

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**DISEÑO DE UNA FORMULACIÓN PARA MEJORAR
LAS CARACTERÍSTICAS DE ESTABILIDAD DE UN
NEUROLÉPTICO EN TABLETAS.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

VERÓNICA ZAMORA SALAZAR



México, Distrito Federal **EXAMENES PROFESIONALES**
FACULTAD DE QUÍMICA

2005



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.

Autoriza a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Verónica Zamora
Salazar

FECHA: 09 ene 2006

FIRMA: [Firma]

JURADO ASIGNADO:

Presidente Prof. GABRIEL RENÉ GUZMÁN MARTÍNEZ.
Vocal Prof. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.
Secretario Prof. RAÚL LUGO VILLEGAS.
1er. Suplente Prof. IVAN ALEJANDRO FRANCO MORALES.
2º Suplente Prof. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR.

Sitio donde se desarrolló el tema: Corporación Farmacéutica.

Supervisor Técnico: QFB ESTHER HERNANDEZ

Asesor del Tema:

M. en C. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

Sustentante:

VERÓNICA ZAMORA SALAZAR

Agradecimientos

A Dios, por todo.

A mi mami Lourdes Salazar y
A mi papá Ángel Zamora por
su infinito amor y paciencia.

A la Facultad de Química de la
Universidad Nacional Autónoma de México
por albergarme en sus aulas.

A los miembros del jurado asignado
por su apoyo en la revisión del escrito.

A Esther Hernández por su ayuda
en el desarrollo experimental de este trabajo.

A todos los profesores
que han enriquecido mi formación

A todos los que hicieron
posible este trabajo.

De manera especial a la M. en C. Ma. del Socorro Alpizar
por el apoyo brindado.

Dedicatorias.

A mis papás, Lourdes y Ángel con admiración y respeto. Los amo.

A Alejandro, Angelina, Mory, Ángel, Juany, por su amor,
su apoyo, por ser mis hermanos y cómplices de toda la vida.

A Güi, por ser mi abue y quererme tanto.

A todos mis sobrinos y sobrinas
por toda la alegría que me han regalado y que llena mi vida.

A Alejandro por todos los momentos compartidos.

A mis hermanos adoptados, Alejandro, Esthela y Oriando
por todo su cariño.

A Lulú, Esther, Martha A, Alfredo, Leo, Ricardo, Iván, Hugo
por su apoyo e invaluable amistad.

A todos mis compañer@s y amig@s
con los que he compartido.

INDICE

Tema	Página
1. Introducción	3
2. Objetivos	4
3. Antecedentes Generales	5
3.1. Desarrollo Farmacéutico	5
3.2. Etapas en el diseño de Formulaciones Revisión Bibliográfica Estudios de Preformulación Formulación y diseño del Proceso Optimización de la Fórmula Fórmula y Procedimientos Definitivos Escalamiento	5
3.3. Neurolépticos Generalidades Usos médicos variados de los neurolépticos	7
3.4. Clorhidrato de Clorpromazina Monografía Propiedades	8
3.5. Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas Definición Ventajas y Desventajas de las tabletas recubiertas	10
3.6. Componentes de las tabletas Diluentes Aglutinantes o Adhesivos. Desintegrantes Lubricantes, deslizantes y antiadherentes. Excipientes que mejoran las propiedades organolépticas	11
3.7. Métodos de Manufactura Granulación Húmeda Ventajas y Desventajas Granulación Seca Ventajas y Desventajas Compresión Directa Ventajas y desventajas	14
3.8. Tipos de Recubrimiento No Entérico Entérico	16
3.9. Procedimientos de Manufactura Recubrimiento (grageo) Convencional Recubrimiento Capa Fina (Film Coating) Recubrimiento por Compresión	16
3.10. Validación de Método Analítico Generalidades Definiciones Linealidad del Sistema Precisión del Sistema Linealidad del Método Exactitud del Método Precisión del Método Especificidad	17

INDICE

Tema	Página
3.11. Estabilidad de Medicamentos	19
Definiciones	
Estabilidad	
Estudios de Estabilidad	
Estabilidad Acelerada	
4. Desarrollo Experimental	21
4.1. Material	21
Material de Laboratorio	
Reactivos y Soluciones	
Equipo	
4.2. Metodología	22
4.2.1. Caracterización del Principio Activo	22
Pruebas Reológicas	
Distribución del Tamaño de Partícula	
Densidad Aparente	
Densidad Compactada	
Determinación del índice de Carr	
Velocidad de Flujo	
Ángulo de Reposo	
4.2.2. Degradación de Principio Activo	25
Compatibilidad Principio Activo-Excipientes	
4.2.3. Formulación	27
Formulaciones Propuestas	
Procedimientos de Manufactura	
4.2.4. Preparación del Placebo	29
Materiales	
Procedimiento de Manufactura	
4.2.5. Desarrollo del Método Analítico	30
4.2.6. Validación del método analítico	30
Método Analítico. Procedimiento	
Linealidad del Sistema de Medición	
Precisión del Sistema	
Linealidad del Método	
Exactitud y Repetibilidad del Método	
Especificidad del Método	
Reproducibilidad del Método	
5. Resultados	33
6. Análisis de Resultados	45
7. Conclusiones	47
8. Bibliografía	48

INTRODUCCIÓN.

La industria farmacéutica actualmente se encuentra en una extensa búsqueda de nuevos productos de calidad que cumplan con los requisitos y especificaciones establecidos por la Secretaría de Salud. Por esto, el diseño de formas farmacéuticas adquiere un papel importante en la manufactura de medicamentos para que puedan desarrollarse sistemas y procedimientos que garanticen de una manera controlada y establecida la obtención de estos productos.

Durante el desarrollo de nuevos medicamentos se realizan diversos estudios con el propósito de conocer las propiedades del principio activo y de la formulación que ayuden a la obtención de un medicamento de calidad. La primera etapa es lo que se denomina estudios de preformulación que consisten desde la revisión bibliográfica del principio activo a trabajar, la determinación de sus características fisicoquímicas mediante estudios de estabilidad, degradación, y pruebas reológicas, hasta los estudios de compatibilidad entre el fármaco y los diferentes excipientes a utilizar, de estos resultados se seleccionan los excipientes adecuados para las formulaciones a probar, estas formulaciones de prueba se plantean mediante matrices de trabajo, las cuales se establecen en base a los resultados de preformulación, las diferentes formulaciones son evaluadas para comprobar que cumplen con los requisitos establecidos y así obtener una formulación óptima de acuerdo a las características de calidad que se requieren.

Debido a que se trata de una nueva formulación se llevó a cabo el desarrollo y validación de un método analítico para la cuantificación del principio activo, que cumpliera con los parámetros a evaluar como son: linealidad del sistema y del método, precisión, exactitud, especificidad, con el fin de comprobar que la metodología utilizada es confiable para la formulación propuesta.

La clorpromazina es una fenotiazina neuroléptica utilizada para el control de la psicosis, incluyendo esquizofrenia y manía, así como en severos disturbios de la conducta, un uso alternativo que se le da actualmente es en los casos de ansiedad pre-operatoria y como antiemético, es decir para controlar la náusea y el vómito, este medicamento forma parte del cuadro básico de medicamentos en nuestro país.

El objetivo principal del presente trabajo es diseñar una formulación de una forma farmacéutica sólida que contenga como principio activo Clorhidrato de Clorpromazina que cumpla con los atributos de calidad y especificaciones establecidas, debido a que el Clorhidrato de Clorpromazina es una sustancia fotosensibilizable, se desarrolló una formulación de tabletas recubiertas con el fin de mejorar sus características de estabilidad, ya que un problema presentado con tabletas de Clorpromazina es que debido a la acción de la luz sufre una degradación tornándose las tabletas oscuras, afectando esto la calidad del producto.

Para que un producto logre mantener su integridad como tal y cumplir con el fin terapéutico para el que fue diseñado se debe asegurar su estabilidad física y química durante el tiempo de almacenamiento y uso. Un estudio de estabilidad debe asegurar que la formulación es estable, esto es, que el medicamento contenido en un determinado material de empaque mantiene dentro de los límites especificados durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, microbiológicas y terapéuticas que tenía en el momento de ser fabricado.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

Diseñar una formulación de tabletas recubiertas de Clorhidrato de Clorpromazina, que cumpla con los requisitos de calidad establecidos por la Regulación Sanitaria.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Realizar revisión bibliográfica del principio activo.
- Seleccionar los excipientes apropiados para una formulación de tabletas recubiertas de Clorpromazina.
- Diseñar matrices experimentales para determinar la mejor formulación y procedimiento de fabricación.
- Obtener una formulación de alta calidad en base a los estudios de preformulación.
- Desarrollar un método analítico por espectrofotometría de Ultravioleta (UV) para la cuantificación del Clorhidrato de Clorpromazina.
- Validar el método analítico utilizado para la cuantificación del Clorhidrato de Clorpromazina en las tabletas recubiertas.
- Realizar los estudios de estabilidad acelerada a lotes de producto terminado en el envase seleccionado.

3. ANTECEDENTES GENERALES.

3.1. DESARROLLO FARMACÉUTICO.

El desarrollo farmacéutico se puede definir como un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento.

3.2. ETAPAS EN EL DISEÑO DE FORMULACIONES.

3.2.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

En esta etapa se lleva a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva acerca del principio activo a utilizar, para poder conocer mejor sus características como son: propiedades físicas, químicas, farmacológicas toxicológicas, etc., y tener información suficiente para su manejo y un mejor desarrollo de la formulación.

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

La revisión bibliográfica hoy en día se facilita debido a la tecnología que existe, por ejemplo las bases de datos por computadora son de gran utilidad, agilizando así el proceso de búsqueda.

La adecuada búsqueda bibliográfica, la teoría y la predicción pueden y deben ser aplicadas con el fin de disminuir la experimentación necesaria, con referencia a la sustancia candidata a ser formulada, antes de confirmar la idea en el laboratorio.

3.2.2. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

Sea los estudios que se realizan para tener el mayor conocimiento posible de las propiedades físicas y químicas del fármaco en cuestión antes de formularlo, este estudio es complementario para poder conocer experimentalmente algunas características que no se encontraron en la revisión bibliográfica.

