

31  
2 ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

"ZARAGOZA"

**DESARROLLO DE UNA FORMULACION  
PARA TABLETAS DE MEBENDAZOL**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

**P R E S E N T A:**

**NORMA ESTELA LOPEZ ROBLEDO**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F., 1989



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.

# I N D I C E

	PAG
INTRODUCCION .....	1
I. GENERALIDADES .....	3
A. PREFORMULACION .....	3
1. Características macroscópicas .....	3
2. Reología de polvos .....	5
3. Coeficiente de partición y $pka$ .....	7
4. Estabilidad del fármaco .....	8
5. Compatibilidad con excipientes .....	10
B. FORMULACION .....	11
C. TABLETAS .....	13
1. Definición .....	13
2. Componentes .....	14
3. Métodos de fabricación .....	16
4. Pruebas de control .....	17
D. CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS .....	18
1. Prop. físicas y químicas .....	18
2. Prop. farmacológicas .....	19
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	21
III. OBJETIVOS .....	22
IV. HIPOTESIS DE TRABAJO .....	23

	PAG.
V. MATERIALES Y METODOS .....	24
A. MATERIAL .....	24
B. EQUIPO .....	24
C. METODOLOGIA .....	25
VI. ANALISIS DE RESULTADOS .....	57
VII. CONCLUSIONES .....	60
BIBLIOGRAFIA .....	61
APENDICE A .....	1

## INTRODUCCION

La ascariasis es una parasitosis, causada por el helmintho *Ascaris lumbricoides* y por *Ascaris summ.* La ascariasis se adquiere por la ingestión de huevos larvarios procedentes del suelo contaminado con heces humanas, pero nunca directamente de una persona a otra. En los asentamientos humanos pobres sin servicios sanitarios, es frecuente la defecación en los corrales y patios cercanos al domicilio; las verduras crudas regadas con aguas negras son otra fuente de contaminación importante.

Analizando, 387,178 casos de ascariasis humana notificados en 1982 según edades, hubo 175,844 (45%) del sexo masculino y 211,324 (55%) del femenino. El 2.5% fueron menores de un año; 31.7% preescolares entre 1-4 años; 41% de 5-14 años; 19.4% entre 15-44 años y sólo 5.1% de 45 y mas años. Es decir, la helmintiasis parecería ser más frecuente en mujeres del total de 290.234 casos, 75% corresponderían a niños entre 0-14 años (1).

Siendo así en México se ha establecido un Cuadro Básico de Medicamentos, mediante un diagnóstico de las necesidades de la población en cuanto a medicamentos se refiere (2).

Dentro de los fármacos utilizados contra enfermedades parasitarias, uno de los medicamentos que se encuentra en Cuadro Básico y además ofrece un margen de seguridad más amplio con respecto a metronidazol es el mebendazol.

El mebendazol es un antihelmíntico, que no se absorbe a nivel del tracto gastrointestinal, por lo que, no se tienen efectos secundarios y actúa sobre el parásito.

Debido a las características anteriores y a que el Desarrollo Farmacéutico tiene un papel importante en el crecimiento de la Industria Farmacéutica, el formular o reformular medicamentos que sean física y químicamente estables se ha hecho cada vez mas necesario en los últimos años.

Para llevar a cabo lo anterior, es importante realizar un estudio de preformulación, el cual involucra los parámetros fisicoquímicos y biofarmacéuticos del nuevo fármaco, así como de la forma farmacéutica elegida (tabletas), tales como; la solubilidad, pka, coeficiente de partición, punto de fusión, propiedades macroscópicas, rango de disolución, así como su compatibilidad con excipientes, determinando el efecto de la luz, calor, humedad, pH y otros factores que influyan en la estabilidad del fármaco.

Al concluir la etapa de preformulación, con la información obtenida de la misma se inicia el estudio de formulación durante el cual se lleva a cabo la selección de los excipientes así como la proporción adecuada de éstos para establecer una formulación estable y biodisponible, el proceso de fabricación, así como las especificaciones requeridas para que el producto refleje calidad reproducible.

Finalmente dadas las características fisicoquímicas del mebendazol, es factible desarrollar una presentación en tabletas mediante un proceso de fabricación por vía húmeda, obteniéndose una formulación estable y reproducible.

## I. GENERALIDADES

### A. PREFORMULACION

En la actualidad, para optimizar el efecto terapéutico de un medicamento es necesario tener un conocimiento completo de las propiedades físicas y químicas del fármaco, para así conseguir un medicamento efectivo, estable y seguro(3).

La preformulación es un estudio de todas las características del fármaco, la cual permite desarrollar una formulación adecuada, que sea física y químicamente estable y biodisponible, observándose en la figura 1, los puntos que cubre un estudio de preformulación. Dicha metodología se realiza en tres fases, las cuales son:

#### 1. CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS DEL FARMACO

La apariencia, color, olor, sabor y textura del fármaco es importante el registrarlas, ya que puede ser un parámetro de comparación para futuros lotes, como para conocer y elegir la forma farmacéutica adecuada para cada fármaco.

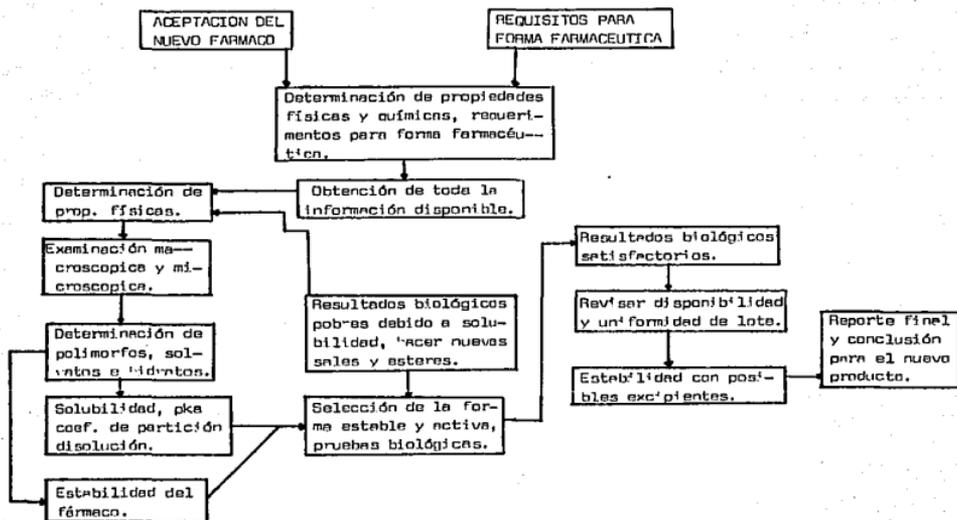


Fig. 1 Diagrama de flujo para estudio de preformulación

## 2. REOLOGIA DE POLVOS

El conocer las características de flujo de los polvos es de gran importancia, pues tratándose de una forma farmacéutica sólida (cápsulas, grageas, granulado, etc); se pueden prevenir dificultades que se encuentren en el transcurso de la producción(4). Dichas características son:

a. Angulo de reposo. Se mide para observar la facilidad de flujo así como la cohesividad del polvo. La manera de determinar este ángulo es vaciando polvo a través de un embudo, el cual, al caer formará un cono de polvo. Para obtener el ángulo de reposo se utiliza la ecuación 1.

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r} \quad \text{ec. 1}$$

donde h es la altura del cono y r el radio del mismo. Si se obtienen ángulos menores de 30° los polvos tendrán un flujo libre y para valores mayores o iguales de 40° los polvos tendrán un flujo pobre. A menor tamaño de partícula o partículas irregulares aumenta el ángulo de reposo.

b. Velocidad de flujo. Otra manera de observar el flujo de los polvos es haciendo medidas directas en un tubo de vidrio con un orificio y midiendo el tiempo en que fluye el polvo a través del tubo, obteniendo la velocidad de flujo

mediante la ecuación 2, dada en gramos por minuto.

$$v = \frac{g \text{ de la muestra}}{\text{tiempo}} \quad \text{ec. 2}$$

El flujo de un polvo esta determinado por el tamaño de la partícula así como de su forma y el porcentaje de humedad del polvo.

c. Densidad. Se debe determinar la densidad del fármaco así como de los excipientes, ya que permite conocer el volumen que ocupan los polvos por gramo y en el momento de formular se elegirán excipientes con la misma densidad para evitar problemas de segregación tanto en el mezclado de polvos como en la tolva de la tableteadora que esta en movimiento. La densidad aparente se define como la masa de polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo. Calculándose mediante la ecuación 3.

$$D = \frac{\text{masa}}{\text{volumen}} \quad \text{ec. 3}$$

Esta depende del tamaño de partícula y de su tendencia a adherirse una partícula con otra y de su forma.

d. Tamaño de partícula. Es de gran importancia el determinar el tamaño de partícula ya que éste afecta el flujo de polvos, como también la homogeneidad de las mezclas y sobre todo la biodisponibilidad del fármaco. Los métodos para determinar el tamaño de partícula son; el método de medida directa, en el cual se utiliza un microscopio que contenga un

ocular graduado con una escala micrométrica y, el método del tamizado el cual comprende la selección y acomodo de una serie de mallas de alambre, en orden tal que la más gruesa quede arriba y la mas fina abajo.

