

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
(UNAN-LEÓN)  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
ESCUELA DE FARMACIA**



**ELABORACIÓN DE UN EXCIPIENTE MULTIFUNCIONAL Y SU  
POSTERIOR EVALUACIÓN EN COMPRIMIDOS DE FUROSEMIDA  
DE 40 mg.**

**Monografía para optar al Título de:  
LICENCIADO QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**AUTORES:**

- **MARÍA AUXILIADORA MARADIAGA**
- **LISSETH MARÍA MATAMOROS TRUJILLO**

**TUTOR: Lic. ELENA BALLADARES  
Dr. JOSÉ CALERO**

**ASESORES:**

- **Dra. CLARISA QUINTANILLA**
- **Lic. ROBERTO TORREZ**

**LEÓN, NICARAGUA, 2005**



## *DEDICATORIA*

**Dedico este arduo trabajo** lleno de valentía y gozo **A:**

**DIOS:** Padre celestial, por concederme la oportunidad de ser profesional, dándome sabiduría, perseverancia y sobre todo fe, en que todas las cosas buenas tardan, pero siempre llegan. Por estar conmigo en los momentos más difíciles de mi vida, ya que sin su ayuda no hubiera sido posible alcanzar esta meta tan esperada y deseada.

**Mi Madre:** María Auxiliadora Guido por su apoyo incondicional garantizando que nunca me faltase nada siendo una madre ejemplar y dedicada, es el espejo en quien me reflejaré en un futuro y este triunfo tan esperado es de ella también.

**Mi Padre:** José Maradiaga por no desampararme nunca y corregir mis errores dándome fuerza para seguir adelante y así llegar culminar una meta más en mi vida.

**A mis hermanos:** A quienes quiero mucho por comprenderme e incentivarme cada día.

**A mis Amigos y amigas:** En especial a Lisseth Matamoros, Brenda Marengo y Leopoldo Medina, por darme la dicha de compartir con ellos cada instante de alegría y tristeza y regalarme este tesoro tan grande como es la amistad.

**Mi Novio:** por su apoyo durante la realización de este trabajo monográfico y por el cariño que me ha brindado.

*María Auxiliadora Maradiaga*



## *AGRADECIMIENTO*

A DIOS: por concedernos fuerza y sabiduría necesarias para vencer todos los obstáculos que atravesamos durante estos años de estudios y estar con nosotras en los tiempos difíciles.

A nuestros padres y hermanos por brindarnos todo su apoyo garantizando que nunca nos faltara nada.

A mis amigos por hacernos sentir que nunca estábamos solos y que podíamos contar con ellos.

A nuestros tutores Dr. José Calero y Lic. Elena Balladares, por tenernos paciencia y ayudarnos en este trabajo que nos definirá como profesionales y que marcará el inicio de otra etapa de nuestra vida.

A: Lic. Roberto Tórrez, Lic. César Martínez por dedicarnos gran parte de su tiempo a nuestro trabajo monográfico.

A: Lic. Leopoldo Medina por su apoyo incondicional durante todo este tiempo.



*ÍNDICE:*

	<b>Pág.</b>
I- INTRODUCCIÓN	4
II- OBJETIVOS	5
III- MARCO TEÓRICO	6
IV- MATERIAL Y MÉTODOS	23
V- RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	30
VI- CONCLUSIONES	43
VII- RECOMENDACIONES	44
VIII- BIBLIOGRAFÍA	45
IX- ANEXOS	48



## I- INTRODUCCIÓN:

Las tabletas constituyen la principal forma de dosificación que se le administra a los pacientes, para formularlas se tienen en cuenta una serie de parámetros farmacotécnicos para poder obtener un producto que pueda ejercer el efecto en un tiempo determinado, para ello es necesario evaluar su dureza, desintegración, friabilidad, y la disolución. Para que la formulación cumpla con todo esto se necesita la colaboración de los excipientes, los cuales liberarán el fármaco de forma adecuada, permitiendo de esta manera su solubilidad en el tracto gastrointestinal y luego su absorción para poder aparecer en la sangre.

También se busca que durante el proceso de producción el número de pasos de operación se reduzcan, lo cual constituye un ahorro de tiempo, es por eso que mediante la formulación de los excipientes multifuncionales (Excipientes que contienen diluentes, aglutinantes y desintegrantes), se persigue este fin de tal forma que se reduzca el proceso sin alterar la calidad del producto. Técnicamente dichos productos son gránulos constituidos por mezcla de componentes, obtenidos por diferentes métodos de granulación.

Históricamente, la formulación de excipientes y de formas farmacéuticas se desarrolló a finales de los años 50 y principios de los 60 como resultado de la creciente necesidad a nivel industrial del desarrollo de los productos farmacéuticos. A mediados de los años 50, el objetivo del desarrollo era conseguir formas farmacéuticas que cumplieran con ciertos requisitos físico-químicos, lejos de pensar si el uso de un colorante, por ejemplo, podía influir en la estabilidad o la biodisponibilidad del principio activo. Aunque la estabilidad era una consideración que se tenía en cuenta, la mayoría de las metodologías analíticas eran tan poco precisas o exactas que incluso descomposiciones considerables del producto, a menudo, no se detectaba. Actualmente, los excipientes multifuncionales están tomando auge en la producción de tabletas por distintos métodos, uno de los más conocidos es el *Ludipress* compuesto de lactosa, almidón, croscarmelosa sódica, el cual facilita la producción a nivel industrial.



En Nicaragua la industria farmacéutica ha venido utilizando excipientes con una única función, pero ahora con el desarrollo de la tecnología se quiere implementar el uso de los excipientes multipropósitos.

En el presente trabajo se pretende formular diferentes tipos de excipiente multifuncional para compresión directa, con el objetivo de presentar una alternativa, desde el punto de vista de los perfiles de compresión, a los productos ya existentes en el mercado y contribuir a la solución de los problemas actuales en el desarrollo galénico de nuevas formulaciones farmacéuticas sólidas.

Para comprobar la eficacia de estos excipientes se formulará una tableta donde se empleará dicho excipiente multipropósito, que permitirá reducir el número de pasos de operación, lo cual constituirá una reducción en costo (tiempo y dinero), comprobando la calidad del producto a través de los controles realizados durante el proceso.



## II- OBJETIVOS

### GENERAL:

Formular un excipiente multifuncional que contenga propiedades diluentes, aglutinantes y desintegrantes que pueda ser usado en formulación de tabletas.

### ESPECIFICOS:

- Seleccionar la composición del excipiente multifuncional y realizar varias mezclas y así determinar cuál es la más apropiada en cuanto a las concentraciones y características para obtener un producto adecuado.
- Controlar las características del excipiente multifuncional.
- Formular una tableta haciendo uso del excipiente multifuncional.
- Realizar los controles a las tabletas.



### III- MARCO TEÓRICO

Las tabletas se fabrican en diferentes formas: redondas, y entre ellas: planas, cóncavas profundas, en forma de triángulo, ovaladas, en forma de cápsulas y en general, pueden tomar cualquier forma. Estas pueden estar bisectadas, coloreadas, revestidas en diferentes colores, para ser disgregadas en el estómago o en diferentes secciones del intestino; para disolverse en la boca, debajo de la lengua o ser masticadas y otras para disolverse en la vagina, disolverse en agua para aplicación tópica, tabletas estériles para soluciones parenterales y para implantación debajo de la piel. Por lo tanto las tabletas son la forma farmacéutica de mayor diversificación.

Las tabletas son formadas por compresión de principios activos en polvo, cristales o gránulos, los cuales se han combinado con materiales inertes o excipientes.

#### **Requerimientos básicos de las mezclas para hacer tabletas:**

- Adecuado flujo de la mezcla desde la tolva al llenado uniforme de las matrices.
- Suficientes propiedades cohesivas para formar tabletas firmes y fuertes.
- Propiedades lubricantes para prevenir que se peguen a los punzones y matrices.
- Uniformidad en la dosis de la droga en cada tableta.
- Satisfactoria entrega de la droga después de la administración.
- Capaz de ser procesada en máquinas de alta producción.

#### **Procedimientos de fabricación:**

- 1- *Compresión por vía seca.*
- 2- *Compresión por vía húmeda.*
- 3- *Compresión directa.*



*Hay una marcada diferencia en el número de operaciones:*

### **1- Compresión por vía seca:**

Este proceso consiste en crear unos aglomerados llamados lingotes, que luego serán desmoronados obteniendo un granulado de mejor uniformidad que el inicial y se podrá comprimir con mayor facilidad.

### **2- Compresión por vía Húmeda:**

Es el método tradicional de hacer tabletas, como su nombre implica, un líquido, usualmente agua, es agregado al principio activo para convertir el polvo, en una masa que se hará pasar a través de un tamiz. Se seca en hornos, que pueden ser de circulación de aire con el material colocado en bandejas o los de lecho fluido, donde el granulado se mantiene en suspensión constante y por lo tanto el secado es más rápido; una vez seco el gránulo, se pasa a través de una malla que tendrá una apertura adecuada para cada tamaño de tableta.

### **3- Compresión por vía directa:**

Es el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvos de la sustancia activa y excipientes apropiados, los cuales fluyen uniformemente en la cavidad de la matriz formando un compacto firme, no siendo necesario el pretratamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda y seca.

*Ventajas de la compresión directa:*

- ★ Proceso más simple y económico.
- ★ Eliminación de sensibilidad al calor y a la humedad.
- ★ Estabilidad física y química.
- ★ Desintegración de tabletas en las partículas primarias de la droga.
- ★ Eliminación de solventes orgánicos.
- ★ Reducción del número de operaciones.



- ★ Menos equipos, menor espacio, menor requerimiento energético.
- ★ Mayor flexibilidad de producción.
- ★ Reproducibilidad de proceso y reducción de tiempos de limpieza.
- ★ Facilita la validación de procesos.
- ★ Bajo riesgo de contaminación.
- ★ Reducción de costo de procesos.

*Desventajas de la compresión directa:*

- ✧ Deben ser conocidas la granulometría y la forma cristalina de las drogas y los excipientes.
- ✧ Tal vez se deba realizar precompresión cuando la droga se encuentra en concentraciones muy altas, tiene propiedades de flujo, compatibilidad y/o densidad desfavorables.
- ✧ Cuando la droga se encuentra en concentraciones muy bajas, talvez sea necesario realizar premezclas.
- ✧ Por diferencias de densidad, puede ocurrir segregación.
- ✧ Importante la consistencia física de droga/excipientes.

