

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN  
CRISTOBAL DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Estabilidad acelerada de tabletas de Albendazol  
200 mg. Lima- 2015

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

PRESENTADO POR EL:

**Bach: JOTA ANCHAYHUA, Abel**

AYACUCHO - PERÚ

2016



A mis hermanos(as) y padres, Alejandro y Justina por la fe y confianza que siempre me han brindado, a Dios por darme la fortaleza para seguir luchando en los momentos difíciles y así lograr, este sueño tan anhelado.



## **AGRADECIMIENTO**

Un especial agradecimiento a mi *alma mater* la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjador de profesionales al servicio de la sociedad.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, en especial a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, que permitieron formarme profesionalmente día a día.

A mi asesora Mg. Q.F. Maricela López Sierralta, por su invaluable asesoramiento y constante apoyo durante la realización en mi trabajo de investigación y al Mg. Q.F. Marco Arones Jara y Mg. Q.F. Juan Paniagua Segovia, por su revisión metodológica y su análisis crítico de los resultados.

Un reconocimiento especial al Q.F. Rony Caballero Cancha, por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza, afecto y amistad, fundamentales para la concertación de esta tesis.

A los profesores de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica quienes con sus amplios conocimientos me formaron y guiaron en mi formación profesional.

A Dios por darme la fortaleza para seguir luchando en los momentos difíciles y así lograr, este sueño tan anhelado.

Un agradecimiento a todas las personas por su apoyo en la realización de este trabajo de investigación.



## ÍNDICE

	Página
DEDICATORIA.	lii
AGRADECIMIENTOS	V
ÍNDICE GENERAL	Vii
ÍNDICE DE TABLAS	Ix
ÍNDICE DE FIGURAS	Xi
ÍNDICE DE ANEXOS	Xiii
RESUMÉN	Xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	4
1.1. Formas farmacéuticas sólidas	4
1.2. Composición de las especialidades farmacéuticas	4
1.3. Características físico químicas del principio activo y excipientes	6
1.4. Métodos de fabricación de tabletas	11
1.5. Controles físico químicas	12
1.6. Estabilidad	14
1.7. Estudios de estabilidad en tiempo real	16
1.8. Estudios de estabilidad acelerada	16
III. MATERIALES Y MÉTODO	19
3.1. Ubicación	19
3.2. Población	19
3.3. Muestra	19
3.4. Diseño metodológico	19
3.5. Métodos instrumentales para la recolección de datos	22
3.6. Tipo y diseño de investigación	25
3.7. Análisis estadístico	25
IV. RESULTADOS	27
V. DISCUSIONES	35
VI. CONCLUSIONES	41
VII. RECOMENDACIONES	43
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
IX. ANEXOS	47





## ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Zonas climáticas y rangos de temperatura y humedad relativa.	15
Tabla 2. Condiciones generales de estudios de estabilidad.	16
Tabla 3. Fórmula cuali-cuantitativa de tabletas de Albendazol 200 mg.	19
Tabla 4. Fraccionamiento de fase interna y externa.	20
Tabla 5. Análisis estadístico del porcentaje de dosis, disolución y uniformidad de dosis de tabletas de Albendazol 200 mg, durante el estudio de estabilidad acelerado. Lima 2015.	31
Tabla 6. Análisis estadístico del diámetro, altura, dureza y peso de las tabletas de Albendazol 200 mg, durante el estudio de estabilidad acelerado. Lima 2015.	32
Tabla 7. Análisis estadístico de desintegración y friabilidad de tabletas de Albendazol 200 mg, durante el estudio de estabilidad acelerado. Lima 2015.	33
Tabla 5. Recuento total de microorganismos aerobios (ufc/g) de tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada.	34
Tabla 6. Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (ufc/g) de tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada.	34
Tabla 7. Recuento de microorganismos patógenos en tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada.	34



## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estructura química de Albendazol.	9
Figura 2. Flujo de manufactura por la vía de granulación húmeda.	11
Figura 3. Flujo de manufactura por la vía de granulación seca.	12
Figura 4. Flujo de manufactura por la vía de compresión directa.	12
Figura 5. Variación de la concentración de tabletas de Albendazol 200 mg en función del tiempo, en un estudio de estabilidad acelerado. Lima 2015	28
Figura 6. Variación del porcentaje de disolución de tabletas de Albendazol 200 mg en función del tiempo, en un estudio de estabilidad acelerado. Lima 2015	29
Figura 7. Variación de la uniformidad de dosis de tabletas de Albendazol 200 mg en función del tiempo, en un estudio de estabilidad acelerado. Lima 2015	30



## ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Fotografía del proceso de manufactura de pilotos de tabletas de Albendazol 200 mg de “estudio de estabilidad acelerada de tabletas de Albendazol 200 mg” Lima - 2015.	48
Anexo 2. Fotografía de control en proceso de las tabletas de los pilotos de Albendazol 200 mg de “estudio de estabilidad acelerada de tabletas de Albendazol 200 mg” Lima - 2015.	49
Anexo 3. Determinación de altura de tabletas de Albendazol 200mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada. Lima – 2015.	50
Anexo 4. Determinación del diámetro promedio de tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada.	51
Anexo 5. Determinación de peso promedio de tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada.	52
Anexo 6. Determinación de dureza o fuerza de ruptura de tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada.	53
Anexo 7. Determinación de friabilidad de las tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada.	54
Anexo 8. Prueba de desintegración de las tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada.	55
Anexo 9. Prueba de disolución promedio de las tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada.	56
Anexo 10. Prueba de dosaje de las tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada.	57
Anexo 11. Determinación de uniformidad de dosis promedio de tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada.	58
Anexo12. Matriz de consistencia.	59



## RESUMEN

La estabilidad, se define como la capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas, debido a ello se tomó como objetivo determinar la estabilidad acelerada de tabletas de Albendazol 200 mg, para evaluar si cumplían las especificaciones técnicas y de calidad establecidas en la USP 37-NF32. Por ello se evaluó la estabilidad acelerada de tabletas de Albendazol 200 mg, para tal efecto se fabricó tres lotes pilotos los que se acondicionaron en blíster de Aluminio/PVDC para su ensayo de estabilidad acelerada de 6 meses a condiciones de temperatura y humedad relativa recomendadas por la Directiva Sanitaria de Estudios de Estabilidad de Medicamentos, DIGEMID ( $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $75\% \text{ HR} \pm 5\%$ ). La investigación se desarrolló entre los meses de Abril del 2015 a Enero del 2016, en los ambientes del departamento de producción y control de calidad de laboratorios Farmacéuticos Markos S.A., ubicado en el distrito de Ate Vitarte del departamento de Lima. Se realizó una evaluación de indicadores de estabilidad fisicoquímicas como: aspecto, dimensiones, peso promedio, dureza, friabilidad, desintegración, disolución, dosaje e uniformidad de contenido y análisis microbiológica a tiempos 0, 3 y 6 meses para cada una de los tres pilotos respectivamente. Las características fisicoquímicas de las tabletas de Albendazol 200 mg, durante el estudio de estabilidad fueron: 6,60 mm altura; 13,15 mm diámetro; 739,03 mg peso; 14,8 Kp dureza; 0,08% friabilidad; 3min, 24s desintegración; 93% disolución; 107,51% dosaje; 7,98% uniformidad de dosis y el análisis microbiológico se encuentran dentro de las especificaciones técnicas y de calidad establecidos en la USP 37-NF32.

Según los resultados obtenidos por medio de análisis de T-Student para muestras relacionadas para dosaje, de las tres fórmulas a tiempo cero y seis meses, muestra que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,076$ ) entre las tres fórmulas, se confirma que la fórmula "A" es más estable al estudio de estabilidad acelerada del producto en referencia, se mostraron estables las características fisicoquímicas y microbiológicas de las tres fórmulas, de tal manera cumple con todos los parámetros de calidad establecidos por la farmacopea oficial de referencia a temperatura de almacenamiento de  $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$  y Humedad Relativa  $75\% \text{ HR} \pm 5\%$ , los tres lotes evaluados; de tal manera se pueden considerar como predictivo la vida útil de 2 años para las tabletas de Albendazol 200 mg.

**Palabras claves:** Estabilidad Acelerada, Albendazol y Tabletetas.





## I. INTRODUCCIÓN

Es necesario asegurar la calidad de los medicamentos, ya que ningún producto o sus elementos precursores son estables en un sentido absoluto estricto. Y asegurar, de manera confiable, que cada medicamento que llega al paciente sea seguro, efectivo y de pureza aceptable; ya que su identidad química, color, consistencia, entre otras características puede cambiar durante el tiempo transcurrido desde su manufactura hasta el momento de su consumo final. Estas son características que al consumidor le confieren seguridad de que el medicamento se encuentra en condiciones aceptables.<sup>1</sup> La estabilidad implica calidad, la cual es una cualidad que se encuentra determinada por el material de empaque; ya que este conserva o mantiene en condiciones óptimas, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas que tenía en el momento de ser fabricado. El estudio de estabilidad se puede definir como un conjunto de pruebas y/o ensayos, los cuales permiten pronosticar o establecer la vida útil y determinar las condiciones de almacenamiento, como la fecha de vencimiento. Los objetivos de los programas y las técnicas para estudiar la estabilidad, son predecir la vida útil de productos farmacéuticos, en condiciones normales de almacenamiento; ya que cuando el producto salga a la venta, este cumpla con todas sus características físicas y químicas, durante el tiempo determinado. Para lo cual, existen diversos tipos de estudios de estabilidad; tales como los estudios de estabilidad acelerada, en los cuales han sido diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objetivo determinar los procesos de degradación y predecir la vida útil del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento.<sup>1</sup> Los resultados de estudios de estabildades aceleradas deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones normales o en condiciones definidas de

almacenamiento.<sup>1</sup> Para obtener un éxito terapéutico en el desarrollo de nuevas formulaciones en la Industria Farmacéutica, la forma farmacéutica debe ser estable, lo que hace que la evaluación de la estabilidad sea un factor fundamental. Por medio del perfil de estabilidad de un producto es posible evaluar su desempeño, seguridad y eficacia, además de su aceptación por parte del consumidor.<sup>1</sup> Dicho estudio proporciona indicaciones sobre el comportamiento del producto, en determinado intervalo de tiempo, frente a condiciones ambientales a las que pueda ser sometido, desde la fabricación hasta su expiración. Las tabletas son las formas farmacéuticas que más se administran debido a las diversas ventajas que presentan frente a las demás formas farmacéuticas, una de ellas es la fácil fabricación a gran escala a nivel industrial, mayor tiempo de estabilidad. En el presente trabajo se desarrollaron 3 formulaciones de tabletas de Albendazol 200 mg, los cuales fueron sometidos a estudios de estabilidad acelerada con parámetros físico químicos que se controlaban cada periodo de tiempo, tales como aspecto, dimensiones, peso promedio, dureza, friabilidad, dosaje, disolución y uniformidad de contenido. Los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad acelerada de estas 3 formulaciones fueron evaluados entre sí por medio de análisis estadísticos, cuadros e interpretaciones de gráficas.

Por tal motivo, se planteó el presente trabajo de investigación teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

#### **Objetivo General**

- Determinar la estabilidad acelerada de tabletas de Albendazol de 200 mg.

