteínas. Sin embargo, la hemodiálisis puede ser apropiada en el caso de insuficiencia renal

Dosificación: La dosis inicial recomendada para los adultos es dos dosis de 275 mg, seguidas por una de 275 mg cada 6 a 8 horas. La dosis diaria total no debe exceder 1 375 mg

Siempre debe recordarse el contenido de sodio antes de su administración en pacientes que estén con dieta estricta sin sodio. Se aconseja reducir la dosis al 50% en pacientes de 70 años de edad o más. Sin embargo, si es bien tolerado puede usarse la dosis habitual del adulto. Se recomienda su administración inmediatamente después de los alimentos (12, 13.)

2. - PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La salud constituye uno de los derechos humanos universalmente aceptados. En México los cambios derivados del propio crecimiento demográfico aunados a diversas acciones emprendidas por el sector salud, han modificado algunos aspectos fundamentales del perfil epidemiológico en el país. El análisis detallado de información sobre salud ha permitido no sólo evaluar el impacto de acciones específicas, si no también identificar las patologías predominantes y con ello planear y promover acciones preventivas que limiten sus efectos negativos en la sociedad.

El consumo de medicamentos constituye una de las acciones principales en la prevención y alivio de enfermedades tales como infecciones, enfermedades no transmisibles, las lesiones accidentales e intencionales y molestias como dolor, fiebre o inflamación (como respuesta del organismo a la presencia de microorganismos extraños o proteínas antigénicas). Actualmente existen en el mercado una gran variedad de medicamentos que contienen el mismo principio activo que el medicamento innovador y que cuentan con la autorización de la Secretaría de Salud, pero que se comercializan a un menor precio.

Por tal motivo, el objetivo de este trabajo fue obtener una formulación para tabletas de Naproxeno sódico - Acetaminofen con la idea principal de que el laboratorio donde se realizó este trabajo ofrezca medicamentos Genéricos similares al Innovador, con la ventaja sobre este último de tener un menor precio para el consumidor.

La asociación de Naproxeno sódico - Acetaminofén ha demostrado tener un efecto analgésico y antipirético aditivo y potencializador (alivio de dolor y fiebre), logrando un efecto más prolongada, que en forma individual. Además de usarse como complemento en la terapia con antibióticos e infecciones de vías respiratorias, enfermedades más comunes en la población, cuyas molestias son disminuidas con este medicamento.

3. - OBJETIVOS

3.1. - OBJETIVO GENERAL:

Obtener una formulación para tabletas de Naproxeno Sódico - Acetaminofen que cumpla con parámetros de calidad preestablecidas por el laboratorio y que sea estable de acuerdo a lo establecido en la NOM-073-SSAI-1993 (Estabilidad de Medicamentos).

3.2. -OBJETIVOS PARTICULARES.

3.2.1. - Realizar el estudio de preformulación

3.2.2. -Realizar un estudio de Formulación con base en los resultados obtenidos en el estudio de preformulación

3.2.3. -Realizar un estudio de estabilidad acelerada a la formulación final obtenida de acuerdo a la NOM-073-SSAI-1993 (Estabilidad de Medicamentos), en material de empaque primario Blister (PVC-aluminio)

4. - HIPOTESIS

Al llevar a cabo los estudios de Preformulación y Formulación, será posible obtener una formulación para Naproxeno Sódico - Acetaminofen Tabletas que cumpla con los parámetros de calidad preestablecidos, además de ser estable de acuerdo con la NOM-073-SSA1-1993 (Estabilidad de Medicamentos).

5. -MATERIAL Y METODOS:

5.1. - MATERIAL

- Probetas 50 ml
- Soporte Universal
- Embudo
- Tamices No de malla de 8, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 150, 200
- Cámara de elusión
- Mortero con Pistilo
- Espátula
- Vasos de precipitado 50,100,250,500 y 1000 ml
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 ml
- Matraz volumétrico 25ml, 50ml, 100ml
- Pipetas graduadas de 10ml

5.1.2. INSTRUMENTACION Y EQUIPO

- Balanza Granataria METTLER BB 240
- Balanza analítica METTLER H 31
- Espectrofotómetro HEWLETT PACKARD
- Vibrador de tamices RO-TAP
- Tableteadora MARQUET R 12
- Desintegrador ELECSA
- Durometro ERWEKA TBH 28
- Friabilizador ELECSA FE 30
- Disolutor ELECSA
- Parrilla de agitación y calentamiento CORNING PC-351
- Lámpara de luz ultravioleta
- Cromatógrafo de líquidos WATERS 712
- Cámara de Humedad HOTPACK
- Estufas para estabilidad HELLCOGCA

5.1.3. -MATERIAS PRIMAS

Todas las materias primas son grado farmacéutico

- Naproxeno Sódico
- Acetaminofen
- Veegum HV
- Estearato de magnesio
- Avicel pl1 101
- Almidón 1500
- Aerosil 200
- Almidón de Maíz
- Carboximetilcelulosa
- Croscarmelosa sódica
- Glucosa Anhidra
- Lactosa supertap
- PVP K30
- Polietilenglicol 6000
- Talco

5.1.4. REACTIVOS

- | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| • Hidróxido de Sodio 2N | J.T. Baker – Baker analyzed Reagent |
| • Ácido Clorhídrico 2N | J.T. Baker – Baker analyzed Reagent |
| • Ácido Clorhídrico 2N | J.T. Baker – Baker analyzed Reagent |
| • Peróxido de Hidrógeno 35% | J.T. Baker – Baker analyzed Reagent |
| • Fosfato monobásico de sodio | J.T. Baker – USP |
| • Fosfato dibásico de sodio | J.T. Baker - Baker analyzed Reagent |
| • Agua desmineralizada | |
| • Acetonitrilo | Tecsequim |
| • Agua HPLC | Tecsequim |