### 3. COEFICIENTE DE PARTICION Y pKa

Otras características importantes del fármaco, son su coeficiente de partición y su pka, para saber en que sitio del tracto gastrointestinal se absorbera el fármaco y que tan rápida será su absorción.

a. Coficiente de partición. La capacidad de los fármacos para cruzar las membranas por difusión lípida depende de su coeficiente de partición, entre la fase acuosa y la fase lípida de la membrana, experimentalmente se utiliza un disolvente organico y el agua. En general, cuanto más alto es el coeficiente de partición, mayor es la afinidad por las membranas lípidas y asimismo la rapidez con que pasa el fármaco atraviesa la membrana(5).

b. pKa. Es importante conocer el pka del fármaco, ya que las moléculas del fármaco que van a absorberse son las no ionizadas y así conociendo el pka se sabra en que parte del tracto gastrointestinal se va a absorber mejor el fármaco, por lo que, se puede seleccionar de esta manera la forma farmacéutica más adecuada, para el fármaco(4).

#### 4. ESTABILIDAD DEL FARMACO

Se realiza la estabilidad física y química del fármaco para determinar la forma farmacéutica apropiada para este, el empaque y condiciones adecuadas de fabricación, así como el almacenaje del mismo.

Se debe estudiar si el calor, humedad, oxígeno, luz, pH y excipientes son factores que influyen en la estabilidad del fármaco. A continuación se explica la influencia de cada uno de ellos.

a. Humedad. La humedad es uno de los factores más importantes que afecta la estabilidad de la dosificación sólida. Hay que considerar la humedad proveniente de dos fuentes distintas; el agua residual del producto elaborado y la humedad atmosférica.

La influencia de la humedad sobre la velocidad de reacción depende directamente de la temperatura, la cual acelera, en la mayoría de los casos, las reacciones. La absorción directa de moléculas de agua en la superficie del fármaco fácilmente induce a una descomposición hidrolítica. Por absorción en la interfase excipiente-fármaco, puede ionizar uno o ambos de los potenciales de los reactantes(6).

Se deben analizar distintos porcentajes de humedad para encontrar el límite permisible para obtener un período útil razonable, así como el material de empaque que proteja al fármaco de la humedad.

b. Luz. La reacción fotoquímica es una fuente de degradación importante, no solo en el tiempo de almacenaje, sino también en el proceso de la elaboración de la forma farmacéutica. Una de las condiciones para que la reacción fotoquímica se produzca es que la sustancia tenga máximos de absorción en la longitud de onda de la fuente de radiación, siendo así, que casi todos los productos farmacéuticos tienen máximos de absorción en el ultravioleta.

Este tipo de degradación, es frecuentemente catalizada por metales, mediante radicales libres y es afectada por condiciones de pH y humedad (6).

La radiación es interferida por el material de empaque seleccionado para la forma farmacéutica.

c. pH. La magnitud de la proporción de reacciones hidrolíticas catalizadas por ión hidronio ( $H_3O^+$ ) e iones hidroxilo ( $OH^-$ ) pueden variar considerablemente con el pH. La catálisis por protones predomina a pH bajo, mientras que por iones hidroxilo predomina a pH altos.

La determinación de la influencia de pH sobre la reacción de degradación, esta dada por varias concentraciones de protones. El pH de estabilidad puede ser determinado por la gráfica del logaritmo de la constante de proporción contra el pH, en donde el punto de inflexión representa el pH óptimo de estabilidad de la sustancia (3).

d. Temperatura. Mediante la temperatura pueden acelerarse la mayoría de los procesos que producen degradación del fármaco y preparados farmacéuticos, siendo ésta la base de los métodos de envejecimiento artificial. Lo cual permite la predicción de la estabilidad del producto.

El método empírico establece que por cada  $10^{\circ}\text{C}$  de aumento en la temperatura se duplica el valor de la velocidad de reacción, aunque sirve como pauta para estimar aproximadamente su estabilidad no es generalmente recomendable para predecir periodos útiles del fármaco(7).

El proceso recomendable es planear una cédula de estabilidad de acuerdo a la dependencia de la temperatura sobre cambios químicos.

Durante el desarrollo de estos estudios se analizan las características organolépticas del fármaco y determinando si hubo degradación mediante cromatografía en capa fina, comparando contra un estándar del fármaco.

## 5. COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES

Durante los estudios de preformulación, la interacción entre fármaco y excipiente en el estado sólido son de interés. Los excipientes pueden afectar la estabilidad del estado sólido de el fármaco en varios pasos de la producción. Esto puede ocurrir como una reacción química entre el fármaco y el excipiente.

La degradación en el estado sólido es afectado por dis-

tintos factores tal como la proporción entre el activo y excipiente, el método de mezclado, la homogeneidad de la mezcla de polvos, la higroscopicidad de la sustancia, la humedad del ambiente, temperatura, tamaño de partícula, empaque de polvos, porosidad de los polvos, etc (3).

## B. FORMULACION

Al concluir los estudios de preformulación se procede a seleccionar los excipientes adecuados, así como el proceso de manufactura idóneos para obtener una formulación que teóricamente sea estable y biodisponible en la cual se puedan empezar los estudios de formulación.

Siendo así, la formulación farmacéutica puede ser definida como la búsqueda de los medios por los cuales un principio activo puede ser incorporado en una preparación, la cual sea segura y cómoda para su uso(4).

El diseñador farmacéutico debe aplicar su experiencia al desarrollo del producto, en relación a la selección de los componentes de la formulación con cuidado y controlando su calidad, a la selección de procesos de manufactura que deberán ser bien definidos y a la consideración, la estabilidad y la utilidad del producto.

El criterio para establecer la cantidad de excipientes en la formulación será el de utilizar la mínima cantidad de componentes, para evitar costos innecesarios o evitar fuen-

tes de error al haber más componentes. Esta selección de componentes es realizada con el objeto de llegar a un estándar que se ha fijado, o que es fijado por las autoridades gubernamentales.

Una vez dicho lo anterior se realizarán de tres a cinco fórmulas tentativas con diferentes componentes que se someterán a prueba de estabilidad acelerada cuando mucho de tres meses, con lo cual se decidirá cual mezcla de componentes es más adecuada para los estándares y la selección de la mejor.

Conjuntamente con los estudios de formulación se establece el proceso de fabricación, haciendo un estudio del método de fabricación paso a paso con la finalidad de valorar su influencia sobre el principio activo, en un sistema de componentes varios. Este procedimiento se utiliza en especial para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas, porque aquí las etapas son bien definidas y en un número mayor que en otros preparados. Este método de un reconocimiento rápido de las etapas que sean críticas para el método de fabricación según las fórmulas o composición que se utilice.

Quando una formulación es finalmente propuesta, deberá establecerse un control de acuerdo a las características fisicoquímicas del medicamento. La falta de especificaciones adecuadas del producto, constituye un obstáculo importante, en la certeza de la seguridad y eficacia clínica del mismo.

Las especificaciones de la formulación reflejarán la calidad del producto y el grado de precisión con el cual puede ser reproducido.

## C. TABLETAS

El uso de las tabletas como una forma dosificada ha sido utilizada desde hace miles de años, en donde se utilizaban sólidos moldeados que contenían ingredientes medicinales. Hoy en día la tableta es la más frecuentemente utilizada en la mayor parte del mundo, ya que presenta mayores ventajas con respecto a otras formas farmacéuticas siendo algunas; la dosificación exacta, gran estabilidad química, física y microbiológica y el modo sencillo de aplicación.

### 1. DEFINICION

Siendo de mayor uso en la población por su fácil administración, una tableta se puede definir como "una forma farmacéutica sólida, la cual contiene sustancias medicinales con diluyente apropiados, y estas pueden ser preparadas por compresión o moldeado"(3).

## 2. COMPONENTES

Las tabletas contienen varios excipientes para conducir el fármaco al paciente. Los cuales se pueden clasificar según su función, de la manera siguiente (3).

a. Diluentes. Dan volumen al fármaco, algunos excipientes que tienen esta función son; Lactosa USP, algunos derivados del almidón, como almidón de trigo, almidón de maíz y almidón de papa (también pueden funcionar como desintegrantes o aglutinantes), avicel y manitol.

b. Aglutinantes. Son excipientes que adhieren a los polvos para formar gránulos. La cantidad de agente aglutinante depende de la fuerza de cohesión que se requiera para formar el gránulo y debe existir una compatibilidad con los demás excipientes, particularmente con el fármaco. Pueden existir problemas físicos, químicos o ambos, los cuales se pueden detectar solo por estudios de estabilidad.

En algunas formulaciones, los aglutinantes son adicionados en seco mezclado con diluentes y el fármaco, estos son activados por la adición de agua u otro disolvente. En otras fórmulas, ese se suspende en un líquido y de esta manera se adiciona a la mezcla de polvos. Aunque se prefiere este último método, ya que tiene mucho más poder cohesivo que al

agregarlo en seco. Ejemplos de excipientes son; Acacia, polivinilpirrolidona, gernetina, amigel, metilcelulosa y derivados del almidón.

c. Lubricantes. Dentro de la manufactura de tabletas existen tres problemas muy comunes, los cuales son; el flujo de la granulación, la adhesión de los materiales a los punzones, matriz así como la fricción interparticular, estos problemas se pueden reducir al adicionar un agente lubricante, un antiadherente o un deslizante, facilitando así la salida de la tableta de la matriz de la tableteadora, se utiliza en un rango de 0.1-5%, algunos excipientes que tienen esta función son estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, almidón de maíz.

d. Desintegrantes. Son sustancias que se agregan a la formulación para facilitar la ruptura o desintegración de la tableta. Existen tres métodos para la adición de desintegrantes a la formulación; el primero es adicionar el desintegrante justo antes de la compresión, el segundo se adiciona del desintegrante a la mezcla antes de humectarla, por lo que pudiera tener máximo efecto y el tercer método es una combinación de los dos anteriores, agregando la mitad del desintegrante a la mezcla sin humectar y el resto justo antes de la compresión. Algunos desintegrantes son; goma karaya, goma guar, tragacanto, derivados del almidón.