Los estudios de preformulación son de gran importancia ya que para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento se debe tener un amplio conocimiento de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo, en esta etapa se realiza la caracterización del principio activo, así como de los diferentes excipientes a utilizar, se determina la compatibilidad fármaco-excipiente, lo que nos va a permitir anticipar problemas en una posible formulación.

Un buen estudio de preformulación nos dará pauta para poder seleccionar la forma más estable del fármaco a utilizar, es decir, si se emplea como base, en forma de sal u otro derivado, la forma farmacéutica y los excipientes más apropiados a utilizar, así como el más adecuado proceso de manufactura.

En esta etapa se piensa también en todas las alternativas que existen para lograr una buena formulación en base a los recursos con los que cuenta el laboratorio.

Las principales características del fármaco a analizar son:

Características macroscópicas: apariencia, color, sabor, textura, forma de la partícula, densidad aparente, densidad compactada, características de flujo, tamaño de partícula.

Características físico-químicas: coeficiente de partición y pKa, humedad, solubilidad, disolución intrínseca, estabilidad.

3.2.3. FORMULACIÓN Y DISEÑO DEL PROCESO.

La formulación son los estudios encaminados a la búsqueda de los medios por los cuales un principio activo debe incorporarse en una preparación, en esta etapa son de gran importancia los resultados del estudio de preformulación ya que de ellos se van a seleccionar los diferentes excipientes a utilizar en la formulación, la información surgida de los estudios de preformulación nos dará una idea de cual es la mejor forma farmacéutica en la que se puede presentar el principio activo, así como para el desarrollo de un adecuado proceso de manufactura.

En el desarrollo de una formulación se deben considerar diferentes aspectos como son: concentración de los diferentes componentes de la fórmula (aglutinante, desintegrante, lubricante), tiempos de mezclado, etc; ya que son parámetros críticos que afectan directamente una formulación, así también todos estos nos darán una idea para diseñar un adecuado proceso de manufactura.

3.2.4. OPTIMIZACIÓN DE LA FÓRMULA.

Al seleccionar los diferentes excipientes a utilizar en una formulación, su concentración y el proceso de manufactura adecuado, se obtiene un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo. El problema ahora es conocer que tan cerca se encuentra este sistema de lo óptimo. La utilización apropiada de técnicas de diseño de experimentos y optimización de procesos permite conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo y obtener, en algunos casos, medicamentos que tendrán características satisfactorias desde el punto de vista cuantitativo.

Durante esta etapa se fabrican lotes de tamaño regular, en los cuales se varían las concentraciones de los excipientes a utilizar dentro de rangos estrechos con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y así tener una visión más amplia de los factores que afectan su calidad.

La optimización de una formulación se puede emplear para determinar la concentración mínima efectiva de excipientes a utilizar, de esta manera no solo se optimizan algunas características de calidad, sino también el costo del producto.

3.2.5. FÓRMULA Y PROCEDIMIENTOS DEFINITIVOS.

Una vez finalizadas todas las etapas anteriores, se obtiene una formulación y un procedimiento estándar de fabricación. Se elabora entonces un reporte en el cual se emite la fórmula cualitativa y cuantitativa del producto y su respectivo procedimiento de fabricación.

3.2.6. ESCALAMIENTO.

Es el desarrollo de una metodología para la producción de un medicamento a su escala industrial, basado en la producción a nivel piloto.

Una vez optimizadas las proporciones de los excipientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto. Algunos de los objetivos de los estudios piloto son: la comprobación de que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño, simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso de la fórmula, adaptar la formulación para su producción futura a gran escala, caracterizar al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto.

En esta etapa es importante cuidar cada paso del proceso, para tomar en cuenta todas las posibles modificaciones que aún pudieran surgir y hacer las observaciones correspondientes en el procedimiento de fabricación emitido, esto es, establecer las condiciones óptimas de operación y las especificaciones en proceso más adecuadas para controlar y asegurar la calidad del producto, durante su manufactura a escala industrial.

3.3. NEUROLÉPTICOS.

3.3.1. GENERALIDADES.

Los neurolépticos, también llamados antipsicóticos, se dividen en dos grupos: 1) los derivados de la fenotiazina: clorpromazina, levomepromazina, tioproperazina y 2) los derivados de la butirofenona, de los cuales el más utilizado es el haloperidol. Sus cualidades principales son las de calmar la agitación psicótica, normalizar el estado afectivo y atenuar los síntomas secundarios de las psicosis mayores (delirio y alucinaciones). Cuando son usados a largo plazo y a dosis adecuadas, previenen las recaídas en pacientes que han tenido ya un brote psicótico.

Las fenotiazinas, las más empleadas modifican de modo efectivo los síntomas primarios y secundarios de las psicosis mayores: esquizofrenia, enfermedad maniaco-depresiva y otras. Actúan sobre el sistema nervioso central, sin deprimir la corteza cerebral, respetando las funciones intelectuales superiores. Tienen efecto depresivo sobre el hipotálamo, el lóbulo anterior de la hipófisis, el sistema reticular ascendente, el lóbulo límbico y el sistema simpático; alteran además las funciones del sistema extrapiramidal.

El término *neuroléptico*, que fuera introducido para describir los efectos de la clorpromazina y la reserpina en pacientes psiquiátricos, fue propuesto para contrastar los efectos de estos agentes con los de los depresores clásicos del SNC. El síndrome neuroléptico consiste en la supresión de los movimientos espontáneos y de conductas complejas, mientras permanecen intactos los reflejos espinales.

3.3.2. USOS MÉDICOS VARIADOS DE LOS NEUROLÉPTICOS.

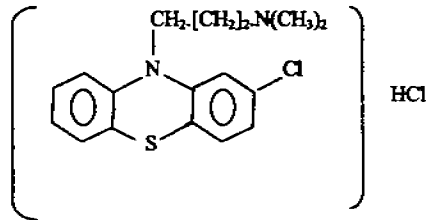
Los neurolépticos poseen una variedad de usos además de los señalados para el tratamiento de los pacientes psiquiátricos. Entre éstos predomina el tratamiento de las náuseas y los vómitos, las alucinosis alcohólicas, ciertas enfermedades neuropsiquiátricas caracterizadas por trastornos en el movimiento y en ocasiones el paránitio y el hipo intratable.

En este momento, más de tres docenas de fármacos neurolépticos se emplean en padecimientos psiquiátricos; otros se comercializan principalmente para otros usos.

3.4. CLORHIDRATO DE CLORPROMAZINA.

3.4.1. MONOGRAFÍA.

Fórmula desarrollada:



Nombre Químico:

Monoclorhidrato de 2 - Cloro - 10 - [3 - (dimetilamino)propil] - fenotiazina.

Fórmula condensada: $C_{17}H_{20}Cl_2N_2S$

Peso molecular: 355.3 g/mol

Descripción. Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento, inodoro. Se descompone por exposición prolongada al aire y a la luz, tornándose amarillo, rosa y finalmente violeta. Tiene sabor amargo.

3.4.2. PROPIEDADES.

Solubilidad. Muy soluble en agua, fácilmente soluble en alcohol y cloroformo, insoluble en éter, benceno, tetracloruro de carbono.

Temperatura de fusión. 195° - 198° C

pH. Una solución acuosa al 10% preparada recientemente, debe tener un pH comprendido entre 4.0 y 5.0

Constante de disociación. pK_a , 9.3 (20°)

Coefficiente de partición. $\log P$ (octanol/pH 7.4), 3.4

Espectro de absorción Ultravioleta. En ácido clorhídrico 0.1 N máxima absorción a 256 nm (E1%, 1 cm=920) y a 306 nm; en alcohol máxima a 257 nm (E%, 1 cm=886) y 313 nm (E1%, 1 cm = 123).

Espectro de absorción Infrarrojo. Principales picos a 747, 1240, 1561, 1125, 1095, 1220, cm^{-1} .

Cromatografía en capa fina.

Sistema TA- Rf = 49

Sistema TB- Rf = 49

Sistema TC- Rf = 35

Estabilidad. En forma de polvo o en solución acuosa, la clorpromazina se degrada por oxidación fotoquímica a clorpromazina-5-óxido y varios compuestos fenólicos, las soluciones degradadas se toman de color café. La degradación es más rápida en soluciones alcalinas.

Incompatibilidad. Es incompatible en solución acuosa con pentobarbital y fenobarbital sódicos.

Almacenamiento. Conservar protegida de la luz.

Biodisponibilidad. Estudios de diferentes formulaciones de clorpromazina no muestran variaciones en la biodisponibilidad excepto entre las formas farmacéuticas orales sólidas y líquidas.

Absorción. Rápidamente absorbida después de administración oral, la absorción puede ser reducida por la presencia de comida o por el uso de fármacos anticolinérgicos.

3.5. FORMA FARMACÉUTICA: TABLETAS RECUBIERTAS

3.5.1. DEFINICIÓN.

En la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos séptima edición, las tabletas se definen como:

Preparado sólido que se obtiene por compresión o moldeado, que contiene él o los principios activos y aditivos. Generalmente de forma discoide, plana, rasurado y de tamaño variado y que, cuando sea necesario, puede ser cubierto por una película que no modifica la forma original.

Para una tableta recubierta, el recubrimiento puede ser de varios tipos: con capas de azúcar y polvos insolubles, con película de resinas poliméricas y por compresión.

3.5.2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS TABLETAS RECUBIERTAS.

Ventajas:

- Enmascara olores y sabores desagradables. Lo que hace posible la plena aceptación del paciente.
- Mejora la apariencia de la tableta.
- Protege a los ingredientes del aire, humedad o luz.
- Mayor estabilidad del fármaco.
- Previene incompatibilidades entre los componentes.
- Fácil administración. Debido a sus características de forma y tamaño, son fáciles de manejar por el paciente.
- Previene al paciente del contacto con algún fármaco irritante que puede ser agresivo para el estómago.
- Controla el lugar de liberación del fármaco(s) en el tracto gastrointestinal.