5.2. METODOLOGIA

La metodología seguida en la realización de este trabajo se muestra a continuación:

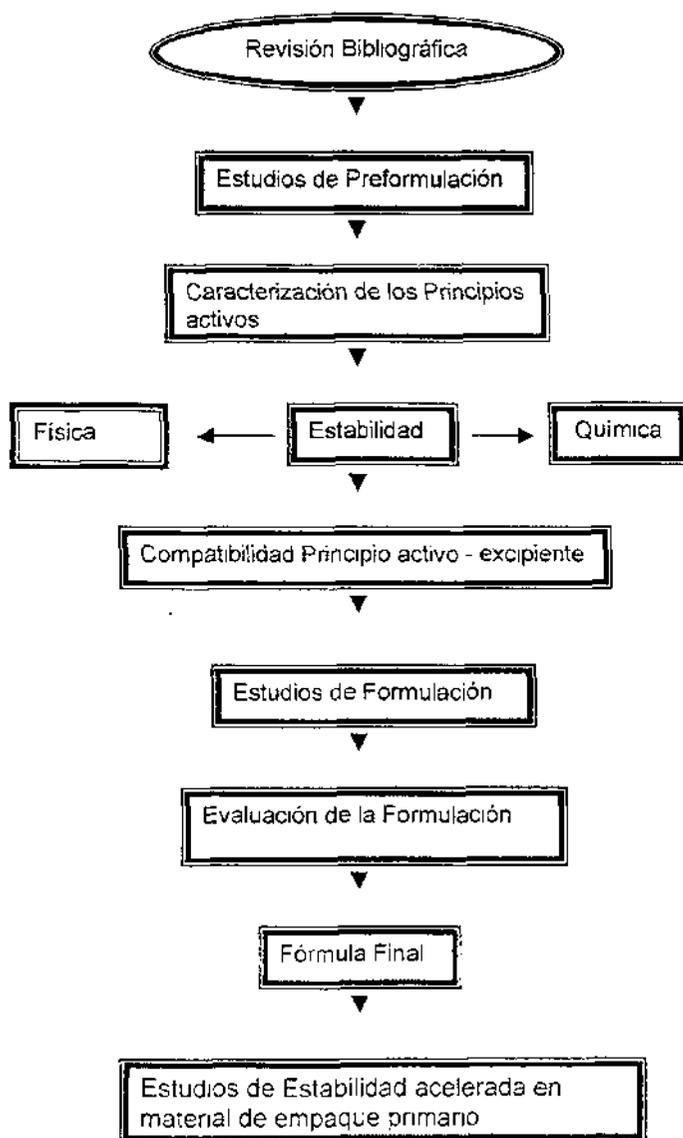


Diagrama 1. Metodología de trabajo

5.3. METODOS

5.3.1 PREFORMULACIÓN

5.3.1.1. - Análisis de Materia Prima

El análisis de materia prima no se realizó a ninguno de los dos activos usados, ya que habían sido analizados previamente cumpliendo con los análisis especificados en FEUM 6° ED Para el Acetaminofen y en USP XXIV para el Naproxeno sódico. Por lo que ya habían sido aprobados por Control de Calidad para su uso.

5.3.1.2. -Caracterización Reológica

La determinación de las características reológicas de los principios activos, se realizó siguiendo la metodología descrita a continuación (18)

A. - Determinación de la Densidad Aparente:

- Se pesó una probeta vacía de 50 ml en una balanza granataria. Se registro el peso.
- Se agregó la materia prima o granulado hasta el nivel de 20 ml, registrando el volumen exacto (V)
- Se registro nuevamente el peso.
- Se calculó la densidad aparente con la siguiente fórmula.
- La prueba se realizó por triplicado

$$D_a = (P_f - P_i) / V_f$$

Donde

D_a : Densidad Aparente

P_f : Volumen final

P_i : Volumen inicial

B. - Determinación de la Densidad Compactada:

- Cubriendo la probeta del punto anterior y sosteniéndola a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa (sobre su base amortiguadora) se dejó caer varias veces hasta que el volumen se mantuvo constante.
- Se registraron los datos y se calculó la densidad compactada
- La prueba se realizó por triplicado.

$$Dc = Pf - Pi / Vol. Cte$$

Donde

Dc: Densidad compactada

Pf Volumen Final

Pi Volumen inicial

Vol Cte: Volumen constante

C. -Determinación de la velocidad de flujo:

- En un embudo de vidrio(de 10 cm de diámetro en el extremo superior y 2 cm de diámetro en el cuello) colocado en un soporte universal con una pinza para bureta aproximadamente a 7 cm de altura de la base, con un trozo de tela de fibra tapando la salida del embudo Se adicionaron 20 g del polvo o granulado dentro del embudo.
- Se retiró la tela y simultáneamente, con un cronómetro, se tomó el tiempo de flujo del polvo. en segundos
- Se determinó la velocidad de flujo
- La prueba se realizó por triplicado

$$V = g/seg$$

Donde

V Velocidad de Flujo

g gramos de muestra

seg Tiempo en segundos

D.-Determinación del Ángulo de Reposo:

- Se midió la altura del montón de polvo en cm del punto anterior (h), así como, el radio (r) en cm de la circunferencia ocupada por el polvo.
- Se calculó el ángulo de reposo.

$$\theta = \text{arc tang } h / r$$

θ : Ángulo de Reposo

h: altura

r: Radio

*La determinación se realizó por triplicado

E.-Determinación de la distribución del tamaño de partícula

- Se pesaron los tamices y el plato Registrando los pesos iniciales (Pi).
- Se armó el equipo Ro-Tap en el orden siguiente. Plato, mallas 200, 150, 100, 80, 60, 40, 20
- Se pesaron 50g (m) de la muestra de interés y se colocaron sobre la malla 20, tapando la pila de malla, asegurando con los tornillos correspondientes y tamizando durante 15 min.
- Los tamices se pesaron individualmente (Pf) para determinar la cantidad de polvo retenido sobre los mismos por diferencia de peso
- la prueba se realizó por triplicado.

