

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL  
DE HUAMANGA**

**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE  
FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



**Diseño de una fórmula para la obtención de  
nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas.**

**Lima, 2013.**

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

**PRESENTADO POR:**

**Bach. ANDÍA GARCÍA, AGUSTÍN POMPEYO**

**AYACUCHO – PERÚ**

**2014**

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**  
**Bach. Agustín Pompeyo Andía García**  
**R.D. N°133-2014-FCB-D**

En la ciudad de Ayacucho, siendo las diez de la mañana con diez minutos del día sábado veinte de setiembre de dos mil catorce, en el *Auditorium* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, se reunieron los miembros del jurado evaluador presidido por el Dr. QF Johnny Aldo Tinco Jayo, encargado mediante Memorando N°430-2014-UNSCHE-FCB-D, y que a la vez es miembro del jurado calificador y como miembros de este jurado el Mg. QF Marco Rolando Aronés Jara en condición de cuarto jurado y el Mg. QF Edgar Cárdenas Landeo, quien también actúa como Secretario Docente encargado mediante Resolución Decanal N°133-2014-FCB-D, con la finalidad de recepcionar el acto de sustentación de tesis titulada "Diseño de una fórmula para la obtención de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013", presentado por el Bachiller en Farmacia y Bioquímica Sr. Agustín Pompeyo Andía García, quien pretende obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico.

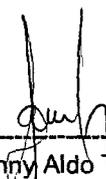
Constatada la documentación, el presidente encargado autoriza se dé inicio a la sustentación de tesis en el tiempo reglamentario que no exceda los cuarenta y un minutos.

Concluida la sustentación, el presidente encargado invita a los miembros del jurado para que puedan realizar sus preguntas, así como realizar las aclaraciones necesarias, dando respuesta a ello el sustentante. Posteriormente, concluido el proceso de preguntas y aclaraciones, el presidente encargado del jurado evaluador invita al sustentante como al público asistente para que abandonen el *Auditórium*, con la finalidad de efectuar la calificación por parte de los miembros del jurado evaluador, en estricto privado, obteniéndose los siguientes resultados:

Jurado evaluador	Exposición	Respuesta	Promedio
Dr. Q.F. Johnny Aldo Tinco Jayo	18	18	18
Mg. Q.F. Marco Rolando Aronés Jara	18	18	18
Mg. Q.F. Edgar Cárdenas Landeo	18	18	18
		Promedio	18

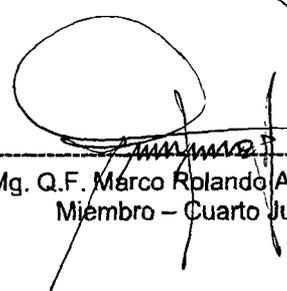
De la calificación, se obtiene la nota promedio de DIECIOCHO (18).

El acto de sustentación culminó siendo las doce del mediodía con quince minutos, firmando al pie del presente los miembros del Jurado Evaluador en señal de conformidad.



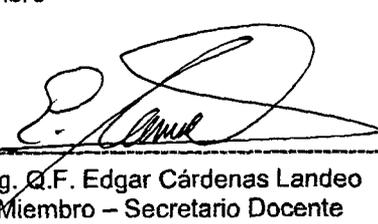
---

Dr. Q.F. Johnny Aldo Tinco Jayo  
Presidente (e) - Miembro



---

Mg. Q.F. Marco Rolando Aronés Jara  
Miembro - Cuarto Jurado



---

Mg. Q.F. Edgar Cárdenas Landeo  
Miembro - Secretario Docente

## **DEDICATORIA**

A Dios, a mis padres Marina y Pompeyo, mis hermanos, en memoria de mi abuelo Agustín.

## **AGRADECIMIENTO**

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, *alma mater* de la cultura y el saber, forjadora de profesionales al servicio de la sociedad.

A la Facultad de Ciencias Biológicas, en especial a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica y a todos los docentes por su invaluable contribución y dedicación en mi formación académica.

A mi asesor Mg. Q.F. Edgar Cárdenas Landeo, por su invaluable orientación y apoyo académico, por compartir sus conocimientos y experiencias, que me han permitido realizar y culminar el presente trabajo de investigación.

Al laboratorio farmacéutico IQFARMA S.A. y en especial a mis asesores externos Mg. Q.F. Javier Espinoza López, Q.F. John Huamán Ccopa, y Q.F. Saúl Alcides Benito Bejarano.

## ÍNDICE GENERAL

	Página
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE ANEXOS	vii
RESUMEN	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Preformulación de medicamentos	4
2.3. Formulación de medicamentos	8
2.4. Formas farmacéuticas sólidas	10
2.5. Excipientes	11
2.6. Caracterización fisicoquímica del principio activo	17
2.7. Estudios de estabilidad	22
2.8. Zonas climáticas	24
2.9. Disolución	25
III. MATERIALES Y MÉTODOS	30
3.1. Lugar del trabajo de investigación	30
3.2. Población y muestra	30
3.3. Diseño metodológico para recolección de datos	31
3.4. Diseño experimental	34
3.5. Análisis estadístico	35
IV. RESULTADOS	36
V. DISCUSIÓN	56
VI. CONCLUSIONES	60
VII. RECOMENDACIONES	61
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXOS	64

## ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Sistema de clasificación biofarmacéutica de las drogas de acuerdo a su solubilidad.	7
Tabla 2. Resumen de tipos y funciones de excipientes empleados en tabletas.	12
Tabla 3. Diluyentes empleados en compresión directa.	13
Tabla 4. Desintegrantes empleados comúnmente.	14
Tabla 5. Deslizantes empleados comúnmente.	15
Tabla 6. Lubricantes empleados comúnmente.	16
Tabla 7. Colorantes empleados comúnmente.	17
Tabla 8. Condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad.	24
Tabla 9. Zonas climáticas.	25
Tabla 10. Criterios de aceptación para el test de disolución.	27
Tabla 11. Condiciones para la fase de recubrimiento.	32
Tabla 12. Fórmula cualitativa y cuantitativa del lote piloto para la producción de tabletas recubiertas de nitazoxanida 500.mg. Lima, 2013.	38
Tabla 13. Especificaciones técnicas del activo y excipientes para la producción de tabletas recubiertas de nitazoxanida 500 mg Lima, 2013.	39
Tabla 14. Fórmula cualitativa y cuantitativa de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas para los tres lotes pilotos. Lima, 2013.	40
Tabla 15. Especificaciones de proceso de lotes pilotos de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013.	42
Tabla 16. Especificaciones técnicas de producto terminado de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013.	43
Tabla 17. Estudios de estabilidad acelerada de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas Lima, 2013.	44
Tabla 18. Fórmula cualitativa y cuantitativa para el lote industrial de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013.	45
Tabla 19. Especificaciones de proceso para lote industrial de nitazoxanida 500.mg tabletas recubiertas. Lima, 2013.	47
Tabla 20. Especificaciones técnicas de producto terminado para el lote industrial de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013.	48
Tabla 21. Estudios de estabilidad del lote industrial de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013.	49

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1 Estructura molecular de nitazoxanida.	18
Figura 2 Flujo de producción de tabletas. Lima, 2013.	37
Figura 3 Flujo de manufactura de lote piloto. Lima, 2013.	41
Figura 4 Flujo de manufactura del lote industrial. Lima, 2013.	46
Figura 5 Dureza de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas (núcleos) realizado en el durómetro Vankenl VK 200 de los tres lotes pilotos e industrial. Lima, 2013.	50
Figura 6 Porcentaje de friabilidad de nitazoxanida 500 mg tabletas (núcleos) realizado en el friabilizador Erweka Modelo TA de los tres lotes pilotos e industrial. Lima, 2013.	51
Figura 7 Porcentaje disuelto de nitazoxanida por tableta recubierta realizado por el método espectrofotométrico en el equipo Perkin Elmer como producto terminado de los tres lotes piloto e industrial. Lima, 2013.	52
Figura 8 Porcentaje de valoración de nitazoxanida por tableta recubierta realizado por la técnica de Cromatografía líquida (HPLC) en el equipo Agilent 1100 como producto terminado de los tres lotes piloto e industrial. Lima, 2013	53
Figura 9 Peso promedio de nitazoxanida tabletas (núcleos) realizado en la balanza analítica Ohaus Adventurer de los tres lotes pilotos e industrial. Lima, 2013.	54
Figura 10 Peso promedio de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas como producto terminado realizado en la balanza analítica Ohaus Adventurer de los tres lotes pilotos e industrial. Lima, 2013.	55

## ÍNDICE DE ANEXOS

	Página	
Anexo 1	Protocolo de análisis del principio activo de nitazoxanida. Lima, 2013	65
Anexo 2	Valoración del activo nitazoxanida. Lima, 2013	66
Anexo 3	Especificación de proceso de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013	67
Anexo 4	Certificado de especificaciones técnicas. Lima, 2013	68
Anexo 5	Flujo de producción de tabletas, realizado en el Instituto Quimioterápico S.A: Lima, 2013	69
Anexo 6	Producto terminado de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013	70
Anexo 7	Matriz de consistencia	71

## RESUMEN

La preformulación, formulación y diseño de medicamentos plantea una serie de etapas que deben ser realizadas de manera secuencial y cuidadosa para lograr un producto final que cumpla con las especificaciones de calidad. El tipo de investigación fue básica descriptiva. El objetivo fue diseñar una fórmula para la obtención de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas de acuerdo a la USP vigente realizado en el Instituto Quimioterápico S.A., en la ciudad de Lima, durante los meses de enero a junio de 2013. Se utilizó 1 000 tabletas de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Se fabricó tres pilotos de 500 tabletas con igual fórmula, método de compresión directa, bajo las mismas condiciones y con los mismos equipos. Luego de la conformidad de los resultados del estudio de estabilidad acelerada se realizó la fabricación a escala industrial de un lote de 100 000 tabletas. La dureza de los ensayos piloto y el industrial fueron de 14,43; 15,20; 14,30 y 15,0 kp, respectivamente, y la friabilidad 0,479; 0,491; 0,429 y 0,513 %. Los análisis de disolución para los tres lotes piloto e industrial fueron 96,591; 97,562; 96,465 y 97,879 %, para el análisis de valoración los resultados fueron de 99,500; 99,571; 96, 446 y 99,377 %; todos estos resultados están dentro de las especificaciones técnicas establecidas. El empaque primario de mayor conveniencia fue de aluminio blíster P.V.C ámbar de 250/214 mm. Finalmente, se concluye que el diseño y formulación para nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas, cumplen con los parámetros de calidad establecidas en la USP vigente.

**Palabras clave:** Nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas, compresión directa, formulación, estabilidad acelerada.

## I. INTRODUCCIÓN

La formulación de medicamentos plantea una serie de etapas que deben ser realizadas de manera secuencial y cuidadosa para lograr un producto final que cumpla con los datos de entrada bajo las que se diseña un medicamento y las especificaciones de calidad que exigen las normas bajo las que se rige la industria farmacéutica.

Las tabletas son formas farmacéuticas de administración oral cuyo desarrollo y generalización ha crecido y se ha multiplicado. Su forma, su carácter compacto y tamaño reducido lo hace de fácil administración, a diferencia de otras formas farmacéuticas no requieren medidas y pueden ser transportadas con comodidad.<sup>1,2</sup> El principio activo va acompañado de sustancias denominadas excipientes, las que cumplen diferentes funciones y nos van a permitir obtener una forma farmacéutica que cumpla los requerimientos de calidad y que permitan obtener características tales, de modo que la formulación pueda ser reproducida en un proceso de fabricación asequible de acuerdo a los recursos con los que cuenta un laboratorio. Algunos excipientes van a tener funciones específicas e influyen en algunos casos sobre la liberación de la droga obligando a proceder con cuidado en la evaluación de excipientes y métodos de producción para asegurarse que la biodisponibilidad fisiológica y la eficacia terapéutica del principio activo no disminuyan.<sup>1,2,3</sup>

El proceso de acondicionado, el tipo de material de empaque elegido es de suma importancia, ya que es el que va a contribuir para que el medicamento pueda mantener sus características de calidad durante todo el periodo de vigencia. Bajo este contexto el procedimiento por el cual aseguramos que nuestra forma farmacéutica, una vez puesta en el mercado, mantenga sus características de calidad son los estudios de estabilidad; estudios que bajo protocolos ya establecidos nos proporcionarán información crítica para predecir el comportamiento del mismo durante su tiempo útil de comercialización.<sup>3,4</sup>

La importancia de este tema motivó a la realización del presente trabajo el cual tuvo los siguientes objetivos:

**Objetivo general:**

Diseñar una fórmula para la obtención de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas, que cumpla con las especificaciones técnicas y de calidad establecida de acuerdo a la USP vigente.

**Objetivos específicos:**

- Realizar el diseño y preformulación para nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas.
- Preparar lotes piloto de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas y evaluar los estudios de estabilidad acelerada.
- Realizar la transferencia tecnológica para la fabricación de un lote industrial de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Antecedentes**

En un estudio realizado por Breña,<sup>5</sup> sobre el diseño y desarrollo de una formulación para Gemfibrozilo 600 mg tabletas recubiertas, se evaluaron tres formulaciones, una realizada por compresión directa y dos por granulación húmeda, de las cuales se ha seleccionado la formulación que cumple con los parámetros establecidos para el dosaje, disolución y los factores de diferencia y similitud, estos factores fueron determinados a través de la comparación por perfil de disolución con respecto al producto innovador. Por medio del estudio comparativo de los datos obtenidos del estudio de estabilidad con el producto de referencia se determinó que la formulación seleccionada cumple con todos los parámetros de calidad establecidos por la farmacopea oficial de referencia.

Otro estudio realizado por Molina,<sup>6</sup> sobre una preformulación de Clorhidrato de Diltiazem 60 mg, en la que se evaluó las propiedades tanto del principio activo como de los posibles excipientes a ser usados. Las tabletas fueron elaboradas mediante el método de compresión directa, considerando durante el proceso propiedades físicas tales como dureza y friabilidad. Se preparó dos ensayos pilotos con la misma fórmula cuali-cuantitativa, a ambos se realizaron los estudios de estabilidad acelerada en dos empaques primarios de blíster de aluminio y PVC ámbar.