Desventajas :

- No pueden administrar a pacientes lactantes y aquellos en estado inconsciente.
- El sistema dinámico de absorción del fármaco es más lento debido a que se administran por vía oral, en comparación con otras formas farmacéuticas, como por ejemplo la vía intravenosa.
- Manufactura compleja, los comprimidos exigen mucha mano de obra y equipo por consiguiente se encuentran reiteradamente sujetos a la incidencia del error humano, en consecuencia deben multiplicarse los controles para reducirlos al mínimo.
- Aumenta el costo de producción (tanto por material como por tiempo)

3.6. COMPONENTES DE LAS TABLETAS.

La mayoría de los comprimidos consisten de él o los ingredientes activos y componentes inertes conocidos como excipientes o aditivos.

Ingrediente activo: es el componente principal de una formulación, ya que es el que proporciona el efecto terapéutico para el cual va destinada la forma farmacéutica.

Excipientes: son materiales inertes, los cuales ayudan a obtener la liberación satisfactoria del fármaco, las características físicas y mecánicas aceptables en la tableta y facilitan su manufactura.

Los excipientes se clasifican de acuerdo a la función que desempeñan en una formulación en:

- 1.- Diluentes
- 2.- Aglutinantes o Adhesivos
- 3.- Desintegrantes
- 4.- Lubricantes, deslizantes, y Antiadherentes
- 5.- Excipientes que mejoran las propiedades organolépticas (colorantes, saborizantes y edulcorantes).

Los excipientes a utilizar deben poseer ciertas características como son: ser inertes fisiológicamente, facilitar la biodisponibilidad del fármaco, ser compatibles con todos los ingredientes de la formulación y ser accesibles económicamente.

3.6.1. DILUENTES.

Los diluentes se incorporan a una formulación cuando la cantidad de ingrediente activo es pequeña o se dificulta la compresión, esto es, incrementan el volumen de la tableta y nos proporcionan características adecuadas para una buena compresión. Es conveniente que posea buenas propiedades de aglutinamiento y de flujo.

Algunos de los diluentes más comunes que se utilizan en la manufactura de tabletas son:

- Diluentes insolubles en agua: Sulfato de Calcio NF, Fosfato dibásico de Calcio NF, Almidón, Carbonato de Calcio, Celulosa Microcristalina, Almidones modificados.
- Diluentes solubles en agua: Lactosa, Sacarosa, Manitol, Sorbitol.

3.6.2. AGLUTINANTES O ADHESIVOS.

Los aglutinantes dan adhesividad al polvo durante la granulación preliminar y la compresión, son excipientes que imparten cohesividad a los polvos, aglutinándolos para la formación de gránulos.

Una cantidad muy alta de aglutinante generalmente aumenta el tiempo de desintegración de las tabletas, debido a que éstas poseen una dureza muy alta. Los aglutinantes se pueden adicionar en seco (adhesivos) o en solución (aglutinantes) dependiendo de los ingredientes y del método de manufactura.

Algunos de los criterios para la selección del aglutinante adecuado son: compatibilidad con la formulación, que imparta la suficiente adhesión a los polvos y proporcione la biodisponibilidad adecuada para la absorción de los fármacos.

Algunos ejemplos de aglutinantes son: Acacia, Derivados de Celulosa, Gelatina, Glucosa, Polivinilpirrolidona, Pasta de Almidón hidrolizado, Sacarosa, Sorbitol, Almidón pregelatinizado, Goma de tragacanto, Alginato de sodio, Carboxipol, Caolín.

En la preparación de comprimidos por compresión directa el aglutinante más efectivo es la celulosa microcristalina.

3.6.3. DESINTEGRANTES.

Los desintegrantes son excipientes que facilitan el rompimiento de la tableta en unidades más pequeñas. Pueden emplearse solos o en combinación con otros desintegrantes. Los desintegrantes sirven como auxiliares en la fragmentación de los comprimidos después de su administración.

La concentración, el método de adición y el grado de compactación del desintegrante, juegan una función importante en la eficacia del comprimido.

Existen tres métodos de incorporación del desintegrante:

- Intragranular: el desintegrante se mezcla con el resto del polvo antes de la humectación, quedando así incorporado en el gránulo.
- Extragranular: el desintegrante se agrega al granulado, justo antes de la compresión.
- Combinación de ambas: se adiciona parte del desintegrante internamente y otra parte externamente.

Algunos desintegrantes utilizados son: Avicel (pH 101,102), Bentonita, Veegum, Ácido Algínico, Goma Guar, Ac-Di-Sol, Almidón Primojel.

Mezclas efervescentes se usan como desintegrantes en sistemas de comprimidos solubles.

3.6.4. LUBRICANTES, DESLIZANTES Y ANTIADHERENTES.

Los lubricantes, reducen la fricción y el ciclo de expulsión durante la compresión, auxilian previniendo la adherencia del material de los comprimidos a las matrices y punzones.

La mayoría de los lubricantes son hidrofóbicos y como tales tienden a reducir la velocidad de desintegración y disolución, por lo que deben evitarse concentraciones excesivas.

Lubricantes Hidrofóbicos: Estearato de Magnesio, Estearato de zinc, Monoestearato de polioxitileno, Talco, Aceites hidrogenados vegetales.

Lubricantes hidrofílicos: Polietilenglicol 4000 y 600, Benzoato de sodio, Leucina, Laurilsulfato de sodio, Aceite mineral ligero.

Los deslizantes son los excipientes que tienen como función reducir la fricción interparticular de la mezcla de polvos y mejorar las características de flujo. La concentración del deslizante es de gran importancia ya que si se excede la concentración óptima se corre el riesgo de tener un efecto contrario (antideslizante).

Deslizantes comunes: Almidón, Talco, Estearato de magnesio, Estearato de calcio, estearato de zinc, Óxido de magnesio, Silicato de calcio, Silica Coloidal.

Los antiadherentes tienen como función evitar la adhesión entre el comprimido formado y la maquinaria (caras de los punzones y pared interna de la matriz).

Antiadherentes comunes: Talco, Almidón de maíz, Sílicas microfinas (coloidal), Lauril sulfato de sodio, Estearatos metálicos.

3.6.5. EXCIPIENTES QUE MEJORAN LAS PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS.

Los colorantes a menudo se agregan a las formulaciones por su valor estético, para identificación o para cubrir colores desagradables naturales de un fármaco.

La Secretaría de Salud regula los colorantes empleados en medicamentos.

En la manufactura de tabletas comprimidas los saborizantes se agregan para impartir sabor a tabletas masticables.

Los edulcorantes son saborizantes que imparten sabor dulce a la formulación. Se agregan a tabletas masticables cuando los vehículos que comúnmente se usan no tienen el poder suficiente de enmascarar sabores objetables.

3.7. MÉTODOS DE MANUFACTURA.

los comprimidos se preparan por tres métodos generales:

- 1) Granulación vía húmeda
- 2) Granulación vía seca
- 3) Compresión directa

3.7.1. GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA.

En las granulaciones húmedas los ingredientes activos se mezclan con el diluyente y suficiente solución aglutinante o disolvente a formar una masa humedecida que va a ser forzada a pasar a través de una malla, una vez que los granulados han pasado a través de la malla, se secan, se reducen de tamaño y se mezclan con los aditivos restantes incluyendo el desintegrante y el lubricante. La granulación húmeda es un método efectivo y ampliamente utilizado para la preparación de comprimidos; involucra el empleo de calor y humedad a menos que se utilicen disolventes no acuosos (tal como alcohol) para la preparación de las soluciones aglutinantes.

Ventajas:

- Homogeniza el tamaño de partícula del material sólido en forma de polvo.
- Es una técnica alternativa para componentes de una formulación que no es directamente compresible, ya que proporciona características adecuadas de flujo y cohesividad.
- La utilización de aglutinantes permite que se emplee una gran variedad de dosis de fármaco.
- Asegura la uniformidad de contenido de las tabletas obtenidas.

Desventajas:

- La granulación húmeda es un proceso laborioso que involucra una serie de pasos o etapas, equipo y material por lo que el costo de manufactura se eleva.
- No se puede aplicar a todos los fármacos, ya que algunos son sensibles a la humedad y al calor.
- Una limitante es el uso de disolventes, ya que hay restricción en el uso de estos.

3.7.2. GRANULACIÓN VÍA SECA.

La granulación seca implica la compactación de la formulación de los comprimidos a altas presiones en comprimidos grandes compactos los cuales se muelen y se pasan por malla para formar un granulado de tamaño de partícula deseada. La ventaja de la granulación seca es la eliminación de calor y humedad en el proceso. También se puede producir por expulsión de los polvos entre rodillos operados hidráulicamente para compactar la mezcla, subsecuente se pasa por malla o se muele para dar un tamaño de partícula deseada. Se utilizan aditivos adecuados para admitir la producción de comprimidos a altas velocidades sin los pasos antecedentes de granulación. Estos aditivos directamente compresibles consisten de formas físicas especiales de sustancias como lactosa seca, fosfato dicálcico de cristalización modificada, celulosa microcristalina, almidones modificados o hidrolizados, dextrinas, amilases, manitol o sorbitol granulados a micro.

Ventajas:

- Se elimina el uso de solución aglutinante y la etapa de secado.
- Método adecuado para compuestos sensibles al calor y a la humedad.
- Utilización de menos equipo y tiempo.
- Ayuda a mejorar la desintegración.

Desventajas:

- El proceso tiende a obtener tabletas con mayores riesgos de laminación, problemas de friabilidad y fracturas.
- Requiere de equipo especial para obtener tabletas precomprimidas.

3.7.3. COMPRESIÓN DIRECTA.

Consiste en comprimir directamente el material en polvo sin modificar la índole física de éste, en la compresión directa las tabletas se obtienen al comprimir directamente sin tratamiento previo, mezclas de polvos (ingrediente activo y excipientes).

La compresión directa para la elaboración de tabletas se reserva para un grupo de productos químicos cristalinos que posean las características físicas necesarias para la formación de una buena tableta, como propiedades de cohesividad y fluidez que posibiliten la compresión directa.

