

37
20

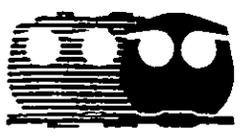


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**"DESARROLLO DE UNA FORMULACION PARA
TABLETAS DE UN ANTIHIPERLIPIDEMICO"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
BERTIN FLORES ARREOLA



262411

MEXICO, D. F.

1998

**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

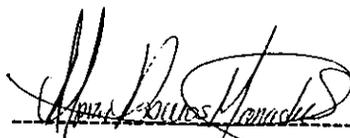
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Jurado asignado:

Presidente Prof. Ibarnea Avila José Luis
Vocal Prof. Guzman Martínez Gabriel Rene
Secretario Prof. Alpizar Ramos María del Socorro
1er. Suplente Prof. Cardenas Gutierrez Jose Manuel
2do. Suplente Prof. Keller Wurtz Ana Ingrid

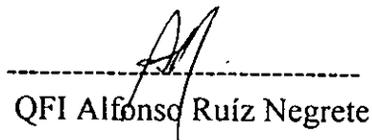
Sitio donde se desarrollo el tema: Industrias Farmex S.A. de C.V.,
Puente de Xoco # 35, Colonia General Anaya,
Coyoacan D.F.

Asesor del tema:



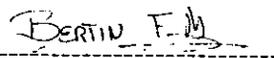
QFB María del Socorro Alpizar Ramos

Supervisor técnico:



QFI Alfonso Ruiz Negrete

Sustentante:



Bertín Flores Arreola

A DIOS

No necesito escribirte nada
tu sabes cual es mi sentir
GRACIAS CHUCHITO

A MIS PADRES BERTÍN Y ESPERANZA

Si hoy he logrado llegar a esta meta
ha sido gracias a ustedes
reciban todo mi cariño, amor y respeto

A MIS HERMANOS JOSE ANGEL Y MARCO ANTONIO

Por compartir conmigo esta vida
y hacerme sentir ese cariño
que solo un hermano puede dar

A GABY

Tu amor ha sido la luz que ha guiado mi camino
y la fortaleza donde he podido
lidiar y vencer las adversidades
Gracias por estar a mi lado
TE QUIERO

A MIS TIOS EUGENIO, ELENA Y TRINIDAD

Porque siempre que lo necesite
encontré una mano extendida
dispuesta a ayudarme

A LA FAMILIA DEL LABORATORIO 301

Especialmente a las QFB's Rosalinda Velazquez, Adriana Romero,
y Martha P Neri, y al laboratorista Ricardo Hernandez,
Gracias por brindarme su amistad leal y honesta y por
haber permitido que ese lugar se convirtiera en mi segundo hogar

A la QFB Ma del Socorro Alpizar Ramos y
QFB Esther Hernandez

Por su brillante colaboración para la realización de este trabajo
y por mostrarme con su ética y gran profesionalismo
el camino a seguir en la vida profesional

AL HONORABLE JURADO

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	3
III. GENERALIDADES	4
TABLETAS	4
- Definición	4
- Clasificación	4
- Ventajas y desventajas	5
- Métodos de fabricación	6
* Granulación húmeda	6
- Ventajas y desventajas de la granulación húmeda	13
* Doble compresión o granulación seca	14
- Ventajas y desventajas de la granulación seca	15
* Compresión directa	15
- Ventajas y desventajas de la compresión directa	16
- Excipientes	16
- Parámetros a evaluar en las tabletas	20
IV. ANTIHIPERLIPIDÉMICO (ACh)	24
- Propiedades físicas y químicas	24
- Métodos de cuantificación	25
- Propiedades terapéuticas	27
V. DISOLUCIÓN	30
- Bases teóricas	30
- Aparatos	36
VI. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN	41
METODOLOGÍA	41
- Descripción	41
- Punto de fusión	42
- Solubilidad	42
- Características reológicas	42
- Estabilidad del principio activo	46
- Compatibilidad con excipientes	47
VII. ENSAYOS DE IDENTIDAD	48
- Cromatografía en capa fina	48
- Disolución	49
- Valoración del principio activo	51
- Variación de peso	52

VIII. RESULTADOS DE ESTUDIOS DE MATERIA PRIMA Y DESARROLLO DE FORMULACIONES	54
- Compatibilidad con excipientes	54
- Estabilidad en estado sólido	55
- Degradación del principio activo	55
- Reología de materia prima	56
PRIMERA FORMULACIÓN	57
- Primer procedimiento de fabricación	57
- Reología de primera formulación	58
SEGUNDA FORMULACIÓN	59
- Segundo procedimiento de fabricación	59
- Reología de segunda formulación	60
IX. PROTOCOLO PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA ...	61
- Definiciones	61
- Procedimiento	62
- Determinaciones	62
- Resultados y conclusiones	63
X. RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA	64
- Análisis inicial de estabilidad	64
- Primer mes de estabilidad	66
- Segundo mes de estabilidad	72
- Tercer mes de estabilidad	78
- Cuadros comparativos de resultados	84
XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS	86
XII. CONCLUSIONES	89
XIII. BIBLIOGRAFÍA	90

I. INTRODUCCIÓN

Desde sus orígenes, la industria farmacéutica ha recurrido al empleo de métodos y técnicas para desarrollar medicamentos de calidad, es decir: eficaces, seguros y confiables.

Cuando se hace referencia exclusivamente al desarrollo farmacéutico, decimos que se trata de un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento. Existen varias etapas que se deben cubrir para el desarrollo de un medicamento; algunas de ellas son:

- Selección de la presentación del fármaco
- Selección de los excipientes
- Optimización tecnológica farmacéutica del producto
- Estudios de interacciones fármaco-excipientes
- Evaluación del empaque primario
- Estudios de estabilidad
- Escalamiento del proceso, etc.

Como se puede observar, es difícil cubrir todas las etapas del desarrollo en un solo estudio, por lo que el presente trabajo solo se enfocará a algunas de ellas las cuales se tratarán con más detalle en el capítulo III.

El ACh es empleado en el ser humano para disminuir los niveles de lípidos (tratamiento de las hiperlipidemias). En este trabajo se desarrolla una formulación para fabricar este medicamento en la presentación de tabletas debido a las múltiples ventajas que esta forma farmacéutica ofrece; las mismas que le han servido para mantenerse en el mercado por tantos años y ser las preferidas de los consumidores con respecto a otras formas farmacéuticas.

II. OBJETIVOS

- Demostrar la importancia de la metodología a seguir para desarrollar una nueva formulación farmacéutica.
- Desarrollar una formulación para tabletas de ACh.
- Evaluar la calidad de las tabletas mediante la determinación de la prueba de disolución como parámetro de aceptación.

III. GENERALIDADES

1. TABLETAS

1.1 Definición

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión de polvos secos, cristales o granulados, que contienen uno o más principios activos con o sin excipientes.(Ref 1)

1.2 Clasificación

Es más útil y recomendable clasificar a las tabletas según su campo de aplicación o su utilización; aunque existen algunos casos en que son fabricadas para uso externo, la mayoría son para uso interno, por lo que pueden clasificarse de acuerdo a su vía de administración en 4 grupos:(Ref 1)

Vía de administración	Ejemplos
Tabletas para uso oral	Tabletas comprimidas Tabletas multicomprimidas Tabletas de acción sostenida Tabletas de acción retardada y recubiertas con capa entérica Tabletas recubiertas de azúcar Tabletas recubiertas con película fina Tabletas masticables
Tabletas usadas en la cavidad bucal	Tabletas bucales Tabletas sublinguales Trociscos y pastillas Conos dentales
Tabletas para uso externo	Tabletas para implantación Tabletas vaginales
Tabletas para preparar soluciones	Tabletas efervescentes Tabletas para disolver Tabletas hipodérmicas Tabletas moldeadas

1.3 Ventajas y desventajas

Las tabletas por sus múltiples tipos y formas en que se pueden fabricar, ofrecen ventajas tanto para el paciente como para el fabricante, sin embargo, también pueden presentar algunas limitaciones que en algunas ocasiones es posible minimizar, pero en otras se vuelven verdaderos inconvenientes.(Ref 1)

Entre estas ventajas y desventajas se pueden mencionar:

Ventajas
* Facilidad de administración y manejo
* No son repulsivas por su olor o sabor
* Son dosificables con exactitud
* En algunos casos puede prescindirse del agua para su deglución
* Susceptibles de fabricación a gran escala con rapidez
* Costo de fabricación relativamente bajo
* Son fáciles de envasar, transportar y almacenar
* Presentan buena estabilidad química, mecánica y microbiológica
* Permiten identificar la naturaleza y categoría del fármaco presentado
* Es posible elaborarlas con elegancia debido a la diversidad de formas que pueden obtenerse

Desventajas
* Fármacos líquidos no pueden ser presentados en forma de tabletas
* Fármacos que tienen una gran dosis o muy pequeña, se dificulta la uniformidad o la compresión
* Fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletas
* Los pacientes en estado de coma, ancianos y lactantes, no pueden ingerir tabletas
* Su biodisponibilidad es permanentemente cuestionada.
* En la mayoría de los casos siguen siendo de manufactura compleja, pese a que constantemente se procura simplificar las operaciones de su fabricación
* Algunos fármacos son resistentes a la compresión debido a su naturaleza amorfa, o floculenta, o de baja densidad

1.4 Métodos de fabricación de tabletas

Existen básicamente 3 métodos para fabricación de tabletas comprimidas:

a) **Granulación húmeda:** Es el proceso más tradicional y el más usado por las industrias farmacéuticas para la fabricación de tabletas; este método presenta el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales, pero permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para compresión directa.

La granulación húmeda es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos. Este método involucra las siguientes operaciones:

- *Pesado de los principios activos y excipientes:* Esta operación requiere de 2 personas; una ejecuta la operación y la otra verifica la identidad y cantidad de cada componente indicado en la orden de fabricación y elabora los registros correspondientes.
- *Tamizado:* Esta operación se realiza por dos razones; para remover materiales extraños, los cuales pueden estar presentes en diluentes como azúcares o almidones; y para homogeneizar el tamaño de partícula, triturando terrones que se forman de la aglomeración de polvos tanto de excipientes como de principios activos, generados durante el almacenamiento; por lo común en esta operación se utiliza malla 20 o aproximada a ésta.

- *Mezclado*: En esta etapa sólo se mezclan los polvos a granular, es decir, el principio activo y diluyentes y otros excipientes. Es común adicionar en esta etapa la mitad de desintegrante y la otra mitad reservarla para la última etapa de mezclado; esto es para favorecer la disolución, ya que una vez desintegrada la tableta, los gránulos deben también desintegrarse. En esta etapa se deben ocupar mezcladores enérgicos con gran acción convectiva procurando que sirva tanto para el mezclado de los polvos secos como para el ulterior amasado en la granulación; ejemplos de estos son los de cinta o doble sigma, los de tipo planetario, los horizontales con palas removedoras y los de turbulencia que tienen la triple función de mezclar, granular y secar.

- *Preparación de la solución aglutinante*: Generalmente son soluciones de macromoléculas que pueden ser acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas. Para su preparación se utilizan recipientes de acero inoxidable y accesorios para agitación manual.

- *Adición de la solución aglutinante (humectación amasado)*: La aglomeración de polvos se manifiesta al adicionar la solución aglutinante a la mezcla de polvos con el mezclador – amasador funcionando, evitando derramar la solución en un solo punto y bruscamente.

El tiempo de amasado es alrededor de 10 minutos, la consistencia ideal de la masa húmeda se detecta cuando al presionarla con la mano queda compactada y al presionarla con los dedos debe

desmoronarse en fragmentos, no en polvo, además no debe observarse polvo seco durante el amasado.

- *Tamizado de la masa húmeda. (Granulación propiamente dicha):*

Después de que se produce la aglomeración, se fragmenta la masa húmeda para imponer un tamaño controlado formándose de esta manera el granulado; esto se puede lograr obligando a pasar la masa húmeda a través de tamices o placas perforadas, aplicando procedimientos mecánicos o bien manualmente; la amplitud de la malla se elige fundamentalmente en función de la humedad del material. Las masas más húmedas requieren tamices con mayor amplitud de malla. Una variante a estos métodos es el granulado de lecho fluido o técnica de la suspensión de aire, es una técnica en la que se omite el tamizado de la masa húmeda. Estos procesos se llevan a cabo en un mezclador-granulador-secador de lecho fluido tipo Glatt, en donde el polvo se mantiene en suspensión mediante una corriente de aire dirigida hacia arriba, produciéndose el mezclado de polvos. La mezcla se humecta por nebulización de la solución aglutinante; debido a las múltiples colisiones de las partículas húmedas, éstas se fusionan formando aglomerados que se van engrosando al captar nuevas partículas libres, hasta que todas hayan sido incorporadas, obteniéndose al final gránulos esféricos.

El secado comienza de inmediato al continuar el acceso de aire previamente calentado. Actualmente este es el método más importante por la eficacia y propiedades del producto obtenido.

- **Secado del granulado:** Aquí se elimina , por evaporación, el líquido utilizado en la aglomeración de polvos. El secado total o un exceso de humedad residual conduce en determinadas circunstancias a dificultades en la compresión del granulado, un granulado muy seco puede generar muchos finos, gránulos muy duros que al comprimirse en vez de deformarse se pulverizan, producen tabletas con baja dureza y alta friabilidad, o bien laminadas; una humedad residual elevada puede originar moteado por la migración de humedad, y puede provocar el pegado del material a los punzones.

La temperatura recomendable debe ser en el intervalo de 30 a 40 °C, aunque puede haber casos en los que se requiera una temperatura mayor. La humedad residual debe estar en el intervalo de 1 a 5%.