### 3. MÉTODOS DE FABRICACION

Existen tres métodos de fabricación para tabletas, los cuales se utilizan de acuerdo a las propiedades del fármaco.

a. Compresión directa. Este método es de bajo costo, ya que no existe una granulación previa de los materiales utilizados. Para que una sustancia pueda comprimirse directamente su estructura debe ser cristalina (9).

b. Doble compresión. Este método se utiliza para aquellas sustancias que son sensibles a la humedad, calor o ambos. La mezcla de materiales son sometidos a una compresión a alta presión forjando "slugs" los cuales son tabizados o molidos para dar gránulos y estos son nuevamente comprimidos para la elaboración de tabletas.

c. Vía húmeda. Este método se utiliza para aquellas materias que tienen un flujo pobre, y por lo tanto, hay que aumentar su tamaño de partícula y darle forma a la misma para mejorar su reología. Pudiéndose lograr ésto por medio de una granulación, la cual consiste en un mezclado de polvos finos, humectados posteriormente con una solución aglutinante, posteriormente se hace pasar esta mezcla humectada por un granulador para obtener los gránulos del tamaño deseado, los cuales se secan a temperaturas de 40 a 60°C.

Después de estar secos los gránulos se procede a homogeneizar el tamaño de partícula, tamizando los granulos o haciendo una molienda de estos, posteriormente se adiciona el lubricante y desintegrante para proceder a tabletear.

#### 4. PRUEBAS DE CONTROL A EFECTUAR EN TABLETAS

Para garantizar la calidad de las tabletas se deben evaluar física, química y fisicoquímica en base a especificaciones que se encuentran descritas en la Farmacopea USP XXI, la cual contiene:

a. Dureza. Puede ser definida como la resistencia de un sólido a deformación permanente(10). Se evalua para garantizar que la tableta pueda resistir el manejo, empaque y embarque

b. Friabilidad. Es la pérdida de peso debido a la fuerza de fricción. Se expresa en % y debe ser menor a 0.8%(3).

c. Tiempo de desintegración. Es el tiempo en que tarda en disgregarse la tableta, definiéndose la desintegración como "aquel estado en el cual cualquier residuo de la tableta es una masa suave que no puede ser palpada en firme, los límites de desintegración son de 5 a 30 minutos(11).

d. Disolución. Se utiliza para determinar el tiempo y cantidad de disolución de tabletas y cápsulas. Es una propiedad importante para que un medicamento ingerido sea satisfactorio ya que la disolución apropiada facilita la absorción en el organismo.

D. CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS Y FARMACOLOGICAS DEL  
MEBENDAZOL

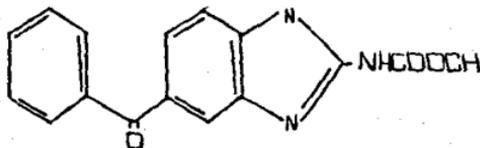
1. PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS

a. Nombres químicos. Metil ester del (5-benzoil-1H-benzimidazol-2-il) ácido carbámico; Metil ester del ácido 5-benzoil-2-benzimidazolcarbámico; Metil-5-benzoil-2-benzimidazolcarbamato(12).

b. Peso molecular. 295.3 g/mol.

c. Fórmula condensada.  $C_{16}H_{13}N_3O_3$

d. Fórmula desarrollada.



e. Descripción. Polvo amarillento amorfo.

f. Solubilidad. Soluble en ácido fórmico, prácticamente insoluble en agua, en soluciones diluidas de ácidos minerales alcohol, éter y cloroformo(13).

g. Punto de fusión. 290°C con descomposición.

## 2. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

El mebendazol es un antihelmíntico de amplio espectro, ya que es eficaz contra ascariasis, tricuriasis y uncinariasis, en infestación única o mixta(5).

a. Mecanismo de acción. El mebendazol es nematocida por su capacidad para inhibir irreversiblemente la captación de glucosa por parte del gusano. El mebendazol inhibe el desarrollo de las larvas uncinarias in vitro(14).

b. Absorción, metabolismo y excreción. El mebendazol es un fármaco que presenta una absorción oral en general escasa y variable, que se ve incrementada por la presencia de alimentos en el estómago. Una vez que alcanza la circulación sanguínea se une notablemente a las proteínas plasmáticas (95%) y es metabolizado a nivel hepático, obteniéndose metabolitos hidroxilados, amidados e hidroxiaminados que son

posteriormente conjugados y eliminados preferentemente por vía biliar. La vida media que se ha señalado para el compuesto original varía entre 2 y 9 horas(15).

c. Toxicidad y efectos secundarios. Debido a la baja absorción del mebendazol, no existen efectos tóxicos, solo efectos secundarios como la presencia de un ligero dolor abdominal y diarrea, nauseas, vomito leve.

d. Contraindicaciones. El mebendazol no debe administrarse a mujeres embarazadas, ni en pacientes que hayan experimentado alergia al fármaco.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad existe un alto índice de parasitosis como consecuencia de la falta de higiene en la preparación de alimentos(1), esto es debido generalmente a que las hortalizas son regadas con aguas negras que comúnmente tienen huevecillos, quistes o bacterias patógenas, por lo que, el desarrollo de medicamentos apropiados para combatir estos parásitos es importante para lograr la disminución de las enfermedades provocadas por los mismos.

Teniendo en cuenta que existe una serie de fármacos con actividad terapéutica semejante, el mebendazol resulta ser de gran interés debido a que no se absorbe a nivel gastrointestinal y actúa sobre el parásito, además de que existen pocos efectos secundarios. Siendo esta propiedad una ventaja que puede ser aprovechada en la Industria Farmacéutica para el desarrollo de Medicamentos en diferentes presentaciones para el mebendazol.

Tomando en consideración las necesidades de ciertos Laboratorios Farmacéuticos por colocar en el mercado al mebendazol en tabletas, el presente trabajo se desarrolló para establecer una formulación física y químicamente estable para tabletas de mebendazol por vía húmeda.

### III. OBJETIVOS

1. Realizar el estudio de preformulación para mebendazol, caracterizando sus propiedades fisicoquímicas, reológicas y estabilidad con el fin de seleccionar los posibles excipientes para la elaboración de la forma farmacéutica tabletas.

2. Realizar los estudios de formulación con los excipientes ya seleccionados estableciendo las proporciones de estos en la misma, así como las condiciones de proceso adecuadas para la elaboración de tabletas de mebendazol.

3. Realizar los estudios de estabilidad acelerada en la formulación propuesta para las tabletas de mebendazol.

4. Implementar un método analítico para cuantificar mebendazol en tabletas y ser utilizado como método de rutina de control de calidad.

#### IV. HIPOTESIS DE TRABAJO

Los estudios de preformulación del Mebendazol; evalua las propiedades fisicoquímicas así como las propiedades reológicas de este fármaco; además de sus vías de degradación y los posibles excipientes adecuados para elaborar una formulación de tabletas física y químicamente estables.

## V. MATERIALES Y METODOS

### A. MATERIA PRIMA

Mebendazol, Aerosil, Almidón de arroz, Grenetina, CMC, Acido Esteárico, PVP, Lactosa(200M USP-NS), Vanpress(Fórmula 1), Fecula de maíz(Sanitized), Ac Disol(Cross Carmellose Sodium NS tipo A), Avicel PH101(NS 16-PH101), Tabletose(200 M USP-NS).

### B. EQUIPO

Tubos de ensaye  
vasos de pp  
bolsas de polietileno  
espátula  
soporte universal  
probeta graduada  
embudo de filtración  
Fisher-Jhons  
Karl- Fisher  
Cámara de luz blanca  
Cámara de luz negra  
Balanza analítica  
Estufa  
Friabilizador  
Durómetro  
Desintegrador  
Espectrofotometro  
Tableteadora rotativa 16 punz.

SARTORIUS  
ROBERTSHAW  
DE VECHI  
STOKES  
ELECSA  
PYE UNICAM  
STES.

### C. METODOLOGIA

El diagrama 1, presenta la secuencia seguida durante el desarrollo experimental de este trabajo.

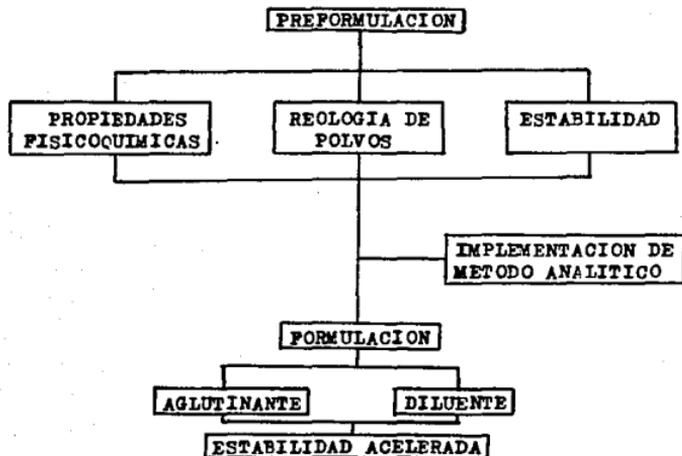


DIAGRAMA L. Metodología para tabletas de mebendazol.

## 1. PREFORMULACION

a. Propiedades fisicoquímicas. Se evaluarón las características fisicoquímicas del fármaco de acuerdo al material y equipo disponible en el laboratorio.

1) Observaciones macroscópicas. Se evaluarón visualmente el color y la apariencia del mebendazol, siendo éste un polvo amorfo ligeramente amarillo, sin olor.

2) Solubilidad. En tubos de ensaye se colocaron 100mg de mebendazol y se adicionaron poco a poco 5ml de los siguientes solventes; agua, ácido fórmico, eter, cloroformo, cloruro de metileno, ácido acético y una solución de ácido clorhídrico/metanol al 1% v/v.