#### **Objetivos Específicos**

- Evaluar las características fisicoquímicas y microbiológicas de las tabletas de Albendazol 200 mg.
- Determinar el periodo de la validez tentativa de las tabletas de Albendazol de 200 mg.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes del estudio

En un estudio realizado se evaluaron diferentes formulaciones de comprimidos de Clorfenamina de 4 mg obtenidos por compresión directa, diseñadas con el objetivo de lograr una formulación que cumpla con los parámetros de calidad según la USP28, obteniéndose como la fórmula A que cumplió con los parámetros de calidad establecidas y en el estudio de estabilidad a largo plazo de los comprimidos fabricados demostraron que hasta 1 año posterior a la fabricación, éstas cumplen con las especificaciones establecidas en la farmacopea USP28<sup>1</sup>.

Se realizó un proyecto de investigación para evaluar tres formulaciones de Gemfibrozilo 600 mg tabletas recubiertas, una por compresión directa y dos por granulación húmeda, de las cuales se ha seleccionado a la formulación que cumple los parámetros establecidos para el dosaje, disolución y los factores de deferencia y similitud; también se realizó estudio de estabilidad acelerada (40 °C ± 2 °C / 75% humedad relativa ± 5%) la formulación que cumplió las especificaciones fue (Blister de Aluminio y PVC 250 um y 300 um).<sup>2</sup>

En el estudio realizado denominado “Desarrollo experimental de un excipiente para la fabricación de productos farmacéuticos sólidos”, donde el objetivo fue la reducción de costos al aplicar en la formulación de tabletas comprimidas con un excipiente de bajo costo. Se realizaron tres diferentes prototipos de excipientes con distintas proporciones y a estos se realizaron pruebas para evaluar sus parámetros reológicos, por medio de los cuales se determinó que el prototipo de excipiente a utilizar en los productos seleccionados era el “a”.<sup>3</sup>

### 2.1. Formulación de Medicamentos

Cualquier principio activo que se pretenda comercializar para su utilización clínica debe pasar una serie de etapas encaminadas a la obtención de un medicamento seguro y eficaz. El trabajo que abarca el conocimiento de las

características básicas tanto biofarmacéuticas como fisicoquímicas que van a influir en la elección y desarrollo de la forma farmacéutica final del medicamento se conoce como estudios de formulación.<sup>2</sup>

El desarrollo de una nueva formulación implica la selección de excipientes y la realización de un proceso tecnológico de complejidad variable, es necesario el conocimiento de las propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas del principio activo y la influencia sobre ésta de los excipientes y del proceso tecnológico para obtener un medicamento estable, seguro y eficaz, por ello se desarrollan estudios de estabilidad de formulación para identificar los productos de degradación, las causas de alteración e incompatibilidades.<sup>3</sup>

## **2.2. Formas Farmacéuticas Sólidas**

### **2.2.1. Tabletas**

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas, la mayoría son preparadas por compresión y son las formas farmacéuticas más ampliamente usadas. Las tabletas comprimidas son preparadas por la aplicación de altas presiones, utilizando punzones de acero, a polvos o granuladas. Las tabletas pueden ser producidas en una amplia variedad de tamaños, formas e impresas, dependiendo del diseño de los punzones.<sup>4</sup>

### **2.2.2. Composición de las Tabletas**

Las tabletas o comprimidos contienen una cantidad de materiales conocidos como excipientes, las cuales tienen que cumplir con una serie de propiedades como: porosidad, densidad de partículas, propiedad de flujo, compactación y otros.

Este grupo de características juega un papel importante dentro de la formulación de comprimidos y en especial en la compresión directa donde los excipientes cumplen funciones básicas como compactación, fluidez, lubricación, desintegración y disolución. Entre estos excipientes tenemos el grupo de los diluyentes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes.<sup>5</sup>

### **2.2.3. Diluyentes**

Con frecuencia, la dosis única del comprimido 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.<sup>6</sup> 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.<sup>7</sup>

Muchos de los diluyentes clásicos para tabletas han sido modificados actualmente para promover fluidez y compactibilidad, lo cual permite tener una deformación plástica en muchos casos como el tamaño de gránulos formados durante la tradicional granulación húmeda.<sup>8</sup>

#### **2.2.4. 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, rompiendo las uniones formados durante la compresión como las fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrogeno, 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.<sup>7</sup>

#### **2.2.5. Aglutinante**

Son sustancias capaces de generar adhesión y cohesividad entre las partículas de materiales pulverulentos. Además, mejoran la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido.<sup>9</sup>

#### **2.2.6. Deslizante**

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 objetivo 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 de polvo más reguladores y aquellos que forman una capa protectora sobre las partículas, oponiéndose a la fricción durante el flujo.<sup>8</sup>

#### **2.2.7. 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.<sup>10</sup>

### **2.3. Características físico químicas del principio activo y excipientes**

El principio activo y excipientes deben cumplir ciertas propiedades físicas. (Fluidez, punto de fusión, contenido de agua y otros) y químicas que actualmente son analizadas con equipos como el HPLC (cromatógrafo Líquido) y el DSC (Calorimetría explorativa diferencial).<sup>10</sup>

#### **2.3.1. Características de los Excipientes**

##### **2.3.1.1. Celulosa Microcristalina PH 101**

La celulosa microcristalina es una sustancia de color blanquecina, inodora e insípida muy utilizada en las tabletas como diluyente, desintegrante, deslizante y aglutinante en compresión directa. Esta produce tabletas con buena dureza a pesar de utilizar baja fuerza de compresión, tiene baja sensibilidad al lubricar, produce poca friabilidad de los comprimidos y una fluidez consistente y reproducible. Sus fuertes propiedades de aglutinación se deben a su capacidad de deformación plástica. Existen diferentes grados de celulosa microcristalina, las cuales tienen diferentes tamaños de partículas y contenido de humedad que son disponibles para diferentes aplicaciones.<sup>7</sup>

##### **2.3.1.2. Lactosa Monohidratada**

La lactosa es ampliamente utilizada como diluyente en tabletas, cápsulas y limitadamente en productos liofilizados y formulas alimenticias infantiles; tiene baja capacidad de adsorber humedad y con buenas características de compresión. La lactosa son partículas cristalinas o pulverulentas de color blanco, es inodora y tiene un sabor ligeramente dulce. Fácilmente soluble en agua, prácticamente insoluble en alcohol.<sup>7</sup>

##### **2.3.1.3. Almidón de Maíz**

Polvo fino o masas irregulares, angulares, de color blanco. Es inodoro y tiene un sabor leve característico. Insoluble en agua fría y en alcohol. Se puede utilizar en cápsulas y tabletas para mejorar la fluidez, desintegración, aglutinante por vía húmeda, agente de suspensión y/o viscosante.<sup>15</sup>

##### **2.3.1.4. Lauril Sulfato de Sodio**

Lauril sulfato de sodio es un agente tensioactivo aniónico empleado en una amplia gama de formulaciones farmacéuticas y cosméticos no parenterales.

Es un agente detergente y humectante eficaz en ambas condiciones alcalinas y ácidas. En los últimos años se ha encontrado aplicaciones en técnicas electroforéticas analíticas: DSD (sodio dodecil sulfato) electroforesis gel de poliacrilamida en una de las técnicas más ampliamente utilizados para el análisis de proteínas; y lauril sulfato de sodio se ha utilizado para mejorar la selectividad de la cromatografía electrocinética micelar.<sup>7</sup>

#### **2.3.1.5. Sacarina de Sodio**

**Descripción:** Sacarina sódica se produce como un blanco, inodoro o ligeramente aromático, eflorescentes polvo cristalino. Tiene un sabor dulce intenso, con un metálico o amargo regusto de que en los niveles normales de uso puede ser detectado en aproximadamente un 2,5% de la población. El regusto se puede enmascarar mediante la mezcla de sacarina de sodio con otros edulcorantes. Sacarina de sodio puede contener cantidades variables de agua.

**Aplicaciones:** Sacarina sódica es un agente edulcorante intenso utilizado en bebidas, productos alimenticios, edulcorantes de mesa, y formulaciones farmacéuticas tales como comprimidos, polvos, productos de confitería medicado, geles, suspensiones, líquidos, y enjuagues bucales. También se utiliza en preparados vitamínicos. La sacarina de sodio es considerablemente más soluble en agua que la sacarina, y se utiliza con más frecuencia en formulaciones farmacéuticas. Su poder edulcorante es de aproximadamente 300-600 veces el de la sacarosa. Sacarina de sodio mejora sistemas de sabor y ser usado para enmascarar algunas características de sabor desagradables.<sup>7</sup>

#### **2.3.1.6. Almidón Glicolato de Sodio Tipo A**

Glicolato de almidón sódico es un polvo muy higroscópico de color blanco de forma irregular, ovoide o forma de pera, de tamaño entre 30-100  $\mu\text{m}$ , o redondeados de tamaño 10-35  $\mu\text{m}$ . Glicolato de almidón sódico es ampliamente utilizado en productos farmacéuticos orales como disgregante en formulaciones de cápsulas y tabletas. Se utiliza comúnmente en comprimidos preparados por procesos ya sea de compresión directa o de granulación húmeda. La concentración usual empleado en una formulación es de entre 2% y 8%, con la concentración óptima alrededor del 4%, aunque en muchos casos 2% es suficiente. La desintegración se produce por la rápida absorción de agua, seguida de hinchazón rápida y enorme. Aunque la eficacia de muchos disgregantes se ve afectada por la presencia de excipientes hidrófobos tales como lubricantes, la eficiencia desintegrante de glicolato sódico de almidón es

irreprochable. El aumento de la presión de compresión de la tableta también parece tener ningún efecto sobre el tiempo de desintegración. Glicolato sódico de almidón también se ha investigado para el uso como un vehículo de suspensión.<sup>7</sup>

#### **2.3.1.7. Dióxido de Silicio Coloidal**

**Descripción:** Dióxido de silicio coloidal es una sílice submicroscópica con un tamaño de partícula de 15 nm. Es un polvo suelto, azulado color blanco, inodoro, insípido, amorfo.<sup>7</sup>

**Aplicaciones:** Dióxido de silicio coloidal se utiliza ampliamente en productos farmacéuticos, cosméticos y productos alimenticios. Su pequeño tamaño de partícula y gran superficie específica dan características de flujo deseables que son explotados para mejorar las propiedades de flujo de polvos secos en una serie de procesos tales como la formación de comprimidos y de llenado de cápsulas. Dióxido de silicio coloidal también se usa para estabilizar emulsiones y como un espesante tixotrópico y el agente de suspensión en geles y preparaciones semisólidas. Con otros ingredientes de índice de refracción similar, se pueden formar geles transparentes. El grado de aumento de la viscosidad depende de la polaridad del líquido (líquidos polares generalmente requieren una mayor concentración de dióxido de silicio coloidal que los líquidos no polares). Dióxido de silicio coloidal también se utiliza como un desintegrante de tabletas y como adsorbente agente de dispersión para líquidos en polvos. Dióxido de silicio coloidal se añade más frecuentemente a formulaciones de supositorios que contienen excipientes lipofílicos para aumentar la viscosidad, a prevenir la sedimentación durante el moldeo, también se utiliza como adsorbente durante la preparación de microesferas de cera; como un agente espesante para preparaciones tópicas; y se ha utilizado para ayudar a la liofilización de nanocápsulas y nanoesferas suspensiones.<sup>7</sup>

#### **2.3.1.8. Fumarato de Sodio Estearil**

**Descripción:** El fumarato de sodio estearil es un polvo fino, blanco con aglomerados de partículas planas, de forma circular, se usa como un lubricante en las formulaciones de cápsulas y tabletas en 0,5-2,0% w/w de concentración. También se utiliza en ciertas aplicaciones alimentarias.<sup>7</sup>

#### **2.3.1.9. Povidona**

En tabletas las soluciones de povidona son usadas como aglutinante en el proceso de granulación húmeda.