- **Reducción del tamaño del granulado:** En el secado los gránulos pueden aglomerarse y formar terrones, sobre todo cuando el secado es en estufa, por lo que una operación de trituración es requerido después del secado, además con esta operación el tamaño final del gránulo es más uniforme. El tamaño de la malla para esta operación se selecciona en base al diámetro de los punzones para comprimir, se recomiendan los siguientes tamaños:

Diámetro de la tableta	Malla sugerida
Menores de 3/16"	20
De 7/32" a 5/16"	16
De 11/32" a 13/32"	14
De 7/16" y mayores	12

En esta operación debe evitarse la formación excesiva de finos.

Características del granulado final:

Poseer buena fluidez y lubricación

Presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad

Debe desintegrarse bien en agua

Presentar un grado de dispersión de tamaño de gránulo lo más estrecho posible y no contener más del 10% de polvo libre

Poseer una humedad residual de 1 a 5%

Ser lo más regular posible en forma y color

- *Lubricación:* Esta operación se refiere al mezclado del granulado con los desintegrantes y los lubricantes, para mejorar la fluidez y minimizar la adhesión a las piezas de la máquina de comprimir, y garantizar la desintegración de la tableta. Tanto los desintegrantes como los lubricantes se tamizan previamente de preferencia por la misma malla de la etapa anterior, o por una más fina si es posible, para incrementar el poder cubriente del lubricante así como para disgregar los terrones de éstos. En esta etapa conviene utilizar mezcladores de doble cono o en V, los de tambor rueda o los rotacubos ya que estos carecen de agitador interior y se evita moler el granulado.

El tiempo de mezclado es muy crítico, es recomendado que no exceda los 10 minutos, ya que un sobremezclado produce efectos negativos en la desintegración y disolución de las tabletas principalmente.

- **Compresión:** Finalmente las tabletas son obtenidas por compresión entre dos punzones y una matriz. En todas las máquinas automáticas, el proceso de compresión tiene el mismo fundamento; el punzón inferior recorre el interior de la matriz, regulando la capacidad de llenado de la matriz y por ende el peso final de la tableta y el punzón superior efectúa la compresión propiamente dicha, de su potencia dependen el grosor, la dureza y el lustre de las tabletas. Hay dos tipos de máquinas que pueden compactar los gránulos: las de impacto o excéntricas en las cuales la presión de compactación se hace desde el punzón superior, mientras que el inferior la soporta conjuntamente con el granulado y al final el punzón inferior expulsa la tableta formada; y las rotativas en las que el esfuerzo de compresión es compartido por ambos punzones; estas últimas son las más ocupadas en la actualidad por su alto rendimiento.

La selección del tamaño del punzón es acorde al peso final de la tableta y de la compresibilidad del granulado, se puede hacer esta selección en función de la siguiente guía:

Diámetro del punzón en mm	Masa de la tableta en mg
5	50-70
6	70-120
8	120-240
9	220-310
10	290-400
12	400-500
13	440-550
14	500-750
16	600-1000
18	800-1500

- Ventajas y desventajas de la granulación húmeda:

Ventajas
* La sofisticación de aparatos como mezcladores, secadores y granuladores de lecho fluido, han incrementado la eficiencia y versatilidad de este proceso
* Las características físicas del fármaco y excipientes no son críticas
* Una gran variedad de materiales en polvo pueden ser procesados y manipulados
* Permite la adición de algunos componentes líquidos y colorantes
* Uniformidad de contenido aceptable

Desventajas
* Un gran número de etapas en el proceso
* Costo elevado con mermas altas
* Involucra a muchos materiales para la formulación
* Existen fármacos sensibles al calor y la humedad
* Restricción de uso de disolventes
* Se debe tener cuidado en el manejo de la masa húmeda
* Se requiere mucho espacio, personal y equipo
* Se puede tener problemas con la disolución después de un tiempo de almacenamiento

b) **Doble compresión o granulación seca:** Se refiere a una granulación vía seca por medio de presión; es aplicable a principios activos de difícil compresión o que no cumpla con las características requeridas para la compresión directa como serían poca fluidez y/o baja densidad; así como también aquellos principios activos que son sensibles a la humedad y/o a la temperatura de secado.

Los gránulos se pueden obtener mediante pre-comprimir los polvos en la propia tableteadora con unas matrices de gran tamaño (medallones) y punzones planos a una presión superior a la que se van a fabricar las tabletas para evitar destruir el granulado obtenido, posteriormente los medallones son molidos y granulados en seco, la reducción del tamaño de los gránulos es por molienda gruesa utilizando molinos de martillo con malla del tamaño que se requiera. Otro método de obtener gránulos es mediante la compactación de los polvos mediante el uso de compactadores que presan los polvos entre dos rodillos giratorios en sentido inverso, el polvo obligado a pasar entre los cilindros sale como una placa más o menos dura que son granuladas en seco.

- Ventajas y desventajas de la doble compresión:

Ventajas
* No se requiere de soluciones aglutinantes
* No se requiere de amasado y secado
* Pocas etapas, personal, equipo y espacio
* Elevado rendimiento
* Proceso automatizable
* En la compactación no se requiere de lubricantes en la precompresión
* Se puede reducir el número de excipientes en la fórmula

Desventajas
* El usar una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos
* Se pueden formar escamas de gránulos en la superficie de la tableta final, estas escamas son de lenta disolución
* Los compactadores son caros

c) **Compresión directa:** Es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas de polvos del fármaco y excipientes tales como diluyentes, desintegrantes y lubricantes.

Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como son: fluidez elevada, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme; compresibilidad elevada, o sea, suficiente capacidad para sufrir deformación; altamente compactables, es decir, capacidad para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza; gran adhesividad para tener la capacidad de enlazar o ligar

partículas diferentes o de superficies sólidas; gran cohesividad para enlazar otras partículas similares; el tamaño de partícula debe ser acorde al resto de la mezcla; la distribución granulométrica debe ser estrecha para evitar una segregación de polvos; y debe tener muy buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones. (Ref 2)

- Ventajas y desventajas de la compresión directa:

Ventajas
* Elimina etapas de fabricación reduciendo costos, tiempo, equipo y personal
* Disminuye la manipulación de ingredientes evitando contaminación microbiológica y/o cruzada
* Se suprime el calor y la humedad aumentando la estabilidad física y química del fármaco
* Desintegración y disolución adecuadas
* Tamaño de partícula uniforme

Desventajas
* Materiales costosos y disponibilidad comercial reducida
* Fármacos de dosis pequeñas presentan problemas con la uniformidad de contenido
* Fármacos de dosis elevadas pueden presentar problemas de compresibilidad, flujo y lubricación
* Las características del fármaco son críticas

1.5 Excipientes

Los excipientes son materiales que son adicionados a prácticamente todos los fármacos con la finalidad de hacer más factible su elaboración en forma de tabletas y obtener las cualidades deseadas en estas. Estos excipientes además, presentan una gran influencia en la estabilidad y biodisponibilidad de los fármacos contenidos en las tabletas, así como también en los parámetros a evaluar de las tabletas de los cuales se hablará más adelante.(Ref 3)

Los materiales más comúnmente usados como excipientes en tabletas son:

- *Diluyentes*: Sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir, preferentemente deben ser hidrófilos; los más utilizados son: almidón, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celulosa microcristalina, fosfato dibásico y tribásico de calcio, sulfato de calcio, caolín y cloruro de sodio.

- *Aglutinantes*: Son materiales cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos cohesivos con un contenido mínimo de finos y producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Estos materiales pueden ser incorporados en polvo seco en un intervalo de 1 a 5%, o en solución en un intervalo de 10 a 20%; los más utilizados son: gelatina en solución acuosa; gomas naturales como la acacia, tragacanto, pectina y karaya; metilcelulosa, carboximetilcelulosa,

hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa; almidones de maíz, papa y arroz como geles acuosos; polivinilpirrolidona en solución acuosa o hidroalcohólica, alginato de sodio y polietilenglicoles grados 4000 o 6000.

- *Adsorbentes*: Su función es captar por adsorción componentes líquidos o humedad y los más comúnmente usados son: almidones, para captar aceites; dióxido de silicio coloidal, para captar agua y aceites; celulosa microcristalina, para captar aceites, agua y pasta; fosfato de calcio tribásico, para captar aceites y pastas.

- *Desintegrantes*: Facilitan la desintegración de la tableta en agua o en jugo gástrico, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta; esto se logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta; su incorporación puede ser en la fase externa, o interna-externa del granulado para garantizar que los gránulos se desintegren. Es importante aclarar que en la desintegración de las tabletas también influyen otros parámetros y excipientes.

Los desintegrantes se pueden adicionar en un margen que va del 1 al 15 % y los más utilizados son: almidones de maíz y papa; almidón glicolato de sodio; celulosas microcristalinas; crospovidona, croscaramelosa sódica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa; ácido algínico y alginato de sodio.

- *Lubricantes*: Se utilizan para reducir la fricción que se genera en la etapa de compresión entre las partículas en la masa del polvo, entre el polvo y las superficies de punzones y matriz, entre la tableta y la matriz o entre punzones y matriz. Se pueden clasificar en tres grupos:

Nombre	Función	Ejemplos
Deslizantes	Permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz	Dióxido de silicio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco y estearatos de magnesio, de calcio o de zinc.
Lubricantes	Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta.	Estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicoles, acetato y benzoato de sodio
Antiadherentes	Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones	Talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio

- *Humidificantes*: Se utilizan para evitar un secado excesivo del granulado, los más usados son la glicerina de 1 a 3% incorporada al líquido de la granulación; y el almidón.

- *Colorantes*: Se utilizan con la finalidad de encubrir colores desagradables; como medio de identificación de productos y/o para mejorar la elegancia de los productos; los más utilizados son FD&C y D&C en toda su gama de colores, estos son incorporados en solución con el líquido granulante o en polvo premezclado para el caso de la compresión directa; se les utiliza en un nivel aproximado al 0.05%.

- *Saborizantes y edulcorantes*: Su uso no es limitado a tabletas masticables; son líquidos aceitosos que se pueden incorporar en la solución aglutinante, o en seco; los más usados son la sacarina y el aspartame, y en algunos casos la sacarosa.(Ref 3)

1.6 Parámetros a evaluar en las tabletas

La medición de estos parámetros son con el fin de verificar las características físicas, químicas y/o microbiológicas del fármaco; así como evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar su uniformidad en la fabricación de lote a lote.(Ref 4)

Los parámetros a evaluar son:

- *Aspecto físico*: Se evalúa visualmente la elegancia, forma, tamaño, color, textura y en algunos casos olor y sabor de las tabletas.

- **Dureza:** Aquí se evalúa la estabilidad mecánica de las tabletas mediante conocer la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas.

Entre los aparatos más utilizados para esta prueba se encuentran el Stokes, Erweka, Stron-Cob y Pfizer.

La prueba se realiza con 20 tabletas de las cuales máximo 3 deben salirse de los límites establecidos.

- **Friabilidad:** Es la medición de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material; estos datos no necesariamente guardan relación con los de dureza; se pueden utilizar el friabilizador Erweka o el Roche.

La prueba se realiza colocando un número de tabletas, previamente despolvadas, equivalente a 6 g en el friabilizador, se acciona el aparato a 25 rpm durante 4 minutos; al final se limpian y se pesan.

Para conocer el % de friabilidad se utiliza la siguiente fórmula:

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

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

- **Uniformidad de contenido:** Existen dos formas de acuerdo con la farmacopea para evaluar este parámetro y estas son:

Variación de peso: Si el producto para analizar contiene 50 mg o más de un ingrediente activo único el cual constituya el 50% o más en peso de la tableta. El procedimiento consiste en pesar individualmente una muestra de 10 tabletas y con el resultado de la

valoración del principio activo, calcular el contenido de esta en cada una de las tabletas, obteniendo el promedio y la desviación estándar relativa.

Uniformidad de contenido: Se analizan individualmente 10 tabletas conforme a la valoración correspondiente del producto, determinando la cantidad de principio activo en cada tableta y la desviación estándar relativa.

Los resultados son satisfactorios para ambos casos si el contenido de principio activo en cada una de las 10 tabletas está dentro de lo estipulado en la monografía, y la desviación estándar relativa es menor o igual a 6%.

- *Desintegración:* Esta prueba se refiere al tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en gránulos o partículas de polvo, sin que implique su disolución, cuando se sumergen en un líquido de ensayo, que generalmente es agua purificada a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. La prueba se realiza con 6 tabletas a un tiempo fijo, determinado en cada monografía; después de este tiempo se retiran del baño y se observan, todas deben haberse desintegrado para dar la prueba como satisfactoria.

- *Disolución:* Consiste en someter las tabletas a condiciones específicas para evaluar la liberación del fármaco en un medio de disolución, una velocidad y en un tiempo dado a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Existen dos tipos de aparatos para realizar esta prueba cuya diferencia radica en el mecanismo de agitación, estos son los de paletas y el de canastillas. Las condiciones de prueba (medio de disolución, tipo de aparato, velocidad de agitación, tiempo y cantidad disuelta requerida en %) se indica en cada monografía respectiva.

La prueba se realiza con 6 tabletas y ninguno de los resultados individuales será menor de $Q + 5\%$ para dar la prueba como satisfactoria. (Ref 4)

IV. ANTIHIPERLIPIDÉRMICO (ACh)

Propiedades físicas y químicas (Ref 5 y 6)

Nombres químicos:

Ácido 2 - [p - [2 - (p - clorobenzamido) etil] fenoxi] - 2 - metilpropiónico.

Ácido - [4 - [2 - [(4 - clorobenzoil) amino] - etilfenoxi] - 2 - metilpropanoico

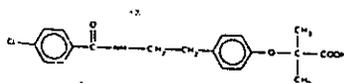
Fórmula condensada:

C₁₉H₂₀ClNO₄

Peso molecular:

361.83

Fórmula estructural:



Solubilidad:

Soluble en etanol, metanol y acetona. Insoluble en agua y en ácido clorhídrico. Soluble en álcali caliente.