## **2.2. Preformulación de medicamentos**

Todos conocemos que en una formulación medicamentosa el principio activo es el responsable de ejercer la acción terapéutica, sin embargo el principio activo, en la mayoría de los casos, debe estar acompañado con otras entidades químicas, denominadas excipientes, para obtener una forma farmacéutica adecuada que sea capaz de satisfacer los criterios de aceptación por parte del paciente, que mantenga la estabilidad física y química; y por último, pero no menos importante, capaz de ser producida y reproducida a escala industrial de manera que se obtenga un medicamento seguro y eficaz. El objetivo de los estudios de preformulación es desarrollar una serie de informaciones con respecto al principio activo de manera que nos sirva de parámetro para que el diseño de la formulación pueda ser desarrollado.<sup>7</sup>

### **2.2.1. Factores que influyen en la preformulación**

De manera general, los factores que debemos tomar en cuenta para el desarrollo de una forma farmacéutica sólida son los siguientes:

#### **2.2.1.1. Especificaciones técnicas**

Son aquellas que nos van a asegurar que tanto el principio activo como los excipientes a emplear cumplan ciertos criterios de aceptación mediante los cuales calificamos la calidad de los insumos. Las especificaciones y metodología para realizar los análisis se encuentran en las monografías de las sustancias listadas en libros oficiales; sin embargo, en algunos casos debemos establecer las especificaciones (por ejemplo en granulometría), desarrollar y validar la metodología analítica necesaria para poder evaluarlos. Una de las especificaciones críticas que debemos considerar en la preformulación es la presencia de impurezas, la existencia de éstas pueden afectar significativamente la estabilidad de la formulación a lo largo del tiempo.<sup>8,9,10</sup>

### **2.2.1.2. Cristalografía y polimorfismo**

Los principios activos pueden existir en más de una forma polimórfica.<sup>9</sup> Las formas polimórficas son el resultado de ciertas condiciones en el proceso de síntesis del principio activo, si bien es cierto químicamente los cristales son idénticos, las diferentes formas polimórficas de un principio activo conducen a diferentes propiedades físicas que van a tener influencia directa en la formulación; pudiendo originar diferencias en la solubilidad (afecta la velocidad de disolución y la biodisponibilidad), estabilidad del estado sólido (afecta el contenido), características de deformación (afecta la compactibilidad) y en el tamaño y forma de la partícula (afectando la densidad del polvo y fluidez).<sup>8</sup>

### **2.2.1.3. Tamaño y forma de la partícula**

Es una especificación que no aparece en los libros oficiales pero debe ser establecida durante el proceso de preformulación. Es una característica crítica sobre todo si vamos a emplear un proceso de compresión directa, ya que diferencias en el tamaño y forma de partículas entre diferentes lotes que contengan el mismo principio activo pueden originar comportamientos diferentes en la compactabilidad y fluidez de nuestra mezcla de polvos, pudiendo incluso originar fenómenos de "demezclado".<sup>8</sup> Este aspecto debe ser tomado en cuenta antes de establecer un procedimiento por compresión directa, un tamaño de partícula demasiado pequeño, casi pulverulento, podría ocasionar fenómenos electrostáticos lo que nos dará un flujo muy pobre imposibilitando el tableteado.<sup>7</sup> Así mismo un tamaño de cristal muy pequeño es más susceptible a sufrir degradaciones por acción del calor, luz, humedad e incluso por interacción por algún excipiente.<sup>8</sup> Si consideramos al principio activo; este parámetro es crítico para drogas escasamente solubles en agua o aquellas que son ácidos libres con escasa solubilidad a pH ácido. Estos tipos de principios activos son capaces de exhibir una absorción limitada por la velocidad de disolución, y si la disolución no

es lo suficientemente rápida no se logrará una concentración terapéutica adecuada en los fluidos corporales.<sup>8</sup> Una de las maneras de mejorar la solubilidad de las drogas es mediante la disminución del tamaño de partícula, lo que originará a su vez una mayor superficie de contacto.

#### **2.2.1.4. Propiedades del polvo**

Es un aspecto fundamental para determinar los procesos adecuados en la obtención de una buena formulación, abarca diferentes aspectos:

##### **A. Densidad del polvo**

Esta propiedad nos permite predecir el tamaño y características de la forma farmacéutica cuando hablamos de comprimidos y cápsulas, estableciendo el proceso y equipos necesarios para su fabricación.<sup>8</sup>

##### **B. Compactabilidad**

Esta propiedad en tabletas de baja dosificación no es crítica, ya que una baja compactabilidad del principio activo se puede compensar con las propiedades de los excipientes. Se pueden emplear tableteadoras o simuladores de compactación para evaluar la fuerza mecánica del compactado y la fuerza empleada para formar la tableta, midiendo la capacidad de nuestra mezcla de polvos para formar un compactado. Las mediciones que nos permiten evaluar la compactabilidad son la dureza y la friabilidad, las cuales deben ser controladas periódicamente durante el proceso de tableteado.<sup>8</sup>

##### **C. Fluidez**

La mezcla de polvos debe tener una buena fluidez para asegurar el llenado de las matrices de manera constante, obteniéndose comprimidos con pesos uniformes. La fluidez puede ser medida mediante parámetros como el ángulo de reposo, velocidad de flujo, mínimo diámetro de orificio, celdas de flujo y observando la fluidez de la mezcla de polvos durante el proceso de tableteado.<sup>8</sup>

### 2.2.1.5. Solubilidad y permeabilidad

La absorción de una droga generalmente está ligada a la velocidad en la que ésta se disuelve en los fluidos gastrointestinales, sin embargo este parámetro está ligado a su vez, a la dosificación, es así que drogas poco solubles presentes a dosis bajas pueden ser absorbidas en el tracto gastrointestinal.<sup>8</sup> Los requerimientos de bioequivalencia establecidos por la FDA (Food and Drug Administration) define a la baja solubilidad como menor de 5 mg/ml en agua, y una velocidad de disolución baja es considerada menor de 50 % en 30 minutos. Por otra parte una droga de elevada solubilidad es aquella que a la máxima dosis humana es soluble en 250 ml (o menos) de agua en todo el rango de pH fisiológico (1-7,5) a 37 °C. De lo anterior se ha establecido como norma general que los compuestos cuya solubilidad en agua es mayor a 1 % w/v no tendrían problemas relacionados a la disolución.<sup>7,8,11</sup> (Tabla 1). La probabilidad de tener problemas en la bioequivalencia de una droga ha conducido a algunos autores a crear una clasificación de las drogas de acuerdo a la dosis, un volumen de solubilidad de la misma y a su permeabilidad.<sup>7</sup>

Tabla 1. Sistema de clasificación biofarmacéutica de las drogas de acuerdo a su solubilidad.

Clasificación	Características
Clase I	Alta solubilidad y alta permeabilidad
Clase II	Baja solubilidad y alta permeabilidad
Clase III	Alta solubilidad y baja permeabilidad
Clase IV	Baja solubilidad y baja permeabilidad

Esta clasificación permite prever el riesgo de problemas de biodisponibilidad, se espera que las drogas de Clase I no presenten mayores problemas; las de Clase II es probable que tengan problemas de absorción limitada por la velocidad de disolución; las de la Clase III pueden tener problemas de absorción limitada por

la permeabilidad y las de la Clase IV normalmente presentarán problemas de biodisponibilidad.<sup>8</sup>

#### **2.2.1.6. Velocidad de disolución intrínseca**

La velocidad de disolución intrínseca (IDR por sus siglas en inglés) es independiente de la formulación y mide la solubilidad inherente al principio activo en el medio de disolución, permite establecer similitudes o diferencias de muestras de principios activos derivadas de diferente fuente (proveedor o proceso de síntesis). La IDR es un factor clave para predecir la biodisponibilidad de un principio activo. Se ha establecido que si la IDR de un principio activo es mayor o igual a  $1 \text{ mg} \cdot \text{min} \cdot \text{cm}^2$ , entonces la disolución del mismo no será un paso limitante para la absorción, en caso contrario si lo será.<sup>8</sup>

#### **2.1. Formulación de medicamentos**

Con los datos obtenidos en los estudios de preformulación, se diseña la formulación y los procesos a seguir para la obtención de la forma farmacéutica. Uno de los requisitos que determinaran el tipo de proceso a emplear es la dosis. En el caso que la forma farmacéutica requerida sea tabletas, a dosis relativamente bajas de principio activo pueden ser fabricadas mediante la compresión directa, a dosis mayores pueden ser fabricados mediante la granulación, ya sea seca o húmeda. De la elección del proceso dependerá la elección de los excipientes adecuados para elaborar la formulación.<sup>7</sup>

#### **2.3.1. Compresión directa**

La compresión directa es el proceso ideal para la obtención de comprimidos por su simplicidad y por el bajo costo que origina. Se ha estimado que en la actualidad más de la mitad de los comprimidos que se fabrican en el mundo se hacen por esta técnica.<sup>12</sup> En general es un proceso de pocos pasos y se define como el proceso de obtención de comprimidos que involucra la mezcla de los insumos (principio(s) y excipientes) sin un tratamiento previo.<sup>8</sup> Se debe

considerar que el componente mayoritario en una formulación debe poseer un grado necesario de fluidez y compactabilidad. Una buena propiedad de compactación en la forma seca está determinada por la unión de superficies ásperas y porosas aunadas a mecanismos de enlaces de por fuerzas de Van der Waals y/o enlaces hidrofílicos que agrupan al principio activo con los excipientes.<sup>8</sup>

### **2.3.1.1. Ventajas y desventajas de la compresión directa**

#### **Ventajas**

- El proceso de compresión directa puede ofrecer un gran ahorro de energía, áreas, equipos y materiales.
- La simplicidad del proceso hace que las validaciones de fabricaciones que involucran esta técnica sean sencillas.
- Es ideal para principios activos sensibles a la humedad y al calor.
- Se obtienen comprimidos con mayor estabilidad física, existe menor variación en la dureza y porosidad.
- La extracción de la droga en el proceso de análisis es más sencilla ya que el principio activo no está ligado a otro compuesto.
- Hay una mejor desintegración de las tabletas.<sup>8,13,12</sup>

#### **Desventajas**

- Es difícil aplicar esta técnica para medicamentos de alta dosis.
- Normalmente los costos de los insumos son mayores a los empleados en otros procesos.
- Formación de polvo, que si no es controlado puede complicar el proceso de tableteado.
- En la compresión directa las partículas originales aún se encuentran presentes existiendo el riesgo de que estas puedan segregarse después de la

mezcla antes de ser comprimida.

- Es más sensible al demezclado y al efecto de los lubricantes.
- Las propiedades físicas y especificaciones funcionales son críticas.
- Las propiedades de los insumos deben ser definidas y controladas cuidadosamente.<sup>8,13,12</sup>

## **2.2. Formas farmacéuticas sólidas**

### **2.4.1. 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>2,14</sup> Distintos aspectos que hay que tener en cuenta en la etapa de preformulación, consideraciones previas.<sup>3</sup>

Propiedades farmacodinámicas:

- Finalidad terapéutica
- Efectos tóxicos
- Reacciones adversas
- Dosis
- Características farmacocinéticas
- Frecuencia de administración

Características de los enfermos a los que se dirige:

- Aceptación, comodidad y costo del medicamento

Consideraciones biofarmacéuticas:

- Biodisponibilidad
- Vía de administración

- Características biofarmacéuticas de la formulación

Características fisicoquímicas y farmacotécnicas:

- Cristalinidad y polimorfismo
- Punto de fusión
- Solubilidad
- Fluidez
- Estabilidad
- Compactabilidad

### **2.3. Excipientes**

Excipiente es cualquier sustancia diferente al principio activo que ha sido evaluado apropiadamente, que es incluido en una formulación como auxiliar del proceso del sistema durante la manufactura, así mismo soporta, protege o incrementa la estabilidad y biodisponibilidad del medicamento.<sup>8</sup>

Tabla 2. Resumen de tipos y funciones de excipientes empleados en tabletas.

Excipiente	Función	Ejemplo
Diluyente	Actúa como un material de relleno	Azúcares: Lactosa, manitol, sorbitol, sacarosa. Sales Inorgánicas: Sales de calcio Polisacáridos: Principalmente celulosas
Aglutinantes y adhesivos	Ayuda a mantener unidas las partículas	Povidona k30, copolividona
Deslizantes	Mejora el flujo de la mezcla de polvos desde el alimentador a la matriz	Dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio
Desintegrantes	Facilita la ruptura de la tableta en el tracto gastrointestinal	Almidón y sus derivados, gomas, tensioactivos, alginatos, celulosa microcristalina
Lubricantes	Reduce la fricción entre la mezcla de polvos y las paredes de la matriz en la compresión y en la eyección del comprimido	Insolubles en agua: Estearatos metálicos, ácido esteárico, talco Solubles en agua: Lauril sulfato de sodio, polietilenglicoles
Antiadherentes	Minimiza el pegado a los punzones	Talco, almidón de maíz, estearatos metálicos, lauril sulfato de sodio.
Colorantes	Para diferenciar los productos	Pigmentos naturales, colorantes sintéticos.
Saborizantes y edulcorantes	Para mejorar el sabor de tabletas masticables	Naturales: sorbitol, manitol Artificiales: sacarina sódica, sucralosa, aspartame

De acuerdo a su funcionalidad los excipientes generalmente empleados en la compresión directa son: diluyentes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes.

### 2.5.1. Diluyentes

En la actualidad existe una amplia gama de sustancias que cumplen esta finalidad, de manera general son excipientes que han sido modificados para mejorar propiedades de fluidez y compactabilidad, necesarias para el proceso de compresión directa. En la Tabla 3 podemos ver algunos de los diluyentes más usados. Una de las dificultades que enfrenta la formulación de tabletas es la falta de pruebas significativas para evaluar a los excipientes, es por ello la necesidad de realizar las pruebas de uso. Se ha sugerido algunas pruebas funcionales, que

son pruebas físicas (ángulo de reposo, tamaño de partícula, entre otras).<sup>8,13</sup>

Tabla 3. Diluyentes empleados en compresión directa.

Diluyente	Nombre comercial	Comentario
Almidón pregelatinizado	Starch 1500 <sup>®</sup>	Desintegrante
Celulosa microcristalina	Avicel <sup>®</sup> ; Emcocel <sup>®</sup> ; Vivacel <sup>®</sup> ; Microcel <sup>®</sup>	Alta compresibilidad, baja densidad de bulk, actúa también como desintegrante.
Celulosa pulverizada	Elcema <sup>®</sup> ; Solka Floc <sup>®</sup>	Celulosa procesada y purificada
Dextratos	Emdex <sup>®</sup>	Se emplea en tabletas masticables
Fosfato de Calcio dibásico	Emcompress <sup>®</sup> ; Di-Tab <sup>®</sup>	Buena fluidez, alta densidad, insoluble en agua
Lactosa anhidra	Pharmatose <sup>®</sup> ; Lactosa Super Tab <sup>®</sup> anhidra	Buena fluidez, alta densidad, soluble en agua
Lactosa Spray-dried	Super Tab <sup>®</sup> ; Fast flo <sup>®</sup> ; Zeparox <sup>®</sup> ; Pharmatose <sup>®</sup>	Buena fluidez, soluble en agua
Mezcla coprocesada de Lactosa y celulosa	Cellactose <sup>®</sup>	Es un coprocesado spray dried de lactosa cristalina monohidratada y celulosa en polvo
Maltodextrina	Lycatab <sup>®</sup> ; Maltrin <sup>®</sup>	Poco soluble en agua, ligero efecto lubricante
Manitol	Pearlitol <sup>®</sup>	Soluble en agua, calor de disolución negativo.
Sorbitol	Neosorb <sup>®</sup>	Se emplea en tabletas masticables
Coprecipitado de Sacarosa-Maltodextrina	Dipac <sup>®</sup> ; Des-Tab <sup>®</sup>	Buena fluidez; sensible a la humedad

### 2.5.2. Desintegrantes

Los agentes desintegrantes son sustancias empleadas comúnmente en las formulaciones de formas farmacéuticas sólidas (comprimidas y cápsulas) para promover la penetración de la humedad y hacer que la matriz de la forma farmacéutica se disperse en los fluidos de disolución. Una forma farmacéutica sólida de vía oral debe dispersarse, de manera ideal, en sus partículas primarias. Tradicionalmente se ha empleado el almidón, sin embargo no es el desintegrante ideal, ya que se debe usar a concentraciones de más de 5 %; lo que afectaría

la compactabilidad. Se ha desarrollado una nueva clase de estos compuestos, llamados súper desintegrantes, estos empleándose a menores concentraciones poseen un efecto desintegrante sin afectar la compactabilidad de nuestra mezcla de polvos.<sup>8,13</sup>

Tabla 4. Desintegrantes empleados comúnmente.