Estabilidad: es estable a una exposición corta de calor alrededor de 110°C – 130°C. El polvo es higroscópico.

Incompatibilidades: Povidona es compatible en solución con un amplio rango de sales inorgánicas, resinas sintéticas y otros. La eficacia de algunos conservadores, El: Thimerosal, podría afectar adversamente por la formación de complejos con povidona.<sup>7</sup>

### 2.3.2. Características del principio activo

#### 2.3.2.1. Albendazol

El albendazol, un metiléster de ácido carbámico, es un fármaco antiparasitario fuerte y efectivo, posee un amplio espectro y es usado en el tratamiento de infecciones causadas por nematodos en el tracto digestivo (ascariasis, oxiuriasis, estrongiloidiasis, tricuriasis e invasiones de ancilostomas) así también en helmintos causantes de hidatidosis, triquinosis, cisticercosis, toxocariasis. En cuanto a sus propiedades físico-químicas, este fármaco se presenta como un polvo blanco o ligeramente amarillo. Prácticamente insoluble en agua y en alcohol, fácilmente soluble en ácido fórmico, muy poco soluble en éter y cloruro de metileno.<sup>11</sup>

Es un fármaco del tipo benzimidazol metilcarbamato conocido con el nombre químico [5-(propiltio)-1H-benzimidazol-2-il] metilcarbamato. Tiene un peso molecular de 265.3 g/mol y una fórmula global representada por:  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ .<sup>12</sup>

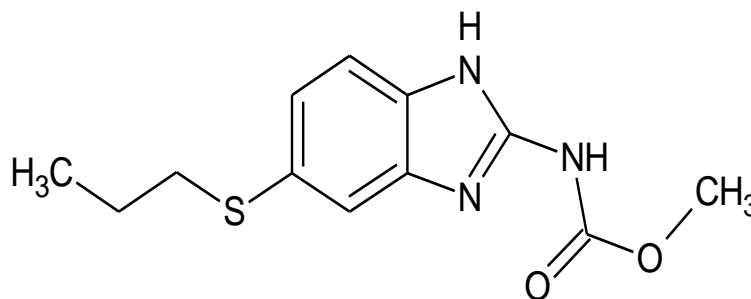


Figura 1: Estructura química de Albendazol.

#### 2.3.2.2. Farmacocinética.

El albendazol es poco absorbido desde el tracto gastrointestinal debido a su baja solubilidad acuosa. Las concentraciones de albendazol son mínimas o no detectables en el plasma a medida que se convierte rápidamente en el metabolito sulfóxido antes de alcanzar la circulación sistémica. La actividad antihelmíntica sistémica se ha atribuido al principal metabolito del albendazol que es el sulfóxido. La biodisponibilidad oral parece aumentar cuando albendazol se administra junto con una comida rica en grasas como se evidencia por su mayor

concentración plasmática de sulfóxido de albendazol en comparación con el estado de ayuno. Es metabolizado con rapidez en el hígado en su principal metabolito: sulfóxido de albendazol, con potente actividad antihelmíntica. Su semivida plasmática es de 8,5 horas y se une un 70% a proteínas plasmáticas. El sulfóxido de albendazol se elimina principalmente por la bilis y una pequeña cantidad aparece excretada en la orina.<sup>13, 14</sup>

#### **2.3.2.3. Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción se basa en la unión del fármaco benzimidazólico con la proteína  $\beta$ -tubulina del agente parasitario. Luego de la unión, se forma un complejo que inhibe la polimerización proteica, el crecimiento molecular y la posterior formación de estructuras intracelulares conocidos microtúbulos. En consecuencia se inhibe la división celular del parásito y se produce su muerte debido a trastornos intestinales, daño severo al tegumento, inhibición de la producción de huevos, inhibición del metabolismo de la glucosa y bloque de su absorción.<sup>12</sup>

#### **2.3.2.4. Indicaciones Terapéuticas**

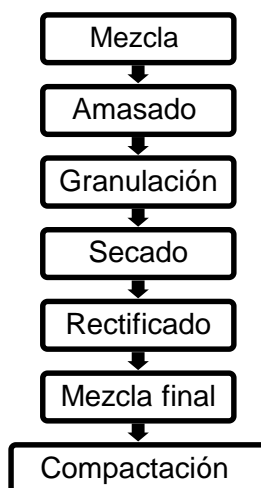
El albendazol es un antihelmíntico carbamato de benzimidazol estructuralmente relacionado con mebendazol y con una actividad similar. Se utiliza en dosis relativamente altas en el tratamiento de la cisticercosis infecciones por cestodos y equinococosis (hidatidosis). En algunos países el albendazol se utiliza en el tratamiento de infecciones por nematodos intestinales individuales y mixtos incluyendo ascariasis, enterobiasis, anquilostomiasis, estrombiloidiasis y tricuriasis. También se puede utilizar en el tratamiento de angiostrongiliasis, capilariasis, gnatostomiasis, y tricostrongiliasis. En el tratamiento de la equinococosis, albendazol se administra por vía oral con las comidas en una dosis de 400 mg dos veces al día durante 28 días para los pacientes que pesen más de 60 kg. Una dosis de 15 mg / kg al día en dos tomas (a una dosis diaria total máxima de 800 mg) se utiliza para los pacientes que pesen menos de 60 kg. Para la equinococosis quística, el curso de 28 días se puede repetir después de 14 días sin tratamiento a un total de 3 ciclos de tratamiento. Para la equinococosis alveolar, ciclos de 28 días de tratamiento seguido de 14 días sin tratamiento pueden necesitar continuar durante meses o años. En el tratamiento de la neurocisticercosis, la dosis recomienda de albendazol para los quistes parenquimatosos son similares a las dosis utilizadas en la equinococosis; la duración recomendada del tratamiento es de 8 a 30 días. Opinión de los

expertos actual también favorece dosis similares de 15 mg / kg al día, pero con una duración del tratamiento de solamente 8 día para la enfermedad parenquimatosa y aproximadamente 1 mes para la enfermedad subaracnoideo. Albendazol se administra por vía oral, generalmente como una sola dosis, en el tratamiento de infecciones por nematodos intestinales individuales o mixtos. La dosis habitual para adultos y niños de 2 años o más con ascariasis, enterobiasis, anquilostomiasis o tricuriasis es de 400 mg en una sola dosis. En enterobiasis, la dosis se puede repetir en 1 a 4 semanas. Algunos consideran que los niños de 1 a 2 años de edad se pueden dar 200 mg de enterobiasis. En estrogiloidiasis, 400 mg se administra una vez o dos veces al día durante 3 días consecutivos; Esto puede repetirse después de 3 semanas si es necesario. Albendazol también se ha utilizado para tratar la giardiasis; las dosis sugeridas son 400 mg al día por vía oral durante 5 días.<sup>14</sup>

## **2.4. Método de Fabricación de Tabletas**

### **2.4.1. Granulación Húmeda**

La granulación húmeda es el método clásico de elaboración de comprimidos que tiene por objeto aumentar el tamaño de partículas y mejorar las propiedades de flujo. En la forma más compleja esta consiste de 7 pasos.



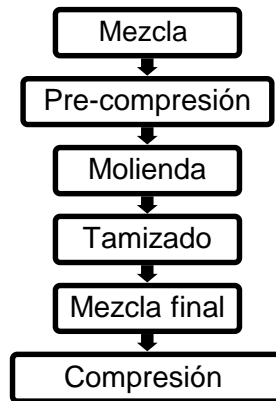
**Figura 2:** Flujo de manufactura por la vía de granulación húmeda.

El proceso de granulación húmeda pretende transformar partículas irregulares, de tamaño muy variado, a veces pequeño y de composición heterogénea, en partículas de tamaño más grande y bastante parecido y de igual composición, llamados gránulos; estos gránulos son de forma esféricos y fluyen libremente, facilitando la compresión del producto.<sup>8</sup>

### 2.4.2. Granulación 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.

Este proceso requiere de 6 pasos.



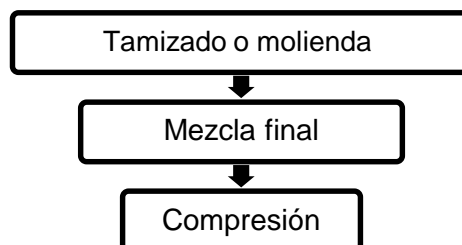
**Figura 3:** Flujo de manufactura por la vía de granulación seca.

Este proceso es continuo y el calor o la humedad no son utilizados, pero el tamaño de las partículas si son incrementados.<sup>8</sup>

### 2.4.3. Compresión 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.<sup>8</sup>

Este es el proceso ideal para el ahorro de operaciones y costos; está comprendido de 3 pasos:



**Figura 4:** Flujo de manufactura por la vía de compresión directa.

## 2.5. Controles Físico Químicos

Los controles físico químicos 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 tenemos:

#### **2.5.1. 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.<sup>4</sup>

#### **2.5.2. Dimensión**

Las dimensiones, en el caso de los comprimidos, no sólo son importantes para producir tabletas de aspecto idéntico, sino también para asegurar que en cada lote de producción se podrá emplear determinados componentes de envasado.<sup>4</sup>

#### **2.5.3. Desintegración**

La prueba de desintegración es solo una medida del tiempo necesario, bajo un conjunto de condiciones, para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas.<sup>4</sup>

#### **2.5.4. Dureza**

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

Las unidades más utilizadas para expresar este parámetro son:

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

La resistencia del comprimido al quebramiento, al desgaste por roce y a la prueba bajo condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su utilización depende de su dureza.<sup>4</sup>

#### **2.5.5. Friabilidad**

Esta prueba evalúa la capacidad de las tabletas a resistir el desgaste, abrasión o rotura por rozamiento durante el envasado, en condiciones de almacenamiento, transporte o manipulación antes de su uso.<sup>4</sup>

#### **2.5.6. 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.<sup>4</sup>

#### **2.5.7. Uniformidad de Contenido**

Esta prueba se realiza con el objetivo de asegurar que cada unidad posea la cantidad de droga determinada, con poca variación dentro de un lote.<sup>4</sup>

## **2.6. Parámetros de control en el proceso**

### **2.6.1. Fase de granulado sin lubricar**

- Mezcla de principio activo.
- Tamaño de granulado.
- Densidad aparente.

### **2.6.2. Fase de granulado lubricado**

- Mezcla del principio activo y de los excipientes.
- Tamaño del granulado.
- Contenido de agua.

### **2.6.3. Fase de compresión**

- Aspecto.
- Dimensiones.
- Uniformidad de peso.
- Concentración de principio activo.
- Uniformidad e contenido de principio activo.
- Disolución.
- Desintegración.
- Dureza.
- Friabilidad.

## **2.7. 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 un medicamento, se refiere a la capacidad que debe tener, en un tiempo determinado, para mantenerse con las mismas características y propiedades con las que contaba al ser fabricado. 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.<sup>16</sup>

El objetivo de los estudios de estabilidad es establecer el tiempo de vida de almacenamiento de un producto, las condiciones de almacenamiento del mismo (indicadas en el material de empaque) y el material de empaque a emplear.