Siendo soluble en ácido fórmico y la solución de ácido clorhídrico/metanol al 1% v/v.

3) Punto de fusión. Se colocó una pequeña muestra de mebendazol en un cubreobjetos y este en un Fisher-Jhons para determinar el punto de fusión. Observándose que a temperatura de 298°C fundía con descomposición.

### b. Reología de polvos

1) Densidad aparente. En una probeta de 100ml se co-

locó el mebendazol hasta la marca de 100ml, se golpeó la base de la probeta sobre una superficie lisa de una manera constante, hasta que se observara que el volumen permaneciera sin cambio. Se leyó el volumen final y se pesaron los polvos utilizados. De la misma manera se realizó para los posibles excipientes a utilizar, observándose los resultados de la tabla 1.

MATERIA PRIMA	APARENTE	REAL	POROSIDAD%
Mebendazol	0.281	0.419	33
Lactosa	0.524	0.711	32
Vampress	0.814	1.031	21
Fecula de maíz	0.471	0.673	30
Tabletose	0.577	0.730	21
PVP	0.360	0.424	15
Estearato de Mg	0.144	0.165	13
Aerosil	0.045	0.053	15
Almidón de arroz	0.486	0.584	29
Ac Disol	0.393	0.514	36
Grenetina	0.592	0.597	15
CMC	0.620	0.916	24
Acido estearico	0.444	0.569	22
Avicel PH101	0.279	0.443	37

Tabla 1. Tabla de densidades de las probables materias primas a utilizar en la formulación de tabletas de mebendazol.

2) Angulo de reposo y velocidad de flujo. En un soporte universal con anillo, se colocó un embudo de vidrio con una distancia de 10cm entre la superficie lisa y la salida del embudo. Se tapó la parte inferior del embudo y se agregó la materia prima de estudio. Dejando fluir libremente el polvo y determinando el tiempo de fluído, se midió la altura y radio del cono formado por los polvos y de acuerdo a estos datos se calcularón ángulo de reposo y velocidad de flujo, observándose en la tabla 2.

MATERIA PRIMA	DE REPOSO	VEL DE FLUJO(g/s)
Vanpress	-----	38.88
Tabletose	17.28	27.91
FVP	11.88	8.20
Aerosil	28.42	0.106
Grenetina	30.46	11.10
GKC	12.40	16.78

Tabla 2. Tabla de resultados de ángulo de reposo y velocidad de flujo de las materias primas.

3) Distribución de tamaño de partícula. Se pesaron 20g de materia prima, los cuales se hicieron pasar por una serie de mallas (malla # 20, 40, 60, 80, 100 y 120) con ayuda de un Rot-tap durante 15 minutos. Las mallas se pesaron antes y después de cada prueba, obteniéndose la cantidad retenida de polvos en cada malla. Se observan los resultados en las gráficas 1 - 8 y en la tabla 3.

c. Estabilidad del fármaco

1) Mebendazol en solución. Se llevaron a cabo 16 pesadas de 100mg de principio activo, transfiriendolos a ampollitas transparentes y se adicionaron 3ml de las siguientes soluciones por duplicado.

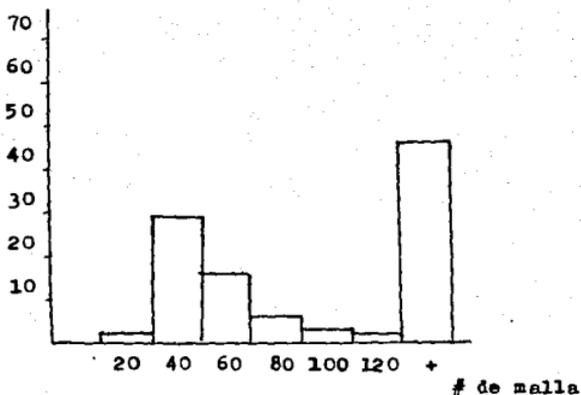
	A-1	A-2	A-3	A-4
ácido clorhídrico	0.1N	1N	2N	3N
	B-1	B-2	B-3	B-4
hidróxido de sodio	0.1N	1N	2N	3N

Se sellaron a la llama de un mechero y se sometieron a temperatura de 60°C durante 15 días. Después de este tiempo se realizó la cromatografía en capa fina en cada uno de ellos para observar la posible degradación de mebendazol.

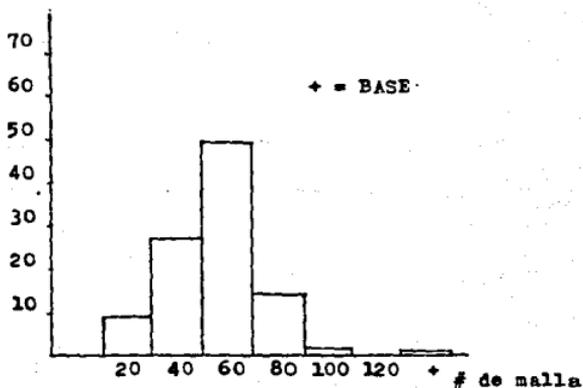
Las soluciones que contenían las ampollitas se llevaron a un volumen de 10ml con ácido fórmico, aplicándose 10ml de la solución en placas cromatográficas y eluyendo en un

# malla \ Excipiente	20	40	60	80	100	120	BASE
VANPRESS	1.55	28.40	15.22	5.58	3.04	1.55	44.16
LACTOSA	9.61	26.92	48.55	13.46	0.48	----	0.96
ESTEARATO DE Mg	5.58	41.89	43.57	5.58	0.55	0.55	2.23
FECULA DE MAIZ	1.05	0.52	4.73	3.68	1.05	2.10	86.84
PVP	----	1.50	2.51	8.54	24.62	6.53	56.28
TABLETOSR	----	3.72	11.55	11.70	13.82	3.92	49.46
AEROSIL	33.18	9.86	4.93	2.69	2.24	8.96	38.11
ALMIDON DE ARROZ	1.56	1.04	45.31	19.79	13.02	5.20	14.02

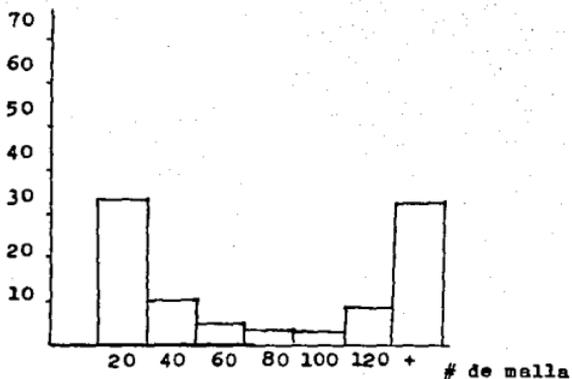
Tabla 3. Distribución de tamaño de partícula en % retenido.



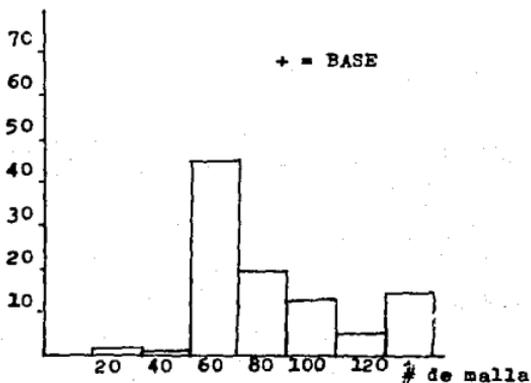
Gráfica 1. Distribución de tamaño de partícula de vamps en % retenido.



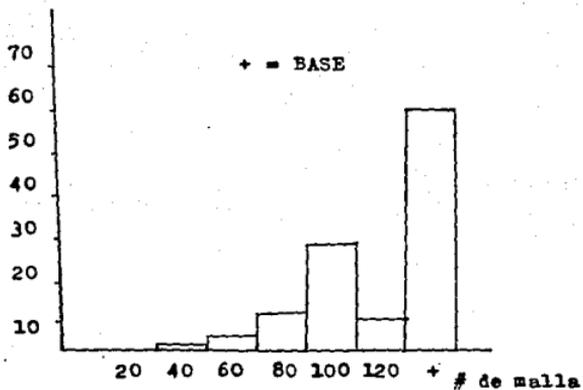
Gráfica 2. Distribución de tamaño de partícula de Lactosa en % retenido.



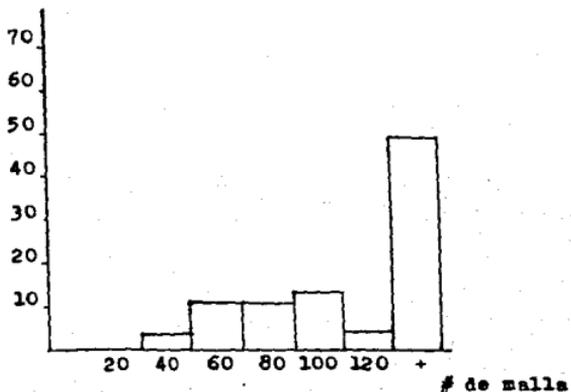
Gráfica 3. Distribución de tamaño de partícula de aerosil en % retenido.