Desintegrante	Ejemplo	Comentario
Almidón	El más empleado es el derivado del maíz	También existen el de trigo, papa y arroz. Se emplea a una concentración de 5 - 10%
Almidón pregelatinizado	Starch 1500 <sup>®</sup>	Se emplea a una concentración de 8 - 12%
Celulosa microcristalina	Avicel <sup>®</sup> ; Emcocel <sup>®</sup> ; Vivacel <sup>®</sup> ; Microcel <sup>®</sup>	Actúa como desintegrante a concentraciones de 5 - 20%
Croscarmelosa sódica	Ac-Di-Sol <sup>®</sup>	Se usa a concentraciones de 2 - 4%
Crospovidona NF	Kollidon CL <sup>®</sup> ; Poliplasdone <sup>®</sup>	Se usa a concentraciones de 2 - 5%
Sodio Almidón Glicolato	Primojel <sup>®</sup> ; Explotab <sup>®</sup>	Se usa a concentraciones de 2 - 8%

### 2.5.3. Deslizantes

Son excipientes empleados para mejorar el flujo de una mezcla de polvos, también denominados agentes anti-caking.<sup>13</sup> El deslizante empleado comúnmente es el dióxido de silicio coloidal, que tiene un tamaño de partícula promedio de 20 nm.<sup>8</sup> Actúa rellenando imperfecciones de la superficie en la mezcla de polvos, originando estructuras más esféricas y minimizando la fricción entre partículas. El dióxido de silicio tiene la ventaja, que además actúa como secuestrante de la humedad; el agua residual es unida al dióxido de silicio coloidal originando un ambiente más seco para el resto de componentes de la formulación.<sup>8</sup>

Tabla 5. Deslizantes empleados comúnmente.

Deslizante	Concentración usual (%)
Dióxido de silicio coloidal	0,2 – 0,5
Estearatos metálicos (magnesio y calcio)	0,2 – 0,5
Talco	0,2 – 0,5

#### 2.5.4. Lubricantes

La principal función de un lubricante es evitar el pegado de la tableta a las superficies metálicas de la tableteadora (punzones y matrices), durante el proceso de tableteado.<sup>13,5</sup>

El lubricante es una sustancia que se deforma fácilmente cuando es presionado entre dos superficies, por lo que cuando se interpone entre la tableta y la pared de la matriz del punzón, forma una película fácilmente deformable.<sup>15</sup> Una inadecuada lubricación es reconocida por marcas verticales en los lados de la tableta o en la superficie de la misma. Para que el lubricante ejerza una acción efectiva debe dispersarse sobre la superficie de las partículas, mientras esta capa sea más continua, mejor ejercerá su acción.<sup>8,15</sup>

Uno de los aspectos a tener en cuenta para el uso de los lubricantes es su naturaleza hidrófoba, la que ocasiona problemas en la disolución de la tableta; las propiedades hidrófobas y los problemas que de ella se derivan pueden ser contrarrestadas, en parte, con la inclusión de lauril sulfato de sodio como humectante.<sup>8</sup>

Otro aspecto negativo es que al entrar en contacto las capas hidrocarbonadas se reduce la unión interparticular, originando problemas de disminución de la dureza de la tableta.<sup>8</sup> El proceso de mezclado es crítico, debiendo establecerse adecuadamente el tiempo del mismo y el tipo de mezclador de acuerdo al tamaño del lote.

Se ha establecido que un tiempo suficiente para la mezcla con el lubricante es de 2 – 5 minutos. El lubricante más empleado es el estearato de magnesio. Se cree que su actividad se debe a la adhesión de la porción metálica polar en su molécula a la superficie de las partículas de polvo.

Como consecuencia la porción hidrocarbonada de la molécula se orienta de manera más alejada a la superficie, formándose una capa no polar adyacente a las partículas de polvo o a las superficies metálicas.<sup>8</sup>

Es recomendable también el uso de una combinación de lubricantes si existieran problemas de lubricación que no puedan ser resueltos con el empleo de uno solo.<sup>8</sup>

Tabla 6. Lubricantes empleados comúnmente.

Lubricante	Concentración usual (%)
Aceite mineral	1,0 – 3,0
Aceite vegetal hidrogenado	2,0 – 5,0
Ácido esteárico	1,0 – 4,0
Estearatos metálicos (magnesio y calcio)	0,2 – 2,0
Polietilenglicoles	2,0 – 5,0
Sodio estearil fumarato	0,5 – 2,0
Talco	1,0 – 5,0

### 2.5.5. Colorantes

El empleo de colorantes en una formulación se sustenta en la necesidad de identificar una forma farmacéutica durante la fabricación, distribución y consumo. Si bien es cierto en un inicio los colorantes fueron de origen animal o vegetal, posteriormente se incorporan los colorantes sintéticos. Fueron empleados de manera indiscriminada, hasta que en el año 1938 se elabora la “Federal Food, Drug, and Cosmetic (FD&C) Act” en la cual la FDA incluye las designaciones

para los colores: FD&C (para su uso en drogas, cosméticos y alimentos); D&C (para su uso en drogas y cosméticos) y "Ext. D&C" (para su uso en drogas y cosméticos de uso externo solamente).<sup>8</sup> En la actualidad se realizan estudios toxicológicos de rutina por los organismos de salud internacionales (OMS, FDA, CE), dirigidos a determinar la seguridad en el empleo de colorantes.<sup>16</sup> Los colorantes FD&C pueden ser: colorantes propiamente dichos o lacas. Los colorantes se caracterizan por ser hidrosolubles, derivan de compuestos petroquímicos y otras fuentes, son inestables ante factores como la luz, microorganismos, trazas de metales, agentes reductores u oxidantes y temperaturas altas. Las lacas con denominación FD&C son las aluminicas, se fabrican mediante la adsorción a una sal de aluminio y un colorante FD&C en una base de hidrato de aluminio.<sup>8,16</sup> Los atributos más importantes son el tono (influenciada por la cantidad de colorante adsorbida en el hidrato de aluminio) y el tamaño de partícula que influencia en el poder de coloración, a partículas pequeñas se tendrá mayor área de superficie y por lo tanto podrán reflejar mayor cantidad de color.<sup>8</sup>

Tabla 7. Colorantes empleados comúnmente.

Tipo	Nombre común
Azul FD&C 1	Azul brillante FCF
Azul FD&C 2	Indigotina
Rojo FD&C 3	Eritrosina
Rojo FD&C 40	Rojo de alura AC
Amarillo FD&C 5	Tartrazina
Amarillo FD&C 6	Amarillo ocaso FCF
Amarillo FD&C 10	Amarillo de Quinolina WS

## 2.4. Caracterización fisicoquímica del principio activo

### 2.6.1. Caracterización del principio activo <sup>17</sup>

- Descripción: La Nitazoxanida es un polvo cristalino de color amarillo, libre de

puntos negros y partículas extrañas.

- Nombre Químico: [2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il) carbamoil]fenil] etanoato
- Fórmula molecular  $C_{12}H_9N_3O_5S$
- Peso molecular : 307,28 g/mol
- Composición porcentual:

**C: 46,86%, H: 2,93%, N: 13,67% y O: 26,03%**

- Solubilidad: Insoluble en agua; escasamente soluble en alcohol, metanol, soluble en acetonitrilo.
- Punto de fusión: 203 °C en seco.
- Categoría terapéutica: Antiparasitario
- Almacenamiento: Conservar en envases bien cerrados. Proteger de la luz
- Tamaño de partícula: No mayor a 200  $\mu\text{m}$  ni menor a 10  $\mu\text{m}$ .

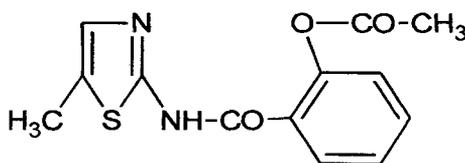


Figura 1. Estructura molecular de nitazoxanida.<sup>17</sup>

### 2.6.2. Descripción

Nitazoxanida es un antiparasitario, derivado sintético de la sialicamida, es usado generalmente en el tratamiento de infestaciones por nemátodos y protozoos; está indicada para el tratamiento de la diarrea causada por *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium parvum*. Recientemente hay un gran interés en el uso de la Nitazoxanida para tratar infecciones virales; ensayos *in vitro*, han demostrado que la Nitazoxanida puede inhibir la replicación de numerosos virus.

### 2.6.3. Mecanismo de acción

La actividad antiprotozoaria de Nitazoxanida, es debida a la interferencia con la

piruvato ferredoxina oxidorreductasa (PFOR). En los parásitos la reacción de transferencia de electrones dependiente de esta enzima, es esencial para el metabolismo energético anaeróbico. Se ha demostrado que la enzima PFOR en la *Giardia lamblia*, reduce directamente a la nitazoxanida, mediante la transferencia de electrones en ausencia de ferredoxina, quedando inhabilitada para el funcionamiento normal del parásito. La secuencia de ADN de la enzima PFOR del *Cryptosporidium parvum* parece ser similar a la de *Giardia lamblia*, lo que sugiere que el fármaco comparte el mismo mecanismo de acción. La interferencia con la reacción de transferencia de electrones en la enzima PFOR parece no ser la única vía por la que exhibe su actividad antiprotozoaria la nitazoxanida.

#### **2.6.4. Farmacología clínica**

- **Absorción:** Tras la administración oral de la Nitazoxanida, las concentraciones plasmáticas máximas de los metabolitos activos y del glucurónido de tizoxanida se observaron a las 4 horas. La biodisponibilidad de la Nitazoxanida es de aproximadamente un 70 %. No es posible detectar fracciones intactas de Nitazoxanida en plasma. Al ser administrada concomitantemente con alimentos el AUC de sus metabolitos activos, tizoxanida glucurónido y tizoxanida se aumenta en un 45-50 % y la concentración plasmática máxima en un 10 %.
- **Distribución:** En el plasma, la Nitazoxanida alcanza concentraciones de 3 µg/ml y su metabolito activo tizoxanida, se une a las proteínas plasmáticas en una proporción mayor al 99,9 %.
- **Metabolismo:** Tras la administración oral en humanos, la Nitazoxanida se hidroliza rápidamente a un metabolito activo, tizoxanida (desacetil-nitazoxanida). Este a continuación, es sometido a reacciones de conjugación,

principalmente por glucuronidación. Los estudios de metabolismo in vitro han demostrado que tizoxanida no tiene ningún efecto inhibitorio significativo sobre las enzimas del citocromo P<sub>450</sub>.

- **Eliminación:** El metabolito activo la tizoxanida se excreta en la orina, la bilis las heces. El glucurónido tizoxanida se excreta en la orina y la bilis. Aproximadamente dos tercios de la dosis oral de la Nitazoxanida se excretan en las heces y un tercio en la orina.

#### **2.6.5. Indicaciones**

La nitazoxanida está indicada para el tratamiento de la diarrea producida por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia*.

#### **2.6.6. Posología**

La dosis de nitazoxanida en el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia*, es de una tableta de 500 mg cada 12 horas, por 3 días.

#### **2.6.7. Contraindicaciones y advertencias**

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, niños menores de un año de edad. Puede producir náuseas algunas veces acompañadas de cefalea y anorexia y ocasionalmente vómito, malestar epigástrico inespecífico y dolor abdominal tipo cólico.

#### **2.6.8. Precauciones**

La farmacocinética de la nitazoxanida en individuos con alteraciones de la función renal o hepática no ha sido estudiada, por lo tanto la nitazoxanida se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad hepática y biliar y en pacientes con disfunción renal.

#### **2.6.9. Eventos adversos**

- **Durante la terapia se han observado:** Dolor abdominal, diarrea, náuseas,

vómito, cefalea. En estudios clínicos controlados con placebo, utilizando la dosis recomendada, las tasas de ocurrencia de estos hechos no difirieron significativamente de los del placebo.

- **Con una incidencia menor al 1 % se presentaron:** Anorexia, flatulencia, aumento del apetito, “agrandamiento” de las glándulas salivales, fiebre, infección, malestar general, aumento de la creatinina, prurito, diaforesis, decoloración del iris (amarillo pálido), rinitis, mareo y decoloración de la orina.

#### **2.6.10. Interacciones farmacológicas**

La administración de nitazoxanida, en la presentación de tabletas, con alimentos aumenta el área bajo la curva (AUC) del glucurónido de tizoxanida y de tizoxanida en el plasma de casi dos veces y la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en casi un 50 %. La administración de la suspensión de nitazoxanida oral con alimentos aumenta la AUC del glucurónido de tizoxanida y de tizoxanida en alrededor de 45 a 50 % y la  $C_{m\acute{a}x}$  del menos del 10 %.

El metabolito activo tizoxanida se une a las proteínas plasmáticas (>99,9 %). Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra simultáneamente con otros fármacos que se unan a estas y tengan índice terapéutico estrecho (por ejemplo, la warfarina), debido a que se puede presentar competencia por los sitios de unión. Los estudios de metabolismo *in vitro*, han demostrado que la tizoxanida no tiene ningún efecto inhibitorio significativo sobre las enzimas del citocromo P<sub>450</sub>. Aunque no hay estudios sobre interacciones entre medicamentos que se hayan realizado en estudios *in vivo*, es de esperar que ninguna interacción significativa se produzca cuando la Nitazoxanida sea administrada simultáneamente con fármacos que se metabolicen o inhiban las enzimas del citocromo P<sub>450</sub>.

#### **2.6.11. Embarazo y lactancia**

**Categoría B:** Los estudios de reproducción en animales no han demostrado

riesgo sobre el feto, sin embargo, no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo sobre el feto.

#### **2.6.12. Sobredosis**

No hay mayor información acerca de la toxicidad en humanos de la Nitazoxanida. Dosis orales únicas de hasta 4 g de Nitazoxanida se han administrado a voluntarios adultos sanos sin encontrar eventos adversos significativos. En caso de sobredosis, el lavado gástrico puede ser apropiado si se realiza poco tiempo después de la administración oral. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente y recibir un tratamiento sintomático y de soporte.<sup>17</sup>

#### **2.5. Estudios de estabilidad**

La administración de un medicamento no ocurre inmediatamente después de su desarrollo, primero deben realizarse los estudios de estabilidad correspondientes que nos asegurarán la eficacia terapéutica de los mismos. Tanto la ICH (International Conference on Harmonization) como la WHO (World Health Organization) han desarrollado parámetros para detectar la degradación ocurrida en las sustancias menos estables.<sup>18,19</sup> La estabilidad de un medicamento entonces, 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.<sup>5,20</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>18,19</sup>

### **2.7.1. Factores que afectan la estabilidad de las formulaciones**

**Aire:** Ocurren reacciones de degradación por oxidación, degradación de aromas, enranciamiento de grasas, decoloraciones o apariciones de color, contaminación microbiana.

**Humedad:** Pueden producirse reacciones de hidrólisis, 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 cápsulas, concentración de líquidos, evaporación. Por otro lado temperaturas bajas pueden ocasionar recristalización, solidificación y ruptura del empaque de acondicionado.