5.3.1.3.- Estabilidad del principio activo.

A. - Estabilidad en estado Sólido.

Se colocaron en frascos ampula transparentes (identificados adecuadamente con el nombre del producto, fecha de inicio, condición y responsable del producto) aproximadamente 50 mg de muestra y se sometieron a las siguientes condiciones por un lapso de un mes.

- Luz natural
- Temperatura 60° C

B. -Degradación del principio activo.

Se colocaron en frascos ampula transparentes aproximadamente 50 mg de la muestra, adicionando a cada frasco 0.05 ml de las soluciones descritas en la siguiente lista:

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

Cada uno de los frascos se colocó en la estufa destinada para tal estudio a 60°C, debidamente etiquetados e identificados, a excepción del frasco con peróxido de hidrógeno que se colocó a 30°C. Analizarlos por CCF cada tercer día comparando contra una referencia preparada al momento del análisis, por un lapso de un mes.

5.3.1.4. –Compatibilidad con excipientes

Se colocaron en frascos transparentes (debidamente identificados) aproximadamente 50 mg del activo en estudio y el excipiente seleccionado en la proporción 1:1. Las muestras se pusieron en una estufa a 60 °C. Se realizó un análisis por CCF, utilizando las mismas condiciones de elusión y revelado que el análisis de estabilidad del principio activo preparado al momento del análisis.

Los excipientes probados se enlistan a continuación.

EXCIPIENTE	USO MÁS COMÚN
Veegum HV	Aglutinante
Estearato de magnesio	Lubricante, deslizante
Avicel PH 101	Diluyente
Almidón 1500	Diluyente, desintegrante
Aerosil 200	Desintegrante
Almidón de Maíz	Aglutinante, diluyente, desintegrante
Carboximetilcelulosa	Aglutinante
Croscarmelosa sódica	Desintegrante
Glucosa Anhidra	Aglutinante
Lactosa supertap	Diluyente
PVP K30	Aglutinante
Policetilenglicol 6000	Aglutinante
Talco	Diluyente, lubricante

Tabla IV Lista de excipientes y uso más común (5)

5.3.2. FORMULACION:

Después de haber realizado el estudio de preformulación se procedió a la realización de las fórmulas propuestas, en las cuales se mantuvo constante la cantidad de los principios activos (275mg de Naproxeno sódico y 300mg de Acetaminofen DC 90%).

Evaluación física y fisicoquímica de las tabletas:

Los controles realizados a las tabletas obtenidas fueron los siguientes:

a - Apariencia

Tableta redonda, plana, ranurada de una de sus caras, de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas.

b - Friabilidad. Se pesaron 20 tabletas, se colocaron en el Friabilizador a 25 rpm durante 4 minutos, las tabletas se retiraron, sacudieron y pesaron. Se calculo el porcentaje de friabilidad, de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$\%F = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

Donde

%F: Porcentaje de Friabilidad

P_i: Peso inicial

P_f: Peso final

c.- Dureza. Se colocaron 10 tabletas en el Durométero, determinando la dureza en kg.

d - Tiempo de Desintegración. En cada uno de los seis tubos de la canastilla del desintegrador, se depositó una tableta muestra, colocando un disco y usando como liquido de inmerston agua a 37 ± 2 °C. Una vez transcurrido el tiempo indicado , se elevó la canastilla para separarla del liquido de inmersión y observar las tabletas. Todas debieron desintegrarse completamente

e - *Disolución.* Medio de Disolución: Solución reguladora de Fosfatos pH 7.4. Se disolvieron 2.62 g de Fosfato monobásico de sodio y 11.50 g de Fosfato dibásico de sodio anhidro, en agua suficiente para 1000 ml.

Solución de Referencia. Se preparó una solución de referencia de la siguiente manera. se agregaron 13 mg de Acetaminofen y 12 mg de Naproxeno Sódico sustancia de referencia en un matraz volumétrico de 100 ml disolviendo con agua grado HPLC y aforando con la misma. Esta solución contiene 130 mcg/ml de Acetaminofen y 120 mcg/ml de Naproxeno sódico.

Aparato: 2

Cuantificación: En cada uno de los seis vasos del Disolutor se colocó una tableta muestra cuando el medio de disolución alcanzó una temperatura de 37 ± 2 °C a una velocidad de 45 rpm. Para cuantificar el Acetaminofen, se tomó una muestra de 20 ml a los 30 minutos, se filtró, y tomó una alícuota de 10 ml, transfiriendo a un matraz volumétrico de 25 ml, y aforando con agua grado CLAR. Se colocó una muestra en los viales y se inyectó al cromatógrafo de líquidos. Se realizó el mismo procedimiento a los 45 minutos para cuantificar el Naproxeno sódico.

Condiciones de Lectura.