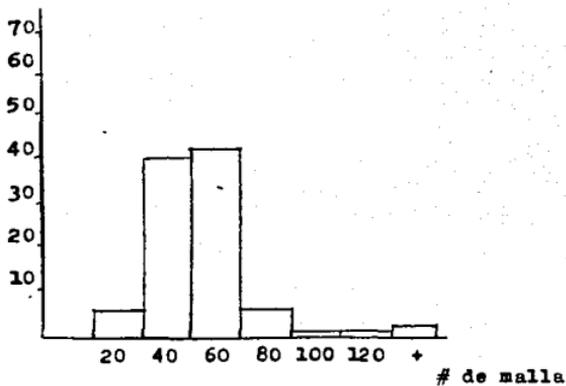
Gráfica 4. Distribución de tamaño de partícula de almidón de arroz en % retenido



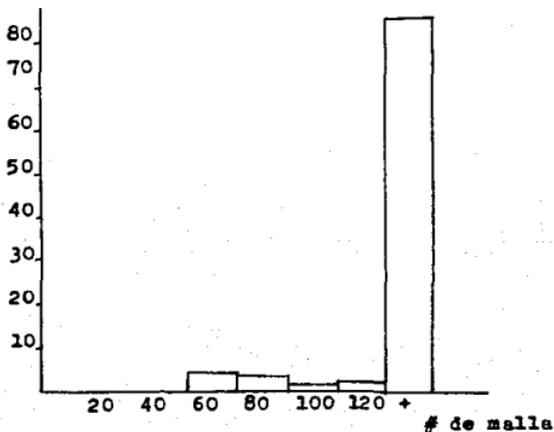
Gráfica 5. Distribución de tamaño de partícula de polivinilpirrolidona en % retenido



Gráfica 6. Distribución de tamaño de partícula de tabletose, en % retenido.



Gráfica 7. Distribución de tamaño de partícula de estearato de magnesio, en % retenido.



Gráfica 8. Distribución de tamaño de partícula de fecula de maíz en % retenido.

sistema de elución cloroformo-metanol-ácido fórmico(90:5:5) comparando contra un estándar de mebendazol(.). Obteniéndose los resultados en la tabla 4.

DESCRIPCION	RESULTADOS	DESCRIPCION	RESULTADOS
A-1	-	B-1	+
A-2	-	B-2	+
A-3	-	B-3	+
A-4	-	B-4	+

Tabla 4. Vía de degradación del Mebendazol a diferentes concentraciones de ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

- = No degradación  
 + = Si degradación

2) Mebendazol en polvo. Se pesó por duplicado 100mg de mebendazol, transfiriendo a ampollitas, las cuales se sellaron y se sometieron a luz blanca y luz negra durante 30 días, realizando cromatografía en capa fina para observar la presencia de productos de degradación. Los resultados obtenidos se observan en la tabla 5.

DESCRIPCION	RESULTADOS
LUZ BLANCA	-
LUZ NEGRA	-

Tabla 5. Estabilidad de mebendazol en condiciones de luz blanca y luz negra.

- = No degradación

### 3) Compatibilidad con excipientes

Se prepararon mezclas sólidas de mebendazol con los excipientes posibles a utilizar en las proporciones siguientes:

- 1:5 activo-diluyente
- 20:1 activo-lubricante
- 20:1 activo - aditivo (aglutinante o desintegrante)

Utilizando 100mg de mebendazol por ampollita.

1) Se pesaron 300mg de mebendazol y 6 gramos de diluyente mezclando y pesando porciones de 2.1g transfiriéndose a ampollitas, 2 muestras por diluyente.

2) Se pesaron 300mg de mebendazol y 15mg de lubricante y/o aditivo, haciendo una mezcla y pesando porciones de

105mg transfiriendo a ampollitas, 2 muestras por lubricante y 2 muestras por aditivo.

3) Las ampollitas se sellaron a la llama de un mechero, sometiendo a temperatura de 60°C durante 15 días. Se sometieron paralelamente un testigo (mebendazol puro) a 60°C y uno a temperatura ambiente.

4) Se llevó a cabo el mismo procedimiento para muestras que fueron humectadas, adicionando 0.5ml de agua desionizada para las mezclas activo-diluyente y 0.2ml para activo-lubricante.

5) Se evaluaron los cambios físicos a los 15 días comparando con el testigo, además de la compatibilidad química, mediante cromatografía en capa fina, reconstituyendo la ampollita con 10ml de ácido fórmico y aplicando 10µl de la solución en placas cromatográficas y eluyendo con un sistema compuesto de cloroformo-metanol-ácido fórmico (90:5:5). Observándose los resultados en la tabla 6.

DESCRIPCION	RESULTADOS	DESCRIPCION	RESULTADO
TABLETOSE	+	AC DISOL	+
TABLETOSE *	+	AC DISOL *	+
GRENETINA	+	AEROSIL	+
GRENETINA *	+	AEROSIL *	+
AVICEL PH101	+	CMC	+
AVICEL PH101 *	+	CMC *	+
ALMIDON DE ARROZ	+	AC ESTEARICO	+
ALMIDON DE ARROZ *	+	AC ESTEARICO *	+
LACTOSA	+	ESTEARATO DE MAGNESIO	+
LACTOSA *	+	ESTEARATO DE MAGNESIO	+

Tabla 6. Compatibilidad de excipientes con mebendazol.

+ COMPATIBLE

\* MUESTRA HUMECTADA

## 2. FORMULACION

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de preformulación, de los cuales se infiere que el mebendazol no tiene buenas propiedades reológicas y que no es afectado por la humedad, se elige la vía húmeda de fabricación y se procede a establecer formulaciones tentativas con los excipientes seleccionados en esta etapa.

Para un mejor manejo de las formulaciones propuestas a los excipientes se les asignará una letra según su función. (D=diluyente), además de seleccionar la proporción de los excipientes mediante la matriz de tratamientos no. 1, manteniendo constante la proporción del lubricante (1.5%) y la proporción del desintegrante (8%). Siendo el tamaño de lote de 1500 tabletas. Para distinguir las formulaciones se les asignará número progresivo de lote.

	AGLUTINANTE	
	7.5%	10%
$D_a + D_b$	LOTE	LOTE
3:1	0988	1088
$D_a + D_b$	LOTE	LOTE
1:1		

MATRIZ DE TRATAMIENTOS 1

Mostrándose a continuación las formulaciones realizadas en base a la matriz de tratamientos 1.

<u>LOTE</u>	<u>0988</u>
Mebendazol	58.82%
D <sub>a</sub>	8.06
D <sub>b</sub>	16.12
A	7.5
L	1.5
DE	8.0

<u>LOTE</u>	<u>1088</u>
Mebendazol	58.82%
D <sub>a</sub>	7.22
D <sub>b</sub>	14.46
A	10.00
L	1.5
DE	8.0

<u>LOTE</u>	<u>1188</u>
Mebendazol	58.82%
D <sub>a</sub>	12.09
D <sub>b</sub>	12.09
A	7.5
L	1.5
DE	8.0

<u>LOTE</u>	<u>1288</u>
Mebendazol	58.82%
D <sub>a</sub>	10.84
D <sub>b</sub>	10.84
A	10.00
L	1.5
DE	8.0

D = diluyente  
A = aglutinante

L = lubricante  
DE= desintegrante

El diagrama 2, corresponde a la elaboración de las tabletas por vía húmeda.

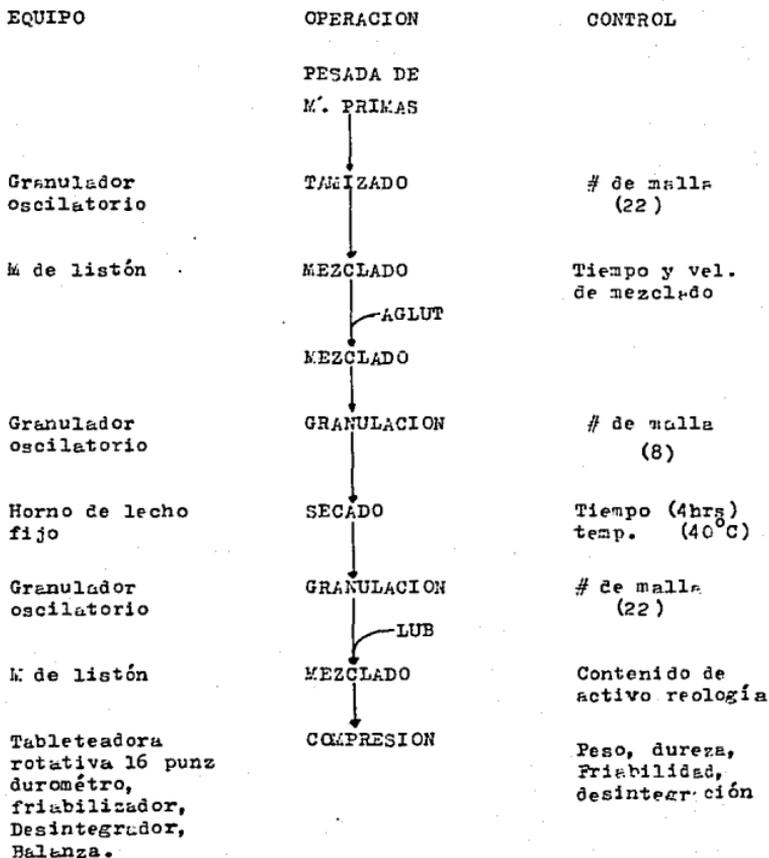


DIAGRAMA 2. ELABORACION POR VIA HUMEDA

De acuerdo a las formulaciones propuestas de lotes 0988, 1088, 1188 y 1288, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.