Estos se realizan mediante el estudio preliminar de lotes piloto que serán fabricados y acondicionados bajo circunstancias similares a los futuros lotes industriales, así mismo es recomendable hacer el mismo seguimiento de estabilidad a los lotes industriales ya fabricados.<sup>17</sup>

Dentro de los factores que afectan la estabilidad de las formulaciones tenemos:

- oxígeno: ocurren reacciones de degradación por oxidación, degradación de aromas, enranciamiento de grasas, decoloraciones o apariciones de color, contaminación microbiana.
- Humedad: pueden producir reacciones de hidrolisis, degradación de productos higroscópicos, apelmazamiento de la mezcla de polvos, incremento de humedad de la forma farmacéutica favoreciendo el crecimiento microbiano.
- Luz: cataliza reacciones de oxidación debido a la formación de radicales libres, decoloración.
- Temperatura: una alta temperatura ocasiona catálisis de diversas reacciones, sublimación, deshidratación de capsulas, concentración de líquidos, evaporación. Por otro lado temperaturas bajas pueden ocasionar recristalización, solidificación y ruptura del empaque de acondicionado.
- Microorganismos: si hay presencia de estos tendremos contaminación microbiana del producto.
- Humano: puede ocasionar contaminación microbiana y/o cruzada por una mala manipulación.<sup>17</sup>

### 2.7.1. Zonas climáticas

La mayoría de los cambios que ocurren en la estabilidad de un medicamento se producen en la etapa de almacenamiento y transporte, ya que a veces no se cumplen las condiciones en las que debe ser almacenado un medicamento en una determinada zona varían de acuerdo al clima local, se han establecido cuatro zonas climáticas en todo el mundo.<sup>18</sup>

**Tabla 1.** Zonas climáticas y rangos de temperatura y humedad relativa.<sup>18</sup>

ZONA CLIMATICA	TIPO DE CLIMA	TEMPERATURA MEDIA (°C)	HUMEDAD RELATIVA (%)
I	Templado	21	45
II	Subtropical (Mediterráneo)	25	60
III	Cálido. Seco	30	35
IV	Cálido. Húmedo	30	70

### 2.7.2. Clases de estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad se llevan a cabo tanto a diferentes intervalos de tiempo como a diferentes condiciones de humedad y temperatura, esto para determinar las condiciones de almacenamiento de cada producto. Por ello se han establecido tres tipos de condiciones.<sup>18</sup>

**Tabla 2.** Condiciones generales de estudio de estabilidad.<sup>19</sup>

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Tiempo mínimo de recolección de datos	Frecuencia de análisis mínimo
Acelerada	40°C ± 2°C 75% HR ±5%	6 Meses	0; 3; 6 meses ó 0; 2; 4 y 6 meses
Largo plazo	30°C ± 2°C 65% HR ± 5%	12 Meses	(**)

(\*\*) Productos que contengan principios activos estables: tiempo inicial y cada seis meses durante el primer año (0; 6 y 12 meses) y después una vez año hasta el tiempo de vida útil propuesto.

(\*\*)Productos que contienen principios activos inestables declarados por el fabricante cada 3 meses el primer año cada seis meses el segundo año y después una vez al año hasta el tiempo de vida útil propuesto.

#### 2.7.2.1. Estudios de Estabilidad a largo plazo

Aplicables a estudios de estabilidad de rutina, se realizan bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas para el producto. Su tiempo de duración es de 12 meses y debe ser continuada por un tiempo suficiente para estimar su tiempo de vida de almacenamiento. En la segunda revisión de la guía de la ICH Q1 AR se propone como condición de almacenamiento alternativa en los estudios a largo plazo: 30 °C +/- 2 °C y 65 % HR +/- 5 % HR, con la finalidad de que los resultados obtenidos pueden garantizar la estabilidad del principio activo o medicamento conservado en cualquier región climática del mundo.<sup>18</sup>

#### 2.7.2.2. Estudios de estabilidad intermedia

Para estos estudios la frecuencia de los análisis recomendada es de un mínimo de cuatro veces en el periodo que dure el estudio, que es de 12 meses, incluyendo tiempo cero.<sup>20</sup>

#### 2.7.2.3. Estudios de Estabilidad Acelerada

Estudios ideados para aumentar la tasa de degradación química y de alteración física de un medicamento sometándolo a condiciones de almacenamiento excesivas como parte del programa estructurado de pruebas de estabilidad.<sup>25</sup> Para este tipo de estudios la frecuencia de los análisis recomendada es de mínimo tres veces en el periodo que dure el estudio que es de 6 meses, incluyendo a tiempo cero. Si ocurre un cambio significativo en los estudios de



estabilidad acelerada, se debe continuar con un estudio en condiciones intermedias.<sup>20</sup>

Condiciones de prueba de los estudios acelerados.

Para principios activos relativamente estables se recomienda para la zona II (climas templadas y subtropicales) una temperatura de  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y una humedad relativa de  $75\% \pm 5\%$  durante 3 meses y para la zona IV (climas cálidos o el mercado mundial) una temperatura de  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y una humedad relativa de  $75\% \pm 5\%$  durante 6 meses. En el caso de productos con sustancias activas menos estables y de aquellos de los cuales hay datos limitados de estabilidad, se recomienda aumentar a 6 meses la duración de los estudios acelerados para la zona climática II y un aumento de la temperatura a  $45^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$  y  $75\%$  de humedad relativa durante 6 meses para la zona IV. Los estudios acelerados son menos idóneos para las formulaciones semisólidos y heterogéneas, como las emulsiones. Cuando en el curso de los estudios acelerados se producen alteraciones considerable, se debe efectuar otras pruebas en condiciones intermedias, por ejemplo:  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  de temperatura y  $60\% \pm 5\%$  de humedad relativa.<sup>21</sup>

Se considera que ha ocurrido un cambio significativo:

- Se el resultado de la valoración revela una disminución del 5% en comparación con el resultado inicial de la valoración de un lote.
- Si cualquier producto de degradación especificado se halla presente en cantidades superiores al límite de la especificación.
- Si el pH del producto se halla por fuera de los límites fijados.
- Si ya no se cumple los límites especificados para la disolución de 12 capsulas o comprimidos.
- Si ya no se cumple las especificaciones en cuanto al aspecto y las propiedades físicas, por ejemplo, color, separación de fases, aglutinación y dureza.<sup>21</sup>



### III. MATERIALES Y MÉTODO

#### 3.1. Lugar de ejecución

El presente trabajo se ejecutó entre los meses de Abril del 2015 a Enero del 2016, en los ambientes del departamento de producción y control de calidad de laboratorios Farmacéuticos Markos S.A., ubicado en el distrito de Ate Vitarte de la región de Lima.

#### 3.2. Población y muestra

##### 3.2.1. Población

Tabletas de Albendazol 200 mg

##### 3.2.2. Muestra

Tres lotes pilotos de tabletas de Albendazol 200 mg

#### 3.3. Diseño metodológico para la recolección de datos

##### 3.3.1. Elaboración de las tabletas

Se fabricaron tres pilotos (A, B y C), con igual fórmula cuali-cuantitativa, las cuales se fabricaron por vía de granulación húmeda bajo las mismas condiciones y con los mismos equipos. El tamaño de los lotes piloto fue de 10 000 tabletas cada uno.<sup>18</sup>

##### 3.3.1.1. Fórmula cuali-cuantitativa

**Tabla 3.** Fórmula cuali-cuantitativa de tabletas de Albendazol 200mg

Descripción de materias primas	Fórmula (%)
Albendazol micronizado.	27,6
Celulosa Microcristalina PH 101.	6,9
Povidona K30.	1,5
Lactosa Monohidratada.	39,4
Almidón de Maíz.	10,9
Dióxido de Silicio Coloidal.	5,0
Sacarina de Sodio.	0,1
Lauril Sulfato de Sodio.	0,5
Fumarato de Sodio Estearil.	1,0
Almidón Glicolato de Sodio Tipo A.	7,1

### 3.3.1.2. Procedimiento de fabricación

Las condiciones de manufactura se deben mantener dentro de las especificaciones durante todo el proceso de manufactura, la temperatura de ambiente de trabajo debe ser como máximo 28 °C, la humedad de ambiente debe ser como máximo 60% HR.

Fraccionar los insumos que intervienen en la fase interna y externa.

**Tabla 4.** Fraccionamiento de fase interna y externa.

Descripción de materias primas	Fase interna (%)	Fase externa (%)
Albendazol micronizado.	100,0	.....
Celulosa Microcristalina PH 101.	.....	100,0
Povidona K30.	100,0	.....
Lactosa Monohidratada.	100,0	.....
Almidón de Maíz.	100,0	.....
Dióxido de Silicio Coloidal.	39,8	60,2
Sacarina de Sodio.	100,0	.....
Lauril Sulfato de Sodio.	.....	100,0
Fumarato de Sodio Estearil.	.....	100,0
Almidón Glicolato de Sodio Tipo A.	42,1	57,9

#### A) Elaboración de la Fase Interna

Se tamizaron los siguientes insumos por malla N°20 en el siguiente orden:

- Almidón Glicolato de Sodio Tipo A
- Lactosa Monohidratada
- Albendazol micronizado.
- Almidón de Maíz
- Dióxido de Silicio Coloidal

Se incorporó a la amasadora CAM, se mezcló por 20 minutos y se preparó la solución de aglutinante de la siguiente manera.

- Sacarina de sodio
- Povidona
- Agua purificada

Se disolvió en agua purificada y se agitó por 30 minutos.

La solución de aglutinante se incorporó sobre la mezcla del polvo y se amasó por 5 minutos.

Se llevó a la secadora de lecho fluido Glatt y se secó hasta obtener un granulado homogéneo con una humedad no mayor de 5%.

### **B) Elaboración de la fase externa**

Se tamizaron por malla N° 20, todos los insumos que intervienen en la fase externa.

- Celulosa Microcristalina PH 101.
- Lauril Sulfato de Sodio.
- Fumarato de Sodio Estearil.
- Almidón Glicolato de Sodio Tipo A.
- Dióxido de Silicio Coloidal.

Se mezcló por 30 minutos, en el mezclador en "V".

Se comprimió en la Tableteadora Manesty.

- Punzón: cóncavo, diámetro 7 mm sin ranuras
- Número de punzones: 37
- Velocidad de compresión: 80 rpm.

Se blisteó en la blistera Wolkogon, con PVDC 158 mm y cinta Aluminio 150 mm, blíster por 10 tabletas.

Se acondiciono realizando inspección visual de la totalidad de los blíster que contienen el producto, verificando que se encuentren en óptimas condiciones y posteriormente se acondicionaron en cajas de embalaje final.

Se acondicionó en caja por 6 blíster x 10 C.R. c/u. se selló con cinta adhesiva la parte superior e inferior de cada caja y se embolsó en cajas de cartón.

### **3.3.2. Análisis del producto terminado**

Las pruebas fisicoquímicas del producto terminado fueron evaluadas de acuerdo al procedimiento de la metodología analítica por espectroscopia UV-Visible y HPLC, para valoración del principio activo y test de disolución.