Columna: Fase reversa. empaque Supelcosil LC18, Marca Supelco

Fase Móvil: Acetonitrilo/ Agua/ Ácido acético glacial

Volumen de Inyección: 10 µl

Velocidad de Flujo: 1.5 ml/minuto

Tiempo de Corrida: 6 minutos

Q: 80% a los 30 minutos para el Acetaminofen

Q: 70% a los 45 minutos para el Naproxeno sódico

f.- Variación de peso: Se pesaron 20 tabletas de forma individual y se calculó su peso promedio. No más de 2 tabletas debieron salir del peso promedio por más del porcentaje enlistado en la siguiente tabla, y ninguna tableta difiere por más del doble del porcentaje.

<i>Peso promedio de las tabletas en mg</i>	<i>Porcentaje de variación</i>
130 o menos	10
130 a 324	7.5
más de 324	5

Tabla. V. Tabla de porcentajes para variación de peso (21)

g - Valoración:

Solución de Referencia. Se pesaron 33 mg de Sref. de Acetaminofen y 30.5 mg de Naproxeno sódico. Se agregaron a un matraz volumétrico de 100 ml y se disolvieron con agua grado HPLC aforando con la misma. Esta solución contiene 33.3 mcg/ml de Acetaminofen y 30.5 mcg/ml de Naproxeno sódico

Solución de la Muestra: Se pesaron 20 tabletas y determinar su peso promedio, se trituraron hasta polvo fino, y se pesó una cantidad del polvo equivalente a 33 mg de Acetaminofen y 30.25 mg de Naproxeno sódico que son 71.5 mg de polvo. Se agregó a un matraz volumétrico de 100 ml disolviendo en agua grado CLAR, se aforo, mezclo y filtro, se paso a los viales e inyecto al cromatógrafo de líquidos

Condiciones

Columna: Fase reversa, empaque supelcosil LC18, Marca Supelco

Fase Móvil: Acetonitrilo/ Agua/ Ácido acético glacial

Volumen de Inyección 10 μ l

Velocidad de Flujo: 1.5 ml/minuto

Tiempo de Corrida. 6 minutos

5.3.3. -ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA:

Condiciones específicas:

I - Estudios de estabilidad acelerada. Se realizaron a tres lotes piloto diferentes por un periodo de tres meses, a $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con 75% de humedad relativa $\pm 5\%$. A 30°C y a T A (Temperatura ambiente). Se analizaron al inicio, 30, 60, y 90 días en material de envase primario (Blister) de acuerdo a la NOM – 073 (Estabilidad de Medicamentos) (8)

Determinaciones :

De acuerdo al estudio que se realizó y a la forma farmacéutica. Los parámetros a evaluar fueron: Valoración, apariencia, desintegración, disolución, Variación de peso, dureza y friabilidad. cuyos valores preestablecidos se muestran en la siguiente tabla

Determinación	Especificaciones:
Apariencia	Tableta redonda, plana, ranurada en una de sus caras, libre de fracturas y partículas extrañas.
Friabilidad	F < 1%
Dureza	8 – 12 Kg
Variación de Peso	650 mg ± 5 % (617.5mg – 682.5mg)
Desintegración	No más de 30 min.
Disolución	Naproxen sódico: Q=70% a los 45 min. Acetaminofen: Q= 80% a los 30 min
Valoración	Naproxen Sódico: Contiene no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad indicada en el marbete. Acetaminofen: Contiene no menos del 95.0% y no más del 105.0% de la cantidad indicada en el marbete.

Tabla VI. Parámetros establecidos de control de calidad

6.0. –RESULTADOS

6.1. –CARACTERISTICAS REOLOGICAS

Determinación	Naproxeno sódico	Acetaminofen DC 90%
Densidad Aparente	0.55 g/ml	0.56 g/ml
Densidad Compactada	0.78g/ml	1.63g/ml
Velocidad de Flujo	No fluye	76.92 g/seg
Ángulo de Reposo	No fluye	7.47
Índice de Carr	29.93 %	12.19 %

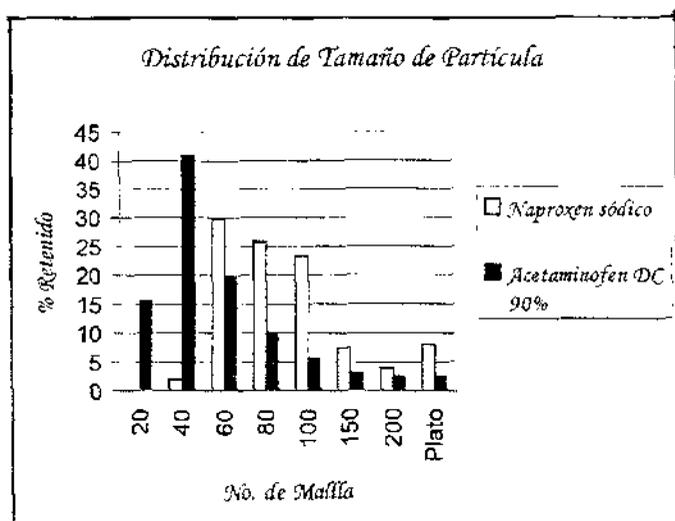
Tabla VII. Características reológicas de los Principios Activos

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA:

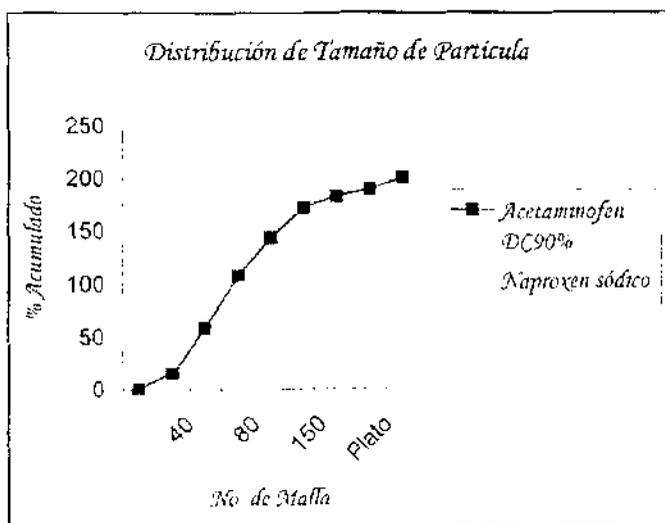
La distribución de tamaño de partícula de los dos activos, se muestra en la gráfica No 1 y los resultados en la tabla VIII