**Microorganismos:** Si hay presencia de éstos tendremos contaminación microbiana del producto.

**Humano:** Puede ocasionar contaminación microbiana y/o cruzada por una mala manipulación.<sup>20</sup>

### **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 básicamente tres tipos de condiciones (Tabla 8).<sup>19</sup>

#### **2.7.2.1. Largo plazo**

En este estudio el tiempo de almacenamiento debe ser mínimo doce meses y debe continuar aproximadamente hasta que se estime es necesario un reanálisis.<sup>21</sup> Para los estudios de estabilidad a largo plazo la frecuencia de los análisis debe ser lo suficiente para establecer el perfil de la estabilidad del

producto, se recomienda que sea cada doce meses. Las condiciones para este tipo de estudios de estabilidad son a una temperatura de 25 +/- 2 °C y humedad relativa de 60 +/- 5 %.<sup>19,20</sup>

### 2.7.2.2. 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 doce meses, incluyendo tiempo cero.<sup>19,20</sup>

### 2.7.2.3. Acelerada

Los productos farmacéuticos van a sufrir deterioro durante su distribución y almacenamiento, especialmente aquellos que se encuentran en climas cálidos y húmedos. 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 más 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>19, 20</sup>

Tabla 8. Condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad.

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Tiempo mínimo de recolección de dato
Largo plazo	25 +/- 2°C y 60 +/- 5% HR *	12 meses
Intermedia	30 +/- 2°C y 65 +/- 5% HR **	6 meses
Acelerada	40 +/- 2°C y 75% +/- 5% HR	6 meses

\* Estudio a 30°C +/- 2°C / 65 % HR +/- 5 % \*\* No se realiza a intermedia.<sup>19</sup>

## 2.6. 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 (Tabla 9).<sup>5, 20</sup>

Tabla 9. Zonas climáticas.

Zona climática	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. Disolución

La absorción de una droga a partir de una administración sólida oral depende de la liberación del principio activo, de la disolución y de la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal.<sup>21</sup> Es así que la disolución *in vitro* se considera una guía para el desarrollo de nuevas formulaciones asegurando la calidad del producto final.<sup>22</sup> Entonces por definición la disolución viene a ser el proceso por el cual una sustancia química se disuelve en un determinado solvente. Las disoluciones son dispersiones moleculares constituidas por dos o más componentes que forman un sistema homogéneo de una sola fase. En el sistema más simple (dos componentes), el disolvente se encuentra en mayor proporción y el soluto en menor proporción.<sup>21,23</sup>

Factores que afectan la disolución:

### A. Factores dependientes del medio

- **Temperatura:** De suma importancia para las preparaciones líquidas. De manera general a mayor temperatura se incrementa la solubilidad, ya que la entalpía de disolución es endotérmica necesitándose un aporte de calor para disolver el compuesto. Existen algunas excepciones, y se dan en los casos en el que el proceso de disolución es exotérmico.<sup>12</sup>
- **Naturaleza y polaridad del medio:** La constante dieléctrica es una medida de la polaridad del medio y se relaciona con la capacidad del disolvente para separar iones del soluto de carga opuesta. La solubilidad de compuestos

iónicos es mayor en medios de constante dieléctrica alta.<sup>12</sup>

- **pH:** La mayoría de principios activos son electrolitos débiles y en solución acuosa coexisten en equilibrio especies disociadas y no disociadas. El grado de ionización de un electrolito influye notablemente en la solubilidad en medio acuoso ya que la parte ionizada es más soluble en este líquido.<sup>12</sup>

## **B. Factores dependientes del principio activo**

- **Polimorfismo:** Se define el polimorfismo como la propiedad de un sólido de presentarse en distintos tipos de estado cristalino. Un principio activo cristalino es menos soluble que uno amorfo, debido a que es necesaria mayor energía para fundir un cristal. Un gran número de principios activos exhiben polimorfismo, sin embargo solo una de las formas polimórficas es la más estable.<sup>12</sup>
- **Grado de cristalización:** Los principios activos pueden presentar cristalización parcial, es decir se presentan como una mezcla de formas cristalinas y no cristalinas. Durante algunas operaciones (granulación, trituración,) se pueden producir sólidos parcialmente amorfos que pueden originar recristalizaciones durante el almacenamiento. La obtención de formas amorfas en general es ventajosa para los principios activos poco solubles en agua, ya que su solubilidad y biodisponibilidad son superiores a las formas cristalinas.<sup>12</sup>
- **Hidratos:** El sólido cristalino puede contener molécula de agua por simple absorción pasando a ser parte integrante del cristal, la formación de hidratos también es conocida como pseudopolimorfismo. Este fenómeno afecta las propiedades físicas del sólido del mismo modo que el polimorfismo, es decir modificando la solubilidad. De manera general los hidratos son menos solubles que el principio activo anhidro.<sup>12,22</sup>

### C. Interacciones en la disolución

Estas interacciones se producen en la etapa de mezcla de solutos y son responsables de los efectos endotérmicos o exotérmicos, así como cambios de entropía favorables o desfavorables de cuyo resultado depende el incremento o disminución de la solubilidad. Las moléculas no polares (la mayoría de principios activos) interactúan mediante las fuerzas de dispersión de London. Las interacciones soluto-soluto o solvente-solvente tienden a disminuir la solubilidad, ya que interfieren con el proceso de solvatación del principio activo, mientras que las soluto-solvente la incrementan.<sup>7</sup>

### D. Test de disolución:

El test de disolución es un método que evalúa, de manera indirecta, la disponibilidad fisiológica y es dependiente de la solubilidad de la droga. El criterio de aceptación para el test de disolución depende de tres etapas, siendo éste específico para cada principio activo y está definido como Q para cada uno de ellos, donde Q es la cantidad disuelta de principio activo que es específica para cada uno de los mismos.<sup>22,14,24</sup>

Tabla 10. Criterios de aceptación para el test de disolución.

Etapa	Unidad	Criterio de aceptación
S <sub>1</sub>	6	Ninguna unidad es menor que Q* + 5 %
S <sub>2</sub>	6	El promedio de 12 muestras (S <sub>1</sub> + S <sub>2</sub> ) es mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q - 15 %
S <sub>3</sub>	12	El promedio de 24 muestras (S <sub>1</sub> + S <sub>2</sub> + S <sub>3</sub> ) es mayor que Q, no más de 2 unidades son menores que Q-15 % y ninguna unidad es menor que Q - 25 %

Q\*: cantidad de principio activo disuelta especificada en cada monografía, expresada como porcentaje del contenido expresado.

#### 2.9.1. Equipo de disolución

El equipo utilizado para realizar esta prueba se llama Disolutor. Este equipo cuenta con diferentes partes, de las cuales las más importantes son:

**A. Aparato.** El equipo de disolución cuenta con un vástago donde, al final del mismo se inserta una extensión que se cambia de acuerdo a la necesidad según la forma farmacéutica del producto a analizar. Esta extensión se denomina aparato, la actual farmacopea acepta hasta cuatro tipos de aparatos, de los cuales en el presente estudio se utilizó el de paletas, que corresponde al aparato.<sup>8</sup>

**B. Vaso.** El vaso es de vidrio u otro material inerte y transparente. El material no debe absorber o reaccionar con la muestra a ser analizada, debe ser cilíndrico con una terminación semiesférica en el fondo. En el vaso se deposita tanto la muestra como el medio de disolución y de este mismo se toma la muestra finalizado el tiempo de disolución, cada equipo de disolución cuenta con 6 vasos por lo que el número de muestras a analizar por cada test corresponde a 6.<sup>14</sup>

### **2.9.2. Condiciones del test de disolución**

#### **A. Velocidad de rotación.**

La velocidad de rotación del aparato se encuentra determinada según lo que se indica en la monografía individual del producto y se mide en revoluciones por minuto (rpm). La velocidad de agitación debe mantenerse uniforme a lo largo de la prueba y se considera un rango de +/- 4 % de la velocidad especificada.

#### **B. Temperatura**

La mayoría de las pruebas de disolución son realizadas a 37 °C, se acepta un rango de +/- 0,5 °C. La temperatura del medio de disolución debe ser controlada durante todo el test, debiendo evitarse variaciones significativas.

#### **C. Duración de la prueba**

El tiempo de duración de la prueba se encuentra descrito en la monografía individual del producto, siendo este variable para cada producto.

#### **D. Medio de disolución**

El medio de disolución debe ser elegido en concordancia con el pH fisiológico se

absorberá el principio activo, los más comunes son el Ácido clorhídrico 0,1 N; agua, buffers, y los que contienen surfactantes. El pH del medio tendrá una variación máxima aproximada de 0,05 unidades.

#### **E. Volumen**

Es la cantidad de medio de disolución empleado. El medio de disolución no debe estar saturado por la droga, generalmente se emplea un volumen mayor del necesario para disolver completamente al principio activo, el volumen normalmente empleado es de 500 a 1000 ml. Algunas drogas que no son muy solubles necesitan volúmenes mayores, en estos casos se emplean vasos de mayor capacidad.<sup>14</sup>

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. Lugar del trabajo de investigación**

El presente trabajo de Investigación se realizó en la Planta I del Instituto Quimioterápico S.A. (IQFARMA), ubicado en la ciudad de Lima, Distrito de Breña, durante los meses de enero a junio del 2013.

#### **3.2. Población y muestra**

##### **3.2.1. Población**

Materias primas existentes de nitazoxanida, croscarmelosa sódica, lactosa monohidratada, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, Polivinilpirrolidona k30, magnesio estearato, hidroxipropilmetilcelulosa 50 cp, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, colorante laca amarillo D&C N° 10, agua purificada y alcohol etílico.

##### **3.2.2. Muestra**

Se utilizó 25 g de mezcla a granel, 25 g de núcleo en granel, 25 g de tabletas recubiertas a granel, 25 g de producto terminado y 300 g de producto terminado para evaluación de estabilidad por cada lote desarrollado.

##### **3.2.3. Unidad experimental**

Se utilizó 1000 tabletas de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Tomadas del área sólidos orales del Instituto Quimioterápico S.A. (IQFARMA) ubicado en el distrito de Breña, departamento de Lima.

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

#### **3.3.1. Procedimiento para la recolección de muestra**

La muestra se recolectó en la Planta I de IQFARMA S.A. Lima, en una cantidad de 25 g de muestra de la mezcla, tableteado (30 tabletas), recubrimiento (30 tabletas recubiertas), 30 tabletas como producto terminado y 352 tabletas para estudios de estabilidad, se repitió este procedimiento para el lote industrial. Las muestras tomadas obedecen a un procedimiento normalizado establecido por el área de control de calidad; para formas farmacéuticas de sólidos orales.

#### **3.3.2. Proceso de selección del activo y excipientes**

El principio activo y todos los excipientes utilizados fueron aprobados por el área de control de calidad.

#### **3.2.3. Diseño de pre-formulación.**

Se realizó 3 ensayos de 500 tabletas con formulación cuantitativa diferenciada para la evaluar y definir la fórmula a utilizar en los lotes piloto.

#### **3.3.4. Preparación de la mezcla**

- Se tamizó por malla N° 20 lactosa monohidratada, almidón pregelatinizado y croscarmelosa sódica y luego se mezcló manualmente por cinco minutos.
- Se tamizó por malla N° 60 el activo nitazoxanida y polivinilpirrolidona k30 y se mezcló por cinco minutos.
- Se tamizó por malla N° 30 dióxido de silicio coloidal y magnesio estearato para la lubricación final de la mezcla.

#### **3.3.4. Proceso de tableteado**

Se armó la tableteadora rotativa Manesty B3B 16 punzones, punzones oblongos 19x9 mm con ranura en una de sus caras, se reguló la tableteadora para obtener tabletas con peso de 850 mg y con una dureza no menor de 4 kp, se procedió al tableteado registrándose los pesos cada 15 minutos. Finalmente para los análisis se tomaron muestras al inicio, medio y final del proceso.

### 3.3.5. Proceso de recubrimiento

Se preparó la solución recubridora con ayuda del agitador eléctrico IQ, disolviendo los excipientes de la cubierta en alcohol etílico y agua purificada, se homogenizó la solución por el Molino Homogenizador Fryma y finalmente se filtró la suspensión en un recipiente a través de una malla N° 100.

Se procedió a colocar las tabletas rotando el bombo Faisa para eliminar el polvo, antes de iniciar el rociado, precalentado de las tabletas a 40°C por 5 minutos; se recubrió el producto con un equipo de atomización denominada bomba peristáltica Watson Marlow teniendo en cuenta las condiciones del sistema de recubrimiento, se muestreó para los distintos análisis 30 tabletas recubiertas.

Tabla 11. Condiciones para la fase de recubrimiento.

Parámetro a controlar	Teórico	Unidad
Distancia boca pistola (Lecho de tabletas)	35	cm
Temperatura ingreso aire	59 – 64	°C
Presión de inyección de aire	20	lb/pulg <sup>2</sup>
Flujo de inyección	20	rpm
Rotación del bombo	7	rpm

### 3.3.6. Proceso de acondicionado

Se utilizó la Blistera Argentécnica Mac S200, con estación de formación de alveolos, alimentación del producto, sellado y formado, troquelado e impresión.

Se revisó la correcta formación de alveolos, blíster llenados completamente, número de lote y fecha de vencimiento; se realizó la prueba de hermeticidad que consiste en que los blisters muestreados son sumergidos en un recipiente que contiene una solución coloreada y que se encuentra dentro de una campana de vacío, se cierra herméticamente la campana y se regula el vacío mediante una bomba de succión a una presión de 15 mmHg por un tiempo de 3 minutos. Se

tomaron blisters del carril de troquelado cada media hora, desde que empieza el proceso hasta su culminación y se procedió a revisarlos visualmente.

### **3.3.7. Técnica analítica de productos terminados**

**a. Aspecto:** Se observó las tabletas sobre fondo blanco y con luz blanca.

Especificación: Tabletas oblongas con cubierta de color amarillo.

**b. Peso promedio:** Se obtuvo el peso promedio de 20 unidades

Equipo: Balanza analítica Ohaus Adventurer

Especificación: 847,4 – 936,6 mg/tab. rec.

#### **c. Identificación de nitazoxanida**

Referencia: Técnica propia

Método: Cromatografía Líquida (HPLC)

Procedimiento: Seguir las condiciones cromatográficas, la preparación del estándar y la preparación de muestra de acuerdo al método de valoración de nitazoxanida.

Especificación: El tiempo de retención de la muestra, se corresponde con el tiempo de retención del estándar (HPLC).

#### **d. Ensayo de disolución de nitazoxanida**

Método: Espectrofotométrico

Referencia: Técnica propia

Consideraciones: proteger de la luz

Condiciones de disolución

Medio de disolución: Buffer pH 9,0 en un vaso de precipitado conteniendo 1000 ml de agua purificada, disolver 21,60 g de ácido bórico, 26,1 g de cloruro de potasio y 5,85 g de hidróxido de sodio, completar a 7 litros con agua purificada llevar a pH  $9,0 \pm 0,05$ .

Volumen: 900 ml

Aparato N° 2 (Paletas): 100 rpm

Tiempo: 60 minutos

Especificación: No menos de 60 % (Q) en 60 minutos.

#### **e. Valoración de nitazoxanida**

Declarado: Nitazoxanida 500 mg/tab. rec.