Los análisis realizados para el producto terminado son los siguientes parámetros, los cuales se evaluaron usando 20 tabletas por cada ensayo

- Descripción.
- Altura.
- Diámetro.
- Peso promedio.
- Dureza.
- Friabilidad.
- Desintegración.

- Disolución.
- Dosaje.
- Uniformidad de dosis.
- Recuento total de microorganismos aerobios.
- Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras.
- Patógenos (*Escherichia coli*).

Los resultados obtenidos de los análisis del producto terminado se considerarán para el tiempo T0 (0 meses) del estudio de estabilidad para poder comparar si hay cambios significativos respecto al T3 (6 Meses) en la valoración, test de disolución y propiedades físicas y microbiológicas.

### **3.3.2.1. Métodos para la recolección de muestra**

#### **3.3.2.1.1. Características fisicoquímicas**

**Humedad del Bulk:** Del muestreo inicial de cada una de los puntos (Punto inferior, medio y Superior), se toma la cantidad de aproximadamente 2 g por cada parte y se determina la humedad a 105° C.

**Aspecto del blister:** Se realizó el muestreo de cada una de las partes blisteadas (inicio, medio y final), se toma la cantidad de 15 blisters en cada parte, y se revisó por inspección visual las muestras tomadas por cada parte.

**Aspecto de las tabletas:** Se tomó 20 tabletas y se procedió a revisar individualmente con ayuda de un lente de aumento, comprobando que el aspecto de las tabletas, corresponda con la especificación establecida (Tabletas de color blanco, de forma circular y convexa en una de sus caras).

**Hermeticidad:** Se realizó el muestreo a lo largo del estudio de estabilidad acelerada (inicio, medio y final) de este muestreo se tomaron 10 blister. Durante el estudio de estabilidad se realizó cada 3 meses.

**Peso promedio:** Se realizó el control de 10 tabletas por cada control, durante el proceso de estudio de estabilidad acelerada, reportando el resultado promedio de inicio, medio y final del estudio. Se pesó todas las tabletas individualmente en la balanza analítica de precisión, verificando que los pesos se encuentren dentro del rango especificado.

**Dureza o fuerza de ruptura:** La fuerza de ruptura de las tabletas mide la integridad mecánica de las tabletas, que es la fuerza requerida para provocar que fallen (es decir, que se rompan) en un plano específico. Las tabletas se colocaron entre dos platinas, una de las cuales se mueve para aplicar suficiente fuerza a la tableta hasta ocasionar su fractura. Se realizó tomando seis tabletas

por cada control a lo largo del proceso de estudio de estabilidad acelerada, reportando el resultado promedio durante el estudio de estabilidad acelerada. Se realizó según indicado en la USP 37-NF32.

**Desintegración:** Esta prueba mide el tiempo que tarda en desintegrarse la unidad de dosificación en un medio acuoso. Se realizó el muestreo de 6 tabletas por cada ensayo y adicionalmente cuando se requería. Durante el estudio de estabilidad acelerada se realizó cada tres meses. Se realizó según indicado en la USP 37-NF32.

**Friabilidad:** La friabilidad determina la capacidad de las tabletas para soportar las tensiones mecánicas y su resistencia a la formación de astillas y a la abrasión en la superficie. Se tomó una muestra de diez tabletas enteras y se quitó el polvo de las tabletas cuidadosamente antes de realizar la prueba. Se pesó con exactitud la muestra de tabletas y se coló en el tambor. Se hizo girar el tambor 100 veces y se retiró las tabletas. Se quitó el polvo suelto de las tabletas como se hizo anteriormente y se pesó con exactitud. Se realizó según indicado en la USP 37-NF32.

**Disolución:** Se realizó el muestreo a lo largo del estudio de estabilidad acelerada (inicio, medio y final), el muestreo se realizó de 6 tabletas por cada ensayo y adicionalmente cuando se requería. Durante el estudio de estabilidad acelerada se realizó cada tres meses. Se efectuó la disolución de las tabletas haciendo uso de la técnica analítica del producto terminado. Se realizó según indicado en la USP 37-NF32.

**Uniformidad de dosis:** La uniformidad de contenido se basa en la valoración del contenido individual de fármacos en un número de unidades de dosificación para determinar si los contenidos individuales son lo suficientemente cercanos a la cantidad declarada. Se realizó un pool del muestreo de cada una de los puntos tomados del muestreo, se cogió 10 tabletas y se pesó con exactitud, registrando los datos.

Se calculó el contenido de principio activo de cada tableta, expresando como porcentaje en base a la técnica analítica del producto terminado. Se realizó según indicado en la USP 37-NF32.

#### **3.3.2.1.2. Características químicas**

**Dosaje del principio activo:** Se realizó el muestreo a lo largo del estudio de estabilidad acelerada (inicio, medio y final) se realizó el análisis de contenido de

principio activo siguiendo la técnica analítica del producto terminado. Se realizó según indicado en la USP 37-NF32.

#### **3.3.2.1.3. Características microbiológicas**

**Límite microbiano:** Para llevar a cabo este ensayo, las muestras a analizar en esta prueba fueron las tabletas blisteados y se efectuó el análisis de control microbiológico según la técnica analítica del producto terminado.

Se realizó el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras; y para la determinación de patógenos. Se realizó al producto terminado durante el estudio de la estabilidad acelerada.

#### **3.3.3. Estabilidad y análisis físico-químicos**

Las tres formulaciones fueron sometidas a condiciones de estabilidad acelerada recomendadas según la USP 37-NF32 y se analizaron a tiempo 0 meses, 3 meses y 6 meses a condiciones aceleradas.

Condiciones de estabilidad acelerada:

Temperatura: 40°C ± 2°C

Humedad Relativa: 75 % ± 5 %

Durante el estudio de estabilidad acelerada, las muestras deben ser analizadas para ver si se han producido cambios en las propiedades fisicoquímicas y microbiológicas (por ejemplo, descripción, altura, diámetro, peso promedio, dureza, friabilidad, desintegración, disolución, dosaje, uniformidad de dosis, Recuento total de microorganismos aerobios, Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras y Patógenos (*Eschericchia coli.*)

#### **3.3.4. Evaluación de resultados**

El propósito del estudio de estabilidad consiste en establecer, en base a la prueba de un mínimo de tres lotes del producto, una vida útil de almacenamiento y etiquetas con las instrucciones aplicables a todos los futuros lotes del medicamento fabricado y envasado en circunstancias similares. El grado de variabilidad de los lotes individuales afecta a la confianza de que un futuro lote de producción se mantendrá dentro de la especificación a lo largo de su vida útil. Un enfoque sistemático debe adoptarse en la presentación y evaluación de la información sobre estabilidad, que debe incluir, en su caso, los resultados de las características físicas y químicas.

La característica más importante y estudiada es la velocidad de disolución y el dosaje del principio activo, al ser los parámetros que debe mantenerse constante durante el periodo de validez de la forma de dosificación, ya que las



modificaciones en la pauta de liberación del principio activo pueden reflejarse en la biodisponibilidad y actividad farmacológica del fármaco.

Los datos obtenidos en los estudios de estabilidad fisicoquímica han de analizarse a partir de la cinética de estabilidad que sigue el principio activo, y en este análisis es necesario realizar una serie de consideraciones estadísticas (intervalo de confianza, T Student), ya que deben tenerse en cuenta las posibles diferencias entre la media poblacional de un determinado parámetro y el valor experimental obtenido en el mismo.

### 3.4. Tipo de investigación

Experimental – pre experimento de tipo con preprueba y posprueba <sup>22</sup>

$G_{TAB}$                        $O_A$                       X                       $O_D$

Dónde:

$G_{TAB}$ : Tabletas de Albendazol 200mg

$O_A$ : Observación de características fisicoquímicas correspondiente a tiempo cero

X: Temperatura 40°C ± 2°C/ HR 70% ±5% y tiempo (meses)

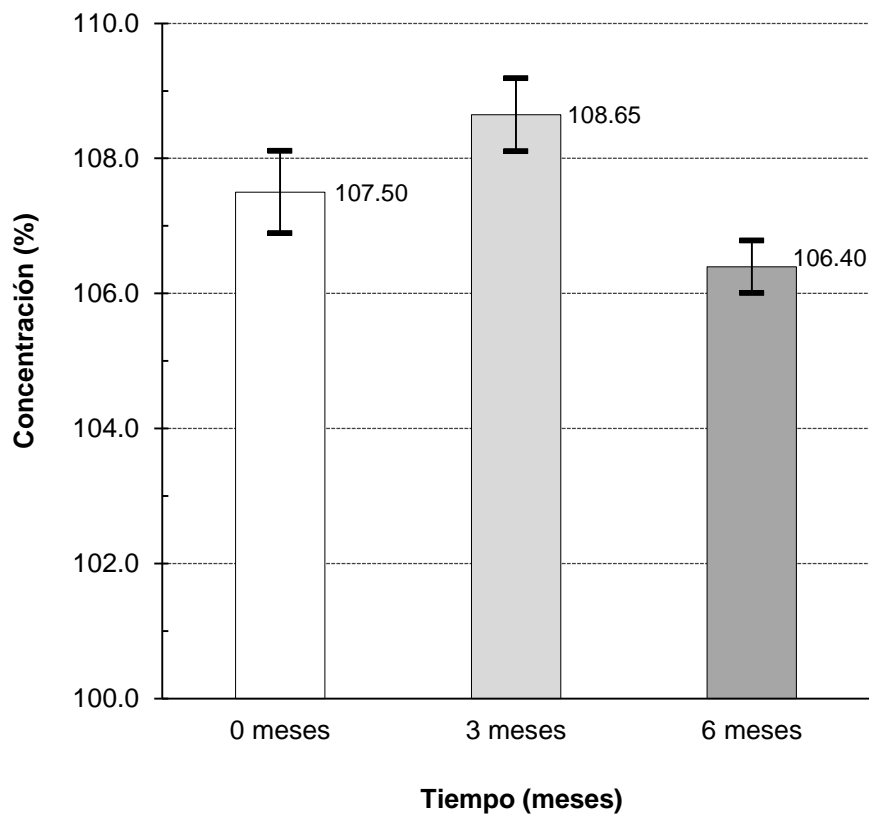
$O_D$ : Observación de características fisicoquímicas correspondiente a 6 meses

### 3.5. Análisis de datos

Los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad acelerada de estas tres formulaciones fueron evaluados entre sí por medio de análisis estadísticos, para el estudio se utilizó el software estadístico SPSS versión 21,0; para evaluar las diferencias estadísticas de dosaje, disolución y uniformidad de dosis, se realizó mediante el T student para variables relacionadas, al 95% de nivel de confianza.