EVALUACION	LOTE 0988	LOTE 1088
PRIABILIDAD	0.55%	0.30%
DUREZA	$\bar{x}$ 5.05 Kg	$\bar{x}$ 6.55 kg
V DE PESO	$\bar{x}$ 172 .1mg	$\bar{x}$ 175 .1mg
DESINTEGRACION	20 min	20 min
VALORACION	99.11%	98.5%

EVALUACION	LOTE 1188	LOTE 1288
PRIABILIDAD	0.23%	0.40%
DUREZA	$\bar{x}$ 4.7kg	$\bar{x}$ 3.35 Kg
V DE PESO	$\bar{x}$ 174 .1mg	$\bar{x}$ 172 .4mg
DESINTEGRACION	7 min	11 min
VALORACION	98.8%	98.5%

Tabla 6. Resultados de las especificaciones propuestas para tabletas de mebendazol.

De acuerdo a los resultados obtenidos se observa que el lote 1188 fue el que mejores resultados obtuvo de acuerdo a especificaciones de la Farmacopea USP XXI, por lo que se procedió a reproducir por duplicado en las mismas condiciones el lote, para observar si no existían variaciones en cuanto a los resultados, obteniéndose así la tabla 7.

EVALUACION	LOTE 1388	LOTE 1488
PRIABILIDAD	0.40%	0.46%
DUREZA	4.9kg	5.2kg
V DE PESO	171.9mg	170.85mg
DESINTEGRACION	8 min	8 min
VALORACION	96.8%	98.15%

Tabla 7. Resultados de la reproducción del lote 1188 para tabletas de mebendazol.

### 3. ESTABILIDAD ACELERADA

Se realizaron estudios de estabilidad acelerada para los lotes 1188, 1388 y 1488 con la finalidad de observar si la formulación propuesta es estable química y físicamente.

Se sometieron los lotes a condiciones de temperatura (37°C y 45°C) y temperatura-húmedad (37°C 80%RH R y temperatura ambiente 80%RH), luz blanca y luz negra, durante tres meses. La tabla 8 muestra la cédula de estabilidad propuesta para dicho estudio.

CONDICION TIEMPO	37°C	45°C	37°C HR	TAHR	LB	LN
1er mes	1,2,3	1,2,3	1,2,3	1,2,3		
	4,5,6	4,5,6	4,5,6	4,5,6		
	7	7	7	7		
2do mes	1,2,3	1,2,3	1,2,3	1,2,3		
	4,5,6	4,5,6	4,5,6	4,5,6		
	7	7	7	7		
3er mes	1,2,3	1,2,3	1,2,3	1,2,3		
	4,5,6	4,5,6	4,5,6	4,5,6	1,2	1,2
	7	7	7	7		

Tabla 8. Cédula de estabilidad para tabletas de mebendazol.

1. Valoración de principio activo
2. Producto de degradación
3. Friabilidad LB Luz blanca
4. Dureza LN Luz negra
5. Variación de peso TAHR Temperatura ambiente/húmedad relativa
6. Desintegración
7. Húmedad

A continuación se muestran los resultados del tercer mes de estabilidad acelerada, ya que no hubo variación significativa con respecto a los dos meses anteriores.

a. Productos de degradación. Para la determinación de productos de degradación, se realizó cromatografía en capa fina de la siguiente manera:

Se molieron finamente 20 tabletas de mebendazol, pesando posteriormente el equivalente a 15mg de mebendazol, transfiriendo a un tubo de ensayo y se adicionaron 5 ml de una solución cloroformo-ácido fórmico (9:1), se calentó en un baño maría durante un minuto, después se enfrió la muestra a temperatura ambiente, filtrando posteriormente. Se aplicaron 10  $\mu$ l del filtrado en una placa cromatográfica, se eluyó en un sistema compuesto de cloroformo-metanol-ácido fórmico (90:5:5), comparando con un estándar de mebendazol y producto degradado.

Solo se encontró una mancha de la muestra, a la misma altura y teniendo la misma forma del estándar de mebendazol.

En las tablas siguientes (10, 11, 12, 14 y 14), se muestran el efecto de la estabilidad acelerada, con respecto a los parámetros mencionados en la cédula de estabilidad.

LOTE CONDICION	1188	1388	1488
INICIAL	0.25	0.40	0.46
37°C	0.37	0.20	0.29
45°C	0.40	0.15	0.35
37°C CHR	0.44	0.15	0.35
TAHR	0.41	0.37	0.31

Tabla 9. Resultados de friabilidad(%) en condiciones de estabilidad acelerada (3er mes).

LOTE CONDICION	1188	1388	1488
INICIAL	4.7	4.9	5.2
37°C	4.7	7.0	6.25
45°C	5.1	7.0	6.65
37°C CHR	4.8	7.27	6.65
TAHR	5.7	7.0	7.75

Tabla 10. Resultados de dureza(kg), 3er mes de estabilidad.

LOTE	1188	1388	1488
CONDICION			
INICIAL	174.10	171.90	170.85
37°C	172.20	172.85	172.2
45°C	169.80	169.60	169.75
37°CHR	172.60	172.95	174.30
TAHR	172.68	173.70	174.60

Tabla 11. Variación de peso(mg), 3er mes de estabilidad acelerada.

LOTE	1188	1388	1488
CONDICION			
INICIAL	7.0	8.0	8.0
37°C	8.0	7.5	7.0
45°C	8.0	8.0	7.0
37°CHR	7.5	6.0	8.0
TAHR	7.0	8.5	8.0

Tabla 12. Tiempo de desintegración en condiciones de estabilidad acelerada, 3er mes.

LOTE	1188	1388	1488
CONDICION			
INICIAL	98.8	96.8	98.15
37°C	95.15	94.45	96.55
45°C	96.80	95.85	97.60
37°C HR	97.15	96.64	96.63
TAHR	97.53	95.75	96.48

Tabla 13. Contenido de principio activo(%) en condiciones de estabilidad acelerada 3er mes.

LOTE	1188	1388	1488
CONDICION			
INICIAL	4.42	4.40	3.53
37°C	3.56	4.27	4.52
45°C	3.62	3.92	2.73
37°C HR	4.43	5.15	3.71
TAHR	7.0	7.84	5.26

Tabla 14. Contenido de humedad(%), 3er mes estabilidad acelerada.

#### 4. METODO ANALITICO

Con el objeto de efectuar un seguimiento del principio activo en los estudios de formulación, se implementó un método espectrofotométrico ultravioleta, el cual se basa en la absorción que presenta mebendazol a 229nm en solución ácido clorhídrico/metanol al 1% v/v, llevándose a cabo de la siguiente manera.

Se pesaron 15mg de mebendazol y 10.5mg de placebo.  
Transfiriendo a un matraz volumétrico de 100ml.  
Adicionando 40ml de una mezcla de HCl/MeOH al 1% v/v.  
Se agito mecánicamente durante 10 minutos.  
Aforando con ácido clorhídrico/metanol al 1% v/v y agitar manualmente.  
Se tomo una alícuota de 2ml y se transfirió a un matraz volumétrico de 100ml y se aforo con ácido clorhídrico/metanol. Leyendose en el espectrofotometro a una longitud de onda de 229nm utilizando como blanco HCl/MeOH 1%.

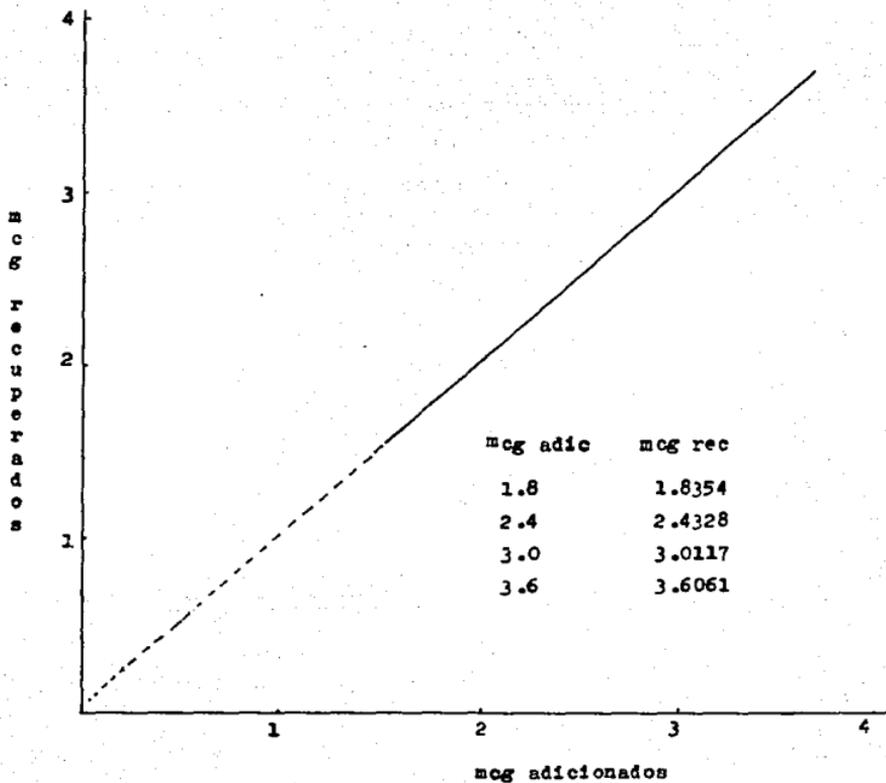
Para que el método propuesto sea utilizado como rutina de control de calidad, fué necesario realizar la validación del mismo, la cual, consistió en determinar los parámetros linealidad, exactitud y reproducibilidad, además de la estabilidad de la muestra. Para consultar las fórmulas de los cálculos correspondientes ver apéndice A.

a. Linealidad del método. Se analizarón muestras de mebendazol por triplicado con cantidades constantes de placebo, utilizando los niveles 60, 80, 100 y 120%. Obteniéndose los

resultados de la tabla 15 y 16, además de la gráfica 9.