No. De Malla	% Retenido de Naproxen sódico	% Acumulado Naproxeno sódico	% Retenido de Acctaminofen	% Acumulado Acetaminofen
20	0	0	15.65	15.65
40	1.98	1.98	40.90	56.55
60	29.70	31.68	19.69	76.42
80	25.74	57.42	10.10	86.34
100	23.26	80.68	5.55	91.89
150	7.42	88.1	3.03	94.92
200	3.96	92.06	2.52	97.44
Plato	7.92	99.98	2.52	99.96

Tabla VIII Tabla de resultados para la distribución de tamaño de partícula.



Gráfica 1. Distribución de tamaño de partícula



Gráfica 2. Distribución de Tamaño de partícula

6.2. - ESTUDIOS DE PREFORMULACION:

Los siguientes resultado se obtuvieron por observación visual y cromatografía en capa fina, durante las dos primeras semanas la observación se realizó cada tercer día y después cada semana.

ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO:

Condición	Semana		Semana		Semana	
	1	2	3	4	5 a 7	8
Luz solar	-	+	+	++	+	++
Temp. 65°C	-	+	+	+	+	+
Hidróxido de Sodio	+	++	+	++	-	++
Ácido Clorhídrico	+	++	+	++	+	++
Agua Desmineralizada	+	+	+	++	+	++
Peróxido de Hidrógeno	+	+	+	+	+	+

Tabla IX. Resultados de estabilidad de los principios activos

+ = Cambio físico

++ = Cambio químico

COMPATIBILIDAD FARMACO – EXCIPIENTE:

El estudio de compatibilidad fármaco – excipiente se realizó a una temperatura de 60°C, los resultados se muestran en la siguiente tabla

EXCIPIENTE	Semana	Semana	Semana	Semana	Semana	Semana
	1	2	3	4	5, 6	7
Avicel pH 101	-	-	-	-	-	+
Avicel pH 102	-	-	-	-	-	+
Almidón Pregel	-	-	-	-	-	-
Almidón 1500	-	-	-	-	-	-
Carboximetilcelulosa	-	-	-	-	-	-
PVP K 30	-	-	-	-	-	+
Polietilenglicol 6000	-	+	+	+	+	+
Veegum HV	-	+	+	+	+	+
Ac-di-sol	-	-	-	-	-	-
Primogel	-	-	-	-	-	-
Estearato de Mg	-	-	-	-	-	+
Talco	-	-	-	-	-	-
Lactosa super TAP	-	-	-	+	+	+
Aerosil 200	-	-	-	-	-	+
Almidón de maíz	-	-	-	-	-	-
Glucosa Anhidra	-	+	-	+	+	+

Tabla X. Resultados del estudio de compatibilidad Fármaco – excipiente

+ = Cambio físico

++ = Cambio químico

6.3. -ESTUDIOS DE FORMULACION:

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio de Preformulación se decidió usar el método de fabricación de tabletas por granulación húmeda descrito en el siguiente diagrama