Técnica: Cromatografía líquida (HPLC)

Referencia: Técnica propia

Consideraciones: Proteger de la luz

Especificación: 450,0 – 550,0 mg/tab. rec. (90,0 - 110,0 %)

Condiciones cromatográficas

Longitud de onda: 240 nm

Flujo: 1,0 ml/min

Volumen de inyección: 5 µl

#### **f. Uniformidad de unidades de dosificación**

Se determinó la uniformidad de unidades de dosificación de 10 unidades para cada uno de los principios activos, basada en el capítulo general <905> USP vigente.

Especificación: Valor de aceptación (AV) < 15,0 %

#### **g. Referencia: Técnica propia**

Métodos generales basados en USP y BP vigentes.

### **3.4. Diseño experimental**

#### **3.4.1. Lote piloto**

Se fabricaron tres pilotos (A, B y C), con igual fórmula cuali-cuantitativa, por compresión directa, bajo las mismas condiciones y con los mismos equipos. El tamaño de los lotes piloto fue de 500 tabletas cada uno.

#### **3.4.2. Lote industrial**

Una vez obtenido los resultados conformes del estudio de estabilidad para los tres piloto, se procedió a la fabricación de un lote industrial; el mismo que fue

fabricado por compresión directa bajo las mismas condiciones que los lotes pilotos. El tamaño de lote fue de 100 000 tabletas.

### **3.5. Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se elaboró cuadros y gráficos para representar los resultados de la elaboración de los tres lotes pilotos y el lote industrial, comparados frente a las especificaciones técnicas establecidas del producto innovador.

#### **IV. RESULTADOS**

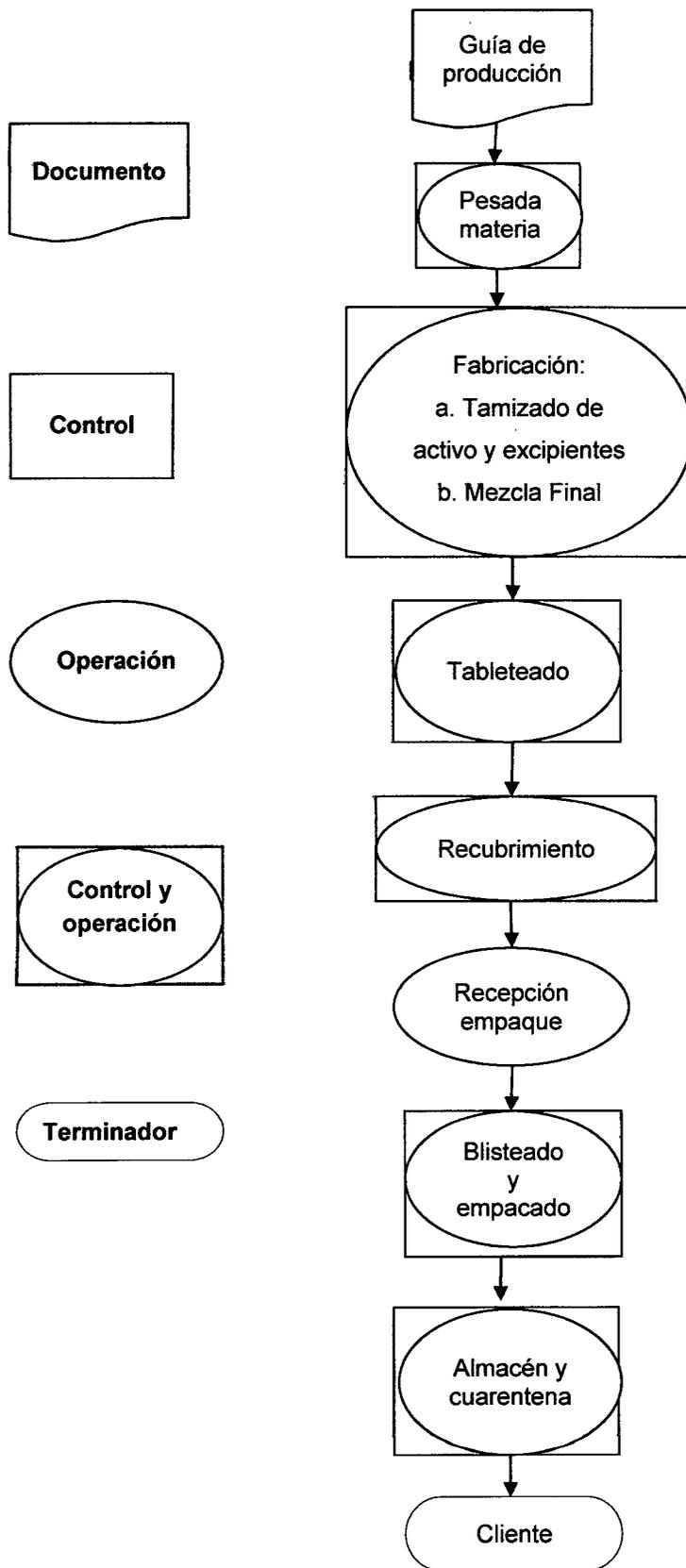


Figura 2. Flujo de producción de tabletas. Lima, 2013.

Tabla 12. Fórmula cualitativa y cuantitativa del lote piloto para la producción de tabletas recubiertas de nitazoxanida 500 mg. Lima, 2013.

	Concentración	Unidad	Función	Referencia(USP)
<b>A. Principio activo</b>				
Nitazoxanida	500	mg	Principio Activo	Técnica propia
<b>B. Excipientes</b>				
<b>Núcleo</b>				
Lactosa monohidratada	200,00	mg	Diluyente	USP
Almidón pregelatinizado	82,50	mg	Diluyente	USP
Croscarmelosa sódica	51,00	mg	Desintegrante	USP
Polivinilpirrolidona k30	8,00	mg	Aglutinante	USP
Dióxido de silicio coloidal	4,25	mg	Desintegrante	USP
Magnesio estearato	4,25	mg	Lubricante	USP
<b>Cubierta</b>				
Hidroxipropilmetilcelulosa 50cP	21,00	mg	Formador de película	USP
Talco	2,00	mg	Deslizante	USP
Dióxido de titanio	9,30	mg	Pigmento	USP
Polietilenglicol 6000	8,50	mg	Plastificante	USP
Colorante laca amarillo D&C N° 10	1,20	mg	Colorante	USP
Agua purificada*	0,14	ml	Solvente	USP
Alcohol etílico*	0,14	ml	Solvente	USP

\* Se evapora durante el proceso.

Tabla 13. Especificaciones técnicas del activo y excipientes para la producción de tabletas recubiertas de nitazoxanida 500 mg Lima, 2013.

Materia prima	Ensayo fisicoquímico	Resultado
Nitazoxanida	Descripción, solubilidad, identificación, fusión, cenizas, valoración	Conforme
<b>Núcleo</b>		
Lactosa monohidratada	Descripción, solubilidad, identificación	Conforme
Almidón pregelatinizado	Descripción, solubilidad, identificación	Conforme
Croscarmelosa sódica	Descripción, solubilidad, identificación	Conforme
Polivinilpirrolidona k30	Descripción, solubilidad, identificación	Conforme
Dióxido de silicio coloidal	Descripción, solubilidad, identificación	Conforme
Magnesio estearato	Descripción, solubilidad, identificación	Conforme
<b>Cubierta</b>		
Hidroxipropilmetilcelulosa 50cP	Descripción, solubilidad, identificación	Conforme
Talco	Descripción, solubilidad, identificación	Conforme
Dióxido de titanio	Descripción, solubilidad, identificación	Conforme
Polietilenglicol 6000	Descripción, solubilidad, identificación	Conforme
Colorante laca amarillo D&C N° 10	Descripción, solubilidad, identificación	Conforme
Agua purificada	pH, cloruros, sulfatos, control microbiológico	Conforme
Alcohol etílico	Gravedad específica, acidez, identificación	Conforme

Tabla 14. Fórmula cualitativa y cuantitativa de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas para los tres lotes pilotos. Lima, 2013.

Materia prima	Cantidad	Unidad	Función
Nitazoxanida	253,229	g	Principio Activo
<b>Núcleo</b>			
Lactosa monohidratada	96,771	g	Diluyente
Almidón pregelatinizado	41,250	g	Diluyente
Croscarmelosa sódica	25,50	g	Desintegrante
Polivinilpirrolidona k30	4,00	g	Aglutinante
Dióxido de silicio coloidal	2,125	g	Desintegrante
Magnesio estearato	2,125	g	Lubricante
Peso promedio	850	mg	
<b>Cubierta</b>			
Hidroxipropilmetilcelulosa 50cP	10,50	g	Formador de película
Talco	4,250	g	Deslizante
Dióxido de titanio	4,250	g	Pigmento
Polietilenglicol 6000	4,650	g	Plastificante
Colorante laca amarillo D&C N° 10	0,60	g	Colorante
Agua purificada*	70,00	ml	Solvente
Alcohol etílico*	70,00	ml	Solvente
Peso promedio	892,00	mg	

\* Se evapora durante el proceso

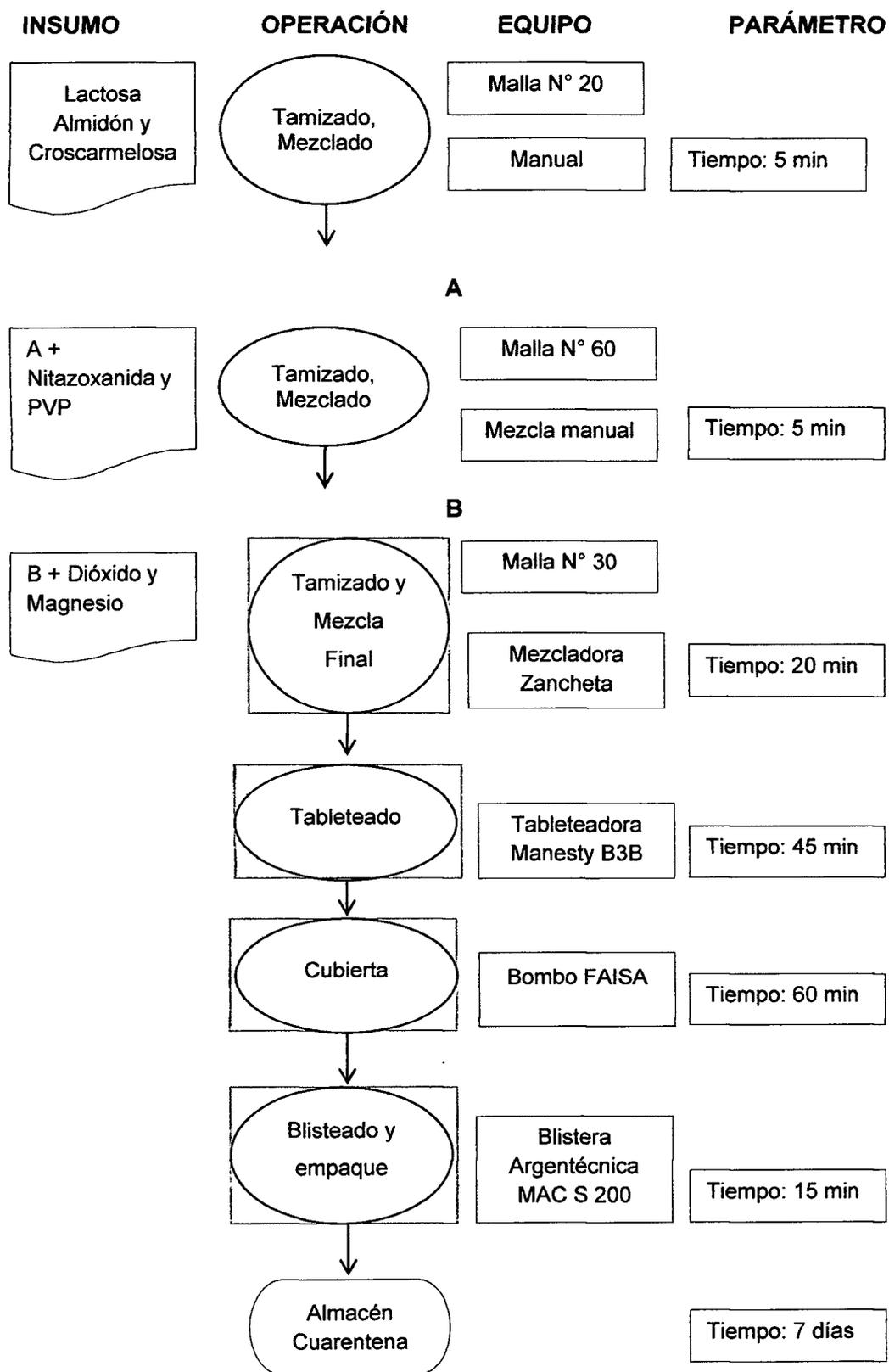


Figura 3. Flujo de manufactura de lote piloto. Lima, 2013.

Tabla 15. Especificaciones de proceso de lotes pilotos de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013.

Norma Técnica: Técnica Propia				
Etapa granel	Características físicas			Resultado
Aspecto	Polvo granulado, libre de partículas extrañas			Conforme
Color	Amarillo			Conforme
Humedad del Granel	No mayor a 2 % a 65°C (termobalanza)			Conforme
Fase de compresión				
Tipo de Punzón	19x9 mm oblongas con ranura en una de sus caras.			Conforme
Friabilidad	No mayor al 1 %			Conforme
Tiempo de Desintegración	No mayor a 20 minutos			Conforme
Aspecto	Tabletas oblongas con ranura en una de sus caras			Conforme
Dureza	No menor a 4,0 kp.			Conforme
Peso Promedio de tabletas				
(5 % de Variación)				
Control de pesos	Mínimo	807,50	mg/tab.	Conforme
	Medio	850,00	mg/tab.	
	Máximo	892,50	mg/tab.	
Fase de recubrimiento				
Aspecto	Tabletas oblongas con cubierta de color amarillo			Conforme
(5 % de Variación)				
Control de pesos	Mínimo	847,40	mg/tab.	Conforme
	Medio	892,00	mg/tab.	
	Máximo	936,60	mg/tab.	

Tabla 16. Especificaciones técnicas de producto terminado de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013.

Norma Técnica: Técnica Propia		
Ensayo fisicoquímico	Especificación	Resultado
Aspecto	Tabletas oblongas con cubierta de color amarillo	Conforme
Peso Promedio	847,4mg/tab.rec. - 936,6 mg/tab. rec.	871,9 mg/tab.rec.
Disolución	No menos de 60% (Q) en 60 minutos	Conforme
Uniformidad de unidades de dosificación	Valor de aceptación(AV) $\leq$ 15,0%	1,62 %
Identificación de Nitazoxanida	El tiempo de retención de la muestra se corresponde con el tiempo de retención del estándar (HPLC).	Conforme
Valoración de Nitazoxanida	450,0 mg/tab. - 550,0mg/tab. 90,0 % - 110,0 %	98,51 %
Ensayo microbiológico		
Recuento Total de microorganismos Aerobios	No mayor de 1000 UFC/g	Conforme
Recuento Total Combinado de Mohos y Levaduras	No mayor de 100 UFC/g	Conforme
Determinación de patógenos		
<i>Escherichia coli</i>	Ausente/g	Conforme
<i>Salmonella sp</i>	Ausente/10g	Conforme
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente/g	Conforme
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausente/g	Conforme

Tabla 17. Estudios de estabilidad acelerada de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas Lima, 2013.