Mcg adic	Mcg rec	% adic	% rec
1.8	1.8096	60	60.32
1.8	1.8096	60	60.32
1.8	1.8870	60	62.90
2.4	2.4021	80	80.07
2.4	2.4204	80	80.68
2.4	2.4759	80	82.53
3.0	2.9748	100	99.16
3.0	3.0117	100	100.39
3.0	3.0486	100	101.62
3.6	3.5844	120	119.48
3.6	3.6123	120	120.41
3.6	3.6216	120	120.72

Tabla 15. Resultados de linealidad



Gráfica 8. Linealidad del método espectrofotométrico para la determinación de mebendazol.

---

Número de observaciones	12
Ordenada al origen	0.07055
Pendiente	0.98183
Coefficiente de correlación	0.998
Error típico de estimación	0.0330
$t_{0.975}$	2.23
$t_{pend}$	-1.278
Intervalo de confianza para la pendiente	
0.95014 0.98183 1.013	
$t_{ord}$	1.784
Intervalo de confianza para la ordenada	
-0.0176 0.07055 0.1583	

---

Tabla 16. Linealidad del método UV para la determinación de mebendazol.

b. Exactitud del método. Se evaluarón 10 muestras, analizando los datos en % de recobro, con nivel de 100% observándose los datos en las tablas 17 y 18.

<b>% adicionado</b>	<b>% recobrado</b>
100	100.09
100	101.23
100	100.23
100	98.89
100	103.57
100	100.56
100	97.56
100	98.89
100	99.23
100	98.89

**Tabla 17. Resultados de exactitud en % recobrado**

<b>Número de observaciones</b>	10
<b>Media aritmética</b>	99.995
<b>Desviación estándar</b>	1.689
<b>Coefficiente de variación</b>	1.6890
<b>t<sub>exp</sub></b>	-9.36x10 <sup>3</sup>
<b>t<sub>0.975</sub></b>	2.26
<b>Intervalo de confianza</b>	
	98.788 99.995 101.20

**Tabla 18. Exactitud del método espectrofotométrico UV para mebendazol**

c. Precisión. Se determinó la reproducibilidad del método, analizando por triplicado muestras de mebendazol, por dos analistas en días diferentes, llevando a cabo un análisis de varianza. Observándose los resultados en las tablas 19 y 20.

	ANALISTA 1	ANALISTA 2
DIA 1	99.6	100.37
	99.6	98.06
	98.7	101.44
DIA 2	100.41	100.85
	99.13	99.57
	99.78	99.57

Tabla 19. Resultados de reproducibilidad del método espectrofotométrico para la determinación de mebendazol.

---

Número de observaciones	12
$F_{exp}$ por analista	0.079
$F_{exp}$ por día	0.64
$F_{exp}$ analista/día	0.205
Error	1.256
$F_{teórica}$ anal/día	5.32
$F_{teórica}$ analista o día	161.4
Coef. de variación	0.923

---

Tabla 20. Reproducibilidad del método espectrofotométrico para mebendazol.

d. Estabilidad de la muestra. Se determinó la estabilidad de la muestra de un recobro al 100%, hasta antes de efectuar la lectura de absorbancia por triplicado de manera independiente, sometiénndose las muestras a condiciones de refrigeración, luz blanca y luz negra.

Haciendo uso de la prueba estadística "t" de Dunnet, se muestran los resultados en las tablas 21 y 22.

CONDICION	LUZ BLANCA	LUZ NEGRA	REFRIGERACION
	93.71	98.54	99.43
4 hrs	99.29	102.65	97.46
	97.02	98.55	101.20
	88.86	96.49	96.57
7 hrs	94.86	92.62	95.21
	94.46	96.50	99.16

Tabla 21. Resultados en % de recobro de estabilidad de la muestra.

CONDICION TIEMPO	LUZ BLANCA	LUZ NEGRA	REFRIGERACION
4 hrs	-2.7815	-0.0485	-0.3710
7 hrs	-4.8136	-6454	-1.6890

Tabla 22. Evaluación estadística de estabilidad de la muestra.

e. Especificidad en forma farmacéutica. Para la determinación de esta prueba se utilizó, placebo, placebo cargado y el estándar (patrón de referencia).

Leyendo espectrofotométricamente las tres muestras, dando solo lectura la muestra de placebo cargado ( $A=0.302$ ) y el estándar ( $A=0.304$ ).

## VI. ANALISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos se observa que el mebendazol es un polvo ligeramente amarillo, sin olor, el cual al fundir a temperatura de 298°C se descompone, además se observa que aparte de ser soluble en ácido fórmico es también soluble en una solución ácido clorhídrico/metanol al 1% v/v dando pauta para desarrollar un método espectrofotométrico UV para la cuantificación del fármaco.

Al determinar la reología de los polvos a utilizar se observa que solo PVP, estearato de magnesio, aerosil y gretina tienen buenas propiedades de compresibilidad, además de que tienen buen flujo a excepción del estearato de magnesio.

En cuanto a estabilidad del mebendazol, se observa que es un fármaco que sufre hidrólisis básica y es estable a la luz como a temperatura. En cuanto a compatibilidad con excipientes, se observa que todos fueron compatibles con el mebendazol, aún en las muestras humectadas.

Por lo anterior, se observa que el mebendazol se puede dosificar en forma de tabletas, solo que se eligió la vía húmeda debido a que el mebendazol no tiene buenas propiedades de flujo, y fue una limitante debido a que las formulaciones propuestas estaban compuestas de un mayor porcentaje por el mebendazol, siendo la dosis terapéutica de 100mg/tab y el peso de la tableta es de 170mg.

En cuanto a las formulaciones propuestas para las tabletas de mebendazol, se observa que solo el lote 1188 es el que cumple con las especificaciones de Farmacopéa USP XXI siendo la variable de respuesta de mayor interés el tiempo de desintegración, y el valor de Farmacopea es de 10 minutos. Dicho lote se realizó dos veces más para observar si los resultados eran reproducibles.

En estabilidad acelerada para la formulación propuesta, no se encontraron productos de degradación bajo las condiciones de prueba. En variación de peso, se puede observar que a 45 °C, hubo pérdida de peso en las tabletas, debido a la evaporación de agua contenida en el producto. Para desintegración de tabletas se observa que aunque aumentó la dureza, ésta no se ve afectada, ya que cae dentro de las especificaciones marcadas por Farmacopéa.

Con los resultados obtenidos en las valoraciones de las muestras, se infiere que no es factible aplicar la ecuación de Arrhenius directamente, para lo cual se requieren degradaciones mayores del 30%(17).

Por tanto se procedió a establecer la fecha de caducidad del producto en base al procedimiento de las reacciones de referencia(18)(19).

Por este procedimiento se establece una energía de activación máxima, en base a las reacciones de degradación que puede sufrir el mebendazol, así como una fecha de caducidad teórica, en caso 3.5 años. Finalmente se establece un orden de reacción, generalmente de cero para disminuir la probabilidad de cometer una sobre estimación en la fecha de

caducidad. En base a lo anterior y aplicando la ecuación de Arrhenius.

$$k = A e^{-E_a/RT}$$

Donde:

k = cte. de velocidad

A = factor preexponencial

E<sub>a</sub> = Energía de activación

R = Cte de los gases

T = temperatura

se obtienen los siguientes datos.

Para 37°C y 37°C<sub>HR</sub>(3er mes)

Si la valoración es menor a 97.969% la fecha de caducidad es menor a 3.5 años.

Si la valoración es mayor a 97.969% la fecha de caducidad es de por lo menos 3.5 años.

Para 45°C(3er mes)

Si la valoración es menor a 96.099% la fecha de caducidad es menor a 3.5 años.

Si la valoración es mayor a 96.099% la fecha de caducidad es de por lo menos 3.5 años.

Aplicando los criterios mencionados, se estableció como fecha de caducidad para tabletas de mebendazol de tres años y medio.

El método analítico para la cuantificación de mebendazol en tabletas, resultó ser lineal, exacto y reproducible, además de ser estable hasta 7 horas, condiciones bajo las cuales el método sirve como rutina en el laboratorio de control de calidad.

## VII. CONCLUSIONES

- Al realizar la estabilidad del mebendazol, dentro de los estudios de preformulación se encontró que el principio activo es estable frente a condiciones de luz y temperatura y únicamente se observó que sufre degradación a un pH alcalino.

- Durante el estudio de reología, se observó que el mebendazol no tiene buenas propiedades reológicas, por lo que se eligió el proceso por vía húmeda para la elaboración de las tabletas.

-Al concluir la etapa de formulación se encontró que el lote 1188 fue el que mejores resultados presentó, ya que cumple con las especificaciones de control para producto terminado(tabletas) que establece la Farmacopea USP XXI; comprobando que estos resultados son reproducibles.

- Se estableció una fecha de caducidad para el mebendazol en envase de polietileno de alta densidad, de 3.5 años y así mismo se confirma la estabilidad física del producto.

- El método analítico implementado, resultó ser lineal, preciso, exacto y sin interferencia de excipientes, con lo cual cumple con el objetivo de ser un método de rutina en el laboratorio de control de calidad.

## VII. CONCLUSIONES

- Al realizar la estabilidad del mebendazol, dentro de los estudios de preformulación se encontró que el principio activo es estable frente a condiciones de luz y temperatura y únicamente se observó que sufre degradación a un pH alcalino.

- Durante el estudio de reología, se observó que el mebendazol no tiene buenas propiedades reológicas, por lo que se eligió el proceso por vía húmeda para la elaboración de las tabletas.

-Al concluir la etapa de formulación se encontró que el lote 1188 fue el que mejores resultados presentó, ya que cumple con las especificaciones de control para producto terminado (tabletas) que establece la Farmacopéa USP XXI; comprobando que estos resultados son reproducibles.