Apariencia:

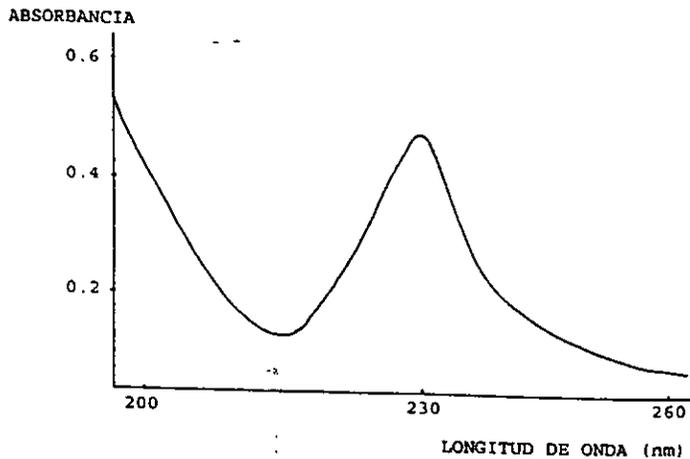
Polvo no cristalino, color blanco-crema.

Punto de fusión:

155 - 156 °C

Absorción Ultravioleta:

En etanol a una concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$ da una absorbancia aproximada de 0.5 a 230 nm.



Métodos de cuantificación

No existe un método oficial de cuantificación. Se reportan los siguientes en la bibliografía:

a) Cromatografía de gases.

Se emplea un cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización de flama, una columna de vidrio (2 mm X 4 mm) empacada con 8% de OV-101 en gas cromo Q. La velocidad de flujo del gas acarreador (nitrógeno) y del hidrógeno es de 60 mL/min. El inyector y el detector se operan a 300 °C y el horno a 290 °C. Bajo estas condiciones el ACh y el estándar interno eluyen después de 4 y 8 min. respectivamente.(Ref 11)

b) Cromatografía líquida de alta resolución.

Se emplea un sistema HPLC isocrático, consistente de una bomba y un espectrofotómetro de longitud de onda variable enfocado a 230 nm. Las muestras se inyectan a través de un muestreador automático.

La columna es de tipo lichrospher fase reversa (30 cm X 4.6 mm; tamaño de partícula de 10 μ). La fase móvil es solución amortiguadora de fosfatos 0.01 M (pH 3.5) - metanol (40:60). La velocidad de flujo es de 1.0 mL/min a una temperatura ambiente de 25 °C.(Ref 12)

c) Valoración por espectrofotometría.

Este es el método que describe el proveedor de la materia prima y se basa en la absorción que presenta la molécula del ACh en alcohol metílico a una longitud de onda de 230 nm.(Ref 5)

Propiedades terapéuticas

El ACh reduce los niveles elevados de colesterol y triglicéridos en pacientes diabéticos e hiperlipidémicos; está indicado en los casos de pacientes afectados por valores excesivos de glucosa, colesterol y triglicéridos.

Este medicamento disminuye los lípidos sanguíneos elevados (triglicéridos y colesterol) por medio de la reducción de niveles de lipoproteínas, además de mejorar las propiedades de flujo sanguíneo por medio de su acción sobre los factores trombogénicos, por ejemplo: bajando los niveles de fibrinógeno elevado, y por reducción de la viscosidad sanguínea y de la agregación plaquetaria. Además de estimular la actividad de la lipasa de las lipoproteínas, hay indicios de que el ACh aumenta la actividad de la lipasa hepática y el número de receptores de las lipoproteínas de baja densidad en las células hepáticas.

Contraindicaciones

El ACh está contraindicado en enfermedades hepáticas, enfermedades de la vesícula biliar, trastornos severos de la función renal, embarazo y lactancia. La indicación para el tratamiento en niños debe ser considerada cuidadosamente.

Precauciones

Los trastornos en el metabolismo de los lípidos pueden ser favorablemente afectados por un cambio en la dieta, incrementando la actividad física, disminuyendo de peso o con un tratamiento adecuado de cualquier otra enfermedad metabólica existente (por ejemplo, diabetes mellitus o gota). Estas medidas deben mantenerse durante la ingestión del medicamento. La acción terapéutica varía considerablemente en cada individuo. Para lograr el objetivo deseado, se requiere la ingestión a largo plazo bajo una estricta prescripción médica.

Reacciones secundarias y adversas

Durante el tratamiento con ACh se pueden presentar síntomas gastrointestinales, como pérdida de apetito, sensación de opresión gástrica, mareos y náuseas, pero generalmente son transitorios y no requieren suspensión del tratamiento. Ocasionalmente puede producir prurito, urticaria, dolor muscular y debilidad muscular (especialmente en piernas). En general, los efectos colaterales desaparecen rápidamente con la suspensión del tratamiento.

Interacciones medicamentosas

El ACh puede potencializar la acción de anticoagulantes cumarínicos. Por esta razón la dosis de anticoagulantes debe ser reducida entre 30% y 50% al inicio del tratamiento con ACh y reajustarse después de verificar el tiempo de coagulación.

La acción de las sulfonilureas e insulina puede ser potencializada por el ACh. Los estrógenos pueden llevar a una elevación de los niveles de lípidos; por lo tanto en pacientes hiperlipidémicos que están tomando estrógenos, la prescripción del ACh debe ser cuidadosamente considerada para cada caso en forma individual.

Dosis y vía de administración

Por vía oral, una tableta de 200 mg, 3 veces al día. Cuando hay una buena respuesta terapéutica, puede intentarse una disminución de la dosis a una tableta dos veces al día. Las tabletas deben ser tomadas en la mañana, el mediodía y en la noche, de preferencia después de los alimentos. La dosis de 2 tabletas, deberá tomarse una en la mañana y otra en la noche, de preferencia después de los alimentos.

(Ref 7)

V. DISOLUCIÓN

Después de la liberación, la siguiente etapa necesaria para permitir una absorción posterior, es la disolución progresiva del principio activo, es decir la formación de una dispersión molecular acuosa.

La disolución es un prueba que nos permite ensayar y garantizar la liberación de los principios activos de los comprimidos en el organismo.

La farmacocinética basada en el hecho de que un principio activo que pasa a solución puede transitar por los distintos compartimentos del organismo, ha conducido al desarrollo de numerosos métodos para determinar su disolución; aunque es importante notar que, para un comprimido no recubierto, la disgregación es un carácter necesario, pero no suficiente para asegurar su biodisponibilidad.

Por último es necesario disponer de un método simple, reproducible y, si es posible, normalizado, para evitar que la insuficiente información de uno de los parámetros no introduzca "per se" una variación en la cinética de liberación entre productos idénticos o entre fabricantes que quieran confrontar sus resultados.(Ref 13)

BASES TEÓRICAS

El conocimiento de los factores fisicoquímicos que influyen en la disolución de los principios activos, contenidos en las formas

farmacéuticas sólidas debe contemplarse con el de las condiciones mecánicas que rigen los intercambios entre el disolvente (fase líquida) y el producto a disolver (en el caso de disolución total) o agotar (en el caso de disolución parcial).

El producto que debe disolverse o soluto, pasa al disolvente para constituir una solución; a este paso se le denomina transferencia de materia; el cual está condicionado a una indispensable diferencia de concentraciones.

Las disgregaciones de los comprimidos introducen modificaciones que transforman las superficies que entran en contacto, con una posible alteración de la estructura inter e intragranular de las partículas que constituyen la forma farmacéutica original.

La finalidad es determinar la velocidad con la que el producto pasa a la solución y es necesario que en cada instante, la solución sometida a ensayo sea de tal concentración que refleje la cantidad de soluto realmente disuelto.

Condiciones de intercambio sólido-líquido

Por lo general, en farmacia se trata con materias primas inicialmente porosas, que sufren una reducción de tamaño, principalmente por trituración; a continuación los polvos obtenidos pueden ser transformados en el transcurso de distintas operaciones unitarias.

La fabricación de comprimidos constituye un proceso complejo en el que intervienen:

- La textura de los gránulos (o distribución de los poros)

- La porosidad, relacionada con el tamaño de los poros
- La permeabilidad, creada por la superposición de las partículas, más o menos modificadas por cualquier operación de compactación (granulación, compresión, etc.)

De este proceso depende el que el disolvente pueda mejorar la partícula o el agregado de partículas y después penetrar en el sólido.

Humectación de la partícula

El contacto de una partícula sólida con un líquido permite poner de manifiesto su mayor o menor disponibilidad a ser mojada; esta disponibilidad depende entre otras cosas, de la tensión superficial del líquido.

Aunque sea posible medir fácilmente la tensión interfacial entre un líquido y un gas o entre dos líquidos, la humectación de una partícula, y en general, de un polvo, no puede ser apreciada por métodos sencillos.

El ángulo de contacto entre el sólido y el líquido depende de su atracción relativa y entre las propias moléculas del líquido, se trata de un fenómeno que tiende a un estado de equilibrio.

Fase de penetración

La penetración de un líquido en los poros de un sólido obedece a la ley de Washburn, que establece que la penetración es tanto más rápida cuanto más pequeña es la tensión superficial, y cuanto mayor es el radio de los poros.

Disolución

Las partes externas solubles son las que pasan a la solución en primer lugar (caso de un comprimido sin recubrimiento); la solubilidad aumenta cuando el tamaño de partícula disminuye.

La parte porosa, agotada progresivamente desde el exterior hacia el interior, constituye un obstáculo que disminuye la velocidad de disolución del soluto, puesto que es necesario alcanzar los poros más profundos.

En las paredes de los poros puede tener lugar un mecanismo complementario: la ósmosis del disolvente seguida de la diálisis del soluto.

Durante la disolución, las partículas reducen su tamaño en una proporción propia a cada una de ellas, y por tanto, la superficie de intercambio entre el sólido y el líquido varía; al mismo tiempo y de forma progresiva, el número de partículas disminuye debido a la disolución total.

Cinética de intercambio entre el soluto y la solución

Existen ciertas condiciones que son necesario determinar para que la disolución sea homogénea:

- Para obtener las condiciones "penetrables" es necesario que la concentración sea lo más baja posible.
- La cinética de la disolución se establece determinando la concentración de la disolución en función del tiempo en puntos alejados del lugar donde se disuelve el sólido.

Es necesario, por lo tanto, que al tomar la muestra la homogeneidad de la solución sea tal que refleje fielmente la liberación del soluto a partir de la forma sólida.

- Deben considerarse los intercambios del soluto entre una zona más concentrada y una zona menos concentrada.
- Interacciones entre líquido y recipiente: Tomando en cuenta los diversos movimientos que puede experimentar el líquido en recipientes de formas diversas, mediante dispositivos de agitación distintos, es necesario tomar en cuenta a factores como la densidad y la viscosidad para poder establecer el tipo de agitación.
- Interacciones entre el líquido y la partícula: En el contacto entre el disolvente y el producto a disolver, deben obtenerse unas condiciones de flujo tales que el régimen sea laminar, para encontrarnos en las condiciones hidrodinámicas que existen en el aparato digestivo y que a su vez permite la formación de una película líquida alrededor de la partícula, a través de la cual la transferencia de materia se realiza por difusión
- Regímenes de disolución: Durante la disolución de un principio activo contenido en un medio poroso, como puede ser un comprimido, hay una competencia entre la cinética física y la cinética química en la interfase entre el soluto y el disolvente:

* Cuando el producto es muy soluble, el régimen de difusión controla la velocidad de liberación

* Cuando el producto es poco soluble, la velocidad de liberación es controlada por el régimen químico, es decir, la solubilidad del soluto en el disolvente elegido, para una temperatura adecuada.

Cinética de disolución

Cuando una forma sólida se obtiene por un solo procedimiento, como la compresión directa, es lógico suponer que la liberación del principio activo se realizará únicamente según una cinética que puede condicionar su biodisponibilidad.

Por el contrario, como puede ocurrir para comprimidos multicapas o para comprimidos con varios núcleos, podemos encontrar con la yuxtaposición de varias cinéticas tales como:

* Cinética de orden cero (liberación proporcional al tiempo) para la fracción de acción inmediata.

* Cinética de orden uno (logaritmo de la cantidad liberada proporcional al tiempo) para la fracción de acción retardada.

En la mayoría de los casos, sólo puede determinarse la cinética mediante los métodos que proporcionan la concentración del soluto en el disolvente.

Debe tenerse en cuenta que se trata de establecer una velocidad de liberación a partir de las formas sólidas, que en la mayoría de los casos, no son enteramente solubles.

La velocidad de solubilización del fármaco no sólo está condicionada por la solubilidad del principio activo (soluta) sino también por la naturaleza física de la parte no soluble y de las uniones entre el soluto y algunos constituyentes insolubles en el disolvente.

Se trata de un fenómeno continuo a condición de que la composición del medio no varíe o si lo hace que sea el mínimo, de manera que se mantengan las condiciones de penetración, que el pH no cambie visiblemente y que las condiciones hidrodinámicas sean constantes.

La determinación de una cinética exige que el único parámetro variable sea la concentración del producto liberado.