*Pasos para diseñar una formulación:*

- 1- Estudios de preformulación.
- 2- Diseño de la tableta.
- 3- Selección del relleno aglutinante.
- 4- Selección de lubricantes, antiadherentes y deslizantes.

**1- Preformulación:**

Es el primer paso que debe hacerse para el desarrollo de un producto no importa en que forma farmacéutica, (líquidos, cápsulas o tabletas) y puede ser definida como la investigación de la propiedades físicas y químicas de una droga sola o cuando se combina con excipientes.



El principal objetivo de la preformulación es recopilar la información necesaria que permita al formulador hacer productos que cumplan con los objetivos para los cuales fueron creados. Estos datos serán una guía y serán el cuerpo principal de un trabajo de preformulación.

Los ensayos de preformulación son el primer paso en el desarrollo racional de una forma farmacéutica por un principio activo. Se puede definir como la investigación de la propiedades fisicoquímicas de un principio activo solo o cuando se combina con excipientes, con el objetivo de generar información útil para el formulador en el desarrollo de una forma de dosificación estable y biodisponible. Evidentemente, el tipo de información necesaria dependerá de la forma de dosificación que se vaya a desarrollar.

Para diseñar los ensayos de preformulación a realizar en una nueva molécula, se considera esencial que el preformulador disponga de la siguiente información:

- *Datos fisicoquímicos:* Estructura química, características y disponibilidad de sales.
- *Peso molecular.*
- *Respecto al lote:* Número de lote, observación microscópica, solvente de recristalización, tamaño de partícula, punto de fusión, compresibilidad, volatilidad y estabilidad.
- *Métodos analíticos.*
- *Información terapéutica:* Dosis probable, forma de dosificación deseada, biodisponibilidad, competitividad del producto.
- *Peligrosidad potencial y toxicológica.*



---

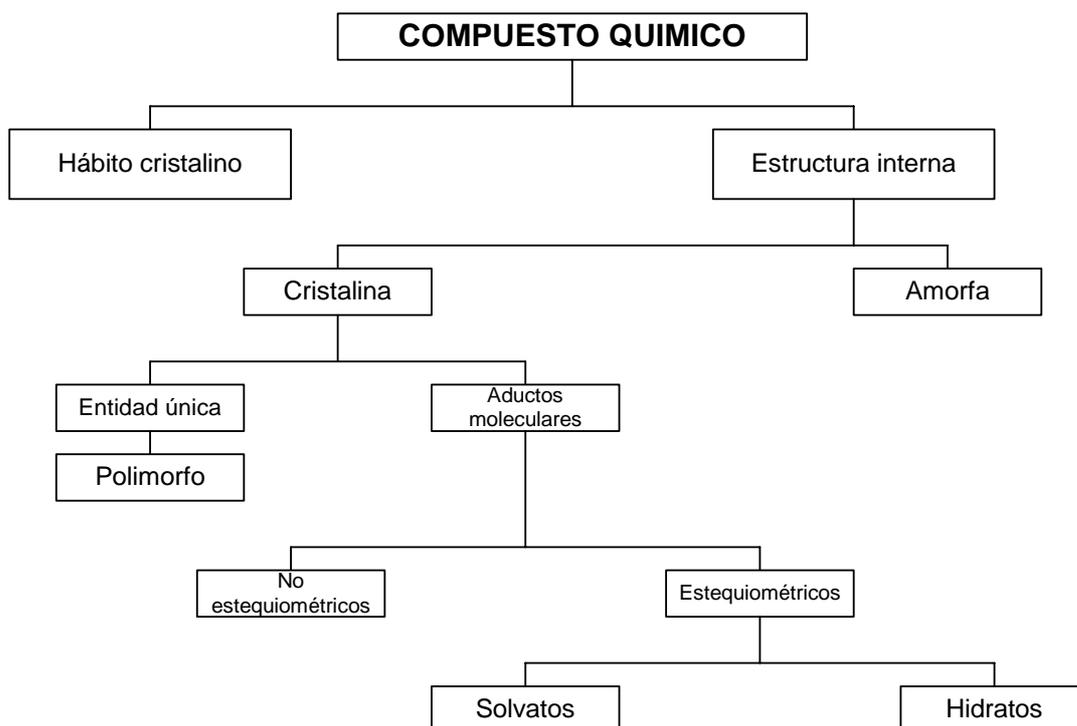
**Datos del principio activo:**

Nombre químico, estructura química, características físicas (tamaño de las partículas, cristalinidad y polimorfismo, densidad, cambios estáticos, propiedades de flujo, compresibilidad, higroscopicidad, solubilidad, pH) Estabilidad (Al calor, humedad, luz, oxidación, en presencia de excipientes).

a) **Tamaño de la partícula:** Las propiedades de una droga son afectada por el tamaño y forma de sus partículas. Debido a esto no solamente son afectadas las propiedades físicas sino también su comportamiento biofarmacéutico. Hay drogas muy poco solubles que muestran una disolución muy lenta; sin embargo, esta condición cambia cuando dicha droga se administra finamente dividida. También el tamaño de las partículas influye en la homogeneidad de la tableta, cuando existe una marcada diferencia entre el tamaño de las partículas del principio activo y de los auxiliares provoca lo que se llama *segregación* y por lo tanto se tendrán tabletas con diferentes cantidades de activo. La forma de las partículas influye en el flujo y en la eficiencia de la mezcla de los polvos.

b) **Cristalinidad y polimorfismo:** El hábito cristalino (aspecto externo de los cristales) y la estructura interna de una sustancia activa puede afectar sus características como la fluidez y estabilidad química. Se ha de diferenciar en la estructura interna de la sustancia en estado sólido las dos posibilidades de sustancia cristalina (la disposición de los átomos, moléculas o iones se repite a lo largo de las tres dimensiones del espacio) y amorfa (no aparece ordenada).

Las sustancias amorfas son inestables y tienden a transformarse en cristalinas en un período de tiempo más o menos prolongado. Un compuesto cristalino puede cristalizar con una determinada cantidad de disolvente.



**Diferentes posibilidades en que puede aparecer un compuesto químico al estado sólido.**

- c) **Densidad:** Es un parámetro que juega un papel muy importante ya que va a influir en el flujo de las mezclas, en el tamaño de las tabletas y también en la segregación.
- d) **Cargas estáticas.** Regularmente los materiales de baja densidad y materiales con cargas estáticas, tienen un flujo muy pobre. Además de un excipiente adecuado este problema puede ser compensado con la adición de un deslizante.
- e) **Flujo:** Las propiedades de flujo de los polvos son críticas para una operación de tableteo eficiente, esto asegurará una aceptable uniformidad de peso en las tabletas. De manera que si se determina que el principio activo tiene propiedades de flujo pobres, debe seleccionarse un excipiente adecuado que compense ese problema. A veces es necesario precomprimir, es decir hacer una doble compresión para poder corregir estos problemas, o en el peor de los casos una granulación.



f) **Compactibilidad o compresibilidad:** Las tabletas son sistemas multicomponentes. La capacidad de la mezcla para formar un buen compacto es determinado por las características de compresibilidad y compactibilidad de cada componente. La compresibilidad se define como la capacidad de los polvos de decrecer en volumen bajo presión. Y la compactibilidad como la capacidad del polvo a ser compactado a tableta a una determinada fuerza ejercida por el punzón.

g) **Higroscopicidad:** Muchas drogas tienden a absorber humedad del aire, esto puede influenciar el flujo, la compresión y la dureza de la tableta. Este parámetro deberá tomarse en cuenta para el almacenamiento del producto final y elección de los auxiliares.

h) **Solubilidad:** Las drogas sólidas administradas oralmente con actividad sistémica deben disolverse en el flujo gastrointestinal antes de su absorción, así, el tiempo de disolución puede influenciar el tiempo de su absorción, razón por la cual la disolución, es el parámetro de mayor importancia en una tableta.

**2- Diseño de la tableta:** Envuelve una serie de responsabilidades por parte del formulador; esto es, producir una tableta con características óptimas de dureza, friabilidad, desintegración y disolución. La correcta selección, balance y combinación de principios activos y excipientes darán el producto deseado, es decir las tabletas serán seguras y efectivas.

***En una formulación entrarán:***

- a- Principio activo.
- b- Relleno aglutinante estos pueden ser una mezcla de dos o más.
- c- Desintegrante.
- d- Lubricante
- e- Antiadherente.
- f- Deslizantes.
- g- Saborizantes.
- h- Colorantes.



### 3- Selección del relleno aglutinante:

- El tableteo en compresión directa, requiere de un auxiliar que sea un aglutinante efectivo y que en forma seca origine tabletas compactas y duras a baja presión en la máquina.
- Buena capacidad de flujo asegurando que la mezcla de polvos fluya homogénea y rápidamente para llenar uniformemente las matrices.
- Buenas propiedades de mezclado para evitar la segregación.
- Baja sensibilidad a los lubricantes.
- Buena estabilidad.
- No deberán acelerar la degradación química y física del ingrediente activo.
- No interferir en la biodisponibilidad.
- Promover la desintegración de la tableta.
- Posibilidad de permitir reprocesos.
- Reproducibilidad física y fisicoquímica de lote a lote.

### DILUYENTES.

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que la tableta tenga un tamaño práctico para la compresión.

Es fundamental, por consiguiente, que el diluyente presente unas adecuadas características de compresión, las cuales van a depender de numerosos factores, tales como cristalinidad, agua de cristalización y estructura macro y microscópica.

Muchos de los diluyentes clásicos para tabletas han sido modificados actualmente para proveer fluidez y compresibilidad, lo cual permite tener una deformación plástica en muchos casos como el tamaño de gránulos formados durante la tradicional granulación húmeda.



## **DESINTEGRANTES.**

Son sustancias o mezclas de ellas, que promueven en un comprimido su disgregación en un medio acuoso, incrementando su superficie y permitiendo la rápida liberación de la sustancia activa.

Las sustancias activas deben liberarse de la matriz del comprimido, tan efectivamente como sea posible, rompiéndose las uniones formadas durante la compresión como las fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficies con recristalización.