- Se estableció una fecha de caducidad para el mebendazol en envase de polietileno de alta densidad, de 3.5 años y así mismo se confirma la estabilidad física del producto.

- El método analítico implementado, resultó ser lineal, preciso, exacto y sin interferencia de excipientes, con lo cual cumple con el objetivo de ser un método de rutina en el laboratorio de control de calidad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Carrada, BT; Arcariasis infantil como problema de salud pública; Boletín Medico del Hospital Infantil de México; 41 (11), 636-39; 1984.
2. Cuadro Básico de Medicamentos; Secretaría de Salud; México, 1984.
3. Lachman L & Lieberman H.; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2a edition, Lea & Febiger, Philadelphia 1976.
4. Villafuerte, L; Diseño de Medicamentos, COSNET/ENCB IPN 1984.
5. Bowman, WC; Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas; Ed Interamericana, S. A. de C. V.; México, D. F. 1984.
6. Monkhouse, DC; Stability Aspects of Preformulation and Formulation of Solid Pharmaceutical; Drug Development and Industrial Pharmacy; 10 (819) 1373-1412; 1984.
7. Sbarbati, N E; Estabilidad de Medicamentos; Ed. El Ateneo; Buenos Aires, 1975.
8. Ahlneck, C and Lugdren, F; Methods for the Evaluation of Solids State Stability and Compatibility between Drug and Excipient; Acta Pharmaceutica Suecica, 22 (6), 305-313, 1985.

9. Parrot, E.; Pharmaceutical Technology; Burgess Publishing Company, 1979.
10. Hiestand, E.N.; Impact Test for Hardness of Compressed Powder Compacts; Journal Pharmaceutical Science; 60 (5), 758; 1971.
11. United States Pharmacopoeia, 21 rev. Mack Publishing Company; Easton Pa 1984.
12. The Merck Index; tenth edition; Merck & Co; New Jersey USA, 1983.
13. Martin, D; The Extra Pharmacopoeia, Twenty eighth edition The Pharmaceutical Press, London 1982.
14. Goodman, L; Bases Farmacológicas de la Terapeutica; 5a edición; Ed Interamericana, S A de C V; México D. F. 1978.
15. Alfaro, O A; Hidatosis, Mebendazol y Alopecia Universal Descripción de un Caso; Rev. Assoc. Esp. Farm. Hosp; 2 (3), 35-38; 1985.
16. Norma del Instituto Mexicano del Seguro Social; Mebendazol Tabletas, México 1984.
17. Connors, K; Chemical Stability of Pharmaceuticals; John Wiley and Sons ICN, USA, 103-119; 1979.
18. Pope, DG; Accelerated Stability Testing for Prediction of Drug Stability; Drug Cosmetic and Industry, november, pp60 1980.

19. Pope, DG; Accelerated Stability Testing for Prediction of Drug Stability; Drug Cosmetic and Industry, december pp 48-55; 1980
20. Taylor, KJ; Validation of analytical metods; Analitical Chemistry, 55(6); 1983.
21. Guerra, J; Validation of analytical methods by FDA laboratories; Pharmaceutical Technology; (March) 74-84; 1986.
22. Box, GP; Statitics for Experimenters, Edition John Wiley and Sons, USA 1978.

## APENDICE A

### 1. VALIDACION DE METODOS ANALITICOS

La validación del método analítico puede definirse como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas.

El proceso de validación de un método en particular está basado en principios adecuados y ha sido optimizado para propósitos prácticos de medición( ).

Los parámetros a estudiar para una validación de métodos analíticos son los siguientes.

a. Precisión. Representa la capacidad de un método para obtener resultados que presentan una dispersión típica tras una repetida aplicación del mismo evaluándose en función de dos parámetros como son la repetibilidad y la reproducibilidad.

1) Midiendo la dispersión con respecto al valor real de determinaciones independientes, realizada por un solo analista, en iguales condiciones de trabajo (mismo equipo, mismo día, etc). Evaluándose estadísticamente de la manera siguientes:

Determinando precisión por resultados dados en porcentaje recuperado y utilizando como estadígrafo de contraste chi cuadrado ( $X_1^2$ ), utilizando la siguiente fórmula.

$$X_{1\text{calc}}^2 = \frac{(n-1)s^2}{\sigma^2}$$

Donde n es el número de datos, s la desviación estándar y  $\sigma$  es la desviación estándar poblacional.

Teniendo como hipótesis nula menor o igual a 0.5, 1, 1.5, 2, 3 y 5%, y como hipótesis alternativa valores mayores a los dados anteriormente. Cabe mencionar que el valor de la desviación poblacional se determina según el procedimiento utilizado para el método analítico, teniendo así:

Método	Desviación poblacional
CLAP	menor o igual a 2%
Espectrofotométrico	menor o igual a 3%
Tritimétricos	menor o igual a 3-5%

Utilizando como nivel de significancia ( $\alpha$ ) un valor de 0.05.

Como criterio de aceptación

$$X_{1\text{calc}}^2 \leq X_{1\text{calc}}^2 (\text{tabl})$$

Considerándose, por lo tanto, que el método es preciso.

Teniendo como intervalo de confianza

$$\sqrt{\frac{(n-1)s^2}{X_1^2(1-\frac{\alpha}{2})}} < \sigma < \sqrt{\frac{(n-1)s^2}{X_1^2 \frac{\alpha}{2}}}$$

2) Midiendo el grado de aproximación entre los valores individuales obtenidos con el mismo método, bajo condiciones diferentes, operador, aparato, laboratorio y tiempo.

Manejándose a través del análisis de varianza, con porcentaje de recobro.

Estudiando como mínimo 2 analistas, dos días y repetibilidad 3.

TABLA DE ANADEVA

FE	GL	SC	EC	Coefic aleat	Coefic Fijos
Analista	a - 1	$S_A$	$S_A/\xi_1$	$MC_A/MC_{AD}$	$MC_F/MC_E$
Día	b - 1	$S_D$	$S_D/\xi_1$	$MC_D/MC_{AD}$	$MC_C/MC_E$
Anal-Día	(a-1)(b-1)	$S_{AD}$	$S_{AD}/\xi_1$	$MC_{AD}/MC_E$	$MC_{F-C}/MC_E$
Error exp	ab(c-1)	$S_e$	$S_e/\xi_1$		

CRITERIO DE ACEPTACION

$$F_A \leq F_{0.95} \quad F_D \leq F_{0.95} \quad F_{AD} \leq F_{0.95}$$

Para que el método sea reproducible se deben cumplir las tres condiciones.

b. Exactitud. Un proceso de desarrollo de métodos analíticos comienza al establecer que es lo que se medirá y que tan exacta es la medida. Así pues, exactitud, es la medida de dispersión de los datos con respecto a un valor central (100%). Para evaluar la exactitud se debe determinar la función matemática que relaciona la concentración real del fármaco con la respuesta específica que se detecta.

Evaluándose estadísticamente de la manera siguiente. Utilizando como estadígrafo de contraste  $t$  de student, y trabajando en porciento de recobro, siguiendo la fórmula dada.

$$t_{\text{calc}} = \frac{\bar{x}\% - \mu}{s / n}$$

donde:  $\bar{x}\%$  es el valor medio  
 $s$  la desviación estandar  
 $n$  el número total de datos

Teniendo como hipótesis nula que  $\mu$  es igual a 100% y la hipótesis alterna  $\mu$  diferente de 100%. Utilizando como nivel de significancia ( $\alpha$ ) un valor de 0.05.

CRITERIO DE ACEPTACION

$$t_{1-\frac{\alpha}{2}} \geq t_{\text{calc}} > t_{\frac{\alpha}{2}}$$

Considerando por lo tanto, que el método es exacto.

INTERVALO DE CONFIANZA

$$\bar{x} - t_{\frac{\alpha}{2}} \left( \frac{s}{n} \right) < \bar{x} < t_{1-\frac{\alpha}{2}} \left( \frac{s}{n} \right) + \bar{x}$$

c. Linealidad. Es una medida la cual, la curva de calibración analítica se aproxima a una línea recta, trabajandose de tres a cinco niveles con 3 repeticiones mínimo cada nivel.

Comportamiento del método analítico como una función lineal

$$y = mx + b$$

Exigiendo al método una  $m = 1$  y una  $b = 0$

Obteniéndose  $m$  y  $b$  de las siguientes fórmulas.

$$m = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2} \quad b = \frac{\sum y \sum x^2 - \sum x \sum xy}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

y un error típico de estimación modificado, de la manera siguiente.

$$s_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - a \sum y - b \sum xy}{n - 2}}$$

EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE B(b)

Hipótesis nula (Ho)  $B = 0$

Hipótesis alterna (Hi)  $B \neq 0$

ESTADIGRAFO DE CONTRASTE t student

$$t_{\text{calc}} = \frac{b - B}{s_{y/x} \sqrt{\frac{s^2}{n} \left( \frac{1}{\bar{x}} \right)^2}}$$

AREA DE ACEPTACION  $t_{1-\frac{\alpha}{2}} \geq t_{\text{calc}} > t_{\frac{\alpha}{2}}$

Por lo tanto el método posee una  $b$  considerada como 0.

EVALUACION DE  $K(m)$

$H_0$   $K = 1$                        $H_1$   $K \neq 1$

ESTADIGRAFO DE CONTRASTE

$$t_{\text{calc}} = \frac{(n - K) s_x \sqrt{n - 1}}{\bar{y}/x}$$

AREA DE ACEPTACION

$$t_{1-\frac{\alpha}{2}} \geq t_{\text{calc}} > t_{\frac{\alpha}{2}}$$

Por lo tanto el método posee una  $m$  considerada como 1.