APARATOS

No 1: Consta de un vaso cilíndrico de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 a 175 mm de alto, de 98 a 160 mm de diámetro interno, con capacidad para 1000 mL, con una tapa que debe estar ajustada para retardar la evaporación y que permita la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso, firmemente ajustado, debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua y con un movimiento constante que

mantenga la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. El aparato debe permitir la observación de la muestra. El eje transmisor mide de 6.3 a 6.5 mm de diámetro, debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente sin bamboleo. Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso. El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante de acuerdo a lo indicado para cada producto (generalmente entre 25 y 150 rpm) y con una variación de $\pm 4\%$. La canastilla consta de dos partes; la parte superior esta unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable tipo 316 con un orificio de 2 mm de diámetro; se ajusta a la parte inferior por medio de tres grapas para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, para que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación; generalmente es de acero inoxidable tipo 316, soldado, formando un cilindro de 36.8 ± 3 mm de alto por 22.2 ± 1 mm de diámetro externo, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de 5.1 ± 0.5 mm de ancho, generalmente de malla #40. La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla debe mantenerse constante a 25 ± 2 mm durante la prueba.

No 2: El vaso, el baño de agua, el regulador de velocidad y el eje transmisor siguen las mismas especificaciones que para el aparato 1, excepto que el diámetro del eje transmisor debe ser de 9.4 a 10.1 mm.

La hélice agitadora es una paleta de 4 ± 1 mm de espesor y de 19 ± 0.5 mm de alto, en forma de sección de un círculo de radio de 41.5 ± 1 mm y cuerdas paralelas subtendidas de 42 ± 1 mm y de 74 a 75 mm, quedando la sección más pequeña hacia abajo. La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de 35.8 ± 1 mm. La cuchilla pasa a través del diámetro del mango de modo que la sección de 42 mm de la misma quede perpendicular al final del mango, formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte. Durante la prueba se debe mantener una distancia de 25 ± 0.2 mm entre la cuchilla y el fondo del vaso.

Para detener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote, se puede utilizar una espiral de material no reactivo como vidrio o alambre de acero inoxidable. (Ref 14)

Calibración

Una vez comprobadas todas las medidas y especificaciones dadas en la descripción de los aparatos se debe verificar la calibración del equipo. Para los aparatos 1 y 2 se recomienda probar, individualmente, una tableta de referencia tipo desintegrante, de acuerdo a las condiciones específicas de operación; o bien, utilizar otro método que compruebe que la calibración del equipo es adecuada para realizar la prueba.

Procedimiento

Colocar el volumen del medio de disolución indicado para cada producto, en el vaso del aparato, calentar y permitir que la temperatura del medio se equilibre. Colocar la o las unidades de dosis en el aparato, sin provocar burbujas, y operar el aparato inmediatamente a la velocidad y tiempo indicados en la monografía del producto correspondiente. Si se utiliza el aparato 1 ó 3, las unidades de dosis se colocan en la canastilla seca y esta en el aparato, antes de iniciar la operación. En el caso de utilizar el aparato 2, la muestra se deposita en el fondo del vaso antes de iniciar la rotación de la paleta. Cuando transcurra el tiempo establecido, tomar la alícuota necesaria para la determinación, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o de la paleta y a no menos de 10 mm de la pared del vaso; para el aparato 3, retirar la canasta y tomar la alícuota de la zona central del vaso. Filtrar inmediatamente. El filtro con un tamaño de poro nominal no mayor de 1 μm , debe ser inerte, sin causar absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no debe contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no debe interferir con los procedimientos analíticos prescritos. Si dos o más tiempos de muestreo son indicados en la monografía específica del producto, tomar la alícuota solamente en los tiempos establecidos dentro de una tolerancia de $\pm 2\%$.

Cuando las cápsulas o el recubrimiento de las grageas interfieren en el análisis, remover el contenido de no menos de 6 cápsulas tan completamente como sea posible; en el caso de grageas, remover cuidadosamente la cubierta de 6 grageas mediante un método adecuado. Disolver las cápsulas vacías o las cubiertas de grageas en el volumen del medio de disolución indicado en la monografía del producto, diluyendo adecuadamente, lo cual servirá como blanco de corrección. El factor de corrección no debe ser mayor de 25% del contenido indicado en el marbete.

Interpretación

A menos que la monografía del producto correspondiente indique una especificación especial, realizar la prueba con 6 muestras y ninguno de los resultados individuales deberá ser menor de $Q + 5\%$. Si esto no se cumple, repetir la prueba con 6 muestras adicionales y el promedio de los doce resultados debe ser igual o mayor de Q y ninguno de los resultados individuales será menor de $Q-15\%$. Si esto no se cumple, probar 12 muestras más y el promedio de las 24 determinaciones debe ser igual o mayor que Q , no más de 2 de las muestras tendrán resultado menor de $Q-15\%$ y ninguna determinación será menor de $Q-25\%$. En donde Q es la cantidad del ingrediente activo disuelto, indicado para cada producto en su monografía, expresado en % de la cantidad indicada en el marbete; 5, 15 y 25%, son los porcentajes de la cantidad de principio activo indicada en el marbete.(Ref 14)

PARTE EXPERIMENTAL

VI. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importantes para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales en este sentido, pues, cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica con la que debe ser relacionado; así como también, se provee de información que permita anticipar problemas en las formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento.

En conclusión se puede decir que los resultados de los estudios de preformulación nos permiten caracterizar el fármaco en cuestión; así como seleccionar los distintos excipientes compatibles.(Ref 8)

Metodología (Ref 9 y 10)

1.- **Descripción:** Realizar una descripción visual del principio activo enlistando color y forma siendo lo más explícito posible.

2.- Punto de fusión: Colocar una pequeña muestra del principio activo a analizar sobre un cubreobjetos y colocarlo en el aparato de Fisher-Johns y comenzar a incrementar la temperatura lentamente; registrar el intervalo de fusión de la muestra y repetir la determinación al menos 3 veces. Confrontar los resultados obtenidos con los reportados en la bibliografía.

3.- Solubilidad: Colocar 100 mg de muestra en tubos de ensaye de 15 mL, adicionar poco a poco y con agitación continua, en porciones de 0.5 mL, los disolventes seleccionados, que en este caso son: etanol, metanol, acetona, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua.

4.- Características reológicas

Es de suma importancia analizar las características reológicas tanto de la materia prima como de los excipientes destinados para cualquier forma farmacéutica, en el caso particular de las tabletas, estas características nos van a proporcionar información para sugerir cuál podrá ser el método adecuado para su compresión, además estas evaluaciones son complementarias a los estudios de preformulación.

Los parámetros a evaluar son:

Distribución tamaño de partícula: El tamaño de partícula y sobre todo el área superficial de un fármaco influyen en la velocidad de disolución, flujo y la uniformidad de las mezclas. Por su parte, el tamaño de partícula de los excipientes, puede influir en la fluidez y homogeneidad de mezclado, compresibilidad, dureza, uniformidad de peso, desintegración y uniformidad de color. Por todo lo anterior, la evaluación de este parámetro es de suma importancia, de tal manera que nos permita tener un dato que podamos controlar y adaptar a los requerimientos necesarios.

Los métodos más utilizados son la microscopía o contado directo y el tamizado utilizado un aparato llamado Ro-Tap que tiene varias mallas de tamaños decrecientes y donde el tamizado es realizado por agitación, este último método es el más frecuente.

Fluidez: El flujo se refiere a la capacidad que tiene un polvo o granulado para deslizarse en forma homogénea por medio de la gravedad u otra fuerza. Este deslizamiento se manifiesta tanto en la totalidad de la masa del polvo como a nivel individual entre partículas y entre la superficie de los contenedores (tolva, mezcladora, etc).

El flujo puede ser afectado por el tamaño y forma de la partícula, la humedad y la actividad electrostática y su densidad y porosidad; se puede mejorar aumentando el tamaño de partícula, esferonizando su forma o usando lubricantes entre otras cosas.

La evaluación del flujo de polvos y granulados, puede determinarse ya sea en forma directa mediante la velocidad de flujo consistente en conocer el tiempo que tarda en pasar una cantidad de polvo a través de una tolva y se expresa en g/s (gramos/segundo) mediante el empleo de un flujómetro; o bien indirectamente mediante la determinación del ángulo de reposo que no es otra cosa más que el máximo ángulo posible que puede formar la superficie de un polvo acumulado en forma de cono con la superficie sobre la cual se apoya, es decir, el ángulo de reposo mide las fuerzas de rozamiento de un polvo suelto. Las partículas se deslizan por sus costados, hasta que las fuerzas de rozamiento se equilibran con la gravedad.

El método convencional para medir el ángulo de reposo consiste en vaciar el polvo a través de un embudo, dicho polvo al caer formará un cono y el ángulo de reposo será la pendiente de este cono la cual se determina sacando la tangente inversa de la relación de la altura del cono entre el radio de la base del mismo.

$$\alpha = \text{Tan}^{-1} h/r$$

La relación entre el ángulo de reposos y flujo de un polvo se muestra en la siguiente tabla:

Flujo	Ángulo de reposo
Excelente	23 – 30°
Buena	31 – 35°
Regular	36 – 45°
Pobre	46 – 55°
Muy pobre o cohesivo	Mayor a 56°

Densidad: La densidad es la relación de peso/volumen de una sustancia, expresada en g/cm³ o en lb/ft³. Para polvos y granulados farmacéuticos se establecen dos tipos diferentes, la densidad verdadera y la densidad compactada, cuyos valores nos permitirán calcular el índice de Carr o % de compresibilidad.

La densidad verdadera (D_v), es la relación de peso/volumen total ocupado por la porción sólida de las partículas de polvo y los espacios inter e intra particulares. La forma en la que se determina es: pesar una cantidad previamente establecida (por ejemplo 20 g) de mezcla de polvos o granulados y depositarlos en el interior de un probeta y medir el volumen ocupado por dicha masa; con estos datos realizar la relación masa/volumen y de esta manera, obtener el dato de la densidad verdadera.

En la densidad compactada (D_c), a diferencia de la verdadera, no se consideran los espacios interparticulares; se utiliza el mismo espécimen de la prueba anterior, sólo que ahora se tapa la probeta y se somete a vibración por golpeteo hasta obtener un volumen constante.

Finalmente el índice de Carr, considera la siguiente relación:

$$(D_v - D_c) / D_c \times 100 = \% \text{ de Carr}$$

Este índice está estrechamente relacionado a la fluidez del polvo con los criterios que se muestran en el cuadro siguiente:

% de Carr	Grado de fluidez
5 - 15 %	Excelente
12 - 18 %	Bueno
18 - 21 %	Regular
22 - 35 %	Pobre
33 - 40 %	Muy pobre

5.- Estabilidad del principio activo

Para la realización de esta serie de pruebas será necesario contar con información bibliográfica o de monografía específica sobre diversas fases móviles para C.C.F., que sean capaces de resolver diferentes manchas que puedan presentarse, como productos de degradación o impurezas, junto con el principio activo a analizar. En caso de que no se contase con información en la bibliografía, proceder a proponer la fase móvil que se crea conveniente en función de la estructura química y las propiedades físicas de la molécula del principio activo en estudio.

Una vez obtenida la fase móvil adecuada, proceder de la siguiente manera:

Estabilidad en estado sólido: Colocar en viales transparentes bien identificados aproximadamente 50 mg de muestra y someter unas muestras a condiciones de luz solar, y otras muestras a condiciones de temperatura (65 °C).

Degradación del principio activo: Colocar en viales transparentes y debidamente identificados aproximadamente 50 mg de muestra, adicionar a cada frasco 0.5 mL de las siguientes soluciones: NaOH 2N, HCl 2N, H₂O₂ 35% y agua desmineralizada.

Colocar cada uno de los viales en la estufa destinada para tal estudio que se encuentra a 65 °C, a excepción del vial de peróxido de hidrógeno que deberá colocarse sólo a 30 °C.

Tomar una muestra de cada uno de los viales tanto del estudio en estado sólido como en solución y proceder a analizar por C.C.F.; realizar este análisis cada tercer día, comparando contra una solución de referencia del principio activo preparada al momento del análisis.

6.- Compatibilidad con excipientes

Colocar en viales transparentes, debidamente identificados, aproximadamente 50 mg del activo en estudio y el excipiente seleccionado en la proporción correspondiente. De acuerdo a los resultados de estabilidad del principio activo, puede ser necesario evaluar la compatibilidad bajo condiciones de humedad; en tal caso colocar la mezcla activo-excipiente seca y húmeda adicionando una gota de agua desmineralizada. Colocar la muestra en la estufa de 65 °C. Realizar el análisis por C.C.F. muestreando cada dos días durante 20 días, comparando contra una solución de referencia del principio activo preparada al momento del análisis.

Observar y reportar cualquier cambio físico aparecido en las muestras que pudiera ser significativo durante el estudio.

VII. ENSAYOS DE IDENTIDAD REALIZADOS A LAS TABLETAS DE LOS LOTES PILOTO

Todas las pruebas se realizaron empleando disolventes y reactivos grado reactivo, agua destilada y material de vidrio borosilicato de bajo coeficiente de expansión térmica.

La muestra para cada determinación provino de la mezcla de un mínimo de 3 envases de producto.

Cromatografía en capa fina

Reactivos:

- ACh de pureza conocida (St. SIGMA QP)
- Cromatoplaca de sílica gel 60 F 254
- Xilol
- Metiletilcetona
- Metanol
- Ácido acético glacial

Preparación de la referencia:

Pesar con precisión una cantidad de ACh de pureza conocida, equivalente a 20 mg de ACh, transferir a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y aforar con metanol, mezclar. Esta solución contiene 2 mg/mL aproximadamente de ACh.

Preparación de la muestra:

Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar

hasta polvo fino, pesar con precisión una cantidad de polvo, equivalente a 200 mg de ACh, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 30 mL de metanol, agitar mecánicamente durante 30 min, aforar con metanol, mezclar, centrifugar y usar el sobrenadante claro.

Procedimiento:

Aplicar a la cromatoplaça, en carriles separados, 10mcL de la preparación de la referencia y 10 mcL de la preparación de la muestra. Emplear como fase móvil una mezcla de 60 volúmenes de xilol, 30 volúmenes de metiletilcetona y 2.7 volúmenes de ácido acético glacial; dejar correr la fase móvil hasta 3/4 partes arriba de la línea de aplicación. Retirar la cromatoplaça de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar en una estufa a 120°C durante 15 min y observar bajo la luz ultravioleta.