Dentro del mecanismo de acción de un desintegrante, existen las siguientes hipótesis: intercambio de calor producido durante el proceso de hidratación, hinchamiento, porosidad, deformación y rotura de uniones físico químicas.

### **4- Selección de lubricantes, antiadherentes y deslizantes:**

#### **DESLIZANTES:**

Son sustancias que mejoran las características de flujo de una mezcla de polvos, donde es importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales con el objeto de maximizar su efecto.

Los deslizantes se diferencian según sus propiedades como: reguladores de flujo o deslizantes, antiadherentes y lubricantes.

Con respecto al caso específico de los reguladores de flujo, su uso se hace casi imprescindible en la compresión directa. Suelen presentar un tamaño de partícula pequeño y de forma esférica, siendo clasificados según su mecanismo de acción, en dos tipos: los que hacen las superficies de las partículas del polvo más regulares y aquellos que forman una capa protectora sobre las partículas, oponiéndose a la fricción durante el flujo.



## LUBRICANTES.

Los lubricantes cumplen varias funciones, donde la principal es evitar el pegado de las tabletas en la superficie de los punzones y reducir la fricción entre las partículas; donde el método de agregado es muy importante para que un lubricante cumpla su función.

Los problemas que puede producir una lubricación son: una adecuada selección del lubricante, la optimización de la concentración, la aparición de posibles efectos colaterales de la lubricación y así también es importante el tiempo de mezcla, el tipo de mezclador y la velocidad empleada.

## MEZCLADO

Una de las etapas importantes en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas lo constituye el proceso de mezclado de los polvos. Cuando se realiza en pequeña escala, se lleva a cabo empleando el mortero. A nivel industrial en cambio, este proceso requiere la utilización de mezcladores especiales (por ej: en V. cúbico, bicónico, etc.). El objetivo de este proceso es obtener una mezcla de polvos en la cual el principio activo se encuentre uniformemente repartido, de modo de asegurar su correcta dosificación en la forma farmacéutica que se elaborará posteriormente. Este requisito cobra mayor importancia, para aquellos medicamentos que son farmacológicamente muy activos como por ejemplo digoxina, tranquilizantes menores, etc., los cuales se encuentran en muy pequeña proporción en relación con los excipientes dentro de la forma farmacéutica.

*Al mezclar polvos pueden encontrarse las siguientes situaciones:*

- 1) Adición de polvos a polvos de iguales o distintas densidades o cantidades.
- 2) Adición de drogas muy activas o colorantes a polvos (ej. polvos diluidos o triturados).
- 3) Adición de líquidos (ej. tinturas, esencias, etc.) a polvos.



## Técnicas de Mezclado.

### 1. Mezcla de polvos en distintas cantidades o densidades.

Para proceder al mezclado, los distintos constituyentes del polvo compuesto deben previamente ser pasados por el mismo tamiz, luego se mezclan en orden a sus cantidades relativas, es decir, poniendo en el mortero aquella sustancia que se encuentra en menor cantidad y agregando sobre ella, en pequeñas porciones, la sustancia siguiente (homogeneizando cada vez) hasta terminar con la de mayor cantidad.

Para mezclar polvos con diferentes densidades, se aconseja poner primero en el mortero aquel que tenga más baja esa constante. Cuando se quieren mezclar polvos que reaccionan en contacto con la humedad, deben desecarse cada uno en forma independiente y realizar la mezcla en un ambiente con bajo grado de humedad.

A veces sucede que al mezclar ciertos polvos (por ej. alcanfor-mentol, cloral-sulfonal, cloral-antipirina, etc.) se forman mezclas eutécticas de bajo punto de fusión, lo que origina la licuación de la mezcla. En estos casos es preciso utilizar un absorbente adecuado, con el cual se diluye cada componente en forma separada, para mezclarlas después.

### 2. Mezcla de polvos con drogas muy activas o colorantes: Polvos diluidos o triturados.

Se entiende por trituraciones, polvos muy finos obtenidos al diluir sustancias muy activas en lactosa, en un porcentaje fijo del 1% ó 10%. El objetivo es poder manipular con gran exactitud sustancias de gran actividad (digitalina, etc.); estos polvos diluidos son mucho más fáciles de manipular, es decir, se pueden pesar y mezclar con mayor comodidad que en su estado de pureza.



La homogeneidad de la mezcla se asegura al agregar un colorante en pequeña cantidad, generalmente carmín, el que se mezcla con el principio activo. A esta mezcla se agrega lactosa u otro polvo inerte en pequeñas proporciones. Cuando la mezcla está perfectamente homogénea en color y no se aprecian puntos rojos del colorante, se puede considerar que el principio activo se ha distribuido en el total del polvo.

### **Eficiencia del Mezclado.**

En la industria farmacéutica, la homogeneización de los polvos, se realiza en mezcladores mecánicos. En estos aparatos no es necesario aplicar las técnicas descritas anteriormente, salvo que uno de los componentes esté en muy pequeña cantidad y exista necesidad de diluirlo. Cuando el mezclado no es uniforme, pueden generarse dos tipos de problemas:

- a). Formas farmacéuticas con exceso de p.a.(efectos tóxicos).
- b). Formas farmacéuticas con menor o ausencia total de p. a..

### **Factores que influyen en la homogeneidad de una mezcla de polvos.**

La efectividad del proceso depende de numerosos factores entre los cuales pueden mencionarse: naturaleza de los polvos a ser mezclados, el tipo de mezclador, número de rotaciones y otros factores que pueden definirse por relaciones matemáticas. En general pueden ser clasificados en dos grandes grupos:

#### **1. Factores dependientes de los polvos a mezclar:**

*1.1. Naturaleza química de los componentes:* La estabilidad de una mezcla de polvos puede verse afectada en función de las características químicas de ellos, por ej. un ácido con una base, un azúcar en presencia de una amina que al reaccionar originan una base de Schiff, etc.



*1.2 Forma y tamaño de las partículas:* La forma esférica y la superficie lisa son propiedades ideales para obtener una mezcla homogénea de polvos. Esto no significa que no puedan obtenerse buenas mezclas si no se cumplen estos requisitos, sino que deben modificarse las condiciones de mezclado para poder lograrlo, por ejemplo tiempo y velocidad del proceso.

*1.3 Densidad relativa de los polvos:* Si las densidades de los polvos son muy diferentes, pasado cierto tiempo, se produce en forma marcada la deshomogeneización de ellos.

## ***2. Factores dependientes del Mezclador:***

2.1. Carga del mezclador: Existe una cantidad óptima para que se pueda obtener un mezclado homogéneo de polvos. Una cantidad pequeña no es adecuada ya que impide que las partículas puedan moverse y mezclarse entre sí. Se recomienda no ocupar más de los dos tercios de la capacidad del mezclador.

2.2. Tipo de mezclador: Cada mezclador posee características propias, las que deben estudiarse para poder obtener un buen mezclado. Factores como geometría y diseño del mezclador, potencia del motor, número de sitios muertos, facilidad de limpieza, etc., deben tenerse en cuenta para optimizar el proceso de mezclado.

2.3. Velocidad de rotación: Se ha podido establecer que existe una velocidad óptima en mezcladores de uso corriente que fluctúa entre 30 y 100 rpm.

### **Grado de Mezclado.**

Para cuantificar el grado de mezclado, se recurre al empleo de expresiones estadísticas como: varianza, coeficiente de variación y desviación standard. Con ellos es posible elaborar gráficos del estadístico respectivo versus tiempo de mezclado. De ese gráfico se puede obtener el denominado "tiempo óptimo de mezclado", que corresponde al tiempo en el cual se alcanza la completa homogeneidad de la mezcla.



### ***CONTROLES FÍSICO- QUÍMICOS:***

Los controles físico químico se llevan a cabo para poder realizar los ajustes necesarios del producto al inicio y durante el proceso de fabricación, detectando a tiempo cualquier parámetro que no se encuentre dentro de las especificaciones establecidas.

#### ***Dentro de los controles físicos químicos se tienen:***

##### ***PESO:***

Es el llenado volumétrico de la cavidad de la matriz, el cual se controla de manera periódica en forma manual o electrónica para asegurar que este se mantiene adecuado durante el proceso.

##### ***DIMENSIÓN:***

Las dimensiones, en el caso de los comprimidos, no sólo son importantes para reproducir tabletas de aspecto idéntico, sino también para asegurar que en cada lote de producción se podrá emplear determinados componentes de envasado.

##### ***DESINTEGRACIÓN:***

La prueba de desintegración es sólo una medida del tiempo necesario, bajo un conjunto de condiciones, para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas.

##### ***DUREZA:***

Esta prueba evalúa la fuerza requerida para romper una tableta, al aplicar sobre ésta una fuerza diametral.

Las unidades más utilizadas para expresar este parámetro son:

- Kilogramos fuerza.
- Strong-Cobb.( 1,6 veces 1 kilogramo fuerza )



***FRIABILIDAD:***

Esta prueba evalúa la capacidad de las tabletas a resistir el desgaste, abrasión o rotura por rozamiento durante el envase, en condiciones de almacenamiento, transporte o manipulación antes de su uso.

***DISOLUCIÓN:***

Es una prueba in vitro, que evalúa el porcentaje del fármaco que tarda en entrar en solución, a una temperatura adecuada, en un medio pre-establecido bajo condiciones controladas.

***UNIFORMIDAD DE CONTENIDO:***

Esta prueba se realiza con el objeto de asegurar que cada unidad posea la cantidad de droga determinada, con poca variación dentro de un lote.

***ESTABILIDAD:***

La estabilidad es la capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de conservación.

La estabilidad de los productos farmacéuticos acabados depende por una parte de factores ambientales, tales como la temperatura, la humedad y la luz ambiental, y por otra parte, de factores relacionados con el producto, por ejemplo, las propiedades químicas y físicas de la sustancia activa y de los excipientes farmacéuticos, la forma farmacéutica y su composición, el proceso de fabricación, la naturaleza del sistema de cierre del envase y las propiedades de los materiales de envase. Para lograr una óptima estabilidad del producto fabricado deben tomarse en cuenta los siguientes objetivos.



*Objetivos.*

- Seleccionar formulaciones adecuadas (respecto a la estabilidad) y sistemas de cierre del recipiente adecuado.
  