Ventajas:

- Reducción de material, tiempo y costos.
- Se elimina el empleo de calor y humedad.
- Mantiene la estabilidad de los ingredientes de la formulación.
- Optimiza la desintegración de la tableta, dependiendo de la cantidad de desintegrante utilizado.

Desventajas:

- Se limita a las características reológicas del ingrediente activo (densidad, velocidad de flujo, etc.)
- Solo se pueden emplear excipientes que posean buenas propiedades de fluidez y de compresibilidad.
- Cuando se tienen concentraciones bajas del fármaco, se pueden presentar problemas de uniformidad de contenido.
- Cuando se tienen concentraciones elevadas del fármaco que tengan poca compresibilidad y fluidez, no se puede emplear la compresión directa ya que se tendría que elevar considerablemente el volumen de los excipientes para tener una mezcla compresible.

3.8. TIPOS DE RECUBRIMIENTO.

- **No entérico.**- Se emplean materias primas solubles a pH ácido, asegurando un mínimo efecto de recubrimiento por ejemplo derivados de celulosa, PVP, derivados acrílicos y polietilenglicol de alto peso molecular.
- **Entérico.**- Es el recubrimiento que resiste la acción de fluidos gástricos y se disgrega a valores de pH cercanos de 8.0. En general las cubiertas entéricas empleadas se mantienen no disociadas en el pH del estómago, pero se ionizan con facilidad cuando el valor de pH se incrementa. Los materiales más empleados son acetofalato de celulosa y resinas acrílicas.

3.9. PROCEDIMIENTOS DE MANUFACTURA.

- Recubrimiento convencional o de azúcar comúnmente conocido como 'grageado'
- Recubrimiento de película (film coating) con sus dos variantes, orgánico y acuoso.
- Recubrimiento por compresión.
- Recubrimiento electrostático.

3.9.1. RECUBRIMIENTO (GRAGEO) CONVENCIONAL.

Clásicamente los comprimidos se han recubierto con azúcar, aplicando soluciones de sacarosa y polvos adsorbentes-adhesivos como almidón, carbonato de calcio, talco y dióxido de titanio.

Ventajas:

- Equipo utilizado sencillo y económico.
- Se corrigen imperfecciones del núcleo.
- Son favorablemente aceptadas debido al sabor dulce que se le confiere al núcleo.

Desventajas:

- El tamaño y el peso del producto terminado se incrementa notablemente.
- El proceso es lento.
- No se conserva la apariencia del núcleo.
- La alta dependencia con el operario hace difícil la posibilidad de automatización del proceso.

3.9.2. RECUBRIMIENTO CAPA FINA (film coating)

Comprimidos recubiertos con una película delgada, resistente y uniforme, de materiales entéricos o no entéricos. Se dosifican por unidad. Pueden tener color o no, con brillo superficial.

Durante el proceso se lleva a cabo la formación de una película por aplicaciones continuas y uniformes de varias capas de la solución pelicular sobre el comprimido.

Ventajas:

- Reducción sustancial del peso en comparación con el recubrimiento convencional.
- Proceso más rápido. Proceso simplificado que facilita la automatización del mismo.
- Recubrimiento más resistente.
- Disponibilidad de ser aplicado a una gran variedad de productos farmacéuticos como tabletas, gránulos, cápsulas, polvos y cristales.
- Permite apreciar los logos del núcleo al aplicar recubrimiento incoloros.

3.9.3. RECUBRIMIENTO POR COMPRESIÓN.

Comprimidos recubiertos con una capa de materiales sólidos compresibles, que consisten en granulados preparados por técnicas comunes para la manufactura de tabletas.

Actualmente este tipo de recubrimiento está fuera de uso por las desventajas que presenta como son : operación muy compleja, el volumen del comprimido se aumenta considerablemente, existen grandes variaciones de peso y contenido en las tabletas recubiertas por compresión.

3.10. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

3.10.1. GENERALIDADES

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo analítico de una formulación y de la técnica de análisis en control de calidad de una forma farmacéutica, debido a que es en donde el analista confirma por medio de una secuencia de pruebas de análisis si el estudio que esta siendo evaluado sistemáticamente, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado en el sistema y método.

La validación se puede definir como la acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, sistema o mecanismo empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina.

La validación de un método analítico debe cumplir con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad.

3.10.2. DEFINICIONES

3.10.2.1. LINEARIDAD DEL SISTEMA.

Es la variación de la respuesta del sistema de medición con respecto a la concentración del analito; esta se realiza para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo preestablecido.

3.10.2.2. PRECISIÓN DEL SISTEMA.

Está definida como el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales. Este parámetro considera sólo la contribución al error atribuible al sistema de operación o medición. Generalmente se expresa como la desviación estándar relativa, DER, o coeficiente de variación, CV.

3.10.2.3. LINEARIDAD DEL MÉTODO.

Es la variación de la cantidad de fármaco recuperada en el análisis como una función de la cantidad de fármaco adicionada a la muestra. El objetivo es conocer el intervalo de concentraciones en el cual la respuesta es lineal. Esto se determina para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo preestablecido. Se caracteriza por su estudio de recobros de placebo cargados a diferentes niveles de concentración por arriba y por debajo del 100% incluyendo éste.

La linealidad usualmente se expresa en términos de la varianza en torno a una recta de regresión lineal calculada de acuerdo a una relación matemática establecida.

3.10.2.4. EXACTITUD DEL MÉTODO.

Es la medida de como un método analítico se acerca al valor real para una muestra.

Este parámetro se examina por comparación de la cantidad recuperada con respecto a la adicionada al placebo. Esto demuestra que el método analítico es confiable cuando se efectúan varias determinaciones por un mismo analista en las mismas condiciones de operación. Se determina empleando los resultados del nivel al 100% de la linealidad del método.

3.10.2.5. PRECISIÓN DEL MÉTODO.

Es el grado de concordancia entre medidas individuales en un proceso. Se mide de la siguiente forma:

1. Repetibilidad:

Precisión del método analítico expresado como concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio).

Con fines prácticos, el estudio está evaluado por el C.V. de la prueba de exactitud al 100% así como por la linealidad del método.

2. Reproducibilidad:

Precisión de un método analítico expresado como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o diferentes laboratorios utilizando el mismo y/o diferentes equipos).

3.10.2.5. ESPECIFICIDAD.

Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

3.11. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

3.11.1. DEFINICIONES.

3.11.1.1. 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.

3.11.1.2. 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.

3.11.1.3. ESTABILIDAD ACELERADA.

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 drásticas de almacenamiento.

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA.

Los estudios de estabilidad acelerada 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:

A. Medicamentos con fármacos nuevos:

Tiempo: 180 días

Condiciones de almacenamiento:	Análisis
40°C ± 2°C con 75 por ciento 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
30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas	Inicial, 90 y 180 días

B. Medicamentos con fármacos conocidos:

Tiempo: 90 días

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

Las tabletas estables deben conservar su tamaño, forma, peso y color originales durante los estudios de estabilidad, además se debe determinar los siguientes controles a lo largo de todo el estudio: uniformidad de contenido, disolución y valoración del principio activo.

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

4.1. MATERIAL

4.1.1. Material de laboratorio.

- Matraz volumétrico de 1000 ml, Pyrex
- Matraz volumétrico de 500 ml, Pyrex
- Matraz volumétrico de 100 ml, Pyrex
- Matraz volumétrico de 50 ml, Pyrex
- Matraz Erlenmeyer de 6000 ml, Pyrex
- Pipeta volumétrica de 1 ml, Pyrex
- Pipeta volumétrica de 2 ml, Pyrex
- Pipeta volumétrica de 3 ml, Pyrex
- Pipeta volumétrica de 4 ml, Pyrex
- Pipeta volumétrica de 5 ml, Pyrex
- Pipeta volumétrica de 6 ml, Pyrex
- Pipeta graduada de 10 ml, Pyrex
- Pipeta graduada de 5 ml, Pyrex
- Probeta de 25 ml, Pyrex
- Vaso de precipitados de 250 ml, Pyrex
- Vaso de precipitados de 100 ml, Pyrex
- Vaso de precipitados de 50 ml, Pyrex
- Frascos de vidrio ámbar de 20 ml, Vitromex
- Piseta
- Espátula de cromo-níquel
- Mallas de acero inoxidable números: 20, 40, 60, 80, 100, 200.
- Soporte Universal
- Embudo para pruebas reológicas
- Anillo metálico
- Embudo de filtración rápida
- Papel filtro Whatman No. 40
- Cámara para Cromatografía de Capa Fina
- Cromatofólios de sílica gel
- Mortero
- Microjeringa

4.1.2. Reactivos y Soluciones.

- Clorhidrato de Clorpromazina
- Diluyente # 1, # 2, # 3, # 4, # 5, # 6.
- Desintegrante
- Deslizante
- Lubricante
- Recubrimiento acuoso
- Recubrimiento orgánico
- Ácido clorhídrico 0.1 N
- Hidróxido de sodio 0.1 N
- Acetato de etilo
- Éter etílico
- Hidróxido de amonio
- Agua desionizada

4.1.3. Equipo.

- Estufa de estabilidad a 45°C, Thelco Mod. M08-194
- Estufa de estabilidad a 65°C, Thelco Mod. M08-193
- Estufa de estabilidad a 30°C, Blue M
- Estufa de estabilidad a 40°C, 75% Humedad Relativa, Hot Pack
- Espectrofotómetro de U.V., Espectronic 2000 de Bausch & Lomb
- Disolutor Elecsa Mod. DIE25-250
- Fragilizador Elecsa.
- Tableteadora Rotativa, Marquet E-10
- Rotap
- Lámpara de luz ultravioleta
- Vernier
- Balanza Analítica, Sartorius Mod. 24644Pt13862
- Mezclador Erweka

4.2. METODOLOGÍA.

4.2.1. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO. PRUEBAS REOLÓGICAS.

4.2.1.1. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Utilizar mallas 20, 40, 60, 80 y 100.

Pesar individualmente cada malla, registrar los pesos, colocar las mallas en el aparato Rotap.

Pesar 10 g de polvo y colocar la muestra en el tamiz superior ajustando el aparato durante 5 minutos, retirar los tamices y pesar individualmente cada malla, calcular la cantidad de muestra retenida en cada uno de los tamices por diferencia de peso.