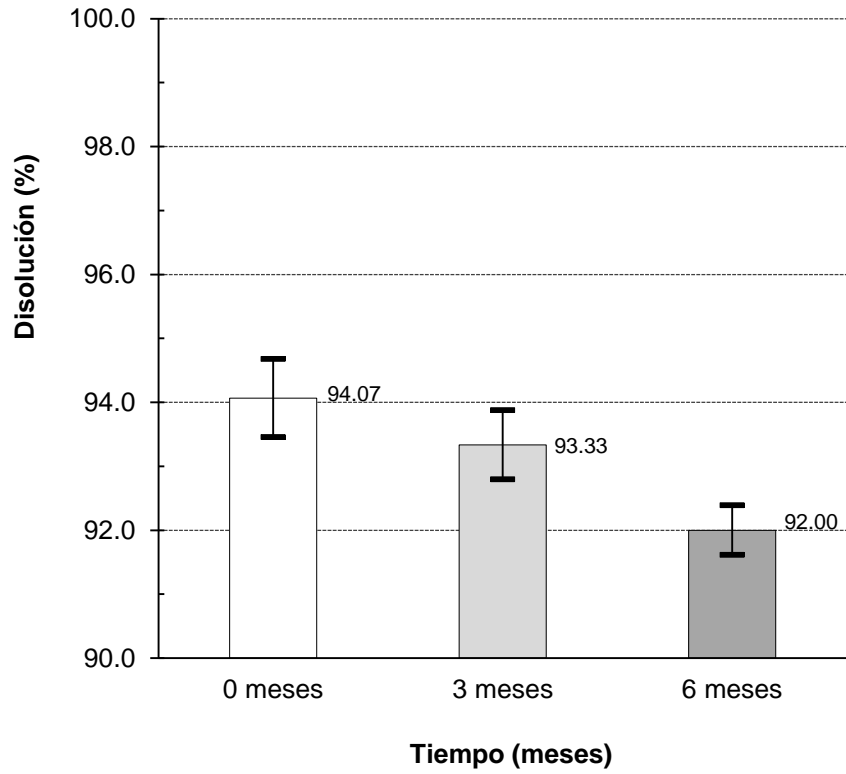


## **IV.RESULTADOS**



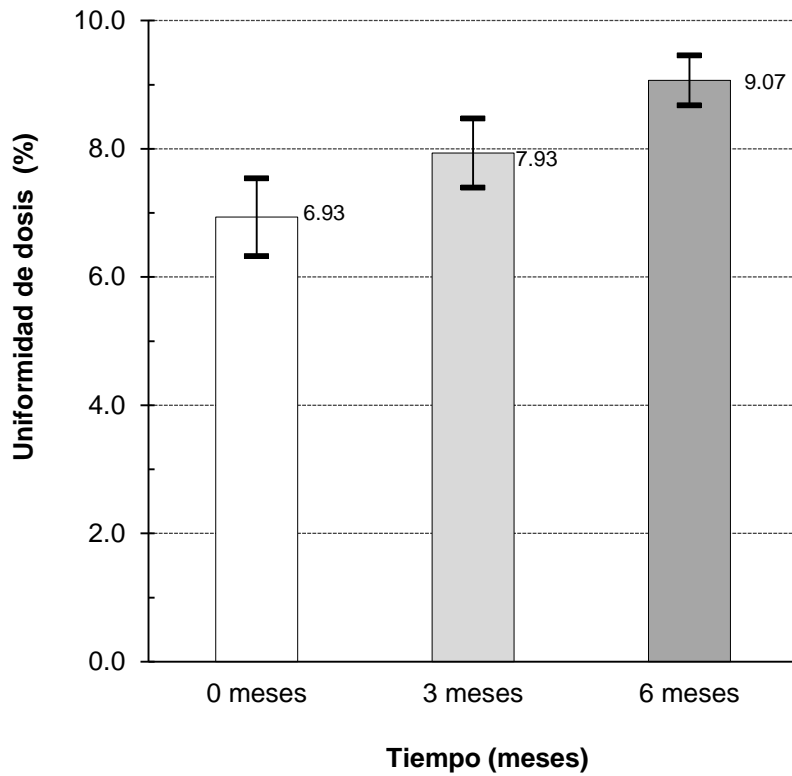
T de Student (0 - 6 meses)	
g.l.	Sig.
2	0,076

**Figura 5.** Variación de la concentración de tabletas de Albendazol 200 mg en función del tiempo, en un estudio de estabilidad acelerado. Lima 2015



T de Student (0 - 6 meses)	
g.l.	Sig.
2	0,001

**Figura 6.** Variación del porcentaje de disolución de tabletas de Albendazol 200 mg en función del tiempo, en un estudio de estabilidad acelerado. Lima 2015



T de Student (0 - 6 meses)	
g.l.	Sig.
2	0,039

**Figura 7.** Variación de la uniformidad de dosis de tabletas de Albendazol 200mg en función del tiempo, en un estudio de estabilidad acelerado. Lima 2015

**Tabla 5:** Análisis estadístico del porcentaje de dosis, disolución y uniformidad de dosis de tabletas de Albendazol 200mg, durante el estudio de estabilidad acelerado. Lima 2015

Fórmula (Nº)	Albendazol (%)			Disolución (%)			Uniformidad de dosis (%)		
	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses
X	107,5	108,6	106,4	94,1	93,3	92,0	6,9	7,9	9,1
N	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Sex	0,6	0,5	0,4	0,6	0,5	0,4	0,6	0,5	0,4
S	1,05	0,94	0,67	1,1	0,9	0,7	1,1	0,9	0,7
CV	1,0	0,9	0,6	1,0	0,9	0,6	1,0	0,9	0,6
T	0,077	0,358	0,077	0,001	0,499	0,001	0,039	0,023	0,039

**Tabla 6:** Análisis estadístico del diámetro, altura, dureza y peso de las tabletas de Albendazol 200mg, durante el estudio de estabilidad acelerado. Lima 2015

Fórmula (Nº)	Diámetro (mm)			Altura (mm)			Dureza (kp)			Peso (mg)		
	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses
x	13,2	13,2	13,2	6,6	6,6	6,6	15,1	15,1	14,1	739,6	739,3	738,3
n	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Sex	0,6	0,5	0,4	0,6	0,5	0,4	0,6	0,5	0,4	0,6	0,5	0,4
s	1,1	0,9	0,7	1,1	0,9	0,7	1,1	0,9	0,7	1,1	0,9	0,7
CV	1,0	0,9	0,6	1,0	0,9	0,6	1,0	0,9	0,6	1,0	0,9	0,6
t	1,000	0,742	1,000	1,000	0,580	1,000	0,022	0,975	0,022	0,094	0,283	0,094



**Tabla 7:** Análisis estadístico de desintegración y friabilidad de tabletas de Albendazol 200mg, durante el estudio de estabilidad acelerado. Lima 2015

Fórmula (Nº)	Friabilidad			Desintegración (seg)		
	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses
X	0,1	0,1	0,1	181,0	201,3	220,3
N	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Sex	0,6	0,5	0,4	0,6	0,5	0,4
S	1,1	0,9	0,7	1,1	0,9	0,7
CV	1,0	0,9	0,6	1,0	0,9	0,6
T	0,03	0,20	0,03	0,02	0,03	0,02

**Tabla 8:** Recuento total de microorganismos aerobios (ufc/g) de tabletas de Albendazol 200mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada. Lima – 2015.

N° FORMULA	ESPECIFICACIÓN	Recuento total de microorganismos aerobios (ufc/g)			ACEPTACIÓN
		0 MESES	3 MESES	6 MESES	
A	Máximo 10 <sup>3</sup> ufc/g	<10	<10	<10	Conforme
B		<10	<10	<10	Conforme
C		<10	<10	<10	Conforme

**Tabla 9:** Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (ufc/g) de tabletas de Albendazol 200mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada. Lima – 2015.

N° FORMULA	ESPECIFICACIÓN	Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (ufc/g)			ACEPTACIÓN
		0 MESES	3 MESES	6 MESES	
A	Máximo 10 <sup>2</sup> ufc/g	<10	<10	<10	Conforme
B		<10	<10	<10	Conforme
C		<10	<10	<10	Conforme

**Tabla 10:** Recuento de microorganismos patógenos en tabletas de Albendazol 200mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada. Lima – 2015.

N° FORMULA	ESPECIFICACIÓN	PATÓGENOS ( <i>Eschericchia coli</i> )			ACEPTACIÓN
		0 MESES	3 MESES	6 MESES	
A	Ausente /1g	Ausente /1g	Ausente /1g	Ausente /1g	Conforme
B		Ausente /1g	Ausente /1g	Ausente /1g	Conforme
C		Ausente /1g	Ausente /1g	Ausente /1g	Conforme

## V. DISCUSIÓN

La estabilidad de los productos farmacéuticos depende de factores ambientales, como temperatura, humedad y luz, y de factores relacionados con el producto entre los que sobresalen las propiedades físico-químicas del principio activo y de los excipientes, la forma farmacéutica y su composición, los procesos de fabricación y la naturaleza y propiedades del envase utilizado.<sup>23</sup>

Por tal motivo, este estudio se realizó en el envase final propuesto ya que la selección del envase constituye una decisión trascendental del programa de acondicionamiento de un medicamento, que contribuyó a que el límite microbiano de todos los lotes se mantuviera dentro de las especificaciones establecidas por la USP 37-NF32. Aunque todas las funciones del acondicionamiento son importantes, puede decirse que la protección es el factor crítico puesto que incide sobre la estabilidad del propio medicamento. Estos requerimientos no se brindan en las farmacopeas; la adecuación de un material en particular como envase, se establece normalmente a través de estudios de estabilidad en el cual el material está en contacto con el fármaco en cuestión.<sup>24</sup>

En el presente trabajo de investigación se realizó un análisis de las propiedades fisicoquímicas y microbiológicas de las tabletas de Albendazol 200mg, durante el tiempo de estudio de estabilidad acelerada de seis meses, obteniendo resultados que se encuentran dentro de los límites de especificación, dentro de los parámetros evaluados fueron: altura, diámetro, peso, dureza, friabilidad, desintegración, disolución, dosaje, uniformidad de dosis y análisis microbiológico.

El estudio de estabilidad acelerada fue realizado a condiciones de temperatura de  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y humedad relativa de  $75\% \pm 5\%$  durante 6 meses, observándose variaciones poco apreciables en estas condiciones, lo cual redundaría en la vida útil de este medicamento lo cual se puede contrastar con el estudio realizado en condiciones de temperatura de  $40^{\circ}\text{C}$ , donde se evaluaron el comportamiento del

producto frente a la luz y del comportamiento frente a la humedad, mostraron que el medicamento no sufre variaciones apreciables en estas condiciones.<sup>25</sup>

La formulación realizada de tabletas de Albendazol 200mg, es estable en condiciones extremas de humedad, luz y calor, así como en condiciones de vida de estante ( $30 \pm 2$  °C y 70% HR). En este último mostró que a los 24 meses de elaborada cumplía con los parámetros de calidad establecidos por la farmacopea americana.<sup>26</sup>

La altura de las tabletas se encuentran dentro de los parámetros en el tiempo del estudio de estabilidad acelerada (Tabla N°6), desde 6,60 mm hasta 6,62 mm, observándose variaciones poco significativas y encontrándose dentro de las especificaciones, la cual indica que las tabletas están acondicionadas herméticamente en el envase inmediato, el rango de variaciones permitido es de 5% más o menos, la existencia de variaciones puede producir dificultades al empacar las unidades y tanto en el blisteadado como en el llenado de recipientes de dosis múltiples.<sup>27</sup>

El diámetro de las tabletas se encuentra en la gama de 13,15 a 13,17 mm (Tabla N° 6), donde la variable del diámetro no sufre ninguna variación durante el tiempo del estudio de estabilidad acelerada y su aumento debe estar relacionado con el aumento de la humedad residual de las tabletas.