Interpretación:

La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, debe corresponder en tamaño, color y R_f a la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

Disolución

Reactivos:

- ACh de pureza conocida (St SIGMA QP)
- Solución de prueba de fluido intestinal simulado sin enzima

Preparación de referencia

Pesar con precisión una cantidad de ACh de pureza conocida, equivalente a 15 mg de ACh, transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, disolver con la solución de fluido intestinal simulado, calentar ligeramente en baño María hasta disolución completa, enfriar, aforar con el mismo disolvente y mezclar. Transferir una alícuota de 4 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, aforar con el mismo disolvente y mezclar. Esta solución contiene 6mcg/mL aproximadamente de ACh. Realizar por triplicado

Procedimiento:

Colocar cada tableta en el disolutor utilizando paletas (aparato No 2), con 500 mL de fluido intestinal simulado como medio de disolución en cada vaso. Accionar a 100 RPM durante 30 min, filtrar inmediatamente una porción del medio de disolución. Transferir una alícuota de 5 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 50 mL, aforar con la solución de fluido intestinal y mezclar. Transferir una alícuota de 4 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 25 mL, aforar con el mismo disolvente y mezclar. Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la solución de muestra a la longitud de onda máxima absorbancia de 230 nm aproximadamente, utilizar celdas de 1 cm y la solución de fluido intestinal simulado como blanco para ajustar el aparato.

Calcular el porcentaje disuelto de ACh, por medio de la siguiente fórmula: $15.625 C (Au/As)$ donde:

C = concentración en microgramos/mL de la preparación de referencia (6 mcg/mL aproximadamente).

Au = absorbancia obtenida con la solución de muestra

As = absorbancia obtenida con la preparación de referencia

Q = 70%

Valoración del principio activo.

Reactivos:

- ACh de pureza conocida (St SIGMA QP)
- Metanol
- Hidróxido de amonio

Solución amoniacal:

Transferir 20 mL de NH₄OH a un matraz volumétrico de 1000 mL, aforar con CH₃OH y mezclar, guardar en refrigeración.

Preparación de referencia:

Pasar con precisión una cantidad de ACh de pureza conocida, equivalente a 15 mg de ACh, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y aforar con la solución amoniacal, mezclar. Transferir una alícuota de 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con el mismo disolvente y mezclar. Esta solución contiene 7.5 mcg/mL a aproximadamente de ACh. Realizar por triplicado.

Preparación de la muestra:

Pesar no menos de 20 tabletas y calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino y pesar con precisión una cantidad de polvo equivalente a 150 mg de ACh, transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar 100 mL de la solución amoniacal, agitar mecánicamente durante 10 min, aforar con el mismo disolvente, mezclar y filtrar a través de papel filtro. Transferir una alícuota de 10 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con la solución amoniacal y mezclar. Transferir una alícuota de 10 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con la solución amoniacal y mezclar.

Procedimiento:

Obtener la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda máxima de 230 nm aproximadamente. Utilizar celdas de 1 cm y la solución amoniacal como blanco de ajuste.

Calcular los miligramos de ACh en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula: $20 C (Au/As)$ donde:

C = concentración en microgramos/mL de la preparación de referencia (7.5 mcg/mL aproximadamente).

Au = absorbancia obtenida con la preparación de la muestra

As = absorbancia obtenida con la preparación de referencia

Relacionar el valor obtenido con el peso promedio por tableta, calculado al principio de la valoración.

Cada tableta debe contener de 190.0 mg a 210.0 mg de ACh.

Variación de peso

Pesar en una balanza granataria con capacidad hasta de miligramos de forma individual una muestra de 10 tabletas por lote y por condición de almacenamiento, calcular su peso promedio.(Ref 15)

VIII. RESULTADOS DE ESTUDIO DE MATERIA PRIMA Y DESARROLLO DE FORMULACIONES

COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES

Excipiente	10 días	20 días	30 días
Avicel PH 102	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Avicel PH 102 + H ₂ O	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Estearato de Mg	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Estearato de Mg + H ₂ O	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Almidón de maíz	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Almidón de maíz + H ₂ O	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Croscarmelosa	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Croscarmelosa + H ₂ O	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
PVP K-10	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
PVP K-10 + H ₂ O	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
PVP K-30	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
PVP K-30 + H ₂ O	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Talco	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Talco + H ₂ O	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Lactosa	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Lactosa + H ₂ O	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Lauril Na ₂ SO ₄	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Lauril Na ₂ SO ₄ + H ₂ O	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Polietilenglicol	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Tween 80	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4
Glicerina	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4	Compatible Rf 0.4

ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO

Condición	Rf (inicial)	Rf (10 días)	Rf (20 días)	Rf (30 días)
Luz solar	0.4	0.4	0.4	0.4
Luz solar + humedad	0.4	0.4	0.4	0.4
65 °C	0.4	0.4	0.4	0.4
Referencia	0.4	0.4	0.4	0.4

DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

ACh +	Rf (inicial)	Rf (10 días)	Rf (20 días)	Rf (30 días)
NaOH 2N	0.4	0.4	0.4	0.4
HCl 2N	0.4	0.4	0.4	0.4
H ₂ O ₂ 35%	0.4	0.4	0.4	0.4
Referencia	0.4	0.4	0.4	0.4

REOLOGÍA DE MATERIA PRIMA

a) Densidad aparente (D_a)

- Peso probeta vacía: 99.1 g (P1)
- Volumen: 20 mL (V)
- Peso probeta + materia prima: 104.8 g (P2)

$$D_a = (P2-P1)/V = (104.8g-99.1g)/20mL = 0.285 \text{ g/mL}$$

b) Densidad compactada (D_c)

Número de caídas de la probeta con materia prima y volumen resultante; altura: 3 cm, volumen inicial: 20mL

- 25 veces: 14 mL
- 50 veces: 13 mL $D_c = (P2-P1)/V$ cte
- 75 veces: 12.5 mL $D_c = (104.8g-99.1g)/12.5 \text{ mL}$
- 100 veces: 12.5 mL $D_c = 0.456 \text{ g/mL}$
- 125 veces: 12.5 mL

c) Índice de Carr (% de compresibilidad)

$$\%C = (D_c-D_a)/D_c \times 100 = (0.456g/mL-0.285g/mL)/0.456g/mL \times 100$$

$$\%C = 37.5\% = \text{FLUJO Y COMPRESIBILIDAD MUY POBRE}$$

d) Velocidad de flujo: NO FLUYO, MUY COHESIVO

e) Ángulo de reposo

Alturas obtenidas en la parte más alta del cono formado por 20 g de materia prima dejados caer a una altura de 7 cm

- h1: 3.5 cm
- h2: 3.7 cm $\text{Ángulo} = \tan^{-1} h/r = \tan^{-1} 3.6/5.1 = 35.1^\circ$
- h3: 3.6 cm **REGULAR**

Se requiere un proceso de granulación para aumentar la fluidez.

PRIMERA FORMULACIÓN

- 1% croscarmelosa sódica
- 2% polivinilpirrolidona (PVP) en solución hidroalcohólica al 10%
- 0.5% estearato de magnesio
- 16.5% avicel PH 102
- 80% de ACh.

PROCEDIMIENTO

Paso	Descripción
1	Pesado y surtido de materias primas
2	Anotar número de análisis de materias primas
3	Preparar la solución de PVP en etanol/agua 1:1 al 10%. Disolver 1 g de PVP en una mezcla 5mL de etanol + 5mL de agua
4	Tamizar el ACh y la croscarmelosa sódica a través de malla #16 y mezclar durante 1 min
5	Adicionar la solución de PVP a la mezcla del paso 4 y mezclar hasta obtener un granulado consistente
6	Tamizar el granulado del paso 5 a través de malla #10 y dejar secar a 45-50°C durante 2 horas
7	Tamizar el granulado seco por malla #16
8	Tamizar el avicel PH 102 por malla #20
9	Adicionar el avicel al granulado y mezclar por 3 minutos
10	Tamizar por malla #30 el estearato de magnesio
11	Adicionar a la mezcla del paso 9 y mezclar por 20 segundos
12	Realizar la reología de la mezcla

REOLOGÍA DE LA PRIMERA FORMULACIÓN

a) Densidad aparente (Da)

- Peso probeta vacía: 93.9 g (P1)
- Volumen: 20 mL (V)
- Peso probeta + materia prima: 102.9 g (P2)

$$Da = (P2-P1)/V = (102.9g-93.9g)/20mL = 0.450 \text{ g/mL}$$

b) Densidad compactada (Dc)

Número de caídas de la probeta con materia prima y volumen resultante; altura: 3 cm, volumen inicial: 20mL

- 25 veces: 15.3 mL

- 50 veces: 15.2 mL

$$Dc = (P2-P1)/V \text{ cte}$$

- 75 veces: 15.2 mL

$$Dc = (102.9g-93.9g)/15.2 \text{ mL}$$

- 100 veces: 15.2 mL

$$Dc = 0.592 \text{ g/mL}$$

c) Índice de Carr (% de compresibilidad)

$$\%C = (Dc-Da)/Dc \times 100 = (0.592g/mL-0.450g/mL)/0.592g/mL \times 100$$

$$\%C = 23.98\% = \text{FLUJO Y COMPRESIBILIDAD POBRE}$$

d) Velocidad de flujo: 40g/seg

e) Ángulo de reposo

Alturas obtenidas en la parte más alta del cono formado por 20 g de materia prima dejados caer a una altura de 7 cm

- h1: 1.8 cm

- h2: 1.7 cm Ángulo = $\tan^{-1} h/r = \tan^{-1} 1.76/4.85 = 19.94^\circ$

- h3: 1.8 cm

EXCELENTE

Se requiere aumentar el estearato de magnesio (deslizante) para aumentar la fluidez.

SEGUNDA FORMULACIÓN

- 1% croscarmelosa sódica
- 2% polivinilpirrolidona (PVP) en solución hidroalcohólica al 10%
- 1% estearato de magnesio
- 16% avicel PH 102
- 80% de ACh.

PROCEDIMIENTO

Paso	Descripción
1	Pesado y surtido de materias primas
2	Anotar número de análisis de materias primas
3	Preparar la solución de PVP en etanol/agua 1:1 al 10%. Disolver 1 g de PVP en una mezcla 5mL de etanol + 5mL de agua
4	Tamizar el ACh y la croscarmelosa sódica a través de malla #16 y mezclar durante 1 min
5	Adicionar la solución de PVP a la mezcla del paso 4 y mezclar hasta obtener un granulado consistente
6	Tamizar el granulado del paso 5 a través de malla #10 y dejar secar a 45-50°C durante 2 horas
7	Tamizar el granulado seco por malla #16
8	Tamizar el avicel PH 102 por malla #20
9	Adicionar el avicel al granulado y mezclar por 3 minutos
10	Tamizar por malla #30 el estearato de magnesio
11	Adicionar a la mezcla del paso 9 y mezclar por 20 segundos
12	Realizar la reología de la mezcla

REOLOGÍA DE LA SEGUNDA FORMULACIÓN

e) Densidad aparente (D_a)

- Peso probeta vacía: 93.8 g (P1)

- Volumen: 20 mL (V)

- Peso probeta + materia prima: 102.5 g (P2)

$$D_a = (P2-P1)/V = (102.5g-93.8g)/20mL = 0.435 \text{ g/mL}$$

f) Densidad compactada (D_c)

Número de caídas de la probeta con materia prima y volumen resultante; altura: 3 cm, volumen inicial: 20mL

- 25 veces: 17 mL

$$D_c = (P2-P1)/V \text{ cte}$$

- 50 veces: 17 mL

$$D_c = (102.5g-93.8g)/17 \text{ mL}$$

- 75 veces: 17 mL

$$D_c = 0.511 \text{ g/mL}$$

g) Índice de Carr (% de compresibilidad)

$$\%C = (D_c-D_a)/D_c \times 100 = (0.511g/mL-0.435g/mL)/0.511g/mL \times 100$$

$$\%C = 14.87\% = \text{FLUJO Y COMPRESIBILIDAD EXCELENTE}$$

h) Velocidad de flujo: 40g/seg

e) Ángulo de reposo

Alturas obtenidas en la parte más alta del cono formado por 20 g de materia prima dejados caer a una altura de 7 cm

- h1: 1.5 cm

- h2: 1.3 cm Ángulo = $\tan^{-1} h/r = \tan^{-1} 1.43/4.6 = 17.26^\circ$

- h3: 1.5 cm

EXCELENTE

A partir de esta formulación y procedimiento se procede a la elaboración de los 3 lotes piloto; se comprime con punzones de 9mm de diámetro planos, para obtener tabletas de 250 mg.

IX. PROTOCOLO PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

Definiciones

Según la Norma Oficial Mexicana SSA NOM-073-SSA-1-1993, "Estabilidad de Medicamentos", publicada en el Diario Oficial el 8 de marzo de 1996:

- *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 exageradas de almacenamiento.
- *Protocolo de estabilidad:* Conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, métodos analíticos y condiciones de estudio de estabilidad (tiempo, temperaturas, humedad, luz, frecuencia de los análisis)
- *Fecha de caducidad:* Fecha que se indica en el material del envase primario y/o secundario de un medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación, y se toma en cuenta el periodo de caducidad.
- *Método analítico indicativo de estabilidad:* Método analítico cuantitativo basado en las características químicas estructurales o en las propiedades biológicas de cada fármaco de un medicamento, capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación, de manera que el fármaco puede ser cuantificado con exactitud y precisión.