6.3.1 Diagrama de flujo del proceso de fabricación de las tabletas

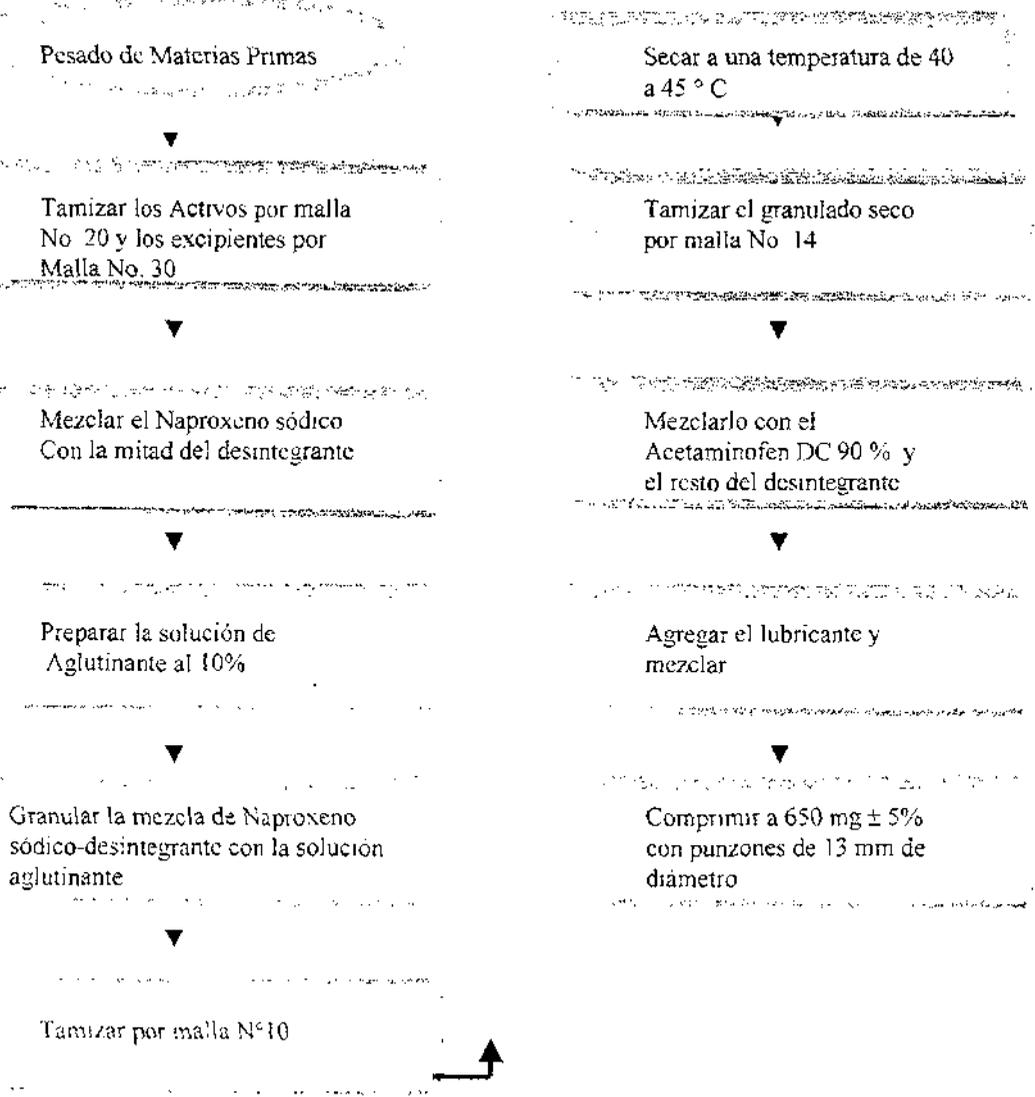


Diagrama 2. Proceso de fabricación Empleada

Las fórmulas resultantes, donde la cantidad de principio activo y lubricante se mantuvieron constantes se muestran en la siguiente tabla

6.3.2 - FORMULACIONES PROPUESTAS:

Componentes	Fórmula	Fórmula	Fórmula
	A	B	C
Naproxen Sódico	44.00 %	43.65 %	42.30 %
Acetaminofen DC90%	52.80 %	52.38 %	50.76 %
Aglutinante	1.32 %	1.30 %	1.26 %
Desintegrante	0.88 %	1.65 %	4.65 %
Lubricante	1.00 %	1.00 %	1.00 %
Reología 1ª Etapa			
Densidad Aparente	0.36 g/ml	0.32 g/ml	0.33 g/ml
Densidad Compactada	0.40 g/ml	0.37g/ml	0.43 g/ml
Índice de Carr	9.52	13.49	23.7
Ángulo de Reposo	12.72	14.17	16.60
Reología 2ª Etapa			
Densidad Aparente	0.49 g/ml	0.45 g/ml	0.47 g/ml
Densidad Compactada	0.57 g/ml	0.50 g/ml	0.55 g/ml
Índice de Carr	14.28	9.50	14.54
Ángulo de Reposo	8.24	10.14	17.9

Tabla XI. Formulaciones propuestas y Resultados reológico

De estas tres formulaciones se eligió la formulación C para la fabricación de los lotes piloto que se sometieron al estudio de estabilidad acelerada. Por cumplir satisfactoriamente con los parámetros de calidad preestablecidos, los cuales se muestran a continuación

Controles	Fórmula	Fórmula	Fórmula
	A	B	C
Dureza	11-14 Kg.	10-14 Kg	8-12 Kg.
Friabilidad	0.14 %	0.42 %	0.66 %
Peso promedio	617.1 mg dentro de \pm 5%	641.2 mg dentro de \pm 5%	670.9 mg dentro de \pm 5%
Desintegración	13 min.	13 min.	10 min.
Apariencia	Tableta redonda plana ranurada en una de sus caras, libre de partículas extrañas	Tableta redonda plana ranurada en una de sus caras, libre de partículas extrañas	Tableta redonda plana ranurada en una de sus caras, libre de partículas extrañas

Tabla XII. Resultados de los Controles realizados a cada Formulación

6.3.3. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

Los estudios de Estabilidad acelerada se llevaron a cabo en 3 lotes piloto bajo condiciones establecidas en la NOM- 073 (Estabilidad de Medicamentos), que son a 40 °C \pm 2 °C y 75 % de humedad relativa y 30 °C

6.4. -ANÁLISIS INICIAL:

Determinación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Apariencia	Cumple	Cumple	Cumple
Friabilidad	0.517 %	0.396 %	0.464 %
Dureza	8.99 Kg	10.58 Kg.	9.71 Kg.
Variación de peso	663.8 mg.	665.7 mg.	644.9 mg.
Desintegración	15 min.	16 min	15 min.
Disolución	Naproxen 101.51 % Acetaminofen: 95.37 %	Sódico: Naproxen 103.30 % Acetaminofen: 94.80 %	Sódico: Naproxen 102.17 % Acetaminofen: 98.05 %
Valoración	Naproxen Sódico: 100.64 % Acetaminofen: 100.50 %	Naproxen Sódico: 105.31 % Acetaminofen: 96.81 %	Naproxen Sódico: 101.39 % Acetaminofen: 99.12 %

Tabla XIII. Resultados del análisis inicial a los lotes fabricados para el estudio de estabilidad

6.5 - RESULTADOS DE ESTABILIDAD:

TIEMPO DE ANÁLISIS	CONDICIÓN DE ESTUDIO	DETERMINACIONES					
		Apariencia	Valoración		Disolución		Desintegración
		Tableta blanca, redonda, plana, ranurada en una de sus caras, libre de partículas extrañas	Naproxen Sódico 90 0% - 110 0%	Acetaminofen 95 0% - 105 0%	Naproxen Sódico Q= 70% a los 45 minutos	Acetaminofen Q= 80% a los 30 minutos	No más de 30 minutos
30 Días	T A	Cumple	101 45%	96 22%	102 86%	91 57%	Cumple
30 Días	30° C	Cumple	99 64%	102 15%	93 27%	85 23%	Cumple
30 Días	40° C/ 75%HR	Cumple	101 29%	100 59%	94 72%	95 39%	Cumple
60 Días	T A	Cumple	96 14%	99 57%	101 82%	93 13%	Cumple
60 Días	30° C	Cumple	95 79%	100 15%	98 29%	95 12%	Cumple
60 Días	40° C/ 75%HR	Cumple	96 49%	98 66%	95 03%	94 39%	Cumple
90 Días	T A	Cumple	96 20%	96 74%	102 6%	96 41%	Cumple
90 Días	30° C	Cumple	96 48%	101 07%	100 88%	95 46%	Cumple
90 Días	40° C/ 75%HR	Tableta blanca amarillenta, redonda, plana, ranurada en una de sus caras, libre de partículas extrañas	98 32%	100 87%	99 37%	90 10%	Cumple

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

RESULTADOS DE ESTABILIDAD:

TIEMPO DE ANÁLISIS	CONDICIÓN DE ESTUDIO	DETERMINACIONES					
		Apariencia	Valoración		Disolución		Desintegración
		Tableta blanca, redonda, plana, ranurada en una de sus caras, libre de partículas extrañas	Naproxen Sódico 90 0% - 110 0%	Acetaminofen 95 0% - 105 0%	Naproxen Sódico Q= 70% a los 45 minutos	Acetaminofen Q= 80% a los 30 minutos	No más de 30 minutos
30 Dias	T A	Cumple	99 17%	101 07%	92 58%	100,24%	Cumple
30 Dias	30° C	Cumple	101 04%	100 00%	102 78%	91 47%	Cumple
30 Dias	40° C/ 75%HR	Cumple	102 68%	102 10%	94 82%	94 09%	Cumple
60 Dias	T A	Cumple	99 83%	102 80%	101 08%	93 13%	Cumple
60 Dias	30° C	Cumple	98 88%	101 51%	103 39%	90 15%	Cumple
60 Dias	40° C/ 75%HR	Cumple	98 40%	99 45%	95 49%	97 96%	Cumple
90 Dias	T A	Cumple	97 81%	100 29%	101 86%	93,44%	Cumple
90 Dias	30° C	Cumple	98 60%	98 36%	99 79%	90 45%	Cumple
90 Dias	40° C/ 75%HR	Tableta blanca amarillenta, redonda, plana, ranurada en una de sus caras, libre de partículas extrañas	96 93%	99 22%	89 50%	91 04%	Cumple

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

RESULTADOS DE ESTABILIDAD:

TIEMPO DE ANALISIS	CONDICION DE ESTUDIO	DETERMINACIONES					
		Apariencia	Valoración		Disolución		Desintegración
		Tableta blanca, redonda, plana, ranurada en una de sus caras, libre de partículas extrañas	Naproxen Sódico 90.0% - 110.0%	Acetaminofen 95.0% - 105.0%	Naproxen Sódico Q= 70% a los 45 minutos	Acetaminofen Q= 80% a los 30 minutos	No más de 30 minutos
30 Dias	T.A	Cumple	100.30%	99.0%	102.18%	92.85%	Cumple
30 Dias	30° C	Cumple	98.06%	98.00%	99.33%	92.58%	Cumple
30 Dias	40° C/ 75%HR	Cumple	99.06%	99.62%	96.89%	89.32%	Cumple
60 Dias	T.A	Cumple	95.22%	97.41%	101.89%	98.83%	Cumple
60 Dias	30° C	Cumple	98.84%	97.38%	99.55%	92.72%	Cumple
60 Dias	40° C/ 75%HR	Cumple	95.64%	97.82%	92.36%	95.15%	Cumple
90 Dias	T.A	Cumple	95.89%	98.29%	101.00%	99.66%	Cumple
90 Dias	30° C	Cumple	98.30%	97.53%	94.67%	87.29%	Cumple
90 Dias	40° C/ 75%HR	Tableta blanca amarillenta, redonda, plana, ranurada en una de sus caras, libre de partículas extrañas	100.22%	100.31%	97.82%	95.15%	Cumple

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

 ESTE TESIS NO SAIR
 DE LA BIBLIOTECA

7.0. -DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

No se realizó el análisis de Materia Prima de los principios activos en estudio, debido a que ya habían sido analizados y aprobados por el área de Control de Calidad. Por lo tanto, el trabajo se inició con el estudio de Preformulación, donde los resultados de la caracterización reológica mostraron que el Naproxeno Sódico no fluye libremente por ser un polvo cohesivo y con pobre compresibilidad, de acuerdo con esto y con los resultados reológicos obtenidos para el Acetaminofen DC 90%, se eligieron los probables aditivos tomando en cuenta su función (desintegrante, aglutinante, deslizante, antiadherente etc.) con los cuales se realizó el estudio de Compatibilidad

De los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad de los principios activos, se observó que se degradan con mayor rapidez bajo condiciones muy ácidas o muy alcalinas, debido seguramente a la facilidad del acetaminofen a hidrolizarse. Tabla IX.