Envase primario: Blister de Aluminio 207 mm y P.V.C. Ámbar 250/214mm				
Fecha inicial de estabilidad: 15/03/2013				
Fecha de expira (Registro): Abr. 2015				
Método: Estabilidad acelerada Análisis inicial: 15/03/2013				
Ensayo fisicoquímico	Especificaciones	Pilotos		
		1082861	1082871	1082881
Aspecto	Tabletas oblongas con cubierta de color amarillo	Conforme	Conforme	Conforme
Peso Promedio	847,4 - 936,6mg/tab.rec.	896,9	860,5	878,5
Disolución	No menos de 60% (Q) en 60 minutos	95,52%	97,033%	95,789%
Uniformidad de unidades de dosificación	Valor de aceptación(AV) ≤ 15,0%	1,519	1,344	1,999
Identificación de Nitazoxanida	El tiempo de retención de la muestra se corresponde con el tiempo de retención del estándar (HPLC).	Conforme	Conforme	Conforme
Valoración de Nitazoxanida	450,0 - 550,0mg/tab. 90,0 % - 110,0 %	99,568%	99,602%	96,459%
Ensayo microbiológico				
Recuento Total de microorganismos Aerobios	No mayor de 1000 UFC/g	Conforme	Conforme	Conforme
Recuento Total Combinado de Mohos y Levaduras	No mayor de 100 UFC/g	Conforme	Conforme	Conforme
Determinación de Patógenos				
<i>Escherichia coli</i>	Ausente/g	Conforme	Conforme	Conforme
<i>Salmonella sp</i>	Ausente/10g	Conforme	Conforme	Conforme
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente/g	Conforme	Conforme	Conforme
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausente/g	Conforme	Conforme	Conforme

Tabla 18. Fórmula cualitativa y cuantitativa para el lote industrial de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013.

Materia prima	Cantidad	Unidad	Función	Referencia(USP)
<b>Núcleo</b>				
Nitazoxanida	50,00	kg	Principio Activo	Técnica propia
Lactosa monohidratada	20,00	kg	Diluyente	USP
Almidón pregelatinizado	8,25	kg	Diluyente	USP
Croscarmelosa sódica	5,10	kg	Desintegrante	USP
Polivinilpirrolidona k30	0,80	kg	Aglutinante	USP
Dióxido de silicio coloidal	0,425	kg	Desintegrante	USP
Magnesio estearato	0,425	kg	Lubricante	USP
Peso promedio del núcleo	850,00	mg		
<b>Cubierta</b>				
Hidroxipropilmetilcelulosa 50cP	2,10	kg	Formador de película	USP
Talco	0,20	kg	Deslizante	USP
Dióxido de titanio	0,93	kg	Pigmento	USP
Polietilenglicol 6000	0,85	kg	Plastificante	USP
Colorante laca amarillo DC N° 10	0,12	kg	Colorante	USP
Agua purificada*	14,00	l	Solvente	USP
Alcohol etílico*	14,00	l	Solvente	USP
Peso promedio núcleo recubierto	892,00	mg		
<b>Material de empaque</b>			<b>Cantidad teórica</b>	
Nitazoxanida 500 mg caja x 100 Tabletetas			1000 uu	
Nitazoxanida 500 mg Inserto Tableta			1000 uu	
Nitazoxanida 500 mg Aluminio 207mm			7, 00 kg	
P.V.C. Ámbar 250/214mm			40,00 kg	
Caja de embalaje (32 x 52 x 34.8 C/ Logo			22 uu	
Separadores de embalaje			44 uu	

\* Se evapora durante el proceso

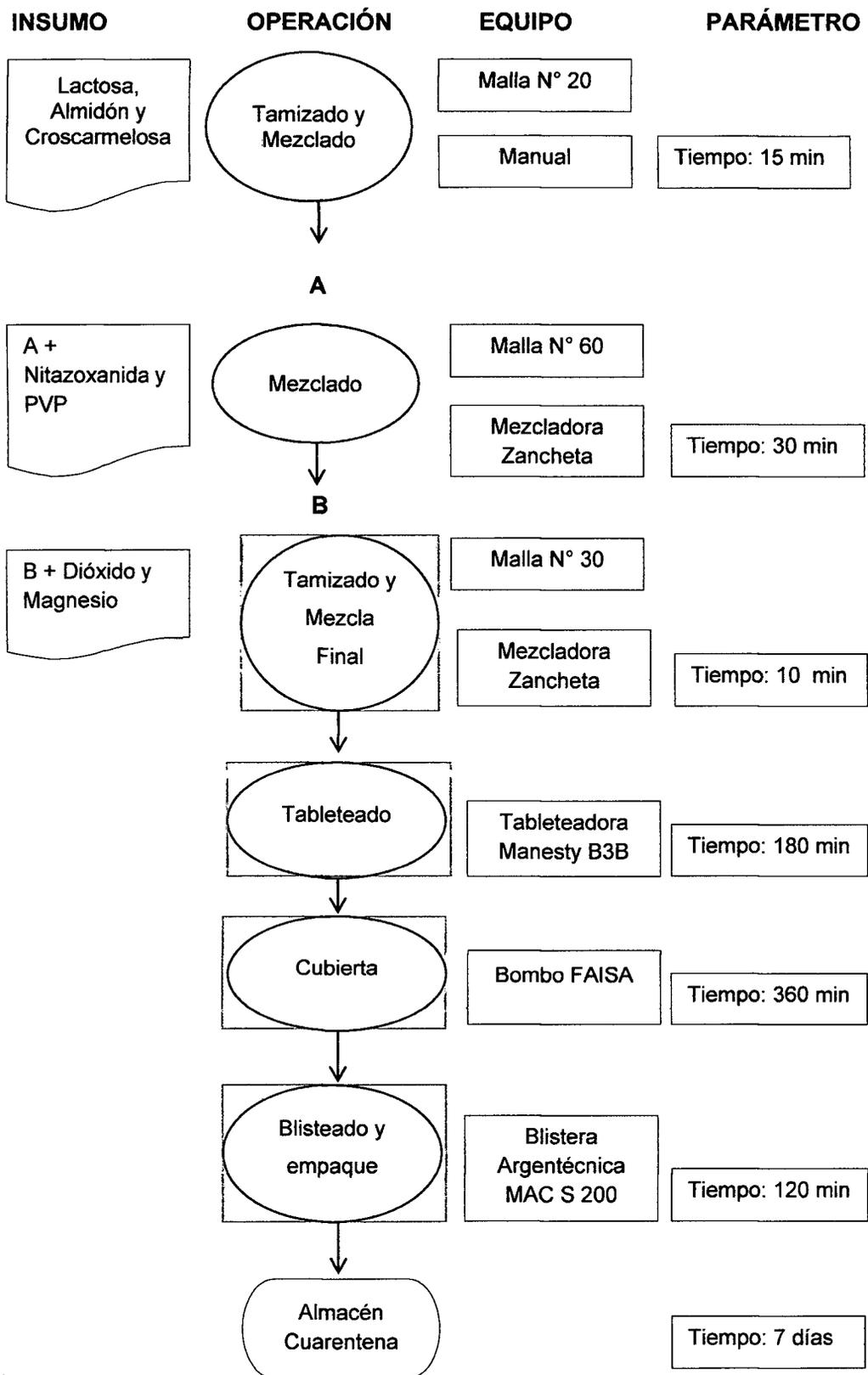


Figura 4. Flujo de manufactura del lote industrial. Lima, 2013.

Tabla 19. Especificaciones de proceso para lote industrial de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013.

Norma Técnica: Técnica Propia				
Etapa granel	Características Físicas			Resultado
Aspecto	Polvo granulado, libre de partículas extrañas			Conforme
Color	Amarillo			Conforme
Humedad del Granel	No mayor a 2% a 65°C (Termobalanza)			Conforme
Fase de compresión				
Tipo de Punzón	19x9 mm oblongos con ranura en una de sus caras.			Conforme
Friabilidad	No mayor al 1 %			0,513%
Tiempo de Desintegración	No mayor a 20 minutos			Conforme
Aspecto	Tabletas oblongas con ranura en una de sus caras			Conforme
Dureza	No menor a 4,0 kp			Conforme
Peso promedio de tabletas				
	(5 % de variación)			
Control de pesos	Mínimo	807,50	mg/tab.	850,3 mg/tab.
	Medio	850,00	mg/tab.	
	Máximo	892,50	mg/tab.	
Fase de recubrimiento				
Aspecto	Tabletas oblongas con cubierta de color amarillo			Conforme
	(5 % de Variación)			
Control de pesos	Mínimo	847,40	mg/tab. rec.	888,8 mg/tab.rec.
	Medio	892,00	mg/tab. rec.	
	Máximo	936,60	mg/tab. rec.	

Tabla 20. Especificaciones técnicas de producto terminado para el lote industrial de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013.

Norma Técnica: Técnica Propia		
Ensayo fisicoquímico	Especificaciones	Resultado
Aspecto	Tabletas oblongas con cubierta de color amarillo	Conforme
Peso Promedio	847,4 - 936,6 mg/tab. rec.	887,1 mg/tab. rec.
Disolución	No menos de 60 % (Q) en 60 minutos	Conforme
Uniformidad de unidades de dosificación	Valor de aceptación (AV) $\leq$ 15,0 %	2,912 %
Identificación de nitazoxanida	El tiempo de retención de la muestra se corresponde con el tiempo de retención del estándar (HPLC).	Conforme
Valoración de nitazoxanida	450,0 - 550,0 mg/tab. 90,0 - 110,0 %	99,377 %
Ensayo microbiológico		
Recuento total de microorganismos aerobios	No mayor de 1000 UFC/g	Conforme
Recuento total combinado de mohos y levaduras	No mayor de 100 UFC/g	Conforme
Determinación de patógenos		
<i>Escherichia coli</i>	Ausente/g	Conforme
<i>Salmonella sp.</i>	Ausente/10g	Conforme
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente/g	Conforme
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausente/g	Conforme

Tabla 21. Estudios de estabilidad del lote industrial de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013.

Envase primario: Blíster de Aluminio 207 mm y P.V.C. Ámbar 250/214 mm Fecha inicial de estabilidad: 15/04/2013 Fecha de expira (Registro): Abr. 2015 Método: Estabilidad acelerada Lote industrial: 10412593		
Ensayo fisicoquímico	Especificaciones	Resultados
Aspecto	Tabletas oblongas con cubierta de color amarillo	Conforme
Peso Promedio	847,4 - 936,6 mg/tab.rec.	893,6 mg/tab. rec.
Disolución	No menos de 60% (Q) en 60 minutos	97,025 %
Uniformidad de unidades de dosificación	Valor de aceptación (AV) $\leq$ 15,0 %	3,308 %
Identificación de nitazoxanida	El tiempo de retención de la muestra se corresponde con el tiempo de retención del estándar (HPLC).	Conforme
Valoración de nitazoxanida	450,0 - 550,0 mg/tab. 90,0 - 110,0 %	99,514 %
Ensayo microbiológico		
Recuento total de microorganismos aerobios	No mayor de 1000 UFC/g	Conforme
Recuento total combinado de mohos y levaduras	No mayor de 100 UFC/g	Conforme
Determinación de patógenos		
<i>Escherichia coli</i>	Ausente/g	Conforme
<i>Salmonella sp</i>	Ausente/10g	Conforme
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente/g	Conforme
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausente/g	Conforme

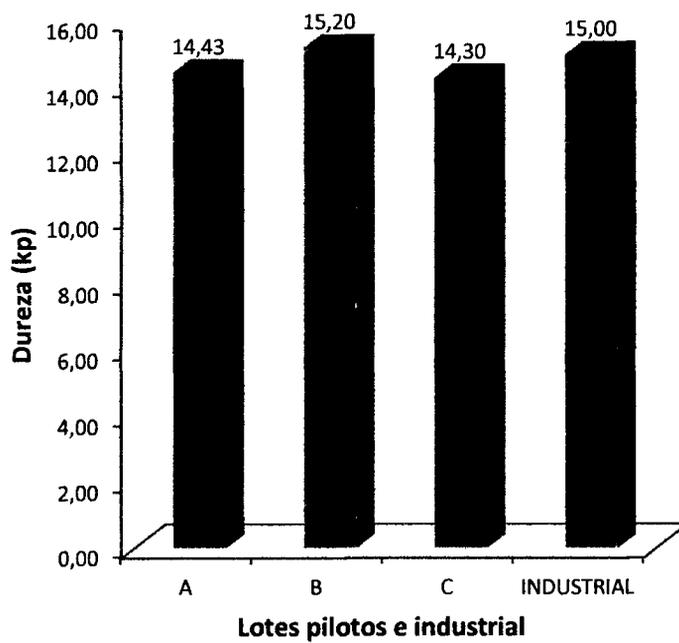
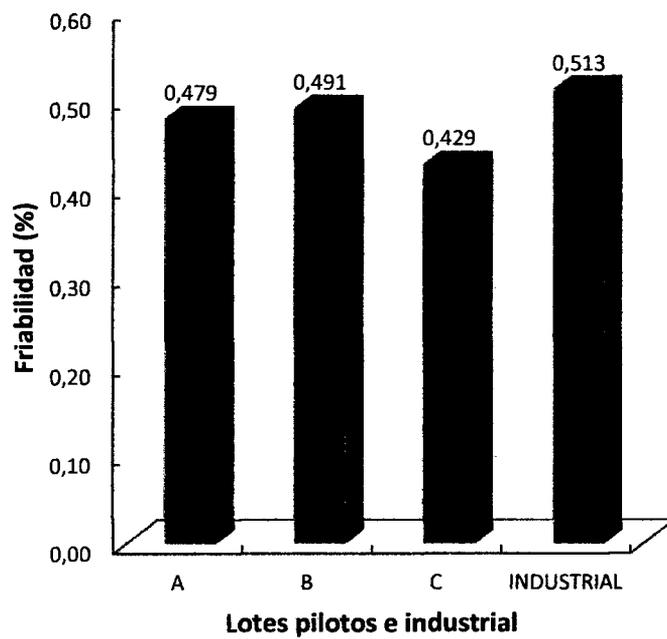


Figura 5. Dureza de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas (núcleos) realizado en el durómetro Vankenl VK 200 de los tres lotes piloto e industrial. Lima, 2013.



**Leyenda:**  
No mayor al 1 %

Figura 6. Porcentaje de friabilidad de nitazoxanida 500 mg tabletas (núcleos) realizado en el friabilizador Erweka Modelo TA de los tres lotes piloto e industrial. Lima, 2013.