Procedimiento

- 1.- Los estudios de estabilidad acelerada se llevarán a cabo en tres lotes piloto, empleando el proceso y formulación elegidos, por un periodo de tres meses
- 2.- Estos lotes deben estar contenidos en el empaque que se pretenda utilizar en el mercado
- 3.- Las condiciones de almacenaje son: un lote a $40^{\circ}\text{C} \pm 2\%$ con 75% de humedad relativa $\pm 5\%$; un lote a $30^{\circ}\text{C} \pm 2\%$; y un último lote a temperatura ambiente.
- 4.- El análisis de cada muestra deberá realizarse una vez al mes y en un plazo máximo de 8 días después de sacarla de condición de prueba.
- 5.- Anotar todos los resultados de los análisis en las carpetas que para tal fin se han designado.
- 6.-El tamaño de la muestra debe de ser el adecuado para poder efectuar por duplicado el análisis.
- 7.- Cualquier cambio físico o químico por muy significativo que parezca, debe ser documentado

Determinaciones

Determinación	Limites
Variación de peso	237.5 - 262.5 mg
Dureza	8-12 Kg
Cromatografía	Rf 0.40
Desintegración	Menor a 15 min
Friabilidad	Menor de 1%
Disolución	Q = 70%
Valoración	95-105% (190-210mg)

Resultados y conclusiones

Evaluar los resultados analíticos de estabilidad: Si se tienen resultados satisfactorios, es decir, no hay cambios físicos importantes y el contenido del principio activo no se ha reducido significativamente en los tres lotes piloto sometidos durante tres meses a estabilidad acelerada puede ponerse un periodo de vigencia tentativo de 24 meses, el cual deberá confirmarse (o modificarse) con resultados analíticos de estabilidad a temperatura ambiente (largo plazo).

X. RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

ANÁLISIS INICIAL DE ESTABILIDAD

Variación de peso

	Lote #1 (peso en mg)	Lote #2 (peso en mg)	Lote #3 (peso en mg)
	252.3	256	253.8
	240.4	248.5	256
	246.8	247.4	248
	254.7	248.4	250.1
	246	246.9	253.9
	249	253.4	247
	247.6	252.4	248.3
	253	249.8	256.8
	251.7	250	244.9
	248.3	254.6	252.6
PROMEDIO	248.98	250.74	251.14

Dureza

Lote #1 (dureza en Kg)	Lote #2 (dureza en Kg)	Lote #3 (dureza en Kg)
8.5	11	13.5
8	10	11
8.5	11	12
8	10	11
9	11.5	12
9.5	11	13
10	12	13
8.5	10	13.5
9	11	11
10	12	12
X = 8.9	X = 10.95	X = 12.2

Cromatografía

Lote	#1	#2	#3	Referencia
Rf	0.41	0.41	0.41	0.41

Tiempo de desintegración

LOTE	#1	#2	#3
TIEMPO (MIN)	9	10	11

Friabilidad

Peso inicial	2.5446 g	2.7712 g	2.6833 g
Peso final	2.5336 g	2.7609 g	2.6722 g
% Friabilidad	0.42%	0.36%	0.40%

Disolución (Límite: Q=70%)

Fórmula: $15.625 \times 6\text{mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra/absorbancia referencia})$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.361

Lote #1 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #2 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #3 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)
252.3	0.456	118.42	256	0.408	105.95	253.8	0.414	107.51
230.4	0.402	104.39	248.5	0.412	106.99	256	0.405	105.17
246.8	0.427	110.88	277.4	0.441	114.52	248	0.398	103.35
258.7	0.432	112.18	248.4	0.390	101.28	250.1	0.401	104.13
236	0.388	100.76	246.9	0.410	106.47	253.9	0.393	102.06
249	0.428	111.14	265.3	0.438	113.74	247	0.421	109.33
x=109.62			x=108.15			x=105.25		

Valoración (Límites: 95.0%-105.0%)

Fórmula: $20 \times 7.5 \text{ mcg/mL} \times (\text{Abs muestra/Abs referencia}) = \text{mg de ACh en la muestra.}$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.486

Peso de la muestra: aproximadamente 187.5 mg en todos los casos

Peso promedio de tabletas: (lote #1=255.42mg) (lote #2=254.38mg) (lote #3=251.15mg)

Lote #1 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #2 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #3 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración
0.454	140.12	99.41	0.449	138.58	98.14	0.463	142.90	99.69
0.454	140.12	99.41	0.451	139.19	98.35	0.460	141.97	99.04
0.464	143.20	101.6	0.450	138.88	98.13	0.464	143.20	99.90
x=100.14			x=98.20			x=99.54		

PRIMER MES DE ESTABILIDAD

Variación de peso

Condición: Temperatura ambiente

	Lote #1 (peso en mg)	Lote #2 (peso en mg)	Lote #3 (peso en mg)
	250.3	249.5	260
	249.1	261.8	254.3
	240.0	271.8	256.5
	243.2	245.7	245.3
	235.2	259.0	247.7
	250.8	251.8	247.3
	240.2	273.5	248.9
	234.6	268.3	250.2
	250.2	235.4	254.2
	258.3	248.5	247.0
PROMEDIO	245.19	256.53	251.14

Dureza

Lote #1 (dureza en Kg)	Lote #2 (dureza en Kg)	Lote #3 (dureza en Kg)
8	11	11
8.5	13	10.5
8	10	11.5
8.5	12	13.5
8	10.5	11
9.5	12.5	10
9	10	13
8.5	10	12
9.5	12.5	11.5
9	11	10
X = 8.65	X = 11.25	X = 11.4

Cromatografía

Lote	#1	#2	#3	Referencia
Rf	0.42	0.42	0.42	0.42

Tiempo de desintegración

LOTE	#1	#2	#3
TIEMPO (MIN)	10	10	11

Friabilidad

Peso inicial	2.5547 g	2.7813 g	2.6934 g
Peso final	2.5437 g	2.7710 g	2.6823 g
% Friabilidad	0.43 %	0.37 %	0.41 %

Disolución (Límite Q=70%)

Fórmula: $15.625 \times 6\text{mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra/absorbancia referencia})$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.349

Lote #1 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #2 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #3 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)
247.6	0.344	92.40	275.5	0.365	98.04	251.6	0.349	93.75
236.6	0.299	80.31	287.8	0.395	106.10	247.5	0.343	92.13
226.9	0.312	83.81	240.4	0.322	86.49	248.2	0.334	89.72
246.3	0.333	89.45	240.3	0.328	88.10	248.8	0.328	88.10
245.3	0.309	83.00	244.5	0.331	88.91	250.7	0.332	89.18
236.7	0.321	86.22	238.2	0.330	88.64	252.4	0.351	94.28
X=85.86			X=92.71			X=91.19		

Valoración (Límites: 95.0%-105.0%)

Fórmula: $20 \times 7.5 \text{ mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra/Absorbancia referencia}) = \text{mg de ACh en la muestra.}$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.473

Peso de la muestra: aproximadamente 187.5 mg en todos los casos

Peso promedio de tabletas: (lote #1=247.14mg) (lote #2=249.30mg) (lote #3=251.80mg)

Lote #1 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #2 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #3 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración
0.464	147.14	96.97	0.468	148.41	98.66	0.479	151.90	101.99
0.461	146.19	96.34	0.473	150	99.72	0.482	152.85	102.63
0.463	146.82	96.76	0.463	146.82	97.60	0.477	151.26	101.56
X=96.69			X=98.66			X=102.06		

Variación de peso

Condición: 30 °C

	Lote #1 (peso en mg)	Lote #2 (peso en mg)	Lote #3 (peso en mg)
	244.1	261.5	251.5
	249.3	261.2	263.4
	250.7	248.5	250.1
	236	256.5	253.9
	255.5	248.8	249.1
	233.5	262.9	246.0
	234	260.3	252.4
	265	239.5	245.7
	249.4	247.3	248.6
	249.1	265.5	244.3
PROMEDIO	X = 246.66	X = 255.2	X = 250.5

Dureza

Lote #1 (dureza en Kg)	Lote #2 (dureza en Kg)	Lote #3 (dureza en Kg)
9	10.5	13.5
8	11	11
8	11	12
8.5	11.5	13
8	10.5	13
8.5	11	13.5
9	10	13.5
9	10	12
8.5	10.5	13
9	11	11
X = 8.55	X = 10.7	X = 12.55

Tiempo de desintegración

LOTE	#1	#2	#3
TIEMPO (MIN)	9.5	10.5	9

Cromatografía

Lote	#1	#2	#3	Referencia
Rf	0.42	0.42	0.42	0.42

Friabilidad

Peso inicial	2.6340 g	2.7222 g	2.6788 g
Peso final	2.6245 g	2.7125 g	2.6700 g
% Friabilidad	0.36%	0.35%	0.32%

Disolución (Límite Q=70%)

Fórmula: $15.625 \times 6\text{mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra}/\text{absorbancia referencia})$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.276

Lote #1 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #2 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #3 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)
247.1	0.277	94.08	267.8	0.352	119.56	256.1	0.361	122.62
232.8	0.261	99.65	236.2	0.312	105.97	251.3	0.348	118.20
260	0.322	109.37	255.2	0.346	117.52	247.2	0.343	116.50
242.8	0.266	90.35	238.5	0.335	113.79	245.7	0.337	114.47
265.3	0.305	103.60	218	0.290	98.50	252.7	0.336	114.13
247.5	0.283	96.12	282.4	0.379	128.73	259	0.338	114.80
X=97.02			X=114.01			X=116.7		

Valoración (Límites: 95.0%-105.0%)

Fórmula: $20 \times 7.5 \text{ mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra}/\text{Absorbancia referencia}) = \text{mg de ACh en la muestra.}$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.473

Peso de la muestra: aproximadamente 187.5 mg en todos los casos

Peso promedio de tabletas: (lote #1 = 249.45mg) (lote #2 = 254.55mg) (lote #3 = 252.22mg)

Lote #1 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #2 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #3 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración
0.466	147.78	98.30	0.483	153.17	103.97	0.480	152.21	101.64
0.478	151.58	100.83	0.492	156.02	105.90	0.479	151.90	100.98
0.470	149.04	99.14	0.477	151.26	102.67	0.476	150.95	100.35
X=99.42			X=104.18			X=100.99		

Variación de peso

Condición: 75% de humedad y 40 °C

	Lote #1 (peso en mg)	Lote #2 (peso en mg)	Lote #3 (peso en mg)
	237.5	232.2	240
	233.6	255.6	250
	246.6	245.4	251
	250.7	240.6	251.6
	274	285.2	256
	238	263.5	249.4
	250.3	240.8	262.7
	275.1	284.3	252.7
	240.5	248.3	255.3
	236.7	279.6	255.3
PROMEDIO	X = 248.3	X = 257.52	X = 252.36

Dureza

Lote #1 (dureza en Kg)	Lote #2 (dureza en Kg)	Lote # 3 (dureza en Kg)
10	11.5	13
11.5	12	12
8	10.5	13
9.5	12	13
10.5	12	12
9	12	12
8	12.5	13
9	13	11
12	12.5	11
8.5	12.5	13
X = 9.6	X = 12.05	X = 12.3

Tiempo de desintegración

LOTE	#1	#2	#3
TIEMPO (MIN)	8.5	9	11.5

Cromatografía

Lote	#1	#2	#3	Referencia
Rf	0.42	0.42	0.42	0.42

Friabilidad

Peso inicial	2.6475 g	2.7504 g	2.6985 g
Peso final	2.6374 g	2.7401 g	2.6865 g
% Friabilidad	0.38%	0.37%	0.44%

Disolución (Límite Q=70%)

Fórmula: $15.625 \times 6 \text{ mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra/absorbancia referencia})$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.276

Lote #1 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #2 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #3 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)
247.7	0.273	92.73	235	0.258	87.63	255.5	0.298	101.22
238.8	0.266	90.35	294.9	0.325	110.39	252.7	0.282	99.18
247.7	0.264	89.67	238.9	0.263	89.33	258.1	0.286	97.14
250	0.261	88.65	278.9	0.312	105.97	249.6	0.295	100.20
238	0.260	88.31	243.8	0.266	90.35	254.1	0.297	100.88
232	0.252	85.59	267.6	0.310	105.29	255.5	0.230	93.07
X=89.21			X=98.16			X=98.61		

Valoración (Límites: 95.0%-105.0%)

Fórmula: $20 \times 7.5 \text{ mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra/Absorbancia referencia}) = \text{mg de ACh en la muestra.}$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.473

Peso de la muestra: aproximadamente 187.5 mg en todos los casos

Peso promedio de tabletas: (lote #1=259.07mg) (lote #2=252.88mg) (lote #3=253.21mg)

Lote #1 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #2 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #3 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración
0.492	156.02	107.78	0.487	154.43	104.13	0.507	160.78	108.56
0.482	152.85	105.59	0.496	157.29	106.06	0.484	153.48	103.63
0.501	158.87	109.75	0.487	154.43	104.13	0.507	160.78	108.56
X=107.7			X=104.77			X=106.91		

SEGUNDO MES DE ESTABILIDAD

Variación de peso

Condición: Temperatura ambiente

	Lote #1 (peso en mg)	Lote #2 (peso en mg)	Lote #3 (peso en mg)
	240	250	258.5
	242.5	242.1	248.5
	251.7	236.3	260.4
	236	267	250.1
	241	246	252.8
	241	241.9	246
	240.1	267.7	247.5
	248.1	259.7	241.7
	238.1	247.1	254.8
	269.8	257.8	249.1
PROMEDIO	244.83	251.56	250.94

Dureza

Lote #1 (dureza en Kg)	Lote #2 (dureza en Kg)	Lote #3 (dureza en Kg)
9	15	10.5
7	13.5	11
8	11	10.5
8.5	11	13
8.5	10	12
10	12	12.5
7	14	13
11.5	10	12
7	12	13
8	11	10
X = 8.45	X = 11.95	X = 11.77