- Determinar el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento.
  
- Comprobar el tiempo de conservación declarado.
  
- Verificar que no se han producido cambios en la formulación o el proceso de fabricación que puedan perjudicar la estabilidad del producto.



#### IV- MATERIAL Y MÉTODOS:

- ✓ **Tipo de estudio:** De desarrollo tecnológico que tiene como propósito formular un excipiente multifuncional para utilizarlo en comprimidos de furosemida 40 mg.
- ✓ **VARIABLES:**
  - Composición del excipiente.
  - Propiedades del excipiente.
  - Calidad de las tabletas.
- ✓ **Operacionalización de las variables:**

Variable	Subvariable	Indicadores
Composición	Diluyente Desintegrante Aglutinante	%
Propiedades	Densidad Ángulo de reposo Velocidad de flujo Forma Tamaño	g/ml < 30° g/seg. Esférica, porosa. µm
Calidad de las tabletas	Dureza Desintegración Friabilidad Disolución Valoración	Kgf Menos de 30 minutos Menos de 1% Q no menor de 80 % (90-110)%

- ✓ **Plan de Análisis:** El Análisis de datos se realizará a través del programa Stat Plus y EXCEL, presentando la información a través de cuadros y gráficos.



## I- Material:

### Reactivos:

- Agua destilada
- Lactosa
- Almidón
- PVP (polivinilpirrolidona)
- Estearato de magnesio
- Talco
- Fosfato de potasio dibásico.

## II- Equipos:

### a) *Equipo de cristalería:*

Vidrio marca Pyrex (R) USA.

- Probetas de 100ml
- Balones de aforo 100 ml
- Beaker de 1000ml
- Pipetas de aforo de 1, 2,5 y 10 ml.
- Espátulas
- Mortero y pilón
- Tamiz
- Tableteadora
- Punzón
- Balanza
- Ultrasonido marca Branson B3-R
- Agilent 8453 UV- Visible Spectroscopy System.
- Disolutor SR8 Plus
- Balanza analítica. Balance electronic AC 115V, Serie No. 4704233



Nuestro estudio consta de 5 partes:

1- **Selección de los excipientes posibles que integrarán al excipiente multifuncional:** Esto se hizo estudiando las características tecnológicas de cada uno, el costo del excipiente, y si estaba disponible en la industria para poderlo adquirir.

2- **Realizar las mezclas de los excipientes seleccionados:** En cada formulación el excipiente multifuncional tiene porcentajes diferentes de lactosa, almidón de maíz, y PVP. Una vez granulada cada formulación se estudió la característica del gránulo en cada formulación.

*Para la preparación del Excipiente Lacplasalm se procede:*

- Pese lactosa, almidón de maíz previamente tamizada por tamiz 0.42mm (ASTM N°40). Y mezclar durante 5 minutos
- Disolver el PVP en 40 ml de agua hasta completa disolución.
- Humectar la mezcla del primer paso hasta obtención de masa granulable.
- Secar en horno a 40° C en bandejas de capa fina.
- Calibrar el granulado seco.
- *Los productos se tamizan para evitar aglomeraciones y lograr uniformidad en el tamaño de las partículas.*

3- **Caracterizar el excipiente multifuncional:**

*Se estudiaron algunas propiedades reológicas del excipiente multifuncional:*

3.1- **Determinación de la densidad total:** En una probeta de 100 ml, poner 50 g de la sustancia problema y medir el volumen que ocupa. Dividir el peso de la muestra por el volumen medido en la probeta.

3.2- **Determinación de la densidad apelmazada:** Se golpea la probeta (use el mismo sistema de la prueba anterior) sobre una superficie plana y dura, desde una altura de 2,5 cm. y con intervalos de 2 segundos, hasta obtener un volumen constante. Divida el peso de la muestra por el volumen medido en la probeta.



### ***3.3- Determinación del ángulo de reposo:***

Se obtiene haciendo pasar 30 g de la muestra en estudio a través de un embudo. El vástago debe tener una longitud de 20 mm y un diámetro de 6 mm. La altura del embudo debe regularse de tal modo que el extremo inferior del vástago quede a 0,5 cm del extremo superior del cono formado por el polvo. Someter el embudo a vibración constante, dejando escurrir el polvo sobre una superficie plana. Una vez que toda la muestra haya escurrido, medir la altura máxima (h) del cono formado por el polvo y el diámetro que este formó en la superficie donde se realizó la prueba.

El ángulo de reposo corresponde al ángulo formado entre la superficie del cono y el plano horizontal ( $\alpha$ ).

$$\alpha = \arctg (h/r)$$

$\alpha$  = ángulo de reposo

h = altura del cono

r = radio del cono

*\* Este ensayo debe realizarse con el excipiente multifuncional solo, como con el lubricante (el cual será utilizado al 1%).*

***3.4- Determinación de la velocidad de flujo:*** Se mide el tiempo que demora en escurrir el polvo a través del embudo. El resultado se expresa en g/seg.

*\* Este ensayo debe realizarse con el excipiente multifuncional solo, como con el lubricante. (El cual será utilizado al 1%).*

***3.5- Forma y tamaño de las partículas:*** Se determinan preparando una suspensión al 1% en vaselina líquida, luego se pone una gota en un portaobjeto y se observa al microscopio.

*\* Cada uno de estos ensayos debe realizarse con cada uno de las mezclas del excipiente multipropósito.*



### 3.6-Índice de Carr como interpretación de las propiedades de flujo del polvo:

Índice de Carr %	Tipos de fluidez
5 – 15	Excelente
12 – 16	Bueno
18 – 21	Regular o pasable*
23 – 35	Baja*
33 – 38	Muy baja
> 40	Extremadamente baja

\* Puede ser mejorada con la adición de 0.2% de Aerosil

### 3.7- Relación entre el ángulo de reposo y la fluidez del polvo:

Angulo de reposo ( $\theta$ ) (grados)	Fluidez
< 25	Excelente
25 – 30	Bueno
30 - 40	Pasable*
> 40	Muy mala

\* Con la adición de 0.2% de Aerosil se puede mejorar el flujo.

4- *Realizar los comprimidos de Furosemida 40 mg:* En la cual se uso para lubricar al excipiente multifuncional talco y estearato de magnesio.

#### Preparación de las tabletas:

- Pesar el principio activo, previamente tamizado por tamiz 0.42mm (ASTMN).
- Pasar el principio activo a un mezclador
- Pasar una cantidad del excipiente multifuncional al mezclador que contiene el principio activo.
- Mezclar estos compuestos por 5 minutos.
- Adicionar a la mezcla anterior el lubricante, deslizante y antiadherente y mezclar por 3 minutos.
- Comprimir la mezcla en una tableteadora.



- 5- Medir los parámetros que establece la USP 26/NF 21 como son: Peso, dureza, friabilidad, desintegración, disolución, valoración.
- **Medir las dimensiones** (diámetro y grosor) de 10 tabletas y sacar el promedio de cada uno de ellos.
  - **Friabilidad:** Cada 15 minutos pesar una cantidad de 10 tabletas este es el peso inicial, someterla al friabulador de Roche y determinar el peso final. Luego determinar el porcentaje de desgaste.

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

Donde  $P_i$  = Peso inicial;  $P_f$  = Peso final

- **Dureza:** A 5 tabletas cada 10 minutos determinar su dureza con un durómetro de Monzón y sacar la dureza media del tiempo de muestreo.
- **Desintegración:** Tomar 4 tabletas cada 10 minutos, determinar la desintegración de cada una, utilizando como medio agua destilada a una temperatura de 37°C.

\* Cada uno de estos ensayos debe realizarse con cada uno de las mezclas del excipiente multifuncional



- *Disolución:*

- 1- *Preparar el medio de disolución:* Buffer fosfato pH=5.
- 2- Pasar el medio en el disolutor.
- 3- *Condiciones de disolución:* T°: 37° C; Tiempo: 1 h; Aparato: 23; 50 rpm/min.
- 4- Tomar 5 ml del medio de disolución, se filtró y se adicionó a un balón de 25 ml aforándose, con el medio de disolución. Obteniéndose una concentración de 8.8µg/ml. El patrón se preparó a la misma concentración y con el medio de disolución. Se leyó en UV/VIS a una longitud de onda 274 nm.



## V- RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:

Tabla 1. Composición del excipiente multifuncional (Lacplasalm) en cada formulación.

Excipientes	Rango (%)	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
Diluyente ( Lactosa)	65-85	93	86.5	80
Aglutinante (PVP)	2-5	2	3.5	5
Desintegrante ( almidón de maíz)	3-15	5	10	15
<b>Total ( g )</b>		<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La selección de estos tres componentes para el excipiente multifuncional se hizo en base a la accesibilidad que tienen estos en la industria farmacéutica Nicaragüense (precio bajo) y a las características tecnológicas reportadas en la bibliografía. Los valores individuales para cada formulación se escogieron en base a las cantidades a usar del PVP y Almidón de maíz, completándose el 100% con la cantidad necesaria de lactosa, debido a que esta no tiene ninguna influencia marcada con respecto al poder aglutinante y desintegrante en la formulación como lo tienen los otros dos componentes. Esto es comprobado al caracterizar los gránulos y comprimidos correspondientes a cada formulación.

### CARACTERIZACIÓN DEL LACPLASALM:

Tabla 2. Resultados individuales de la densidad de cada formulación ensayada.

Formulación		Densidad sin apelmazar (g/ml)	Densidad compactada (g/ml)	% diferencia
<b>Fórmula 1</b>	A	0.4762	0.5263	
	B	0.4762	0.5000	
	C	0.4762	0.5000	
	<b>Promedio</b>	<b>0.4762 ± 0</b>	<b>0.5088 ± 0.02</b>	
<b>Fórmula 2</b>	A	0.4167	0.4545	
	B	0.4545	0.4762	
	C	0.4167	0.4545	
	<b>Promedio</b>	<b>0.4293 ± 0.02</b>	<b>0.4617 ± 0.01</b>	
<b>Fórmula 3</b>	A	0.4348	0.4762	
	B	0.4545	0.5000	
	C	0.4348	0.4762	
	<b>Promedio</b>	<b>0.4414 ± 0.01</b>	<b>0.4841 ± 0.01</b>	



Los valores que corresponden a la densidad no compactada de cada formulación son semejantes entre si, igual que en la compactada. Dado que las densidades son similares estas presentarán buena fluidez en la tolva de alimentación de la tableteadora, lo cual permitirá obtener comprimidos con poca variación de peso y evitar de esta forma también laminado en ellos.