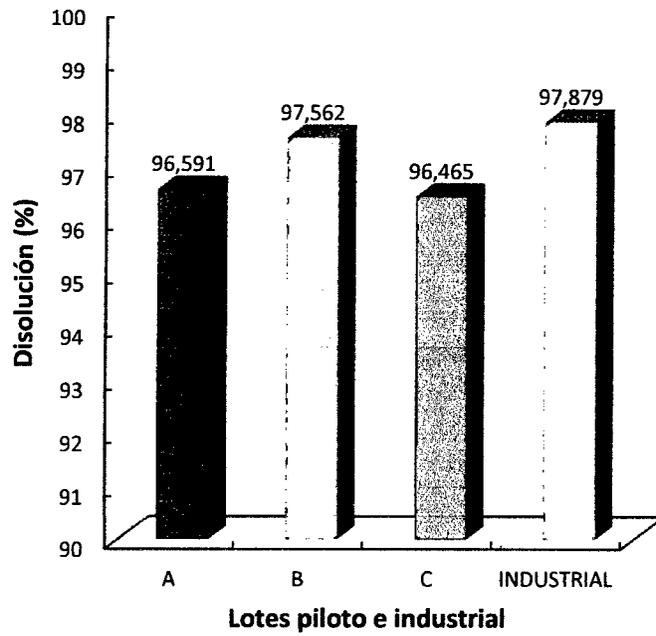
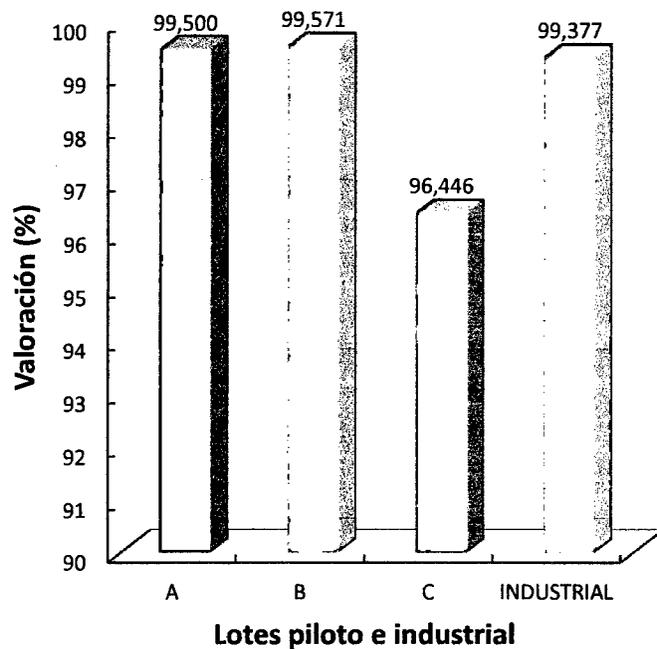
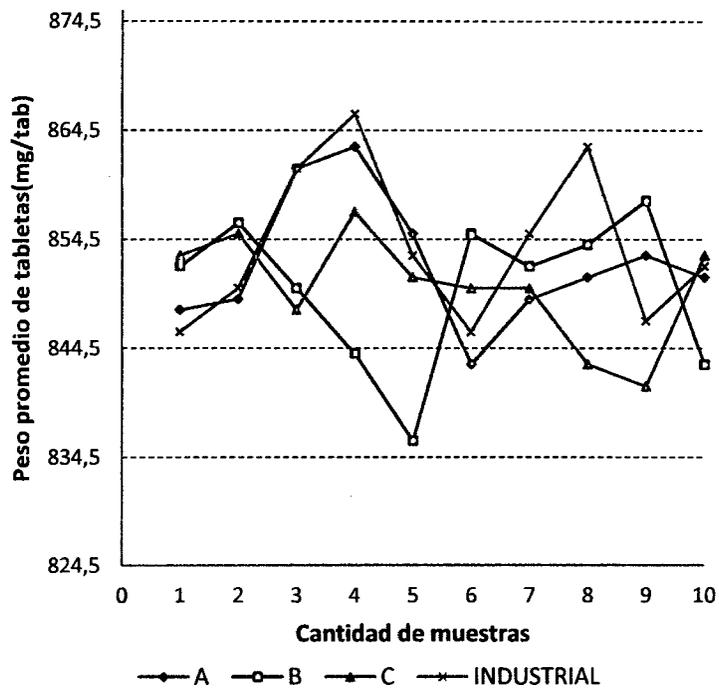


Figura 7. Porcentaje disuelto de nitazoxanida por tableta recubierta realizado por el método espectrofotométrico en el equipo Perkin Elmer como producto terminado de los tres lotes piloto e industrial. Lima, 2013.



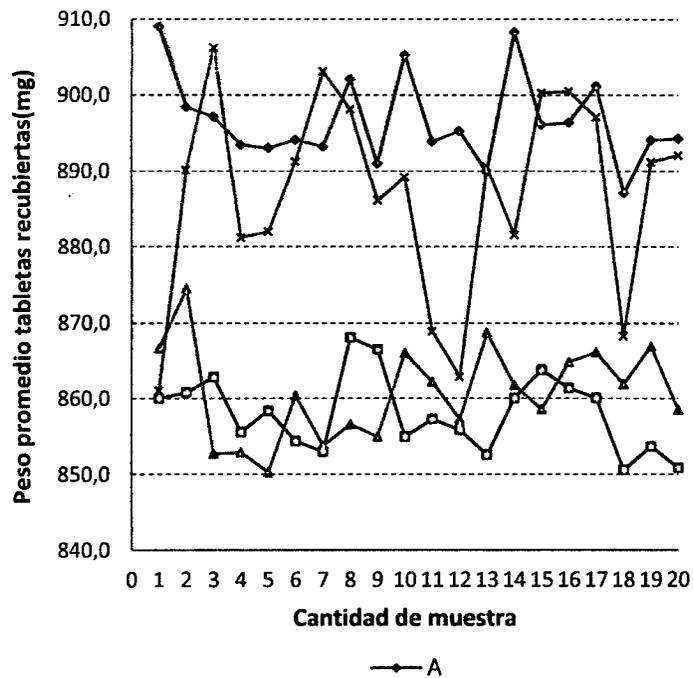
**Leyenda:**  
 Especificación: 450,0 - 550,0 mg/tab. rec. (90,0 - 110,0 %)

Figura 8. Porcentaje de valoración de nitazoxanida por tableta recubierta realizado por la técnica de Cromatografía líquida (HPLC) en el equipo Agilent 1100 como producto terminado de los tres lotes piloto e industrial. Lima, 2013



**Leyenda:**  
Especificación: 807.50 – 892.50 mg/tab

Figura 9. Peso promedio de nitazoxanida tabletas (núcleos) realizado en la balanza analítica Ohaus Adventurer de los tres lotes piloto e industrial. Lima, 2013.



**Legenda:**  
Especificación: 847,4 – 936,6 mg/tab. rec.

Figura 10. Peso promedio de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas como producto terminado realizado en la balanza analítica Ohaus Adventurer de los tres lotes piloto e industrial. Lima, 2013.

## V. DISCUSIÓN

Un análisis detallado de la caracterización del principio activo resulta fundamental para el desarrollo de una formulación. La garantía de la calidad de un producto farmacéutico deriva de una cuidadosa y sistemática atención a todos aquellos factores que pueden influir en su calidad; selección de sus componentes y materiales, diseño de producto y proceso adecuado; finalmente el control estadístico del proceso. Los estudios microbiológicos y estudios de estabilidad para los productos farmacéuticos son una parte fundamental de todo el proceso de investigación y desarrollo que debe hacerse previamente a un producto farmacéutico que será puesta a disposición de la población, con el fin de determinar el tiempo durante el cual mantiene sus especificaciones de calidad como lo señala Brittain.<sup>24</sup>

En la formulación se incluyó almidón pregelatinizado. Es un excipiente multifuncional, por tener propiedades como desintegrante, lubricante y deslizante.<sup>25</sup> Existen estudios previos donde se reseña el empleo de almidón pregelatinizado en matrices de hidroxipropil metilcelulosa, además se aprovecha sus propiedades como deslizante, que ayudan a contrarrestar algunas dificultades en la fluidez de la mezcla, derivada del empleo de hidroxipropil metilcelulosa como refiere Levina.<sup>26</sup>

En la formulación también se empleó el dióxido de silicio coloidal que favoreció el

deslizamiento de la mezcla. Como lubricante se empleó el estearato de magnesio, para evitar problemas durante el proceso de tableteo; flujo no adecuado o pegado de matriz/punzón como lo señala Reza.<sup>27</sup>

La Figura 2 muestra el flujo de producción de tabletas, se detalla cada uno de los procesos desde la generación de la guía de producción hasta la disposición final del producto innovador hacia el cliente; fue elaborado tomando en cuenta el proceso y control de calidad que se desarrolla en cada una de las etapas de la manufactura del producto.

La Tabla 12 presenta la fórmula cualitativa y cuantitativa del producto innovador; el ingrediente farmacológicamente activo es la nitazoxanida con una concentración de 500 mg, que fue previamente analizado por el área de control de calidad por el método de HPLC teniendo como resultado una valoración de 98,725 % Tal cual(Anexo 1), además se detalla los excipientes a usar primero para el núcleo de la tableta con sus respectivas funciones en la formulación; los excipientes para el recubrimiento de las tabletas que son los responsables de dar el color característico a la tableta.

La Tabla 13 presenta especificaciones técnicas del activo y excipientes para la formulación del producto innovador, cabe señalar que cada materia prima es previamente analizada según técnica analítica del área de control de calidad básicamente con ensayos fisicoquímicos y microbiológicos.

La Figura 3 muestra el flujo de manufactura de un lote piloto, en la cual se detalla el insumo, la operación a realizar, el equipo a utilizar y los parámetros a controlar en cada uno de los procesos; para lo cual se fabricó tres ensayos pilotos (1082861(A), 1082871(B) y 1082881(C)), el tamaño de lote para cada ensayo piloto fue de 500 tabletas (Tabla 14).

Las operaciones de fabricación y tableteo se realizaron bajo condiciones de humedad controlada (menor a 60 % de humedad relativa en las áreas), menor a

25 °C y con una presión diferencial no menor a 0,05 pulg/H<sub>2</sub>O.

Es importante señalar que los tres ensayos pilotos contaban con una guía de producción donde se registró cada uno de los procesos que involucra la manufactura del producto innovador, el cual cuenta con las especificaciones técnicas de proceso y de producto terminado (Tabla 15 y 16).

Los controles de dureza, friabilidad y peso promedio son de suma importancia durante el proceso de tableteado como lo señala Cornejo.<sup>28</sup>

La Figura 5 nos muestran que en el tableteado la dureza está dentro de las especificaciones técnicas de proceso con valores 14,4 kp piloto A, 15,2 kp piloto B, 14,3 kp piloto C y 15,0 kp (industrial); la friabilidad (Figura 6) con 0,479 % piloto A, 0,491 % piloto B, 0,429 % piloto C y 0,513 % Industrial, la especificación indica que no debe ser mayor al 1 %, este ensayo se emplea para determinar que las tabletas no recubiertas, cuando se someten a estrés mecánico, no se dañen y/o muestren evidencia de laminación o ruptura.

En la Tabla 17 y 21 se presenta a los lotes pilotos A, B, C e industrial que fueron acondicionados en un envase primario de blíster de Aluminio 207 mm y P.V.C. ámbar de 250/214 mm de espesor; los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada (40 +/- 2°C y 75 +/- 5 % HR) para aspecto, dureza, contenido, disolución y valoración cumplen con las especificaciones técnicas establecidas en la técnica propia

El uso de determinados excipientes pueden llevar a una degradación del principio activo.<sup>29</sup> El diseño para la formulación del producto innovador se desarrolló con excipientes ampliamente estudiados; teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la estabilidad acelerada de los tres lotes pilotos e industrial.

La disolución es una prueba crítica en lo que respecta a formas farmacéuticas sólidas.<sup>7,21</sup>

La Figura 7 nos presenta los resultados de estabilidad acelerada de los tres lotes pilotos y lote industrial, no existe variación significativa en los resultados de la prueba de disolución, piloto A 96,591 %, piloto B 97,562 %, piloto C 96,465 % y el lote industrial con 97,879 % estos resultados nos indica que están dentro de las especificaciones técnicas establecidas realizado por el método espectrofotométrico.

La Figura 8 nos presenta los resultados de estabilidad acelerada de los tres lotes pilotos y lote industrial, no existe variación significativa en los resultados de la prueba de valoración, piloto A 99,500 %, piloto B 99,571 %, piloto C 96,446 % y el lote industrial con 99,377 % estos resultados están dentro de las especificaciones técnicas establecidas que dan un margen de 90 – 110 % de valoración realizado por la técnica de cromatografía líquida (HPLC).

En la Figura 9 se observa el peso promedio de tabletas (núcleos), que se encuentra dentro de la especificación técnica establecida con un 5 % de variación en mg/tab; cuyo peso mínimo es 807,50 mg, medio 850,00 mg y un peso máximo de 892,50 mg; y la Figura 10 nos presentan el peso promedio de las tabletas recubiertas que se encuentran también dentro de la especificación técnica establecida con un 5 % de variación en mg/tab. recubiertas; cuyo peso mínimo es 847,50 mg, medio 892,00 mg y un peso máximo de 936,60 mg.

En la dureza de las tabletas de los pilotos existen diferencias mínimas con respecto al lote industrial (Figura 5), lo cual indica que no existe variación significativa en los resultados de disolución; dichos resultados tiene concordancia con autores que establecen que la fuerza de compresión no tiene influencia considerable en la disolución de productos que contengan matrices hidrofílicas de hinchamiento ilimitado como lo señala Holgado<sup>30</sup>

## **VI. CONCLUSIONES**

1. El diseño y la formulación para nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas cumple con los parámetros de calidad establecidos en la USP vigente.
2. Se realizó el diseño y preformulación de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas por compresión directa.
3. Se fabricó los lotes pilotos y se evaluó los estudios de estabilidad acelerada (40 +/- 2°C y 75 +/- 5 % HR), realizados en el empaque primario de aluminio blíster PVC ámbar 250/214 mm de espesor los que están dentro de las especificaciones establecidas.
4. Es factible la fabricación de un lote industrial para nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas cuyos estudios de estabilidad acelerada (40 +/- 2°C y 75 +/- 5 % HR), realizados en el empaque primario de aluminio blíster PVC ámbar 250/214 mm de espesor están dentro de las especificaciones establecidas.