Tiempo de desintegración

LOTE	#1	#2	#3
TIEMPO (MIN)	11.5	12	12

Cromatografía

Lote	#1	#2	#3	Referencia
Rf	0.43	0.43	0.43	0.43

Friabilidad

Peso inicial	2.5484 g	2.6519 g	2.6383 g
Peso final	2.5373 g	2.6448 g	2.6314 g
% Friabilidad	0.43%	0.26%	0.26%

Disolución (Límite Q=70%)

Fórmula: $15.625 \times 6 \text{mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra} / \text{absorbancia referencia})$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.300

Lote #1 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #2 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #3 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)
250.5	0.297	92.81	258.8	0.323	100.93	264.5	0.328	102.5
252.2	0.340	106.25	244.5	0.319	99.68	247.5	0.339	105.93
264.3	0.337	105.31	248	0.315	98.43	254.4	0.333	104.06
250.0	0.307	95.93	239.5	0.297	92.81	253.1	0.342	106.87
237.2	0.307	95.93	246.5	0.317	99.06	260.5	0.336	105
249.8	0.326	101.87	258.4	0.333	104.06	249.2	0.332	103.75
X=99.68			X=99.16			X=104.68		

Valoración (Límites: 95.0%-105.0%)

Fórmula: $20 \times 7.5 \text{ mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra} / \text{Absorbancia referencia}) = \text{mg de ACh en la muestra.}$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.454

Peso de la muestra: aproximadamente 187.5 mg en todos los casos

Peso promedio de tabletas: (lote #1=246.50mg) (lote #2=253.22mg) (lote #3=251.46mg)

Lote #1 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #2 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #3 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración
0.454	150	98.60	0.457	150.99	101.95	0.459	151.65	100.53
0.450	148.67	97.72	0.459	151.65	102.40	0.461	152.31	100.97
0.452	149.33	98.15	0.463	152.97	103.29	0.457	150.99	100.10
X=98.15			X=102.54			X=100.53		

Variación de peso

Condición: 30 °C

	Lote #1 (peso en mg)	Lote #2 (peso en mg)	Lote #3 (peso en mg)
	252.4	236.1	250.1
	256.9	264.5	247
	238.2	267.7	252.7
	240	275.2	252.7
	243.7	243	252
	251.2	242.2	251.2
	267.6	270.3	260.1
	245.1	242.8	249.1
	250	261.9	255.5
	253.8	247	253.5
PROMEDIO	249.9	255.07	252.39

Dureza

Lote #1 (dureza en Kg)	Lote #2 (dureza en Kg)	Lote #3 (dureza en Kg)
8	8.5	13
9	9.5	15
11	7	14
9	11	11
8	11.5	13.5
9.5	11.5	13
7.5	12	11
9.5	10	12
9	10.5	12
8	8.5	15
X = 8.85	X = 10	X = 12.95

Tiempo de desintegración

LOTE	#1	#2	#3
TIEMPO (MIN)	11	11	10.5

Cromatografía

Lote	#1	#2	#3	Referencia
Rf	0.43	0.43	0.43	0.43

Friabilidad

Peso inicial	2.6185 g	2.7382 g	2.6203 g
Peso final	2.6100 g	2.7290 g	2.6120 g
% Friabilidad	0.32%	0.33%	0.31%

Disolución (Límite Q=70%)

Fórmula: $15.625 \times 6 \text{ mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra/absorbancia referencia})$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.300

Lote #1 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #2 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #3 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)
237	0.298	93.12	252.1	0.330	103.12	245.3	0.315	98.43
247.6	0.328	102.5	238.4	0.333	104.06	252	0.337	105.31
238	0.332	103.75	261	0.375	117.18	247.7	0.326	101.87
265.2	0.379	118.43	270	0.358	111.87	250	0.323	100.93
246	0.323	100.93	233.6	0.345	107.81	265	0.329	102.81
266	0.358	111.87	257.6	0.354	110.62	253.6	0.330	103.12
X=105.1			X=109.11			X=102.09		

Valoración (Límites: 95.0%-105.0%)

Fórmula: $20 \times 7.5 \text{ mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra/Absorbancia referencia}) = \text{mg de ACh en la muestra.}$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.478

Peso de la muestra: aproximadamente 187.5 mg en todos los casos

Peso promedio de tabletas: (lote #1=254.72mg) (lote #2=256.83mg) (lote #3=252.94mg)

Lote #1 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #2 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #3 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración
0.447	140.27	95.27	0.469	147.17	100.79	0.467	146.54	98.84
0.455	142.78	96.98	0.465	145.92	99.93	0.469	147.17	99.26
0.453	142.15	96.55	0.467	146.54	100.36	0.463	145.29	97.99
X=96.26			X=100.36			X=98.69		

Variación de peso

Condición: 75% de humedad y 40 °C

	Lote #1 (peso en mg)	Lote #2 (peso en mg)	Lote #3 (peso en mg)
	250	278.6	255
	230.7	251.4	250
	245.3	244.2	254.5
	243.5	259.8	252.9
	260.1	239.3	256.4
	253.5	244.3	257.6
	254.9	260.9	260.8
	251	279.5	253.4
	240	270.1	260.2
	252	274.2	244.8
PROMEDIO	248.52	260.23	254.56

Dureza

Lote #1 (dureza en Kg)	Lote #2 (dureza en Kg)	Lote #3 (dureza en Kg)
8	15	15.5
12	13.5	15
10	14	11
9	12	14.5
11	13.5	15
11	13.5	14
12	15	12
8	14	14
8	14.5	13
12	15	11
X = 10.1	X = 14	X = 13.5

Tiempo de desintegración

LOTE	#1	#2	#3
TIEMPO (MIN)	9	11.5	12

Cromatografía

Lote	#1	#2	#3	Referencia
Rf	0.43	0.43	0.43	0.43

Friabilidad

Peso inicial	2.5523 g	2.6552 g	2.6294 g
Peso final	2.5436 g	2.6457 g	2.6200 g
% Friabilidad	0.34%	0.35%	0.35%

Disolución (Límite Q=70%)

Fórmula: $15.625 \times 6 \text{ mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra} / \text{absorbancia referencia})$

Absorbancia promedio de la referencia:

Lote #1 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #2 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #3 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)
234.2	0.316	98.75	287.3	0.369	115.31	257.3	0.339	105.93
238.1	0.324	101.25	240	0.322	100.62	266.3	0.342	106.87
236.5	0.310	96.87	245.8	0.338	105.62	256.3	0.347	108.43
256.8	0.334	104.37	252.8	0.319	99.68	251.8	0.328	102.50
260.8	0.331	103.43	245.5	0.312	97.50	244.8	0.335	104.68
235.3	0.320	100	249.9	0.325	101.56	253.3	0.328	102.50
		X=100.77			X=103.38			X=105.15

Valoración (Límites: 95.0%-105.0%)

Fórmula: $20 \times 7.5 \text{ mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra} / \text{Absorbancia referencia}) = \text{mg de ACh en la muestra.}$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.467

Peso de la muestra: aproximadamente 187.5 mg en todos los casos

Peso promedio de tabletas: (lote #1=250.57mg) (lote #2=256.41mg) (lote #3=245.75mg)

Lote #1 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #2 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #3 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración
0.463	148.71	99.36	0.465	149.35	102.11	0.462	148.39	97.24
0.459	147.43	98.51	0.464	149.03	101.90	0.464	149.03	97.66
0.458	147.10	98.29	0.469	150.64	103	0.467	150	101.72
		X=98.72			X=102.33			X=98.87

TERCER MES DE ESTABILIDAD

Variación de peso

Condición: Temperatura ambiente

	Lote #1 (peso en mg)	Lote #2 (peso en mg)	Lote #3 (peso en mg)
	254	242.1	249.7
	270.4	245.3	244.7
	240.1	244.8	250.7
	248	242.8	254
	266	250	253.1
	247.2	243.8	250.6
	251.8	269.4	247.3
	246.4	290.1	250
	248.8	284	257.4
	250	246.2	250
PROMEDIO	X = 252.27	X = 255.85	X = 250.75

Dureza

Lote #1 (dureza en Kg)	Lote #2 (dureza en Kg)	Lote #3 (dureza en Kg)
8	10	15
8	14	12
9	13	10
9	15	11
9	10	14
9	11.5	13.5
11.5	10	12
9	11.5	13
11	10	11
8	13	10
X = 9.16	X = 11.8	X = 12.15

Tiempo de desintegración

LOTE	#1	#2	#3
TIEMPO (MIN)	12	12.5	13

Cromatografía

Lote	#1	#2	#3	Referencia
Rf	0.43	0.43	0.43	0.43

Friabilidad

Peso inicial	2.6838 g	2.7060 g	2.6688 g
Peso final	2.6752 g	2.6954 g	2.6587 g
% Friabilidad	0.32%	0.39%	0.37%

Disolución (Límite Q=70%)

Fórmula: $15.625 \times 6 \text{mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra/absorbancia referencia})$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.300

Lote #1 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #2 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #3 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)
245	0.297	92.81	243.6	0.328	102.50	235.7	0.360	95.62
247.9	0.338	105.62	254.3	0.332	103.75	251.8	0.338	105.62
238.9	0.357	111.56	250.1	0.332	103.75	254.7	0.341	106.56
253.7	0.341	106.56	264.7	0.376	117.5	254.1	0.337	105.31
240.1	0.327	102.18	235.7	0.330	103.12	249.2	0.332	103.75
253.6	0.349	109.06	235.7	0.333	104.06	254.9	0.358	111.87
x=104.63			x=105.78			x=104.78		

Valoración (Límites: 95.0%-105.0%)

Fórmula: $20 \times 7.5 \text{mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra/Absorbancia referencia}) = \text{mg de ACh en la muestra.}$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.466

Peso de la muestra: aproximadamente 187.5 mg en todos los casos

Peso promedio de tabletas: (lote #1=240.49mg) (lote #2=253.43mg) (lote #3=249.09mg)

Lote #1 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #2 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #3 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración
0.465	149.67	95.98	0.462	148.71	100.50	0.461	148.39	98.56
0.473	152.25	97.63	0.464	149.35	100.93	0.467	150.32	99.84
0.470	151.28	97.01	0.457	147.10	99.41	0.467	150.32	99.84
x=96.84			x=100.28			x=99.41		

Variación de peso

Condición: 30 °C

	Lote #1 (peso en mg)	Lote #2 (peso en mg)	Lote #3 (peso en mg)
	238.2	270	257.2
	263.4	241.6	243.1
	246.8	235.7	243.1
	256.2	238.7	253.1
	230	244.7	248.7
	252	250	246.8
	275.5	252.3	256
	250.4	250.3	252.5
	251	254.9	248.8
	251	247.6	257.9
PROMEDIO	X = 251.45	X = 248.58	X = 250.72

Dureza

Lote #1 (dureza en Kg)	Lote #2 (dureza en Kg)	Lote #3 (dureza en Kg)
9.5	9.5	12
10.5	9	14
9	11.5	10
10	9	12
8	11	12
8	11	10
8	13	11
13	9	14
13	9	13
13	12	13
X = 10.2	X = 10.4	X = 12.1

Tiempo de desintegración

LOTE	#1	#2	#3
TIEMPO (MIN)	12.5	12	15

Cromatografía

Lote	#1	#2	#3	Referencia
Rf	0.43	0.43	0.43	0.43

Friabilidad

Peso inicial	2.7003 g	2.6105 g	2.6931 g
Peso final	2.6912 g	2.5987 g	2.6833 g
% Friabilidad	0.33%	0.45%	0.36%

Disolución (Límite Q=70%)

Fórmula: $15.625 \times 6 \text{ mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra/absorbancia referencia})$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.300

Lote #1 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #2 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #3 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)
236.7	0.302	94.37	242	0.318	99.37	244.9	0.324	101.25
245.7	0.308	96.25	263.4	0.365	114.06	259.1	0.357	111.56
235.7	0.302	94.37	263.8	0.655	110.93	243.5	0.322	100.62
261.8	0.371	115.93	248	0.336	105	239.9	0.339	105.93
245.6	0.329	102.81	246.2	0.342	106.87	238.9	0.338	105.62
239.7	0.334	104.37	254	0.352	110	245.5	0.332	103.75
X=101.35			X=107.70			X=104.78		

Valoración (Límites: 95.0%-105.0%)

Fórmula: $20 \times 7.5 \text{ mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra/Absorbancia referencia}) = \text{mg de ACh en la muestra.}$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.466

Peso de la muestra: aproximadamente 187.5 mg en todos los casos

Peso promedio de tabletas: (lote #1=245.58mg) (lote #2=257.40mg) (lote #3=252.99mg)

Lote #1 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #2 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #3 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración
0.446	143.56	94.01	0.462	148.71	102.07	0.460	148.06	99.88
0.454	146.13	95.69	0.456	146.78	100.96	0.471	151.60	102.27
0.460	148.06	96.96	0.457	147.10	100.74	0.471	151.60	102.27
X=95.55			X=101.25			X=101.47		

Variación de peso

Condición: 75% de humedad y 40 °C

	Lote #1 (peso en mg)	Lote #2 (peso en mg)	Lote #3 (peso en mg)
	240.4	245.4	244.9
	247.8	274.9	258.2
	270.9	250.7	251.1
	259	240.3	254.8
	240.8	262.8	238.6
	240.8	245.9	241.7
	253.9	254.6	248.8
	255.6	290.7	245
	257.4	248.7	251.1
	267	244.9	247.9
PROMEDIO	253.36	255.89	248.21