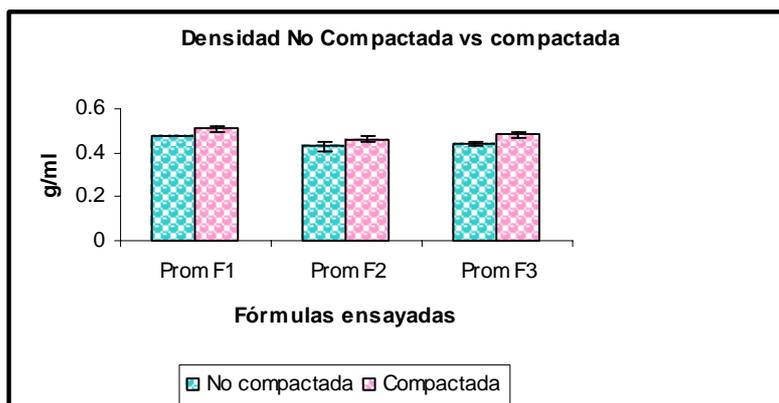


Figura 1: DENSIDAD NO COMPACTADA VS COMPACTADA

Tabla 3. Ángulos de reposo de cada una de las formulaciones ensayadas.

Formulación		Ángulo de reposo
Fórmula 1	A	23.74°
	B	16.69°
	C	23.75°
	<b>Promedio</b>	<b>21.39° ± 4.07</b>
Fórmula 2	A	22.29°
	B	22.78°
	C	24.70°
	<b>Promedio</b>	<b>23.26° ± 1.27</b>
Fórmula 3	A	17.14°
	B	21.80°
	C	23.75°
	<b>Promedio</b>	<b>20.90° ± 3.40</b>

De estos valores podemos decir que todas las formulaciones tienen un ángulo de reposo excelente para obtener una adecuada fluidez durante la compresión del producto, debido a que los valores de todos los ángulos de reposo son menores de 25° (ver figura 2).



Tabla 4. Índice de Carr % de cada una de las formulaciones ensayadas:

Formulación	Índice de Carr %	
<b>Fórmula 1</b>	A	9.52
	B	4.76
	C	4.76
	<i>Promedio</i>	<b>6.35 ± 2.75</b>
<b>Fórmula 2</b>	A	8.32
	B	4.56
	C	8.32
	<i>Promedio</i>	<b>7.07 ± 2.17</b>
<b>Fórmula 3</b>	A	8.69
	B	9.10
	C	8.69
	<i>Promedio</i>	<b>8.83 ± 0.24</b>

Con respecto al índice de Carr % todos los valores de cada una de las formulaciones se encuentran en un rango excelente que permitirán una adecuada fluidez del producto, todos los valores son menores del 15%.

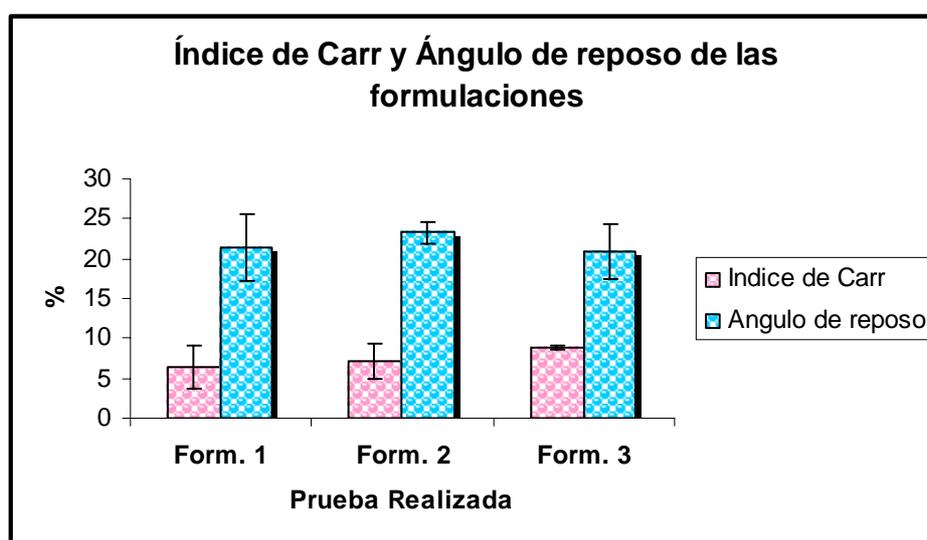


Figura 2: Promedio del Índice de Carr y Ángulo de reposo de las formulaciones.



Tabla 5. Velocidad de flujo de las formulaciones ensayadas.

Formulación		Velocidad (g/seg.)
Fórmula 1	A	0.5
	B	0.5
	C	0.6
	<i>Promedio</i>	<b><math>0.53 \pm 0.06</math></b>
Fórmula 2	A	0.9
	B	0.7
	C	0.6
	<i>Promedio</i>	<b><math>0.73 \pm 0.15</math></b>
Fórmula 3	A	0.7
	B	0.5
	C	0.6
	<i>Promedio</i>	<b><math>0.60 \pm 0.1</math></b>

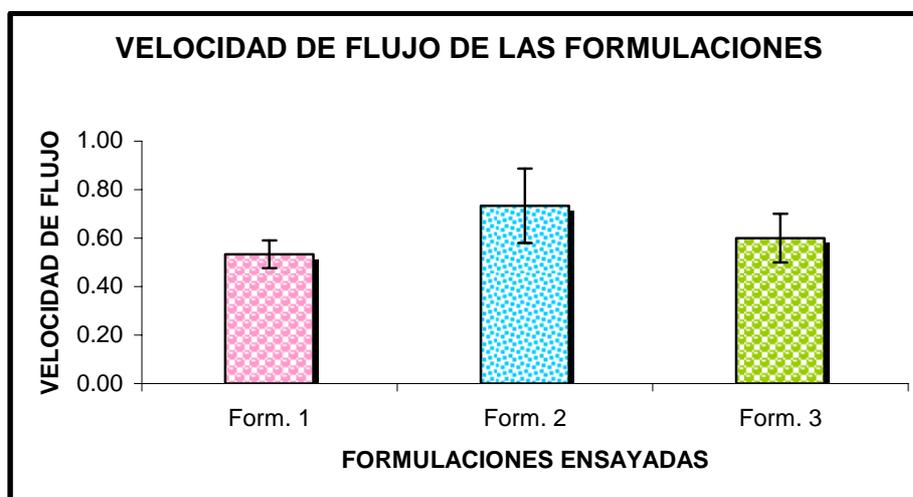


Figura 3: Promedio de la fluidez de las formulaciones ensayadas.

Debido a que en todas las formulaciones las densidades, ángulo de reposo, el índice de Carr son los adecuados, al medir la velocidad de flujo estas presentaron un adecuado flujo. La formulación que presenta mejor fluidez según la figura 3 es la número 2.



Tabla 6. Porcentajes de gránulos retenidos por cada malla:

# de Malla (mm)	Formulación		
	1 (%)	2 (%)	3 (%)
0.63	40	48.33	49.67
0.16	48.33	48	48
0.10	7.67	2.67	1.33
< 0.10	4	1	1

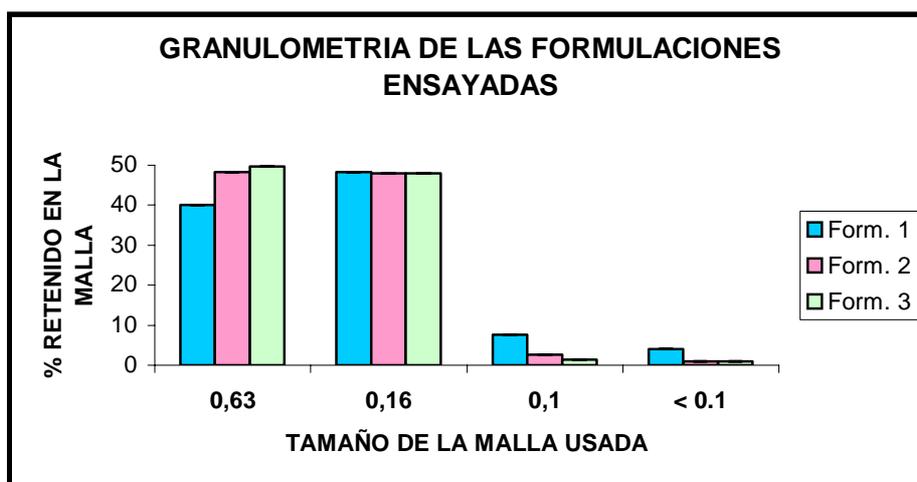


Figura 4: Granulometría de las formulaciones ensayadas.

En cada una de las mezclas de las formulaciones presentan granulometría similar de acuerdo a los resultados de los porcentajes obtenidos, el tamaño del gránulo es el adecuado para obtener una buena fluidez. La mayor cantidad retenida se encuentra en los números mallas 0.630 y 0.160.

Tabla 7. Humedad de cada formulación ensayada:

Formulación	Humedad (%)
1	1.75
2	1.50
3	2.30

El porcentaje de humedad de cada una de las formulaciones es aceptable, lo cual evitará que durante el proceso de compresión el gránulo se adhiera a los punzones, a las matrices y tolva de alimentación de la tableteadora.



Tabla 8. Caracterización del placebo de cada formulación:

Placebo	Peso (mg)	Dureza (Kgf)	Friabilidad (%)	Desintegración (min.)	Diámetro (mm)	Grosor (mm)
<b>Fórmula 1</b>	164.30	5.94	0.11	5.33	0.8	0.3
<b>Fórmula 2</b>	164	5.12	0.45	3.67	0.8	0.3
<b>Fórmula 3</b>	162.44	3.32	0.62	3.67	0.8	0.3

Todos los placebos de las formulaciones obtuvieron resultados adecuados con respecto a lo establecidos en las especificaciones, el peso medio era de 168 mg debido a que no se agregó la Furosemida.