El peso promedio de las tabletas (Tabla N°6), se encuentra en un intervalo de 739,74mg a 739,15 mg, encontrándose dentro de las especificación del producto; se observa una variación poco significativo durante el tiempo del estudio de estabilidad en las tres fórmulas, la prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis, la USP ha establecido tolerancia para los pesos promedio teniendo que para las tabletas de más de 324mg el % de variación permitido es de  $\pm 5\%$ ,<sup>27</sup> la variación de peso puede deberse a problemas del material o problemas mecánicos, al igual que al mal flujo del material que puede causar llenados intermitentes de las matrices. Si el tamaño del gránulo es muy grande influye negativamente en el llenado de las matrices. Si el material tiene una distribución de tamaño de partícula amplia habrá estratificación (segregación), pequeñas diferencias en el diámetro del punzón y presencia de suciedad en el interior de las matrices puede causar también variación de peso. Otras causas de la variación de peso son el tamaño y forma irregular de partícula, exceso de finos, humedad excesiva, exceso de velocidad de compresión y punzones poco apretados.<sup>28</sup>

La dureza o fuerza de ruptura (Tabla N°6), de las tabletas se encuentra en el intervalo de 13 a 15 kg para las tres formulaciones, las cuales indican buena fuerza mecánica, en la fórmula "A" y "B" se observa una disminución poco significativo de la dureza con respecto al tiempo de estudio de estabilidad, este indicativo refleja que el aglutinante utilizado en la granulación húmeda es la calidad y cantidad adecuada que hace que las tabletas se mantengan la dureza dentro de los especificaciones del producto. Algunos factores que pueden afectar la dureza son: alteraciones en la velocidad de la máquina, suciedad o desgaste y cambios en la distribución del tamaño de partícula del granulado, igualmente la dureza de las tabletas se puede se puede afectar por el exceso de aglutinantes, poca porosidad y humectación del granulado, forma y tamaño irregular de este y excesiva presión de compactación.<sup>27</sup>

La friabilidad es la medición de la resistencia a la abrasión con escasas perdida de material; estos datos no necesariamente guarda relación con la dureza. Su relación con la capacidad de las tabletas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente,<sup>27</sup> el porcentaje de friabilidad de las tres formulaciones A, B y C (Tabla N°7); se encuentran en el intervalo de 0,04 - 0,14%, estos valores se encuentran por debajo de la especificación menor a 1%, lo cual es una indicativo de que las tabletas presentan buena resistencia física.<sup>15</sup> En las tres fórmulas A, B y C la tendencia de la friabilidad con el tiempo de estudio de estabilidad refleja un pequeño incremento que podría justificarse por la ligera disminución de la dureza y el aumento de la humedad residual de las tabletas. La fragilidad de las tabletas ocurre cuando la forma y tamaño de los gránulos es muy irregular, también por granulados muy porosos y falta de aglutinantes e insuficiente presión de compactación.

El tiempo de desintegración de las tres formulaciones A, B y C (Tabla N°7); se encuentra en el rango de 2 a 3 minutos, las cuales se encuentran dentro de la especificación. Se observa que las tres fórmulas tienen la tendencia de aumentar el tiempo de desintegración con respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada, debido que las tabletas se consolidan y forman redes muy rígidas que aumentan la dureza y consecuentemente el tiempo de desintegración, la USP ha establecido que las tabletas no recubiertas tiene un periodo de desintegración de 30 minutos, aunque el tiempo puede variar mucho para algunos comprimidos,

con este se comprueba que las tabletas cumplen con el tiempo de desintegración.<sup>15</sup>

El Albendazol como la mayoría de los bencilimidazoles, es un agente antihelmíntico poco soluble, lo cual dificulta su absorción y acción sistémica, el porcentaje de liberación del fármaco se encuentra dentro de la especificación; durante el tiempo del estudio de estabilidad acelerada, el perfil de disolución de las tabletas sufre una disminución en las tres formulaciones A, B y C (Figura N°3); con respecto al tiempo de estudio de estabilidad.

El contenido del principio activo de las tabletas se encontraron en el rango de 105,63% - 108.41% de Albendazol, que se encuentra dentro del límite aceptable (Figura N°2).

Se observó durante el estudio de estabilidad acelerada, que el tiempo y la temperatura son factores influyentes en el comportamiento y vida útil de un producto; ya que la concentración a medida que aumenta el tiempo esta disminuye como se consta en el Anexo N° 10.

En los análisis de uniformidad de dosis (Figura N° 4 ), se puede apreciar un valor de 9,20% a los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada en la fórmula "C", el mismo que se encuentra dentro de las especificaciones conforme al USP 37-NF32, lo cual indica una uniforme distribución del principio activo.<sup>24</sup>

Aunque los resultados de los estudios acelerados no son siempre predictivos de los cambios físicos, contribuyen a predecir el periodo de validez bajo condiciones normales de almacenamiento.<sup>23</sup>

El objetivo de los estudios de estabilidad es predecir la fecha de caducidad, es decir tiempo en el que el producto permanece estable, almacenado en determinadas condiciones de temperatura y humedad. El poder predictivo de los datos de estabilidad química procedentes de este estudio acelerado se fundamenta en la ecuación de Arrhenius, donde se describe con una ecuación, la velocidad de degradación de un medicamento y se determina el periodo de validez del principio activo, provisionalmente por un tiempo no mayor a dos (2) años, estimados por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de estabilidad, efectuado en el producto terminado. Cuando los estudios acelerados por seis meses no presentan cambios significativos en las especificaciones químicas o físicas y estabilidad microbiológica evaluados (inicio y final) y a largo plazo por 6 meses no presentan variabilidad (inicio y 6 meses), se otorga un periodo de validez de máximo dos (2) años.

En el caso de que el producto sea sensible a la temperatura podrá presentarse únicamente estudios de largo plazo mínimo de un año otorgándose el periodo de validez igual al estudio presentado.

El estudio de estabilidad acelerada fue realizado de acuerdo a las exigencias de la autoridad sanitaria de nuestro país (DIGEMID) para productos farmacéuticos.

Los análisis realizados corresponden a los especificados para el producto final en los cuales se observaron los cambios producidos a través del tiempo.

Las condiciones del estudio de estabilidad acelerada fueron  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $75\% \pm 5\%$  de H.R y se realizaron en equipos especiales y calificados para mantener al producto en condiciones extremas durante todo el periodo de estudio.

De los resultados se puede observar que las tabletas cumplen con las especificaciones de apariencia (descripción y color), dimensiones (diámetro y espesor), propiedades mecánicas (dureza), microbiológicas, posológicas (uniformidad de peso y contenido) y desintegración.

Se confirma que la formulación es estable en condiciones extremas de humedad, y temperatura ( $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $70\%$  HR). En los análisis se mostró que a los seis meses de elaborada cumple con los parámetros de calidad establecidos por la farmacopea USP 37-NF32.

Los estudios microbiológicos realizados en el tiempo, también demostraron que el medicamento estudiado cumple con los requisitos de calidad microbiológica.





## VI. CONCLUSIONES

1. Las tabletas de Albendazol 200mg, cumplen satisfactoriamente las especificaciones técnicas y de calidad establecidos en la USP 37-NF32.
2. Las características fisicoquímicas de las tabletas de Albendazol 200mg, durante el estudio de estabilidad fueron: 6,60mm altura; 13,15mm diámetro; 739,03mg peso; 14,8Kp dureza; 0,08% friabilidad; 3min,24s desintegración; 93% disolución; 107,51% dosaje; 7,98% uniformidad de dosis y el análisis microbiológico se encuentran dentro de las especificaciones técnicas y de calidad establecidos en la USP 37-NF32.
3. Las tabletas de Albendazol 200 mg, se mostraron estables todas las características fisicoquímicas y microbiológicas, de tal manera cumple con los parámetros de calidad establecidos por la farmacopea oficiales de referencia a temperaturas de almacenamiento de  $40 \pm 2$  °C y Humedad Relativa 75% HR  $\pm$  5%, los tres lotes evaluados; de tal manera se pueden considerar como predictivo la vida útil de 2 años para las tabletas de Albendazol 200 mg.



## **VII. RECOMENDACIONES**

- 1.** Almacenar los medicamentos que contengan Albendazol en lugares apropiados en condiciones indicados por el fabricante, el cual garantiza que el principio activo se mantenga estable dentro de la vida útil del medicamento.
- 2.** Realizar estudios de estabilidad a largo plazo para predecir la vida útil de las tabletas de Albendazol 200 mg.
- 3.** Fomentar desarrollar la investigación y desarrollo de nuevas formas de realizar la manufactura de tabletas de Albendazol 200mg.
- 4.** Tener cuidado en la utilización de los excipientes en la formulación debido que algunos de ellos son más ávidos por agua que otros, pudiendo provocar cambios químicos y físicos en las tabletas, como disminución de la dureza, friabilidad, cambio en el aspecto de la tableta e interacción con el principio activo.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lemus Gonzales, P. Análisis comparativo de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo de jarabe de Ambroxol en dos concentraciones diferentes, adultos y niños. [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2006.
2. Vila Jato, J. Tecnología Farmacéutica Vol II: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Volumen II. Madrid. Editorial síntesis S.A. 1997.
3. Breña Figueroa M. Diseño y desarrollo de una formulación para gemfibrozilo 600mg tableta recubierta [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima: Oficina general del sistema de bibliotecas y biblioteca central de la UNMSM; 2005.
4. Genaro A.R. Remington FARMACIA. Tomo 2. 17ªEd. Editorial Médica Panamericana S.A., Buenos Aires, 1987.
5. Martins E. Propiedades geológicas aplicadas a tecnología farmacéuticas sólidas. Fármacos y medicamentos. Número 04. 2000.
6. Torres Wohlers O. Desarrollo experimental de un excipiente para la fabricación de productos farmacéuticos sólidos [Tesis para optar el título doctorado en ingeniería química]. Lima: Oficina general del sistema de bibliotecas y biblioteca central de la UNMSM; 2007.
7. ROWE, RAYMOND & SHESKE. *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5a ed. EE.UU: APhA, 2005.
8. Trillo C.F. Tratado de Farmacia Galénica. 1a Ed. Luzán 5, S.A. de Ediciones, Madrid, 1993.
9. Schilling cárdenas, M. Formulación de comprimidos de ácido acetilsalicílico 500 mg [Internado presentado como parte de los requisitos para optar al título de Químico Farmacéutico]. Valdivia- Chile. ; 2009.
10. Alva Bazalar, N. Evaluación del cambio de formulación y mejora del procedimiento de fabricación de tabletas de Hioscina-N-Butil Bromuro de 10 mg. [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima. UNMSM; 2002.
11. Vulosa salas, F. Evaluación de un agente dispersante y una dispersión sólida, sobre la liberación de albendazol desde matriciales lipídicos. [Tesis de grado para optar al título de Químico Farmacéutico]. Santiago de Chile. 2011.
12. Vega Carrasco, E. Modificación estructural de fármacos antiparasitarios tipo benzimidazólico mediante oxidación catalítica de grupos tioter empleando como catalizador molibdeno soportado en nanoestructuras de carbono. [Tesis para optar el grado de magíster en ingeniería y ciencia de los materiales]. Lima. PUCP; 2013.
13. Loukas A, Hotez Peter J. Quimioterapia de las helmintosis. En: BRUNTON Laurence L., LAZO Jhon S., PARKER Keith. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11th edition. Colombia. McGraw-Hill Interamericana Editores S.A, 2007.
14. Martindale W. The extra pharmacopoeia. 32 ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
15. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 37 NF 32. Revisión 37. 2015.
16. Singh S. Prueba de estabilidad de fármacos y determinación de la vida de anaquel conforme a los lineamientos internacionales. Pharmaceutical Technology. 1999.