Criterios de evaluación del tamaño de partícula y clasificación del polvo.

Tabla I. Aberturas de referencia.

Letra Guía	No. de Malla	Abertura en mm
	2	9.520
	4	4.760
A	8	2.380
A'	10	2.000
B	20	0.840
B'	30	0.590
C	40	0.420
C'	50	0.297
D	60	0.250
D'	70	0.210
E	80	0.177
E'	100	0.149
F	120	0.125
G	200	0.074

Tabla II. Relación entre el tipo de polvo y número de malla.

Clasificación del polvo	Polvos vegetales y animales		Polvos Químicos	
	Partículas que pasan através de:		Partículas que pasan através de:	
	Malla %	Malla%	Malla %	Malla %
Muy Grueso	A 100	D < 20		
Grueso	B 100	D < 40	B 100	C < 60
Semigrueso	C 100	E < 40	C 100	D < 60
Fino	D 100	E' < 40	E 100	
Muy Fino	E 100		F 100	

4.2.1.2. DENSIDAD APARENTE

Utilizar una probeta de 25 ml de capacidad.

Pesar la probeta vacía y registrar el peso (P_1), colocar en la probeta una muestra del clorhidrato de clorpromazina hasta un volumen aproximado de 20 ml, registrar el volumen exacto que ocupa la muestra. Pesar nuevamente la probeta con la muestra y registrar el peso (P_2).

$$D_a = P_2 - P_1 / V$$

Donde:

D_a = Densidad aparente

P_1 = Peso probeta vacía

P_2 = Peso probeta con muestra

V = Volumen que ocupa la muestra en la probeta

4.2.1.3. DENSIDAD COMPACTADA

Se emplea el material del punto anterior, taponar la probeta con muestra y compactar los polvos sobre una superficie plana y amortiguada dejando caer la probeta desde una altura aproximada de 3 cm hasta que no experimenten cambios en el volumen. determinar el volumen cada 25 veces. Calcular la densidad compactada.

$$D_c = P_2 - P_1 / V_{cte.}$$

Donde:

D_c = Densidad compactada

P_1 = Peso probeta vacía

P_2 = Peso probeta con muestra

$V_{cte.}$ = Volumen constante que ocupa la muestra compactada

4.2.1.4. DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE CARR.
(% DE COMPRESIBILIDAD)

Utilizando los valores obtenidos de la densidad aparente (D_a) y la densidad compactada (D_c), se calcula el % de compresibilidad (% C).

$$\% C = (D_c - D_a / D_c) * 100$$

Donde:

% C = % de compresibilidad

D_a = Densidad aparente

D_c = Densidad compactada

Tabla III. Interpretación del índice de Carr para el flujo de polvos.*

% Compresibilidad	Flujo
5 - 15	Excelente
12 - 16	Bueno
18 - 21	Regular
23 - 35	Pobre
33 - 38	Muy pobre
> 40	Malo

4.2.1.5. VELOCIDAD DE FLUJO.

Utilizando el embudo para pruebas reológicas, colocarlo en el soporte universal a una distancia aproximada de 10 cm de altura sobre el nivel de la mesa de trabajo, tapar la salida del embudo y colocar en él 10 g de muestra de clorhidrato de clorpromazina, retirar el tapón y simultáneamente con un cronómetro determinar el tiempo en que tarda en fluir toda la muestra. Realizar la prueba por lo menos 3 veces.

Calcular la velocidad de flujo.

$$V = \text{Masa} / \text{tiempo}$$

Donde:

V = Velocidad de flujo

M = masa de la muestra (g)

t = tiempo en que tarda en fluir la muestra (seg)

4.2.1.6. ÁNGULO DE REPOSO

El ángulo de reposo se puede evaluar al mismo tiempo que se está evaluando la velocidad de flujo, después de retirar el tapón y que la muestra fluye a través del embudo, se forma un cono de la muestra sobre la superficie de la mesa, midiendo la altura y el diámetro de este cono con un vernier se puede conocer el ángulo de reposo.

$$\tan \theta = h / r$$

Donde:

θ = Ángulo de reposo

h = Altura del cono formado

r = radio de la base del cono

Tabla IV. Relación entre el ángulo de reposo y el flujo de polvos*

Ángulo de reposo (θ) (grados)	Flujo
< 25	Excelente
25 - 30	Buena
*30 - 40	Regular
> 40	Pobre

* adicionando 0.2 % de deslizante puede mejorar el flujo

4.2.2. DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

El principio activo a utilizar es sometido a condiciones ácidas, básicas y fotólisis para poder determinar por medio de cromatografía en capa fina sus posibles productos de degradación y poder detectarlos en las pruebas de compatibilidad del fármaco con los diferentes excipientes.

El principio activo fué sometido a las siguientes condiciones:

Frasco vial No. 1: Clorhidrato de Clorpromazina

Frasco vial No. 2: Clorhidrato de Clorpromazina + agua desmineralizada

Frasco vial No. 3: Clorhidrato de Clorpromazina + HCl 0.1 N

Frasco vial No. 4: Clorhidrato de Clorpromazina + NaOH 0.1 N

* Frascos 1-4 se colocan en la estufa de 60°C, por 15 días

Frasco vial No. 5: Clorhidrato de Clorpromazina (frasco transparente) + Luz

Frasco vial No. 6: Clorhidrato de Clorpromazina (frasco ámbar) + Luz

* Frascos 5-6 a temperatura ambiente, con exposición a la luz del sol, por 15 días

Sistema de Monitoreo: Cromatografía en capa fina

Fase estacionaria: Placas de sílica gel

Fase móvil: Acetato de etilo saturado con hidróxido de amonio: éter (1:1)
(preparado el día de su uso)

Sustancia de Referencia: Clorhidrato de Clorpromazina

Preparar la solución de referencia disolviendo una cantidad de clorhidrato de clorpromazina en metanol.

Aplicar la misma cantidad de muestras y de solución de referencia en la cromatoplaqa, colocar dentro de la cámara cromatográfica saturada con el sistema de elución, dejar eluir 10 cms arriba del punto de aplicación, secar al aire y observar con lámpara de luz U.V. para detectar posibles productos de degradación.

Periodo de Monitoreo: Día 3, 6, 12, 15

4.2.2.1. COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTES

Se realizaron pruebas de compatibilidad entre el clorhidrato de clorpromazina y los diferentes excipientes a utilizar de acuerdo al siguiente cuadro:

Principio Activo	Excipientes
Clorhidrato de Clorpromazina	Diluyente # 1
Clorhidrato de Clorpromazina	Diluyente # 2
Clorhidrato de Clorpromazina	Diluyente # 3
Clorhidrato de Clorpromazina	Diluyente # 4
Clorhidrato de Clorpromazina	Diluyente # 5
Clorhidrato de Clorpromazina	Diluyente # 6
Clorhidrato de Clorpromazina	Desintegrante
Clorhidrato de Clorpromazina	Lubricante
Clorhidrato de Clorpromazina	Deslizante
Clorhidrato de Clorpromazina	Recubrimiento acuoso
Clorhidrato de Clorpromazina	Recubrimiento orgánico

Todas las muestras se colocan en frascos color ámbar y se someten a una temperatura de 60°C por un periodo de 15 días.

Sistema de Monitoreo: Cromatografía en capa fina

Fase estacionaria: Placas de sílica gel

Fase móvil: Acetato de etilo saturado con hidróxido de amonio: éter (1:1)
(preparado el día de su uso)

Sustancia de Referencia: Clorhidrato de Clorpromazina

Preparar la solución de referencia disolviendo una cantidad de clorhidrato de clorpromazina en metanol.

Aplicar la misma cantidad de muestras y de solución de referencia en la cromatoplaça, colocar dentro de la cámara cromatográfica saturada con el sistema de elución, dejar esuir 10 cms arriba del punto de aplicación, secar al aire y observar con lámpara de luz U.V. para detectar posibles productos de degradación.

Periodo de Monitoreo: Día 3, 6, 12, 15

4.2.3. FORMULACIÓN.

Una vez terminada la etapa de preformulación en donde se seleccionaron los excipientes más adecuados a utilizar, el siguiente paso es la etapa de formulación donde se plantean matrices de prueba para determinar las proporciones adecuadas de los excipientes en las tabletas y que cumplan con las especificaciones requeridas.

Tabla V. Especificaciones requeridas para tabletas recubiertas de Clorpromazina

Aspecto	Tabletas recubiertas lisas de color naranja homogéneo, libres de imperfecciones y fracturas
Variación de peso	Dentro de límites $\pm 5\%$
Dureza	entre 6-8 Kg/cm ²
Identidad cromatográfica	Conforme a la referencia
Valoración del principio activo	del 95 al 105 % de lo indicado en el marbete
Disolución	Q = 80 % \pm 5%

4.2.3.1. FORMULACIONES PROPUESTAS:

Para seleccionar el diluyente adecuado se propone la siguiente matriz:

D ₂	0 %	25%	50%	75%	100%
0 %					X ₃
25%				X ₂	
50%					
75%		X ₁			
100%					

D#4: Diluyente #4

D#2: Diluyente #2

No.	Concentraciones
1	75% Diluyente # 2 + 25% Diluyente # 4
2	25% Diluyente # 2 + 75% Diluyente # 4
3	100% Diluyente # 4
4	100% Diluyente # 6
5	50% Diluyente # 1 + 50% Diluyente # 4

4.2.3.2. PROCEDIMIENTOS DE MANUFACTURA

FORMULACIONES No. 1 Y 2

- Surtido y pesado de materias primas

- 1.- Verificar el orden y limpieza del área de trabajo y equipo a utilizar
- 2.- Verificar la identidad de cada materia prima
- 3.- Verificar e identificar cada pesada de las materia primas

- Proceso de Manufactura

- 1.- Verificar limpieza del área de trabajo y equipo a utilizar
- 2.- Identificar cubículo
- 3.- Tamizar el principio activo junto con el diluyente # 2 por malla No. 20
- 4.- Mezclar 1 minuto
- 5.- Adicionar el diluyente # 4 previamente tamizado por malla No. 20
- 6.- Mezclar por un minuto
- 7.- Realizar pruebas reológicas