Tabla 9. Comparación de la tableta vs. Placebo correspondiente a cada formulación.

Parámetro	Fórmula					
	F 1	P 1	F 2	P 2	F 3	P 3
<b>Peso (mg)</b>	197.58	164.30	201.32	164	197.45	162.44
<b>Dureza (Kgf)</b>	5.51	5.94	6.03	5.12	5.95	3.32
<b>Friabilidad (%)</b>	0.75	0.11	0.51	0.45	0.59	0.62
<b>Desintegración (min.)</b>	3.33	5.33	4	3.67	3.89	3.67
<b>Diámetro (mm)</b>	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
<b>Grosor (mm)</b>	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30

Tabla 10. Cantidades usadas para la preparación de los comprimidos:

Ingredientes (mg/200mg)	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
Furosemida	40	40	40
Lacplasm	155	155	155
Talco	4	4	4
Estearato magnesio	1	1	1
<b>Total (mg)</b>	<b>200</b>	<b>200</b>	<b>200</b>



Tabla 11. Peso medio, desviación estándar de las formulaciones ensayadas.

Formulación		Peso medio (mg)	Desv. St.
<b>Fórmula 1</b>	A	198.35	3.31
	B	199.14	3.23
	C	195.24	2.53
	<i>Promedio</i>	<b>197.58</b>	<b>3.02</b>
<b>Fórmula 2</b>	A	198.35	4.54
	B	202.88	4.01
	C	202.73	3.58
	<i>Promedio</i>	<b>201.32</b>	<b>4.04</b>
<b>Fórmula 3</b>	A	198.32	3.67
	B	196.26	3.36
	C	197.76	2.94
	<i>Promedio</i>	<b>197.45</b>	<b>3.32</b>

En todas las formulaciones el valor del peso promedio se encuentra entre los valores de la especificación del producto. El promedio de la desviación estándar es baja (menor de 7.5) para todas las formulaciones, lo cual indica que hay poca variación en el peso durante el proceso de compresión.

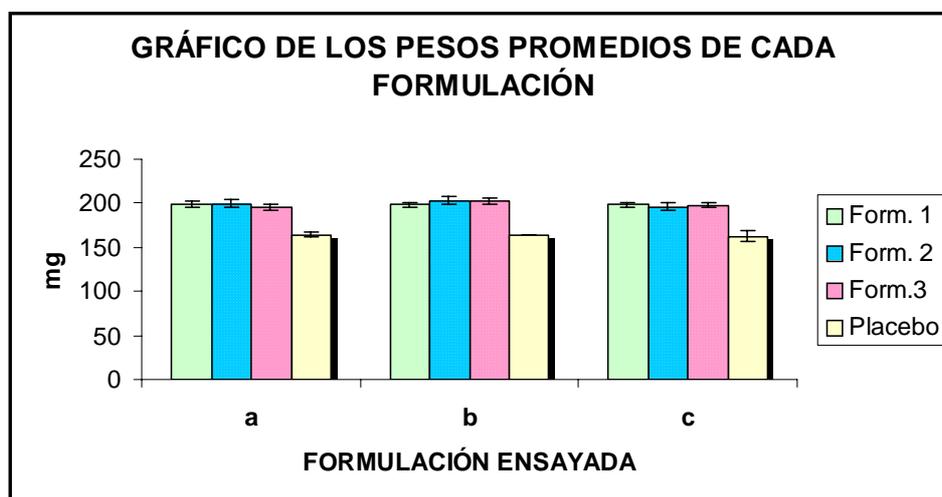


Figura 5: Pesos medios de las formulaciones ensayadas y placebo.



Tabla 12. Dureza de las tabletas de las distintas formulaciones.

Formulación		Dureza media (Kgf) $\pm$ D. st
Fórmula 1	A	5.84
	B	4.95
	C	5.75
	<i>Promedio</i>	<b>5.51 <math>\pm</math> 0.49</b>
Fórmula 2	A	6.40
	B	5.04
	C	6.66
	<i>Promedio</i>	<b>6.03 <math>\pm</math> 0.87</b>
Fórmula 3	A	6.92
	B	4.68
	C	6.24
	<i>Promedio</i>	<b>5.95 <math>\pm</math> 1.15</b>

Las mezclas de la formulación uno son las que presentan menor dureza, aunque en general las tres formulaciones tienen una dureza adecuada al tamaño de las tabletas, lo cual garantizará que durante el tiempo de almacenamiento y transporte no sufrirán ruptura. (Ver figura 6.1).

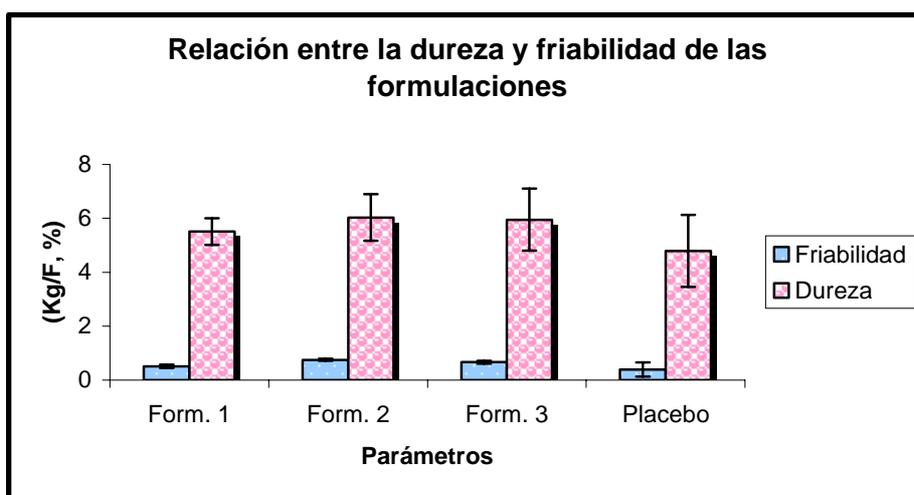
Tabla 13. Friabilidad de las formulaciones ensayadas.

Formulación		Friabilidad (%)
Fórmula 1	A	0.71
	B	0.77
	C	0.78
	<i>Promedio</i>	<b>0.75 <math>\pm</math> 0.04</b>
Fórmula 2	A	0.80
	B	0.17
	C	0.56
	<i>Promedio</i>	<b>0.51 <math>\pm</math> 0.32</b>
Fórmula 3	A	0.47
	B	0.63
	C	0.51
	<i>Promedio</i>	<b>0.54 <math>\pm</math> 0.08</b>



La friabilidad de todas las formulaciones se encuentran dentro de los límites establecidos por la USP 26/NF21, la cual establece que debe ser menor del 1%. (Ver figura 6.1).

La friabilidad de las formulaciones se corresponde con la dureza ya que a mayor dureza menor friabilidad y mayor tiempo de desintegración.



6.1 Dureza y friabilidad de las formulaciones.

Tabla 14. Desintegración de cada fórmula ensayada:

Formulación		Desintegración (min)
Fórmula 1	A	4.00
	B	3.33
	C	2.67
	<i>Promedio</i>	<b>3.33 ± 0.67</b>
Fórmula 2	A	4.33
	B	4.67
	C	3.00
	<i>Promedio</i>	<b>4.00 ± 0.88</b>
Fórmula 3	A	3.67
	B	3.33
	C	4.67
	<i>Promedio</i>	<b>3.89 ± 0.69</b>



Todos los valores de desintegración se encuentran dentro de los límites establecidos por la USP 26/NF 21, el cual establece que para comprimidos de liberación inmediata el tiempo de desintegración debe ser menor de 30 minutos. (Ver figura 6.2).

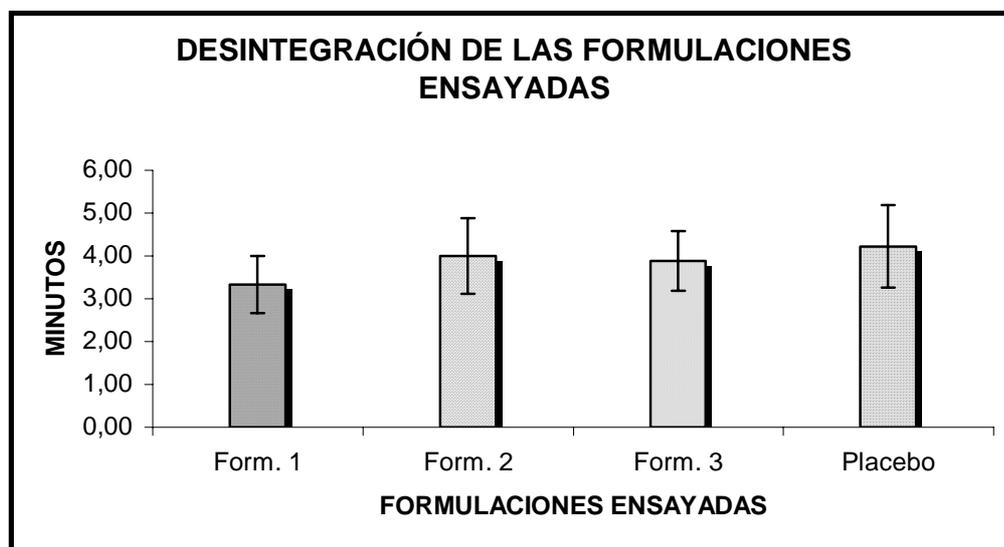


Figura 6.2: Desintegración de las formulaciones ensayadas.

La formulación 1 es la que presenta menor tiempo de desintegración (debido a que lleva menor cantidad de aglutinante).

En las formulaciones 2 y 3 su desintegración es influenciada por el poder aglutinante del PVP (que va en mayor porcentaje a pesar de que también se ha aumentado la concentración del desintegrante).