17. Burson J, Tabasco A. Estudio de estabilidad de medicamentos. Industria farmacéutica. 1986. Madrid. Año I.
18. Directiva sanitaria de estudios de estabilidad de medicamentos DIGEMID, Noviembre 2009. [Fecha de acceso 10 de abril de 2015]. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Doc\\_Con-20Febrero-2013.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Doc_Con-20Febrero-2013.pdf).
19. Stability testing of active substances and pharmaceuticals products, WHO. Octubre. 2006.
20. International conference on harmonization (ICH), "Stability data package for registration applications in climatic Zones III and IV, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1F (CPMP/ICH/421/02), Febrero 2003.
21. Organización mundial de salud OMS, 1996 serie de informes técnicos. N° 863. [Fecha de acceso 20 de noviembre de 2015]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42258/1/WHO\\_TRS\\_863\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42258/1/WHO_TRS_863_spa.pdf)
22. Hernández R. Metodología de la Investigación. Edición por McGRAW – HILL INTERAMERICANA DE MÉXICO, S.A. México, 1997.
23. Estabilidad acelerada de un gel de *Rhizophora mangle* L. (mangle rojo) para heridas y quemaduras. Revista Cubana de Farmacia. 2011.
24. Cornejo Tapia L, Cordero Santana M. Evaluación de las propiedades farmacotécnicas en el diseño y formulación de tabletas de clorfenamina por compresión directa [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima: Oficina general del sistema de bibliotecas y biblioteca central de la UNMSM; 2007.
25. Rodríguez Chanfrau, J, Díaz Polanco. Estabilidad de una formulación cubana de Albendazol tabletas. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana, Cuba. 2012
26. Catherine Flores, A. Desarrollo, control de calidad y comparación de una tableta de meloxicam con tres similares en el mercado [tesis para optar el título de químico farmacéutico]. Riobamba – Ecuador. 2012.
27. Rodríguez Cesar, J. Evaluación de tabletas. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, facultad de farmacia. México. 2013
28. Polvos compactos II. Aspectos teóricos de tabletas. Universidad de Antioquia. [Fecha de acceso 20 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://aprendeonline.udea.edu.co/lms/moodle/mod/page/view.php?id=129984>

## **IX. ANEXO.**

## Anexo 1

Fotografía del proceso de manufactura de pilotos de tabletas de Albendazol 200 mg para el “estudio de estabilidad acelerada de tabletas de Albendazol 200 mg” Lima - 2015.



**Fotografía 1:** Tamizado y mezcla de polvos.

**Fotografía 2:** Amasado de la mezcla de polvos con el aglutinante.

**Fotografía 3:** Obtención de tabletas con el equipo Tableteadora Manesty

**Fotografía 4:** Tabletillas de Albendazol 200 mg.



## Anexo 2

Fotografía de control en proceso de las tabletas de los pilotos de Albendazol 200 mg de “estudio de estabilidad acelerada de tabletas de Albendazol 200 mg” Lima - 2015.



**Fotografía 5:** Control de peso de tabletas de Albendazol 200 mg.

**Fotografía 6:** Determinación de dureza o fuerza de ruptura de tabletas de Albendazol 200 mg.

**Fotografía 7:** Proceso de blisteadado de tabletas de Albendazol 200 mg, con PVDC/Aluminio.

### Anexo 3

Determinación de altura de tabletas de Albendazol 200mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada. Lima – 2015.

N° FORMULA	ESPECIFICACIÓN (mm)	ALTO (mm)			PROMEDIO X (mm)
		0 MESES	3 MESES	6 MESES	
A		6,60	6,60	6,62	6,61
B	(6.60±0.05 mm)	6,58	6,62	6,58	6,59
C		6,61	6,60	6,59	6,60

#### Anexo 4

Determinación del diámetro promedio de tabletas de Albendazol 200mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada. Lima – 2015.

N° FORMULA	ESPECIFICACIÓN (mm)	DIÁMETRO (mm)			PROMEDIO X (mm)
		0 MESES	3 MESES	6 MESES	
A		13,15	13,17	13,15	13,16
B	13,15 ±0,05	13,15	13,15	13,16	13,16
C		13,16	13,15	13,15	13,15

## Anexo 5

Determinación de peso promedio de tabletas de Albendazol 200mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada. Lima – 2015.

N° FORMULA	ESPECIFICACIÓN	PESO (mg)			PROMEDIO X (mg)
		0 MESES	3 MESES	6 MESES	
A	(697,30 - 770,70 mg)/ Tab.	739,74	739,80	737,98	739,17
B		739,52	738,93	737,86	738,77
C		739,39	739,10	738,95	739,15

## Anexo 6

Determinación de dureza o fuerza de ruptura de tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada. Lima – 2015.

N° FORMULA	ESPECIFICACIÓN	DUREZA (Kp)			PROMEDIO (Kp)
		0 MESES	3 MESES	6 MESES	
A		15,0	15,2	14,0	14,7
B	No menor a 3 Kp	15,4	13,7	14,2	14,4
C		14,9	16,5	14,2	15,2

### Anexo 7

Determinación de friabilidad de las tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada. Lima – 2015.

N° FORMULA	ESPECIFICACIÓN	FRIABILIDAD (%)			Promedio (X) %
		0 MESES	3 MESES	6 MESES	
A		0,07	0,09	0,14	0,10
B	< 1%	0,04	0,07	0,13	0,08
C		0,04	0,04	0,09	0,06

### Anexo 8

Prueba de desintegración de las tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada. Lima – 2015.

N° FORMULA	ESPECIFICACIÓN	DESINTEGRACIÓN (min,s)			Promedio (X)
		0 MESES	3 MESES	6 MESES	
A	No mayor de 30 minutos	3min,01s	3min,22s	3min,48s	3min,24s
B		3min,05s	3min,31s	3min,46s	3min,27s
C		2min,57s	3min,11s	3min,27s	3min,11s

### Anexo 9

Prueba de disolución de las tabletas de Albendazol 200mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada. Lima – 2015.

N° FORMULA	ESPECIFICACIÓN (mm)	% de disolución de Albendazol / Tableta			PROMEDIO X (%)
		0 MESES	3 MESES	6 MESES	
A	No menor de 80% (Q); en 30 minutos	95	93	93	94
B		94	95	92	94
C		93	92	91	92



## Anexo 10

Prueba de dosaje de las tabletas de Albendazol 200 mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada. Lima – 2015.

N° FORMULA	Especificación	0 MESES		3 MESES		6 MESES		Promedio (X) mg/tab	Promedio (X) %
		DOSAJE (mg/tab)	DOSAJE (%)	DOSAJE (mg/tab)	DOSAJE (%)	DOSAJE (mg/tab)	DOSAJE (%)		
A	(90% - 110%) (180mg-220mg)/Tab	212.69	106.35	218.77	109.39	211.26	105.63	214.24	107.12
B		216.82	108.41	217.93	108.97	213.31	106.66	216.02	108.01
C		215.50	107.75	215.19	107.60	213.80	106.90	214.83	107.42

### Anexo 11

Determinación de uniformidad de dosis promedio de tabletas de Albendazol 200mg, de las tres fórmulas A, B y C respecto al tiempo de estudio de estabilidad acelerada. Lima – 2015.

N° FORMULA	ESPECIFICACIÓN	UNIFORMIDAD DE DOSIS (%)			PROMEDIO X (%)
		0 MESES	3 MESES	6 MESES	
A	Valor de aceptación (VA)< 15% (L1)	5,90	6,80	8,90	7,20
B		7,40	8,70	9,10	8,40
C		7,50	8,30	9,20	8,33

**Anexo 12**  
**MATRIZ DE CONSISTENCIA**

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	DISEÑO METODOLÓGICO
Estabilidad acelerada de tabletas de Albendazol 200 mg. Lima- 2015.	¿Las tabletas de Albendazol 200mg, sometidas a estabilidad acelerada cumplirán las especificaciones técnicas y de calidad establecidas en la USP 37-NF32?	<p><b>Objetivo General</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar la estabilidad acelerada de tabletas de Albendazol de 200 mg.</li> </ul> <p><b>Objetivos Específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar las características fisicoquímicas y microbiológicas de las tabletas de Albendazol 200 mg.</li> <li>Determinar el periodo de la validez tentativa de las tabletas de Albendazol de 200 mg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antecedentes</li> <li>Formulación de medicamentos.</li> <li>Formas farmacéuticas sólidas.</li> <li>Composición de tabletas.</li> <li>Método de fabricación de tabletas.</li> <li>Evaluación de características fisicoquímicas de las tabletas.</li> <li>Estabilidad.</li> <li>Tipos de estabilidad.</li> <li>Estabilidad acelerada.</li> </ul>	Las tabletas de Albendazol 200mg sometidas a estabilidad acelerada cumplen con las especificaciones técnicas y de calidad establecidas en la USP 37-NF32.	<p><b>Variables.</b></p> <p><b>Variable independiente.</b></p> <p>Tabletas de Albendazol 200 mg.</p> <p><b>Características fisicoquímicas.</b></p> <p><b>Indicador:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aspecto.</li> <li>Dimensiones.</li> <li>Peso.</li> <li>Dureza.</li> <li>Friabilidad.</li> <li>Desintegración.</li> <li>Disolución.</li> </ul> <p><b>Características Químicas.</b></p> <p><b>Indicador:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Identificación.</li> <li>Dosaje.</li> <li>Uniformidad de dosis.</li> </ul> <p><b>Características Microbiológicas</b></p> <p><b>Indicador:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Microbiológico.</li> </ul> <p><b>Variable dependiente.</b></p> <p>Estabilidad acelerada.</p> <p><b>Tiempo:</b></p> <p><b>Indicador:</b> (0 meses, 3 meses y 6 meses).</p> <p><b>Temperatura:</b></p> <p><b>Indicador:</b> (40° C)</p> <p><b>Humedad:</b></p> <p><b>Indicador:</b> (75 %)</p>	<p><b>1. Tipo de investigación</b></p> <p>Experimental-Pre experimento.</p> <p style="text-align: center;"><math>G_{TAB} O_A X O_D</math></p> <p><b>Definición de la población y muestra</b></p> <p><b>Población.</b></p> <p>Tabletas de Albendazol 200mg.</p> <p><b>Muestra.</b></p> <p>Tres lotes pilotos de tabletas de Albendazol 200mg.</p> <p><b>2. Diseño Experimental:</b></p> <p>Elaborar tres lotes pilotos de tabletas de Albendazol 200 mg. de diez mil tabletas cada lote.</p> <p>Analizar las características de tabletas de Albendazol 200 mg, según las especificaciones técnicas y de calidad establecidas en la USP 37-NF32.</p> <p>Determinación de la estabilidad acelerada con las especificaciones técnicas y de calidad establecidas en la USP 37-NF32.</p> <p><b>3. Análisis de datos:</b></p> <p>Los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad acelerada de estas tres formulaciones fueron evaluados entre sí por medio de análisis estadísticos, para el estudio se utilizó el software estadístico SPSS versión 21,0; para evaluar las diferencias estadísticas de medias de dosaje y disolución mediante el T student para variables relacionadas, al 95% de nivel de confianza.</p>