FORMULACIONES No. 3 Y 4

- Surtido y pesado de materias primas

- 1.- Verificar el orden y limpieza del área de trabajo y equipo a utilizar
- 2.- Verificar la identidad de cada materia prima
- 3.- Verificar e identificar cada pesada de las materia primas

- Proceso de Manufactura

- 1.- Verificar limpieza del área de trabajo y equipo a utilizar
- 2.- Identificar cubículo
- 3.- Tamizar el principio activo junto con el 50% diluyente por malla No. 20
- 4.- Mezclar 1 minuto
- 5.- Adicionar el 50% restante del diluyente previamente tamizado por malla No. 20
- 6.- Mezclar por un minuto
- 7.- Realizar pruebas reológicas

FORMULACIÓN No. 5

- Surtido y pesado de materias primas

- 1.- Verificar el orden y limpieza del área de trabajo y equipo a utilizar
- 2.- Verificar la identidad de cada materia prima
- 3.- Verificar e identificar cada pesada de las materia primas

- Proceso de Manufactura

- 1.- Verificar limpieza del área de trabajo y equipo a utilizar
- 2.- Identificar cubículo
- 3.- Tamizar el principio activo junto con el diluyente # 1 por malla No. 20
- 4.- Mezclar 1 minuto
- 5.- Adicionar el diluyente # 4 previamente tamizado por malla No. 20
- 6.- Mezclar por un minuto
- 7.- Realizar pruebas reológicas

4.2.4. PREPARACIÓN DEL PLACEBO.

4.2.4.1. Materiales

- Desintegrante
- Deslizante
- Lubricante
- Diluyente

4.2.4.2. Procedimiento de Manufactura

- 1.- Verificar la limpieza del área de trabajo y del equipo a utilizar.
- 2.- Pesar e identificar cada una de las materias primas.
- 3.- Tamizar por malla No. 20 el desintegrante y el diluyente, mezclar por 3 minutos.
- 4.- Tamizar por malla No. 30 el deslizante y el lubricante y adicionarlo a la mezcla de polvos del paso 3, mezclar durante 10 segundos

4.2.5. DESARROLLO DEL MÉTODO ANALÍTICO.

De acuerdo a la revisión bibliográfica que se realizó, se encontró que el clorhidrato de clorpromazina en solución de ácido clorhídrico 0.1 N presenta un máximo de absorción alrededor de 254 nm en espectrofotometría de Ultravioleta, por lo que este método fue el que se evaluó para utilizarlo en la cuantificación del principio activo.

4.2.6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

4.2.6.1. MÉTODO ANALÍTICO.

PROCEDIMIENTO

Preparación de la solución de referencia

Pesar exactamente el equivalente a 15 mg de clorpromazina de la sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver con 25 ml de ácido clorhídrico 0.1 N y sonicar por 2 minutos, aforar con el mismo disolvente. Tomar una alícuota de 2 ml y colocarla en un matraz volumétrico de 50 ml. Llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1N.

Preparación de la muestra.

Pesar 20 tabletas, calcular el peso promedio, triturar hasta polvo fino y homogéneo. Pesar una cantidad de polvo equivalente a 15 mg de clorpromazina y transferirla a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 25 ml de ácido clorhídrico 0.1 N, sonicar por 5 minutos, llevar al aforo con el mismo disolvente. Filtrar por papel Whatman No. 40 y desechar los primeros mililitros del filtrado, Tomar una alícuota de 2 ml y colocarla en un matraz volumétrico de 50 ml. Aforar con solución de ácido clorhídrico 0.1 N

Realizar un barrido espectrofotométrico de ambas soluciones en el intervalo de 300-220 nm, verificando que la longitud de onda de máxima absorción esté alrededor de 254 nm, utilizar como blanco de ajuste una solución de ácido clorhídrico 0.1 N

4.2.6.2. LINEARIDAD DEL SISTEMA DE MEDICIÓN.

Construir una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada del principio activo, a los niveles 25, 50, 75, 100, 125 y 150 %, partiendo de una solución patrón, de la siguiente manera:

Pesar el equivalente a 15 mg de Clorpromazina de la sustancia de referencia y transferir a un matraz volumétrico de 200 ml, disolver con 50 ml de ácido clorhídrico 0.1 N (v/v) y sonicar por 5 minutos. Aforar con el mismo disolvente (Solución patrón con 75.0 $\mu\text{l/ml}$). Tomar el volumen de alícuota de acuerdo con la siguiente tabla y transferir a un matraz volumétrico de 50 ml, llevar al aforo con una solución de ácido clorhídrico 0.1 N.

NIVEL %	VOL. ALÍCUOTA ml	CONCENTRACIÓN $\mu\text{g/ml}$	No. REPLICAS
25	1	1.5	3
50	2	3.0	3
75	3	4.5	3
100	4	6.0	6
125	5	7.5	3
150	6	9.0	3

Hacer un barrido espectrofotométrico de 300 a 220 nm y leer todas las muestras en el máximo de absorción (aproximadamente a 254 nm), ajustar el aparato con una solución de ácido clorhídrico 0.1 N.

Registrar los resultados de absorbancia obtenidos y evaluar los valores de pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de correlación (r), pendiente relativa (m_r), ordenada al origen relativa (b_r) y coeficiente de correlación al cuadrado (r²)

4.2.6.3. PRECISIÓN DEL SISTEMA.

Tomar los resultados obtenidos con el nivel del 100% de la linealidad del sistema y evaluar los siguientes parámetros: Media aritmética (\bar{x}), desviación estándar (σ) y coeficiente de variación (C.V.)

4.2.6.4. LINEARIDAD DEL MÉTODO

Construir una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo, a los niveles de 0, 60, 80, 90, 110, y 120 %, mediante el método de adición de sustancia de referencia a placebo, de la siguiente manera:

Pesar 55.3 mg de placebo y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, para cada vez, adicionar la cantidad especificada de clorhidrato de clorpromazina de acuerdo a la siguiente tabla, proceder como indica el método de análisis

Nivel %	mg Adicionados	Concentración $\mu\text{g/ml}$
0	—	—
60	10.0	3.6
80	13.4	4.8
90	15.0	5.3
100	16.7	6.0
110	18.4	6.6
120	20.0	7.2

Realizar cada pesada y análisis por sextuplicado y de ser posible al azar. Calcular los mg recuperados, pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de correlación (r) y r^2 .

4.2.6.5. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO

Emplear los resultados del nivel del 100% obtenidos en la linealidad del método y determinar el coeficiente de variación (C.V.). Para todo el intervalo de concentraciones, excluyendo el 0%, calcular el % recuperado y determinar el coeficiente de variación (C.V.).

4.2.6.6. ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO.

Determinar el % de respuesta del placebo contra la sustancia de referencia al 100%. Esto se puede realizar tomando en consideración los resultados obtenidos en el nivel al 0% de la linealidad del método.

4.2.6.7. REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO.

Realizar el análisis como se indica en la parte de método analítico (2.2.7.1) con dos analistas, en dos días diferentes, por triplicado. Calcular los % recuperados. Calcular el coeficiente de variación (C.V.) y realizar el análisis de varianza.

5. RESULTADOS.

5.1. Distribución del tamaño de partícula.

Número de malla atravesada / retenida	X abertura de malla (mm)	Peso retenido (g)	% retenido	% retenido por abertura de malla
40/60	0.3350	0.1	1.0	0.335
60/80	0.2135	0.2	2.0	0.427
80/100	0.1630	0.2	2.0	0.326
100/150	0.1270	0.6	6.0	0.462
150/200	0.0895	1.5	15.0	1.3425
200/ Plato	0.0740	7.4	74.0	5.476

5.2. Degradación del principio activo.

Vial No	Condición 60 °C
1. Clorpromazina.HCl	(-)
2.- Clorpromazina.HCl- agua desmineralizada	(+)
3.- Clorpromazina.HCl- HCl 0.1 N	(+)
4.- Clorpromazina HCl- NaOH 0.1 N	(-)
	Temperatura Ambiente
5.- Clorpromazina HCl (frasco transparente)-Luz	(+)
6.- Clorpromazina HCl (frasco ámbar)-Luz	(-)

(+) Degradación

(-) No degradación

Sistema de monitoreo: Cromatografía en capa fina.

5.2.1. Compatibilidad principio activo- excipientes

Principio Activo (PA)- Excipiente	Condición 60 °C, frasco ámbar
PA-Diluyente 1	(-)
PA-Diluyente 2	(-)
PA-Diluyente 3	(-)
PA-Diluyente 4	(-)
PA-Diluyente 5	(-)
PA-Diluyente 6	(-)
PA-Desintegrante	(-)
PA-Lubricante	(-)
PA-Deslizante	
PA- Recubrimiento acuoso	(-)
Recubrimiento orgánico	(-)

(+) Degradación

(-) No degradación

Sistema de monitoreo: Cromatografía en capa fina.

5.3. Estudio reológico de formulaciones propuestas.

FORMULACION	PARAMETROS				
	Densidad Aparente (g/ml)	Densidad Compactada	% de Compresibilidad	Velocidad de flujo	Angulo de reposo
1	0.352	0.503	30.0	0.0	-
2	0.438	0.635	31.0	0.0	-
3	0.430	0.540	20.4	49	21.5
4	0.376	0.488	22.9	61	16.9
5	0.431	0.565	23.7	0.0	-

De acuerdo a los resultados se seleccionaron las formulaciones 3, 4 y 5 a las cuales se le agregó 0.5 % de un lubricante con el fin de mejorar las propiedades de flujo, se descartan las formulaciones 1 y 2 ya que no poseen propiedades de flujo y tienen un porcentaje de compresibilidad alta.