Tabla 15. Grosor y Diámetro de las formulaciones ensayadas:

Formulación	Diámetro (mm)	Grosor (mm)
1	0.8	0.3
2	0.8	0.3
3	0.8	0.3

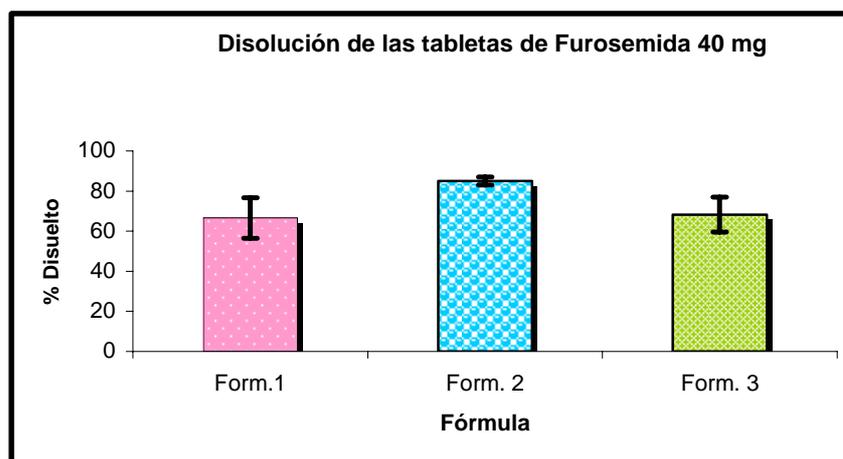


Tabla 16. Porcentaje de Valoración y Disolución de las tabletas:

Formulación		Cuantificación (%)	Disolución (%)
Fórmula 1	A	95.1	61.88
	B	96.1	59.75
	C	95.4	78.26
	<b>Promedio</b>	<b>95.53</b>	<b>66.63</b>
Fórmula 2	A	98.3	84.54
	B	98.5	83.19
	C	98.2	87.17
	<b>Promedio</b>	<b>98.33</b>	<b>85</b>
Fórmula 3	A	95.2	70.09
	B	96.1	58.77
	C	95.9	75.99
	<b>Promedio</b>	<b>95.73</b>	<b>68.28</b>

*La variación en el porcentaje disuelto de la Furosemida se puede deber a:*

- 1- Mala uniformidad de contenido al momento de preparar las mezclas en cada formulación.
- 2- Que exista alguna influencia de la humedad en la estabilidad del principio activo debido a que cada mezcla tiene diferentes humedades.
- 3- La formulación que presenta mejor uniformidad de los resultados tanto en cuantificación como en disolución es la fórmula 2.



**Figura 7: Porcentajes promedio disueltos de las formulaciones.**

**Tabla 17: Nivel de rendimiento de las distintas formulaciones:**

Formulación	Gránulos (%)	Comprimidos (%)
1	98.2	93.0
2	97.8	92.4
3	97.3	92.2

El porcentaje recuperado tanto en gránulos y en comprimidos de cada formulación es satisfactorio, a pesar que el tamaño de los lotes fabricados era muy pequeño. Además que la cantidad de polvo fino que se producía era mínimo.

**ESPECIFICACIONES:**

Tabla 18: Especificaciones finales del granulado:

Parámetro	Tolerancia	Método de referencia
Densidad sin apelmazar	0.4490 ± 0.03	Resultados de análisis estadístico
Densidad apelmazada	0.4849 ± 0.03	Resultados de análisis estadístico
Índice de Carr (%)	5 – 15	Gestión de la calidad en la industria farm.
Fluidez	0,5 - 1	Gestión de la calidad en la industria farm.
Ángulo de reposo	< 25°	Gestión de la calidad en la industria farm.
Humedad relativa	1 – 2 %	Resultados de análisis estadístico

Tabla 19: Especificaciones finales de las tabletas:

Parámetro	Especificación	Método de referencia
<b>Descripción</b>	Tabletas redondas de color blanco o blanco cremoso, lisa en la superficie de ambas caras, sin pigmentos.	Fabricante
Peso	200 mg ± 7.5% (15)	USP 26/ NF 21
Grosor	0.3 ± 0.02 mm	Fabricante
Diámetro	0.8 ± 0.02 mm	Fabricante
Friabilidad	< 1%	USP 26/ NF 21
Dureza	4 – 8 Kgf	USP 26/ NF 21
Desintegración	< 30 minutos	USP 26/ NF 21
Disolución	Q (80) ± 5% en 1 hora	USP 26/ NF 21
<b>Cuantificación</b>	(90-110) %	USP 26/ NF 21



## VI- CONCLUSIONES:

→ Se logró formular un excipiente multipropósito que posee las características Físico-Químicas para ser usadas en comprimidos de Furosemida de 40 mg, dichos parámetros incluyen la fluidez, ángulo de reposo, índice de Carr, Densidad apelmazada y sin apelmazar, granulometría, humedad.

→ La formulación que presenta mejores resultados es la número 2, debido a que es la única que cumple con el test de disolución. Cabe destacar que las demás formulaciones tienen un buen comportamiento en cuanto a los demás parámetros que se le determinaron como son la dureza, friabilidad, desintegración, cuantificación.

Las especificaciones para la formulación 2 son:

<b>Parámetros</b>	<b>USP XVI/NF 21</b>	<b>FUROSEMIDA M.D.M</b>
<b>Peso</b>	200 mg $\pm$ 7.5% (15)	201.32
<b>Friabilidad</b>	< 1%	0.51 %
<b>Dureza</b>	4 – 8 Kgf	6.03 Kgf
<b>Desintegración</b>	< 30 minutos	4 minutos
<b>Disolución</b>	Q (80) $\pm$ 5% en 1 hora	85 %
<b>Cuantificación</b>	(90-110) %	98.33 %



### VII- RECOMENDACIONES:

- Estudiar el comportamiento del excipiente multifuncional a largo plazo y también a temperatura acelerada para determinar si hay algún tipo de cambio en su estructura física al ser sometido a condiciones de estrés (temperatura, humedad, luz) etc.
- Realizar los perfiles de disolución de las tabletas de Furosemida en la Formulación N° 2 para evaluar cómo es su disolución en el tiempo.
- Realizar estudios de estabilidad acelerada a tabletas de Furosemida en la formulación N° 2, para así determinar su tiempo de vida útil.
- Utilizar este excipiente multifuncional en otros productos.



### VIII- BIBLIOGRAFIA:

- Salazar, R., Gestión de la calidad en el Desarrollo y fabricación industrial de medicamentos. Tomo I y II, Desarrollo Farmacéutico, 1ra Ed., Barcelona, España, 2001. Pág.: 96-126;162-182;
- Piura López, J., Introducción a la metodología de la Investigación Científica. 1ra. Ed., Editorial El Amanecer S.A. Managua, Nicaragua, 1994. Pág.: 23-54
- Salazar, Ramón. Validación Industrial su aplicación a la industria farmacéutica y afines, 1ra Ed., Barcelona, España, 1999. Pág.: 939-963.
- U.S Pharmacopeia & National Formulary (2000). USP 26/NF 21, Philadelphia, 2005. Pág: 155-156
- THOMSON, MICROMEDEX. PHYSICIANS DESK REFERENCE (PDR), Ed. 58th. MICROMEDEX, United States of American, 2003. Pág.: 1589-1591.
- Thomson. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM), Edición N° 33. Micro-medex United States of American, 2003. Pág. 420-425.
- Artalejo A., del Pozo, A., Viscosillas A. Desarrollo de un Nuevo excipiente para compresión directa: Estudio comparativo de excipientes Multifuncionales. Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, 1ra. Ed., España, 2001. Pág.: 1-26.