Dureza

Lote #1 (dureza en Kg)	Lote #2 (dureza en Kg)	Lote #3 (dureza en Kg)
9.5	15	15
10.5	12.5	16
10	11	14.5
10	15	13
10	14	13.5
10.5	14	16
12	11.5	12
11	11	14
10	10	15
11.5	10.5	14.5
X = 10.5	X = 12.4	X = 14.35

Tiempo de desintegración

LOTE	#1	#2	#3
TIEMPO (MIN)	10.5	12.5	14.5

Cromatografía

Lote	#1	#2	#3	Referencia
Rf	0.43	0.43	0.43	0.43

Friabilidad

Peso inicial	2.7153 g	2.7367 g	2.6645 g
Peso final	2.7057 g	2.7280 g	2.6566 g
% Friabilidad	0.35%	0.31%	0.29%

Disolución (Límite Q=70%)

Fórmula: $15.625 \times 6 \text{ mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra/absorbancia referencia})$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.300

Lote #1 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #2 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)	Lote #3 Peso de tableta (mg)	Abs (230 nm)	Q (%)
236.7	0.313	97.81	241.5	0.304	95	243	0.320	100
237.4	0.310	96.87	240.4	0.323	100.93	247.9	0.328	102.5
249.7	0.313	97.81	267.2	0.364	113.75	255.7	0.360	102.5
253.3	0.324	101.25	247.2	0.346	108.12	259.1	0.340	106.25
255	0.340	106.25	262.2	0.349	109.06	252.6	0.355	110.93
243.8	0.327	102.18	240	0.351	109.68	256.2	0.341	106.59
X=100.36			X=106.09			X=106.46		

Valoración (Límites: 95.0%-105.0%)

Fórmula: $20 \times 7.5 \text{ mcg/mL} \times (\text{Absorbancia muestra/Absorbancia referencia}) = \text{mg de ACh en la muestra.}$

Absorbancia promedio de la referencia: 0.463

Peso de la muestra: aproximadamente 187.5 mg en todos los casos

Peso promedio de tabletas: (lote #1=241.03mg) (lote #2=257.11mg) (lote #3=249.11mg)

Lote #1 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #2 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración	Lote #3 Abs muestra	(mg) de ACh en muestra	% de valoración
0.455	147.40	94.74	0.470	152.26	104.39	0.468	151.61	100.71
0.461	149.35	95.99	0.466	150.97	103.50	0.477	154.53	105.94
0.475	153.88	98.90	0.468	151.61	103.94	0.472	152.91	101.57
X=96.54			X=103.94			X=102.74		

CUADROS COMPARATIVOS DE RESULTADOS

Variación de peso

Temperatura ambiente	30 °C	40 °C y 75% Humedad
----------------------	-------	---------------------

Lote	No 1 (mg)	No 2 (mg)	No 3 (mg)	No 1 (mg)	No 2 (mg)	No 3 (mg)	No 1 (mg)	No 2 (mg)	No 3 (mg)
Inicial	248.98	250.74	215.14	-----	-----	-----	-----	-----	-----
1er mes	245.19	256.53	251.14	246.66	255.20	250.50	248.3	257.52	252.36
2° mes	244.83	251.56	250.94	249.90	255.07	252.39	248.52	260.23	254.56
3er mes	252.27	255.85	250.75	251.45	248.58	250.72	253.36	255.89	248.21

Dureza

Temperatura ambiente	30 °C	40 °C y 75% Humedad
----------------------	-------	---------------------

Lote	No 1 (Kg)	No 2 (Kg)	No 3 (Kg)	No 1 (Kg)	No 2 (Kg)	No 3 (Kg)	No 1 (Kg)	No 2 (Kg)	No 3 (Kg)
Inicial	8.9	10.95	12.2	-----	-----	-----	-----	-----	-----
1er mes	8.65	11.25	11.4	8.55	10.7	12.55	9.6	12.05	12.3
2° mes	8.45	11.95	11.77	8.85	10	12.95	10.1	14	13.5
3er mes	9.16	11.8	12.15	10.2	10.4	12.1	10.5	12.4	14.35

Tiempo de desintegración

Temperatura ambiente	30 °C	40 °C y 75% Humedad
----------------------	-------	---------------------

Lote	No 1 (min)	No 2 (min)	No 3 (min)	No 1 (min)	No 2 (min)	No 3 (min)	No 1 (min)	No 2 (min)	No 3 (min)
Inicial	9	10	11	-----	-----	-----	-----	-----	-----
1er mes	10	10	11	9.5	10.5	9	8.5	9	11.5
2° mes	11.5	12	12	11	11	10.5	9	11.5	12
3er mes	12	12.5	13	12.5	12	15	10.5	12.5	14.5

Cromatografía

Temperatura ambiente	30 °C	40 °C y 75% Humedad
----------------------	-------	---------------------

Lote	No 1 (Rf)	No 2 (Rf)	No 3 (Rf)	No 1 (Rf)	No 2 (Rf)	No 3 (Rf)	No 1 (Rf)	No 2 (Rf)	No 3 (Rf)
Inicial	0.41	0.41	0.41	-----	-----	-----	-----	-----	-----
1er mes	0.42	0.42	0.42	0.42	0.42	0.42	0.42	0.42	0.42
2° mes	0.43	0.43	0.43	0.43	0.43	0.43	0.43	0.43	0.43
3er mes	0.43	0.43	0.43	0.43	0.43	0.43	0.43	0.43	0.43

Friabilidad

Temperatura ambiente	30 °C	40 °C y 75% Humedad
----------------------	-------	---------------------

Lote	No 1 (%)	No 2 (%)	No 3 (%)	No 1 (%)	No 2 (%)	No 3 (%)	No 1 (%)	No 2 (%)	No 3 (%)
Inicial	0.42	0.36	0.40	-----	-----	-----	-----	-----	-----
1er mes	0.43	0.37	0.41	0.36	0.35	0.32	0.38	0.37	0.44
2° mes	0.43	0.26	0.26	0.32	0.33	0.31	0.34	0.35	0.35
3er mes	0.32	0.39	0.37	0.33	0.45	0.36	0.35	0.31	0.29

Disolución

Temperatura ambiente	30 °C	40 °C y 75% Humedad
----------------------	-------	---------------------

Lote	No 1 (Q)	No 2 (Q)	No 3 (Q)	No 1 (Q)	No 2 (Q)	No 3 (Q)	No 1 (Q)	No 2 (Q)	No 3 (Q)
Inicial	109.62	108.15	105.25	-----	-----	-----	-----	-----	-----
1er mes	85.86	92.71	91.19	97.02	114.01	116.70	89.21	98.16	98.61
2° mes	99.68	99.16	104.38	105.10	109.11	102.09	100.77	103.38	105.15
3er mes	96.84	100.28	99.41	101.35	107.70	104.78	100.36	106.09	106.46

Valoración

Temperatura ambiente	30 °C	40 °C y 75% Humedad
----------------------	-------	---------------------

Lote	No 1 (%)	No 2 (%)	No 3 (%)	No 1 (%)	No 2 (%)	No 3 (%)	No 1 (%)	No 2 (%)	No 3 (%)
Inicial	100.14	98.20	99.54	-----	-----	-----	-----	-----	-----
1er mes	96.69	98.66	102.06	99.42	104.18	100.99	107.70	104.77	106.91
2° mes	98.15	102.54	100.53	96.26	100.36	98.69	98.72	102.33	98.87
3er mes	96.84	100.28	99.41	95.55	101.25	101.47	96.54	103.94	102.74

XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

A. Estudios de preformulación

- *Reología de materia prima*

De acuerdo a los datos obtenidos en la reología de materia prima. El ACh muestra gran cohesividad, muy poca compresibilidad y un flujo nulo; estas características indican que el ACh no sea una materia prima adecuada para compresión directa, por lo que se opta por un proceso de granulación vía húmeda.

- *Estabilidad del principio activo*

Se realizaron cromatografías en capa fina (CCF) a las muestras contenidas en los viales en las pruebas de degradación del principio activo y a las de estabilidad en estado sólido, en estas mismas CCF se corrían muestras de ACh de referencia; durante todo el estudio las manchas cromatográficas obtenidas de las muestras correspondían en Rf y tamaño a las de la referencia, del mismo modo no se presentaron manchas que sugirieran la presencia de productos de degradación. Estos resultados indican que el ACh es un principio activo muy estable.

- *Compatibilidad con excipientes*

Las CCF realizadas a las muestras de ACh que se encontraban en interacción con diferentes excipientes no mostraron incompatibilidad alguna, puesto que en todos los casos las manchas

cromatográficas resultantes correspondían en Rf y tamaño a las de las muestras de ACh de referencia que se corrían simultáneamente.

B. Formulación

Con la granulación del ACh se mejoró en una muy buena cantidad su compresibilidad y flujo, se incluyó en la formulación el estearato de magnesio como deslizante, a la croscarmelosa sódica como desintegrante y a la celulosa microcristalina como diluyente para ajustar el peso de la tableta.

La primera formulación no alcanzó los valores satisfactorios de compresibilidad y flujo por lo que se incorporó una cantidad extra de estearato de magnesio para mejorar el deslizamiento del granulado.

Con la segunda formulación se logró obtener los valores adecuados de compresibilidad y flujo, por lo que se procedió a ocupar a esta formulación para la elaboración de los 3 lotes piloto.

C. Estudios de estabilidad acelerada

En los cuadros comparativos de resultados se muestran los valores promedio obtenidos de los 3 lotes fabricados y expuestos a tres diferentes condiciones de almacenaje; de estos cuadros se pueden hacer las siguientes aceveraciones:

- La variación de peso en los 3 lotes y en las 3 condiciones no sufrió un cambio significativo, y todo el tiempo se mantuvo dentro de los límites estipulados para las tabletas.

- La dureza presentó las mismas características que la variación de peso y aunque al final tuvo una ligera tendencia a aumentar, no lo hizo de una manera apreciable, ni se salió de los límites asignados.
- El tiempo de desintegración sufre ligeros aumentos durante el estudio, estos aumentos no son importantes y el valor final sigue siendo aceptable; muy probablemente durante el análisis, la croscarmelosa sódica estuvo experimentando cambios que originaron las pequeñas variaciones obtenidas.
- Las CCF realizadas no presentaron una variación significativa en sus R_f 's; los valores y manchas cromatográficas obtenidas con las muestras siempre fueron similares a las de las muestras.
- Por su parte, la friabilidad tampoco experimentó cambios significativos y nunca rebasó el 1% que se fijó como límite.
- Los valores obtenidos para las disoluciones y las valoraciones presentaron algunas variaciones durante el estudio, estas variaciones pueden atribuirse a la variación propia del método de análisis; de cualquier modo, los resultados obtenidos en todos los casos cumplen con lo especificado.

XII. CONCLUSIONES

- El Desarrollo Farmacéutico es un conjunto de pasos necesarios para obtener un medicamento de calidad con un aprovechamiento de recursos humanos, financieros y materiales.
- La prueba de disolución es una herramienta muy útil que nos va a permitir conocer como se lleva a cabo la liberación de los principios activos de los comprimidos en el organismo, lo cual aunque no siempre es una condición para que se produzca la absorción, es una manera de propiciar que esta se lleve a cabo con la subsecuente biodisponibilidad de los principios activos.
- Las tabletas presentan muchas ventajas sobre otras formas farmacéuticas, es por esto y por la versatilidad que presentan sus métodos de fabricación que han logrado permanecer a la cabeza de la preferencia de los consumidores durante muchos años.
- La formulación de ACh desarrollada en este trabajo cumple con las especificaciones estipuladas por el Cuadro Básico de Medicamentos, así como con la prueba de disolución que fue nuestro parámetro de aceptación por lo que se puede concluir que es una formulación adecuada.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Voigt Rudolf, *Tratado de Tecnología Farmacéutica*, España. Acriba. 1982, p.p. 176-222.
- 2.- Lieberman H.A. and Lachman L., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vols. 1& 2, New York, Marcel Dekker Inc. 1980.
- 3.- Dar Alfred Leipzig, *Tecnología Farmacéutica*, España, Acriba, 1979, p.p. 287-318.
- 4.- Lachman L and Lieberman H.A., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3a ed., Philadelphia, Lea&Febiger, 1986, p.p. 293-345.
- 5.- *Chemo Ibérica S.A.*, Editado por la Dirección de Sanidad, Espana:
 - a. Memoria farmacológica, terapéutica y clínica de la especialidad para el ACh. Hoja 1-4
 - b. Memoria analítica de la especialidad para el ACh. Hoja 1-8
- 6.- The Merck Index, *An encyclopedy of chemicals, drugs, and biologicals*, 10a. ed, Merck and Co. Inc., U.S.A., 1988.
- 7.- *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, Ediciones P.L.M. S.A. de C.V., 42ava ed., México 1996.
- 8.- Fernando D. Roman, *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*, 1a ed., Asociación Farmacéutica Mexicana, México, 1990, p.p. 241-272.
- 9.- Parrot L. Eugene, *Pharmaceutical Technology*, Minneapolis, Burges Publishing Co. 1970.

- 10.- Connors, K., *Curso de Análisis Farmacéutico*, España, Reverte, 1981.
- 11.- Endeles, R., "A gas chromatographic method for the determination of Bezafibrate in serum and urine", *J. Chromatogr.* 154 (1978). 261-263.
- 12.- Castoldi, D. et. Al., "Determination of Bezafibrate in human Plasma and Urine by High-Performance Liquid Chromatography", *J. Chromatogr.* 344 (1985). 259-265.
- 13.- Cohen de Lara, *Biofarmacia Galénica*, España, Reverte, 1985, p.p. 163-175.
- 14.- *Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos*, 5a ed, Secretaría de Salud, México, 1988.
- 15.- *Norma IMSS para tabletas de Bezafibrato*, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, 1990.