5.3.1. FORMULACIONES 3, 4 Y 5. Con la adición del lubricante

FORMULACION	PARAMETROS				
	Densidad Aparente (g/ml)	Densidad Compactada	% de Compresibilidad	Velocidad de flujo	Angulo de reposo
3	0.522	0.740	29.4	41.3	21.2
4	0.388	0.479	18.9	64.6	17.5
5	0.450	0.600	25.0	0.0	-

Con base en los resultados obtenidos, se descarta la formulación 5 debido a que sus propiedades de flujo fueron malas aún con la adición del lubricante, comparando las dos formulaciones restantes, se decidió comprimir la formulación 4 por tener mejores propiedades reológicas.

Para esta formulación, se determinaron inicialmente las pruebas de Friabilidad, dureza y tiempo de desintegración, como pruebas de proceso, obteniendo los siguientes resultados:

Formulación	% Friabilidad	Dureza (Kp)	Tiempo de desintegración (min)
4	0.16	8-10	Mayor a 15

Con estos resultados se determinó que las tabletas poseen una dureza y un tiempo de desintegración alto, por lo que se decidió adicionar un desintegrante y un deslizante a la formulación de acuerdo a la siguiente matriz de trabajo.

Desintegrante \ Deslizante	0.5 %	1.0 %	1.5 %
0 %	X ₁		X ₄
0.25%		X ₂	
0.5%			X ₃

De las formulaciones anteriormente propuestas se obtuvieron los siguientes resultados.

Variable de respuesta: tiempo de desintegración y dureza.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla y son el promedio de al menos 3 determinaciones.

Formulación	Parámetros	
	Dureza (Kp)	Tiempo de Desintegración (min)
1	5.8	3.0
2	5.5	2.2
3	5.6	4.2
4	5.7	4.5

5.3.2. FORMULACIÓN

De acuerdo a los resultados la formulación óptima que cumple con especificaciones de diseño es la siguiente:

Componentes	mg por unidad	% en Formulación
Clorpromazina	25.0	20.83
Lubricante	0.6	0.5
Desintegrante	1.2	1.0
Deslizante	0.3	0.25
Diluyente	92.90	77.42
Total	120.0	100.0

Una vez determinada la formulación de los núcleos, se realizó el recubrimiento de los mismos, por el método de película con una suspensión al 2 % del recubrimiento acuoso seleccionado.

5.3.3. Controles críticos de la formulación evaluados.

- Tabletas

Determinación	Especificación	Resultados
% de Friabilidad.	menos a 1 %	0.5%
Desintegración	menos a 15 minutos	5 min
Dureza	entre 6 -8 Kg/cm ²	5 Kg/cm ²

- Tabletas recubiertas.

Determinación	Especificación	Resultados
Variación de peso	Dentro de límites \pm 5%	120.2 mg
Valoración del principio activo	del 95 al 105 % de lo indicado en el marbete	101.0%
Uniformidad de Contenido	C.V. < 6.0%	2.2 %
Disolución	Q = 80 %	Q = 95 %

Con la formulación establecida, se manufacturaron tres lotes piloto, los cuales se sometieron a estudio de estabilidad acelerada por tres meses, bajo las condiciones de temperatura ambiente, cámara a 30 °C y cámara a 40 °C con 75 % de humedad relativa.

5.4. Implementación y Validación del Método Analítico.

5.4.1. Linealidad del Sistema

La evaluación se realizó considerando seis niveles de concentración, tres niveles por debajo del 100 % y dos por arriba del 100%, con tres repeticiones a excepción de la de 100% que se realizó con seis repeticiones para evaluar precisión.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Nivel %	Concentración $\mu\text{g/mL}$	Replica No.	Respuesta Abs.	Media	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación %
25	1.5	1	0.153	0.151	0.0015	1.009
		2	0.151			
		3	0.150			
50	3.0	1	0.294	0.296	0.0034	1.170
		2	0.300			
		3	0.294			
75	4.5	1	0.440	0.445	0.0043	0.979
		2	0.448			
		3	0.447			
100	6.0	1	0.593	0.593	0.0017	0.294
		2	0.597			
		3	0.593			
		4	0.592			
		5	0.593			
		6	0.594			
125	7.5	1	0.727	0.736	0.0085	1.154
		2	0.740			
		3	0.743			
150	9.0	1	0.888	0.888	0.0057	0.649
		2	0.889			
		3	0.888			

$$m = 0.0981 \quad b = 0.0028 \quad r = 0.9999$$

$$m_s = 0.9945 \quad b_s = 0.00553 \quad r^2 = 0.9999$$

5.4.2. Precisión del Sistema.

Se realizó con un nivel de concentración del 100% con seis repeticiones.

Replica No.	Respuesta Absorbencia
1	0.593
2	0.597
3	0.593
4	0.592
5	0.593
6	0.594

media (\bar{x}) = 0.593

Desviación estándar (s) = 0.00175

Coefficiente de Variación (C.V.) = 0.2949

5.4.3. Linealidad del Método.

Nivel %	No. Replicia	Cantidad Adicionada mg	Cantidad Recuperada mg	% Recuperado	X	Y	s	C.V.
60	1	9.9	9.88	99.83	10.18	10.246	0.324	3.162
	2	10.4	10.48	100.85				
	3	10.3	10.75	104.96				
	4	10.2	9.97	97.78				
	5	10.1	10.17	100.74				
	6	10.2	10.23	100.30				
80	1	13.5	13.50	100.03	13.41	13.301	0.242	1.825
	2	13.3	12.98	97.66				
	3	13.3	13.04	98.04				
	4	13.4	13.34	99.59				
	5	13.6	13.58	99.89				
	6	13.4	13.37	99.83				
90	1	15.2	14.72	96.89	15.05	14.915	0.218	1.469
	2	14.9	14.79	99.29				
	3	15.0	17.82	98.81				
	4	15.3	15.27	99.81				
	5	15.1	15.10	100.00				
	6	14.8	14.79	99.98				
100	1	17.5	17.22	98.44	16.80	16.618	0.391	2.354
	2	17.0	16.92	99.57				
	3	16.7	16.58	99.32				
	4	16.5	16.13	97.76				
	5	16.5	16.40	99.44				
	6	16.6	16.46	99.17				
110	1	18.6	18.20	97.87	18.43	18.345	0.445	2.430
	2	18.4	18.23	99.13				
	3	18.5	18.85	101.93				
	4	18.7	18.91	101.14				
	5	18.2	18.11	99.52				
	6	18.2	17.77	97.65				
120	1	19.9	19.95	100.25	19.98	19.956	0.226	1.345
	2	19.9	19.69	98.98				
	3	20.1	20.22	100.63				
	4	20.3	20.19	99.50				
	5	19.9	19.98	100.43				
	6	19.8	19.71	99.55				

$m = 0.9907$

$b = 0.0629$

$R = 0.9997$

$r^2 = 0.9994$

5.4.4. Especificidad del Método

Por el método de análisis que se estableció, se tomaron los resultados de la respuesta al 0% de seis réplicas involucrando solo el 100% de placebo y se evaluó la interferencia.

Replica No.	Respuesta Absorbancia
1	0.000
2	0.000
3	0.000
4	0.000
5	0.000
6	0.000

$$\bar{x} = 0.000$$

$$s = 0.00000$$

5.4.5. Precisión del Método.

5.4.5.1. Reproducibilidad del método, evaluado con un nivel de concentración al 100% de concentración y tres repeticiones por dos analistas diferentes en distintos días.

Resultados dados en % recuperado.

		ANALISTA	
		1	2
D I A	1	99.3	100.0
		99.0	99.4
		100.2	100.0
	2	99.7	99.5
		99.7	99.3
		100.3	99.3

Tabla de análisis de varianza.

Fuente de Variación	de	Grados de Libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F Calculada	F Tabla
Analista		1	0.4297	0.4297	0.3893	1.1957
Día/Analista		2	0.7188	0.3594	0.1682	2.2405
Error		8	1.2832	0.1604	-----	-----

$$F_{\text{Calculada}} < F_{\text{Tabla}}$$

5.5. Resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada.

Material de envase: Blister pack transparente (película de cloruro de polivinilo/aluminio)

Lotes Fabricados: DF-7C051-A, DF-7C051-B, DF-7C051-C.

- Estudio de Estabilidad Acelerada. Lote: DF-7C051-A

Tiempo de Análisis	Condición de Estudio	Determinación/Especificación			
		Descripción	Sustancias Relacionadas por CCF	Valoración	Disolución
		Comprimidos Naranjas libres de fracturas e imperfecciones	Mancha diferente de la principal, no debe ser más grande ni más intensa que la S_{ref}	23.75 - 26.25 mg/Comprimido 95.0 - 105.0 %	Q = 80 %
Inicial	Inicial	Corresponde	Corresponde	24.68 mg/Comp 98.7 %	96.0 %
30 días	Temp. Amb.	Corresponde	Corresponde	25.80 mg/Comp 103.2 %	92.6 %
30 días	30 °C	Corresponde	Corresponde	24.85 mg/Comp 99.4%	92.4 %
30 días	40°C/75% H.R.	Corresponde	Corresponde	25.22 mg/Comp 100.9 %	92.8 %
60 días	Temp. Amb.	Corresponde	Corresponde	24.92 mg/Comp 99.7%	100.2 %
60 días	30 °C	Corresponde	Corresponde	24.65 mg/Comp 98.6 %	98.6 %
60 días	40°C/75% H.R.	Corresponde	Corresponde	25.10 mg/Comp 100.4 %	98.3 %
90 días	Temp. Amb.	Corresponde	Corresponde	24.50 mg/Comp 98.0 %	100.3 %
90 días	30 °C	Corresponde	Corresponde	24.55 mg/Comp 98.2%	96.5 %
90 días	40°C/75% H.R.	Corresponde	Corresponde	24.75 mg/Comp 99.0 %	98.3 %

Resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada.