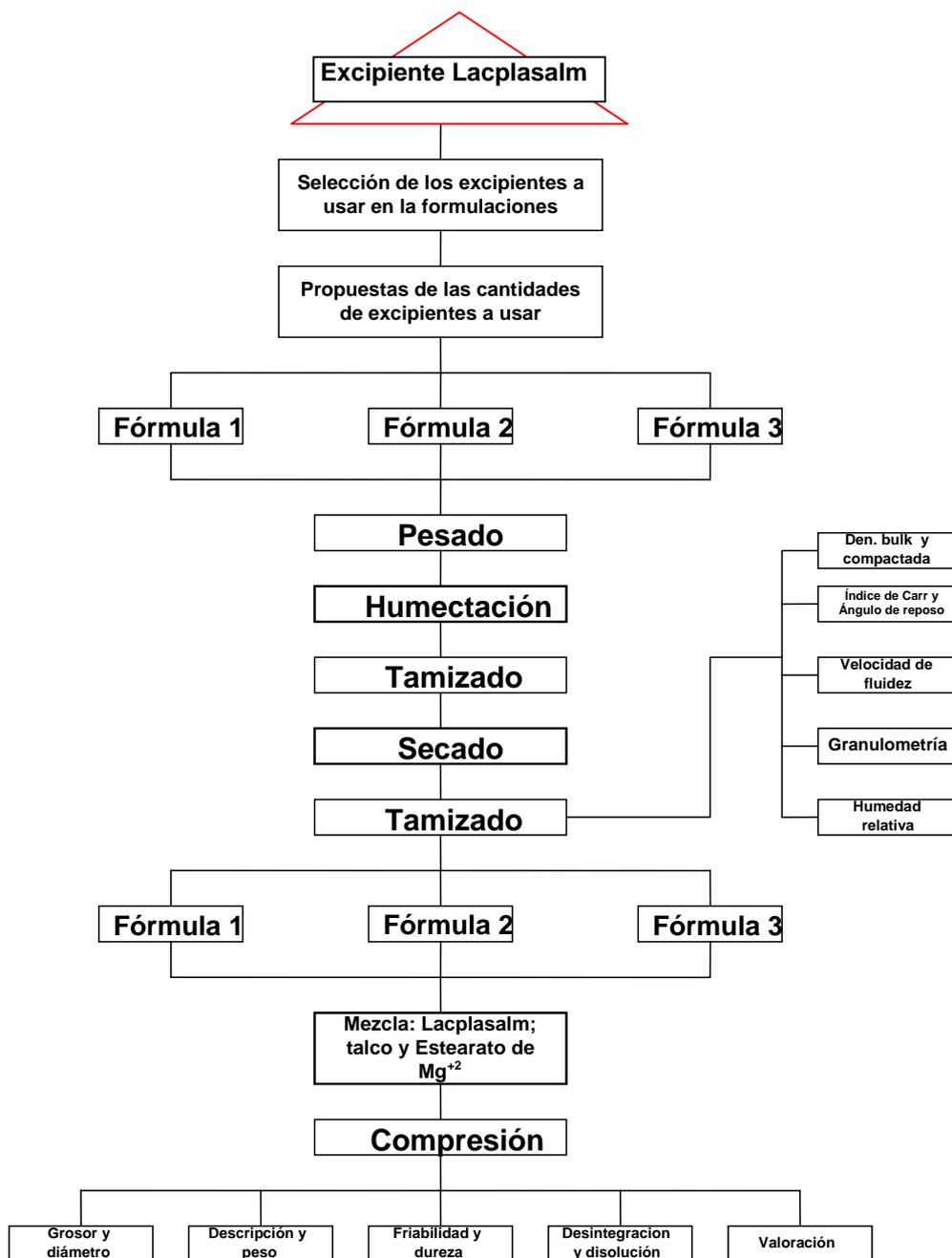


- 
- Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Guía de Trabajos Prácticos Tecnología Farmacéutica, 2004. Pág.: 1-126.
  - Vila Jato, J. Aspectos fundamentales de los sistemas Farmacéuticos y operaciones básicas. 1ra. Ed. Santiago, Chile, 1998. Pag: 42-139.
  - Wade A. and Weller P. Handbook of Pharmaceutical excipients. 2th Ed. United States of American, 1994. Pag. 255,280,392,519.
  - Volker Bühler **KollidonT Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry** February 1999(4th edition) BASF AktiengesellschaftFeinchemieD-67056 Ludwigshafen,Germany, 2001. Pág.: 145,146,182,190-195.
  - Alva Bazalar, et al,. Evaluación del Cambio de Formulación y mejora de Procedimiento de Fabricación de Tabletas de Hioscina -N- Butil Bromuro de 10 mg. Pág.: 1-15. ( 08-05-2004). [WWW.Pharmaingredients.basf-corp.com](http://WWW.Pharmaingredients.basf-corp.com).
  - Ludipress: Direct compression excipient based on lactose. (08-10-2004). [www.merk.de](http://www.merk.de)



IX- ANEXOS:

Flujograma de Proceso de elaboración del excipiente multifuncional.





## GLOSARIO:

**Calidad:** Es un atributo que se genera a lo largo del proceso de elaboración de formas farmacéuticas.

**Especificaciones:** Documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación.

**Excipientes:** Componente auxiliar de una fórmula empleada para dar una forma, consistencia o condición adecuada o un producto farmacéutico.

**Forma farmacéutica:** Producto medicinal que ha sido procesado, hasta llegar a una forma en la dosis requerida que garantiza el efecto esperado por la vía de administración indicada.

**Formulación:** Es el diseño de la fórmula y los procedimientos para fabricar una forma farmacéutica dosificada.

**Granulación:** Proceso mediante el cual se somete una masa humectada que fuerza su paso a través de una superficie mejorada.

**Lote:** Cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto fabricado en un solo proceso o una serie de procesos de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo.

**Materia Prima:** Toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto farmacéutico excluyendo los materiales de emvasado.



**Producto terminado:** Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción incluyendo el emvasado en el contenedor final y el etiquetado.

**Principio activo:** Sustancia o compuesto a utilizarse en la fabricación de un producto farmacéutico como compuesto farmacológico activo.

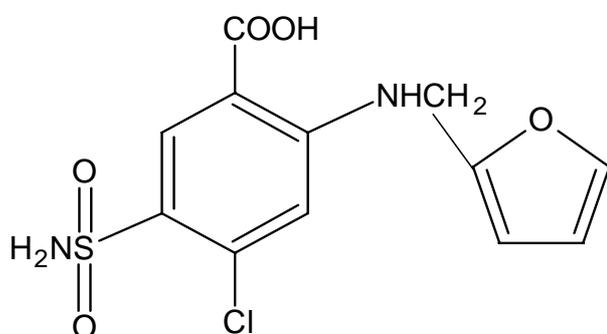
**Proceso crítico:** Proceso que puede causar variación en la calidad del producto farmacéutico.

**Producción:** Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico desde la recepción de los materiales, a través del procesado y el envasado, hasta llegar al producto acabado.

**Vida Media:** Es el tiempo que necesita la concentración plástica o la cantidad del fármaco en el cuerpo para disminuir a la mitad.

**FUROSEMIDA:**

PM: 330.75

 $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ 

**Nombre químico:** Ácido, 4-cloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranílico.

**Descripción:**

Cristales blancos o ligeramente amarillos inodoros, o polvo cristalino.

**Solubilidad:**

Prácticamente insoluble en agua, muy poco soluble en alcohol, libremente soluble en álcalis diluidas e insoluble en ácidos diluidos.

**ALMIDÓN:**

Usado como glindante, diluyente, desintegrante, aglutinante en tabletas y cápsulas. En tabletas es usado preñando una pasta a una concertación de 5-25% p/p en la granulación como aglutinante. La selección de la cantidad requerida es dada por estudio de



optimización del sistema usando parámetros como friabilidad, dureza, rango de desintegración y disolución, el almidón es más comúnmente usado como desintegrante a una concentración de 3-15%. Es sin olor, sin sabor, fino, blanco, partículas muy esféricas ovoides. Es estable si está protegido de humedades altas. No se conocen incompatibilidades.

#### **LACTOSA:**

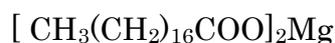
Usado como diluentes en tabletas y cápsulas. Es de color blanco y sin olor. Es incompatible con grupos aminos primarios, dando coloraciones oscuras.

#### **TALCO:**



Es usado como agente deslizante (glidante de tabletas y cápsulas, diluyente) en tabletas y cápsula como lubricante. Como glidante es usado del 1-10%; como diluyente del 5-30%. Es muy fino blanco a crema blanco, sin olor, impalpable, untuoso. Absorbe cantidades insignificantes de agua a 25°C y a una humedad relativa del 90%. Es estable y puede ser esterilizado a altas temperaturas. Incompatible con compuestos cuaternarios de amonio.

#### **Estearato de magnesio:**



Es usado como lubricante a una concentración de 0.25%-5%. Es fino, blanco, impalpable. Es incompatible con ácidos fuertes, álcalis, sales de hierro, debe evitarse oxidar con materiales oxidantes fuertes.

#### **Polivinilpirrolidona:**



---

Es usado como desintegrante, es insoluble en agua y se usa en dispersiones al 2 - 5% para compresión directa o húmeda. Exhibe rápida y alta actividad capilar y una pronunciada capacidad de hidratación, con baja tendencia a la formación de gel. Es incompatible con muchos ingrediente farmacéuticos orgánicos e inorgánicos.

#### **FICHA FARMACOLOGICA DE LA FUROSEMIDA:**

**INDICACIONES:** Edema provocado por disfunciones cardiacas, hepáticas o renales; edema provocado por quemaduras; hipertensión suave a moderada; crisis hipertensivas; insuficiencia cardiaca aguda; insuficiencia renal crónica (incluyendo la terminal); insuficiencia renal aguda; síndrome nefrótico.

**CONTRAINDICACIONES:** Anuria; coma y pre-coma hepáticos; hipocaliemia y/o hiponatremia graves; hipovolemia; hipersensibilidad a la furosemida, sulfonamidas o cualquiera de los excipientes.

**PRECAUCIONES ESPECIALES:** Deben tomarse precauciones especiales en pacientes con hipotensión, diabetes mellitus manifiesta o latente, gota, obstrucción de las vías urinarias, cirrosis hepática con insuficiencia renal concomitante, hipoproteinemia, niños prematuros.

**EMBARAZO Y LACTANCIA:** Durante el embarazo, sólo si estuviera estrictamente indicado. Suspender la lactancia materna.

**EFFECTOS ADVERSOS:** Hipotensión sintomática, deshidratación, hemoconcentración; hipocalcemia, hiponatremia, acidosis metabólica; aumento de los niveles de lípidos en sangre, urea, ácido úrico; reducción de la tolerancia a la glucosa; disfunciones auditivas, tinnitus; pancreatitis, síntomas gastrointestinales; reacciones anafilácticas y anafilactoides; reacciones cutáneas; fiebre, vasculitis, nefritis intersticial; anemia hemolítica o aplásica, leucocitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia.



---

**INTERACCIONES:** Digital; glucocorticoides, laxantes, carbenoxolona; aminoglicosidos, kanamicina, gentamicina, tobramicina; cisplatino; polimixinas; fármacos AINE; probenecid; agentes antihipertensivos, inhibidores de la ECA; antidiabéticos; teofilina, miorelajantes del tipo curare; litio; hidrato de cloral; sucralfato.



## CALCULOS REQUERIDOS PARA EL DISEÑO:

### a) Cálculos para el excipiente multifuncional:

#### Fórmula 1:

Lactosa monohidrato

$$100 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 100\%$$

$$X \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 93\%$$

$$X = 93 \text{ g}$$

PVP

$$100 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 100\%$$

$$X \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 2\%$$

$$X = 2 \text{ g}$$

Almidón de maíz

$$100 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 100\%$$

$$X \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 5\%$$

$$X = 5 \text{ g}$$

#### Fórmula 2:

Lactosa monohidrato

$$100 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 100\%$$

$$X \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 86.5\%$$

$$X = 86.5 \text{ g}$$

PVP

$$100 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 100\%$$

$$X \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 3.5\%$$

$$X = 3.5 \text{ g}$$

Almidón de maíz

$$100 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 100\%$$

$$X \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 10\%$$

$$X = 10 \text{ g}$$

#### Fórmula 3:

Lactosa monohidrato

$$100 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 100\%$$

$$X \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 80\%$$

$$X = 80 \text{ g}$$

PVP

$$100 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 100\%$$

$$X \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 5\%$$

$$X = 5 \text{ g}$$

Almidón de maíz

$$100 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 100\%$$

$$X \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 15\%$$

$$X = 15 \text{ g}$$



## b) Cálculos para los comprimidos: (Fórmula 1, 2, 3).

Furosemida

200 mg \_\_\_\_\_ 100%

40 mg \_\_\_\_\_ X

X = 20%

Lacplasalm

200 mg \_\_\_\_\_ 100%

155 mg \_\_\_\_\_ X

X = 77.5 %

Talco

200 mg \_\_\_\_\_ 100%

4 mg \_\_\_\_\_ X

X = 2%

Estearato de magnesio

200 mg \_\_\_\_\_ 100%

1 mg \_\_\_\_\_ X

X = 0.5 %