En cuanto a la compatibilidad Fármaco-Excipiente la mayoría de los excipientes empleados mostraron ser compatibles con los principios activos, según tabla X, a excepción de Polietilenglicol 6000, Veegum HV, Lactosa Super Tap, y Glucosa Anhidra

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio de Preformulación, se planteó para la obtención de la formulación de tabletas con ambos activos, un estudio con sólo tres aditivos elegidos de acuerdo a su función (aglutinante, desintegrante, y lubricante) y a su compatibilidad, variando las cantidades de aglutinante y desintegrante y manteniendo constantes las cantidades de lubricante y principios activos. De donde se obtuvieron tres formulaciones a las cuales se les realizaron las pruebas físicas de apariencia, desintegración, friabilidad, variación de peso y dureza. Así como, su reología en dos etapas de su fabricación para observar el comportamiento del granulado y la mezcla de ingredientes de las cuales se eligió la que arrojó mejores resultados. (tablas XI y XII)

Una vez obtenida la formulación que se consideró más adecuada por cumplir con los parámetros de calidad preestablecidos (Tabla VI), se procedió a la fabricación de tres lotes piloto para someterlos al estudio de estabilidad acelerada de acuerdo con NOM – 073-SSAI-1993 (Estabilidad de Medicamentos).

Los resultados revelados por este último estudio muestran que las tabletas son estables, pues únicamente presentan un cambio en su color (de blanco a blanco amarillento) en presencia de una humedad relativa de 75% por más de 3 meses de almacenamiento a esta condición, debido probablemente a la facilidad de hidrolizarse del Acetaminofen

8.0.-CONCLUSIONES

- 1 Se llevaron a cabo los estudios de preformulación dentro de los cuales se obtuvo la caracterización de los principios activos (Naproxen sódico, Acetaminofen De 90%) Así como, una lista de excipientes compatibles con los cuales fue posible formular, tabla X
- 2 Se realizó el estudio de Formulación mediante el cual se consiguió obtener una formulación (C) tabla XII, que se ajustó a los parámetros preestablecidos de calidad Tabla VI, con la cual se realizaron tres lotes para los estudios de estabilidad
- 3 Se realizó el estudio de Estabilidad Acelerada a tres lotes piloto cuyos resultados no mostraron cambios significativos durante los tres meses de estudio por lo que se puede establecer un período de caducidad tentativo, que de acuerdo a lo establecido en la NOM – 073, es de dos años

9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. - "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos" 6ª ed. México: Talleres Gráficos de Publicaciones e Impresiones de Calidad, 1994. 16
2. - Rémington., "Farmacia" 17ª ed Médica Panamericana, Buenos Aires, 1990: Vol.1, 2. 301—304, 2179-2200
3. - Lieberman, H., Lachman, L., "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets", Vol. 1, 2 2ªed , Marcel Dekker, New York, 1990: 75-127, 151-179, 198-224.
4. - Ramírez, f., Villafuerte, R., "Caracterización de Polvos para Compresión" Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 1994; 25; (2): 19-28
5. - "Handbook of Pharmaceutical excipients". American Association, London, 1994: 53-55, 78-81, 84-86, 141-142, 252-260, 269-271, 280-280, 424-427, 462-465, 483-488, 491-493, 519-521.
6. - Liberman, H , Lachman, L., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". 3ªed. Lead & Febiger, Philadelphia 1986 171-194
7. -Cartensen, J , "Preformulation in Modern Pharmaceutics by Bunker". Marcel Deker, New York 1990:75-82
8. - Norma Oficial Mexicana - 073 - SSAI - 1993 "Estabilidad de Medicamentos". Viernes 8 de Marzo de 1993.
9. - Velásquez "Farmacología" 16ª ed Interamericana, España 1993 471-487

- 10 -Goth. A., Wesley, G., Clark, D, "*Farmacología Clínica*". 12ª ed. Medica Panamericana, Buenos Aires. 1990:301-304.
- 11.- Connors., "*Chemical Stability of Pharmaceutical*". John Willics, New York. 1985: 145-158
12. - Goodman & Gilman., "*Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*". 8ª ed México D.F: Mc Graw Hill Interamericana 1991 641-650, 273-282
13. – Bertram, G y Katzung." *Farmacología*" 5ª ed. Manual Moderno, México D.F. 1993. 613-620.
- 14 -Martindale., "*The Extra pharmacopoeia*" 30 th ed London. The Pharmaceutical Press. 1993. 27,28
- 15 - - "*Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*". 45º ed. México D F. PLM S.A DE C.V.1999. 962
- 16 - "*Vademecum Farmacéutico*". 5º ed México D F. Rezza Editores.1996 999
- 17 - Clinical Pharmacology 200-Customized Monograph
- 18 - "*Manual de procedimientos*". Productos MAVI S.A. de C.F" 1997
- 19 - "*The Merck Index*". 11ª ed Merk & Co . Inc. USA.1989
- 20- Florey, "*Analytical Profiles og Drug Substances*". vol 14, The American association, New York 1985:551-555

- 21.- "The United States Pharmacopoeia XXIV and National Formulary" Philadelphia 1999. : 17, 1941-1943, 2000-2002, 2148-2149

- 22.- Bansal P., Haribhakti k., et al. " *Effect of Formulation and Process Variables on the Dissolution Profile of Naproxen Sodium from Tablets*" Drug Development and Industrial Pharmacy. 20 (13) 1994. 2151-2156

- 23 - Marc S , Varma S., et al." *Effect of the mode of disintegrant incorporation on Dissolution in wet Granulated Tablets*" Journal Pharmaceutical Sciences. 82 (2) 1993. 220-226

- 24.- Janet R , Marc S., " *Effect of Formulation Solubility and Higrscopicity on Disintegrant Efficiency in Tablets Prepared by Wet Granulation. in Terms of Dissolution*", American Pharmaceutical Association. 80 (5) 1991. 469-471