Material de envase: Blister pack transparente (película de cloruro de polivinilo/aluminio)

- Estudio de Estabilidad Acelerada. Lote: DF-7C051-B

Tiempo de Análisis	Condición de Estudio	Determinación/Especificación			
		Descripción	Sustancias Relacionadas por CCF	Valoración	Disolución
		Comprimidos Naranjas libres de fracturas e imperfecciones	Mancha diferente de la principal, no debe ser más grande ni más intensa que la S_{ref}	23.75 - 26.25 mg/Comprimido 95.0 - 105.0 %	Q = 80 %
Inicial	Inicial	Corresponde	Corresponde	25.32 mg/Comp 101.3 %	99.1 %
30 días	Temp. Amb.	Corresponde	Corresponde	25.10 mg/Comp 100.4 %	101.1 %
30 días	30 °C	Corresponde	Corresponde	24.98 mg/Comp 99.9 %	98.1 %
30 días	40°C/75% H.R.	Corresponde	Corresponde	25.08 mg/Comp 100.3 %	96.3 %
60 días	Temp. Amb.	Corresponde	Corresponde	24.8 mg/Comp 99.0 %	100.0 %
60 días	30 °C	Corresponde	Corresponde	24.73 mg/Comp 98.9 %	100.0 %
60 días	40°C/75% H.R.	Corresponde	Corresponde	25.05 mg/Comp 100.2 %	97.0%
90 días	Temp. Amb.	Corresponde	Corresponde	24.87 mg/Comp 99.5 %	100.5 %
90 días	30 °C	Corresponde	Corresponde	24.73 mg/Comp 98.9 %	99.0%
90 días	40°C/75% H.R.	Corresponde	Corresponde	25.05 mg/Comp 100.2 %	98.8 %

Resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada.

Material de envase: Blister pack transparente (película de cloruro de polivinilo/aluminio)

- Estudio de Estabilidad Acelerada. Lote: DF-7C051-C

Tiempo de Análisis	Condición de Estudio	Determinación/Especificación			
		Descripción	Sustancias Relacionadas por CCF	Valoración	Disolución
		Comprimidos Naranjas libres de fracturas e imperfecciones	Mancha diferente de la principal, no debe ser más grande ni más intensa que la S_{ref}	23.75 - 26.25 mg/Comprimido 95.0 - 105.0 %	Q = 80 %
Inicial	Inicial	Corresponde	Corresponde	24.93 mg/Comp 99.7 %	102.8 %
30 días	Temp. Amb.	Corresponde	Corresponde	25.25 mg/Comp 101.0 %	100.4 %
30 días	30 °C	Corresponde	Corresponde	24.80 mg/Comp 99.2 %	101.2 %
30 días	40°C/75% H.R.	Corresponde	Corresponde	25.08 mg/Comp 100.3 %	98.9 %
60 días	Temp. Amb.	Corresponde	Corresponde	24.78 mg/Comp 99.1 %	99.7 %
60 días	30 °C	Corresponde	Corresponde	24.58 mg/Comp 98.3 %	102.0 %
60 días	40°C/75% H.R.	Corresponde	Corresponde	24.95 mg/Comp 99.8 %	99.8 %
90 días	Temp. Amb.	Corresponde	Corresponde	24.75 mg/Comp 99.0 %	102.1 %
90 días	30 °C	Corresponde	Corresponde	25.00 mg/Comp 100.0 %	99.8 %
90 días	40°C/75% H.R.	Corresponde	Corresponde	24.73 mg/Comp 98.9 %	98.8 %

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Con base en los resultados obtenidos en el estudio reológico realizado al polvo de clorhidrato de clorpromazina se estableció la obtención de tabletas por el método de compresión directa.

La degradación del principio activo estuvo determinada específicamente por la condición de luz. En la última etapa de monitoreo, en medio acuoso y ácido se observaron dos manchas en la placa cromatográfica, una correspondiente al clorhidrato de clorpromazina y otra probablemente correspondiente a una sustancia relacionada del principio activo, esta mancha no fue ni más grande ni más intensa a la mancha principal.

El principio activo no presenta incompatibilidad con ninguno de los excipientes sometidos a las condiciones especificadas, ya que durante el monitoreo por cromatografía en capa fina no se observan productos de degradación.

De las formulaciones inicialmente propuestas, se descartaron las formulaciones uno y dos por poseer características malas de flujo, así como un porcentaje de compresibilidad alto.

A las formulaciones dos, tres y cuatro, se les agregó 0.5 % de un lubricante, con el fin de mejorar las características reológicas del polvo.

Acorde con los resultados de la reología de polvos, se descartó la formulación número tres por no tener buenas características de flujo aún con la adición del deslizante y se decidió comprimir solo la formulación número cuatro, por tener mejores características para la compresión.

A las tabletas se les determinaron pruebas iniciales de tiempo de desintegración y dureza, encontrando valores altos en el tiempo de desintegración, por lo que se planteó una matriz de trabajo para la adición de diferentes concentraciones de un desintegrante y un deslizante.

Los resultados reportados indican que se disminuyó considerablemente los tiempos de desintegración de las tabletas, seleccionando la formulación número dos como la formulación óptima, para la obtención de tabletas de Clorhidrato de Clorpromazina.

El recubrimiento de la tabletas se realizó por el método de película, utilizando una solución al 2% del recubrimiento acuoso seleccionado, posteriormente se realizaron a las tabletas determinaciones como: valoración del Clorhidrato de Clorpromazina, uniformidad de contenido (para asegurar la distribución homogénea del principio activo) y disolución, en todas ellas obteniendo resultados satisfactorios dentro de especificaciones.

En cuanto a los resultados reportados en la validación del método analítico se determina que el sistema es lineal, ya que se observa que existe una relación altamente significativa del analito (mg/mL) y la respuesta obtenida (absorbencia), por lo que se infiere que el sistema es lineal en el intervalo de concentraciones especificado.

El sistema evaluado es preciso, ya que el valor de coeficiente de variación (C.V.) es menor al 2 % establecido, por lo que se dice que el sistema es preciso en los niveles de concentración trabajada (100%)

Para la linealidad del método, de acuerdo a los resultados obtenidos, se observa que existe una relación directamente proporcional entre los mg adicionados y los mg recuperados, derivados de los niveles de concentraciones evaluados para los parámetros establecidos condicionados para pendiente (m) = 1, ordenada al origen (b) = 0 y coeficiente de correlación (r) < 1, por lo que se concluye que el método es lineal.

El coeficiente de variación en la repetibilidad del método: nivel 100% es menor del 3% establecido para métodos espectrofotométricos, así que se concluye que el método es repetible.

De acuerdo al análisis de varianza la $F_{calc} < F_{tab}$ para la fuente de variación analista, evaluado al 100% y tres repeticiones con dos analistas y dos diferentes días para observar si existe diferencia significativa sobre la valoración.

Los resultados de $F_{calc} < F_{tab}$ para la fuente de variación Día/Analista, nos indican que no existe efecto sobre los días para un analista en la valoración. Así que se considera que el método es reproducible para los fines que se requiere.

Como se observa en los resultados al nivel de cero para la linealidad del método, los valores de absorbancia para este nivel son nulos, por lo que se deduce que el método utilizado para la cuantificación del principio activo es específico.

Los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada nos indican que la formulación es estable sometida a condiciones drásticas de temperatura y humedad, ya que cumplen con los estándares de calidad establecidos.

7. CONCLUSIONES.

El estudio de preformulación realizado ayudó a determinar la mejor vía de manufactura de tabletas recubiertas de Clorhidrato de Clorpromazina por medio de la caracterización del polvo, siendo esta la vía de compresión directa, el estudio de preformulación comprendió un estudio de compatibilidad fármaco-excipientes, en el cual se determinó que el principio activo era compatible con los diferentes excipientes propuestos.

Con base en los resultados de la etapa de preformulación, se obtuvo una formulación de tabletas recubiertas de Clorhidrato de Clorpromazina de calidad, que cumplen con las especificaciones oficiales establecidas en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

La implementación de un método analítico rutinario de control de calidad, es de gran importancia para la cuantificación de un principio activo, se implementó un método analítico por espectrofotometría de ultravioleta para la cuantificación de clorhidrato de Clorpromazina en solución de ácido clorhídrico 0.1 N a 254 nm.

El método utilizado fue validado dando como resultado que es lineal, preciso, exacto, específico y reproducible en el intervalo de concentraciones especificado.

Los resultados del estudio de estabilidad acelerada demuestran que la formulación es estable sometida a condiciones drásticas de temperatura y humedad.

Es de gran importancia la implementación de una metodología que permita el desarrollo de una nueva formulación donde se evalúe cada uno de los parámetros establecidos para el control de calidad y estabilidad, delimitando las variables que intervienen y optimizando el proceso hasta obtener un producto que cumpla satisfactoriamente con las normas de calidad establecidas.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición. México, 2000.
2. United States Pharmacopeia XXIV. Merck Publishing Company 24th Edition USA, 2000.
3. Ansell H.C. & Popovich N.G. Pharmaceutical Dosage Forms and Delivery Systems, 5th Edition Ed. Lea & Febiger. USA, 1993
4. Roman D. Fernando, Innovación y Desarrollo Farmacéutico. 1ª edición Asociación Farmacéutica Mexicana, México, 1990.
5. Handbook of Pharmaceutical Excipients. The Pharmaceutical Press. 2nd Edition. London, 1994.
6. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Guidelines on the Validation of Manufacturing Process. World Health Organization, USA, 1992.
7. Lachman L. and Lieberman H.A., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, USA. 1986.
8. Lieberman H.A. and Lachman L. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol 1 y 2 1ª Edition Marcel Dekker, Inc. USA. 1998.
9. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos. SSA. México 1998.
10. The Merck Index. 11th Ed. Merck & Co. Inc; USA. 1989.
11. The Pharmaceutical Codex. 11 ed. London: The Pharmaceutical Press; 1979.
12. Martindale W. The Complete Drug Reference. 32 ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
13. Goodman A, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8 Ed. Médica Panamericana; Méx. 1991.
14. British Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationery Office; 1993.
15. Clarke's Isolation and Identification of Drugs. 2nd Ed. London The Pharmaceutical Press, 1986.
16. Connors, K., Amidon G., Kenyon L. Chemical Stability of Pharmaceuticals a Handbook for Pharmacists. 2nd Ed. John Wiley Sons USA, 1986.
17. Manual de Validación de Métodos Analíticos, Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos.
18. Alcántara, A. Material de apoyo al curso: Validación de Métodos Analíticos, LUAL, México 1993.
19. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos. SSA. México 1996.