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Implementar la validación del proceso de fabricación del producto.
2. Continuar con los estudios de estabilidad a largo plazo, para los lotes pilotos e industrial, para obtener datos en un mayor tiempo de almacenamiento del producto.
3. Considerar en la etapa piloto el uso de equipos que cumplan la misma función con respecto a los usados en la fabricación del lote industrial.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trillo CF. Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Ediciones Luzán S.A.; 1993.
2. Genaro AR. Remington Farmacia. 17ª Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.; 1987.
3. Jato VL. Tecnología Farmacéutica. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Madrid: Editorial Síntesis, S.A.; 1997.
4. Beneitez E. Good manufacturing practices. La gestión Técnica en la Fabricación de Medicamentos. Ed. Centro de Estudios Superiores de la Industria Farmacéutica: Madrid; 1996.
5. Breña M. Diseño y desarrollo de una formulación para gemfibrozilo 600 mg tableta recubierta. [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2005.
6. Molina P. Diseño y desarrollo de una formulación por compresión directa para tabletas de Diltiazem 60 mg. [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2007.
7. Lieberman H, Lachman L, Schwartz J. Pharmaceutical dosage forms: tablets. New York: Marcel Dekker Inc.; 2000.
8. Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Update supplement. New York: Marcel Dekker Inc.; 2004.
9. Grekas N. Specifications of chemical substances for pharmaceutical use. Pharmaceutical Technology. [revista on line] 2004 [acceso 30 de mayo 2013]; 16:43-44. Disponible en: <http://search.proquest.com/docview/211421440?accountid=12268>
10. International Conference on Harmonization. Pharmaceutical Development, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q8: 2005.
11. Guidance for industry. Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. October 2000, CDER/FDA
12. Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Update supplement. New York: Marcel Dekker Inc.; 2004.
13. Gennaro AR. Remington's pharmaceutical sciences, 18<sup>th</sup>. Washington DC: PA Mack; 1990.
14. United States Pharmacopeia Convention. The United States Pharmacopeia 36-NF 31. Rockville: National Publishing Printing Company; 2013.
15. Velasco A, Victoria M, Muñoz A. Lubrificantes en la elaboración de comprimidos. Industria farmacéutica. [revista en internet] 1997 [acceso 11 de mayo 2013]; (3):32-41. Disponible en: [https://investigacion.us.es/sisius/sis\\_showpub.php?idpers=338](https://investigacion.us.es/sisius/sis_showpub.php?idpers=338).
16. Kibbe A. Handbook of pharmaceutical excipients. 3<sup>th</sup> Edition. Washington DC: Pharmaceutical Association & Pharmaceutical Press; 2000.
17. Tecnoquímicas. Nitazoxanida MK<sup>®</sup> [Monografía en Internet]. Colombia; 2013. [acceso 6 de enero de 2013]. Disponible en: <http://www.tqfarma.com/Vadem%C3%A9cumMK/Parasitolog%C3%ADa/NitazoxanidaMK.aspx#ecom>
18. WHO. Accelerated stability studies of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions [Monografía en Internet]. Ginebra; 2006. [acceso 20 octubre de 2013]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh1808e/>
19. International Conference on Harmonization. Evaluation for stability data, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1E; 2003.
20. Burson J, Tabasco A. Estudio de estabilidad de medicamentos. Industria

- Farmacéutica. 1986; (6):37-41.
21. Carstensen J, Rhodes C. Drug stability: principles and practices. 3<sup>th</sup> Edition New York: Editorial Informa Healthcare; 2007.
  22. Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate released solid oral dosage forms. November 1997. CDER/FDA
  23. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Committee for proprietary medicinal products. 1998. Note for guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Committee for proprietary medicinal products.
  24. Brittain H. Particle-Size Distribution: The problem of sampling powdered solids. *Pharmaceutical Technology*. [revista en internet]. 2002 [acceso 10 de mayo de 2013]; (1):67-73. Disponible en: <http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard/pharmtech/272002/24133/article.pdf>.
  25. Cal S. Las lactosas como excipientes de comprimidos. *Industria Farmacéutica*. [revista en internet] 2000 [acceso 20 de abril de 2013] 1:123-130. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152011000300010&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152011000300010&script=sci_arttext)
  26. Levina, M. Influence of fillers, compression force, film coating and storage conditions on performance of hypromellose matrices. *Drug Del Tech*. [revista en internet] 2004 [acceso 5 de junio de 2013]; 4(1):34-42. Disponible en: [http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/MET\\_HOCEL/English/excipient\\_update\\_levina\\_op.pdf](http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/MET_HOCEL/English/excipient_update_levina_op.pdf)
  27. Reza S, Abdul M, Shabbir S. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery. *J. Pharm Pharmaceut Sci*. 2003; 6(2):282-291.
  28. Cornejo L, Cordero M. Evaluación de las propiedades farmacotécnicas en el diseño y formulación de tabletas de clorfenamina por compresión directa [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2007.
  29. Fong G, Cam S. HPLC in the Pharmaceutical Industry. New York: CRC Press; 1991.
  30. Holgado M, Fernández-Arévalo M, Rabasco A. Sistemas de liberación controlada. *Industria Farmacéutica*. 1990; (2):67-79.

## **ANEXOS**

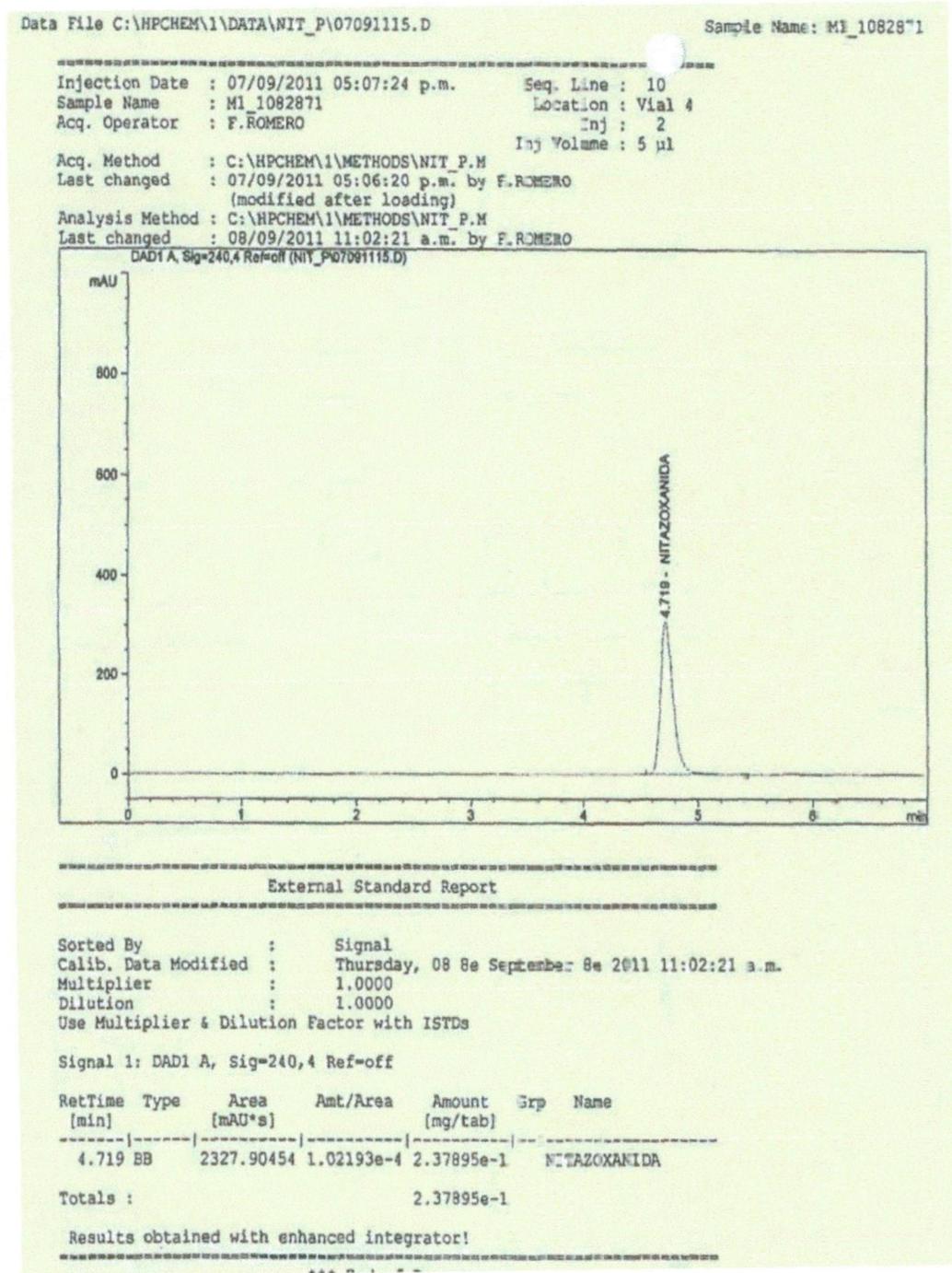
Anexo 1.

Tabla 22. Protocolo de análisis del principio activo de nitazoxanida. Lima, 2013.

			
<p align="center"><b>PROTOCOLO DE ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA</b></p>			
Nombre	: NITAZOXANIDA		
Cantidad	: 25,0 kg		
Cod. M.P.	: IMP00295	Marca	: M.P.I PHARMACEUTICA
Lote	: NITA/10050043	Protocolo de Análisis	: MP 459-10
Fecha de recep.	: 12-07-2010	Proveedor	: M.P.I PHARMACEUTICA
N° Documento	: 011259	Guía / factura	: 2010-10482/8882
Condiciones de Almacenamiento	: Conservar en envases bien cerrados. Proteger de la luz.		
Envase	: 01 ENVASE		
ENSAYO FÍSICOQUÍMICO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	
DESCRIPCIÓN	Polvo cristalino de color amarillo. Libre de puntos negros y partículas extrañas	CONFORME	
SOLUBILIDAD	Insoluble en agua; escasamente soluble en alcohol, metanol; soluble en acetonitrilo	CONFORME	
IDENTIFICACIÓN	Cumple	CUMPLE	
INTERVALO DE FUSIÓN	Entre 197° y 203°	203°	
PERDIDA POR SECADO	No pierde más de 0,5 %	0,013 %	
CENIZAS SULFATADAS (*)	No más de 0,1 %, determinado sobre 1,0 g	CONFORME	
SUSTANCIAS RELACIONADAS (*)	Impureza individual: no más de 0,5 % Impureza total: no más de 1,0 %	CONFORME	
VALORACIÓN	No menos de 97,0 % y no más de 103,0 % de $C_{12}H_{14}N_2O_5S$ , calculado con respecto a la sustancia seca	98,725 % Tal cual 98,738 % Base seca	
ENSAYO MICROBIOLÓGICO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	
Recuento Total de Microorganismos Aerobios	No mayor de 30 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	
Recuento Total Combinado de Mohos y Levaduras	No mayor de 10 ufc/g	Menor de 10 ufc/g	
Determinación de Patógenos:			
<i>Escherichia coli</i>	Ausente/10 g	Ausente/10 g	
<i>Salmonella spp.</i>	Ausente/10 g	Ausente/10 g	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente/10 g	Ausente/10 g	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente/10 g	Ausente/10 g	

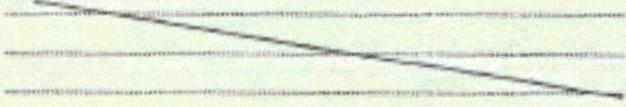
Anexo 2

Tabla 23. Valoración del activo nitazoxanida. Lima, 2013.



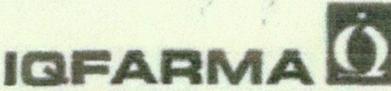
**Anexo 3.**

Tabla 24. Especificación de proceso de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013.

ESPECIFICACIÓN DE PROCESO			E - 023
PRODUCTO:	NITAXID 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS	F. FARMACÉUTICA:	COMPRIMIDO
FECHA:	09/09/2011	ÁREA:	I & D
ELABORADO POR:	S. Benito	REVISADO POR:	J. Human
<b>ETAPA: GRANEL</b>			
ASPECTO:	POLVO GRANULADO, LIBRE DE PARTÍCULAS EXTRAÑAS		
COLOR:	AMARILLO		
<b>CARACTERÍSTICAS FÍSICAS</b>			
HUMEDAD DEL GRANEL:	No mayor a 2% a 85° C. (Termobalanza)		
<b>FASE: COMPRESIÓN</b>			
TIPO DE PUNZÓN:	19x9 mm Oblongas con ranura en una de sus caras.		
FRIABILIDAD:	No mayor al 1%		
T. DESINTEGRACIÓN:	No mayor a 20 minutos		
ASPECTO:	Tabletas oblongas de color amarillo ranurada en una de sus caras.		
DUREZA:	No menor a 4,0 kp.		
<b>PESO</b>			
CONTROL DE PESOS: (5% de Variación)			
MÍNIMO	887,50	mg/tab.	
MEDIO	890,00	mg/tab.	
MÁXIMO	892,50	mg/tab.	
<b>FASE: RECUBRIMIENTO</b>			
ASPECTO:	Tabletas oblongas con cubierta de color amarillo		
<b>PESO (5% de Variación)</b>			
MÍNIMO	847,40	mg/tab. rec.	
MEDIO	852,80	mg/tab. rec.	
MÁXIMO	858,60	mg/tab. rec.	
<b>OTROS:</b>			
			

Anexo 4.

Tabla 25. Certificado de especificaciones técnicas. Lima, 2013.



**IQFARMA**  
Instituto Quimioterápico S.A.




**ESPECIFICACIONES TECNICAS**

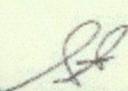
**Producto** : NITAXID 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS (Nitazoxanida)

**Presentación** : Caja x 100 tabletas

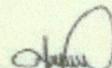
**Norma Técnica** : Técnica Propia

ENSAYO FISICOQUIMICO	ESPECIFICACIONES
Aspecto	Tabletas oblongas con cubierta de color amarillo.
Peso Promedio	847,4 mg/tab.rec. – 936, 6 mg/tab.rec.
Disolución	No menos de 60 % (Q) en 60 minutos
Uniformidad de unidades de dosificación	Valor de aceptación (AV) ≤ 15,0 %
Identificación de Nitazoxanida	El tiempo de retención de la muestra se corresponde con el tiempo de retención del estándar (HPLC).
Valoración de Nitazoxanida	450,0 mg/tab. – 550,0 mg/tab. 90,0 % – 110,0 %

ENSAYO MICROBIOLÓGICO	ESPECIFICACIONES
Recuento Total de Microorganismos Aerobios	No mayor de 1000 ufc/g
Recuento Total Combinado de Mohos y Levaduras	No mayor de 100 ufc/g
Determinación de Patógenos:	
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia/ g
<i>Salmonella spp</i>	Ausencia/10 g
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia/ g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia/ g



MEGO QUEVEDO  
FISICOQUIMICO



JUANA HUAYLLA ESCURRA  
JEFE CONTROL DE CALIDAD  
C.Q.F.P. Nº 4281  
C.Q.F.D.L. Nº 5295-L



Santa Rosa 360 - Santa Ana - Av. Venezuela 1854 - Breña - Lima - Perú - Tel/Fax: 812-0107 - E-mail: iqfarma@iqfarma.com - www.iqfarma.com

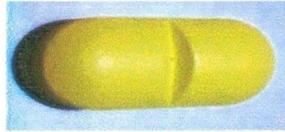
**Anexo 5.**

Figura 11. Flujo de producción de tabletas, realizado en el Instituto Quimioterápico S.A. Lima, 2013.



Anexo 6.

Figura 12. Producto terminado de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas.  
Lima, 2013.



## Anexo 7.

Tabla 26. Matriz de consistencia

Título	Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Marco teórico	Metodología
Diseño de una fórmula para la obtención de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Lima, 2013	¿Se podrá diseñar una fórmula para la obtención de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas?	<p><b>General:</b> Diseñar una fórmula para la obtención de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas, que cumpla con las especificaciones técnicas y de calidad establecida de acuerdo a la USP vigente</p> <p><b>Específico:</b> -Realizar el diseño y preformulación para nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. -Preparar lotes pilotos de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas y evaluar los estudios de estabilidad acelerada. -Realizar la transferencia tecnológica para la fabricación de un lote industrial de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas.</p>	Se diseñó una fórmula para nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas	<p><b>Variable Independiente</b> Fórmula de la nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas.</p> <p><b>Indicadores:</b> Características del granel.</p> <p><b>Variable Dependiente:</b> Producto nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas</p> <p><b>Indicadores:</b> -Parámetros de calidad establecidos en la técnica propia. -Estudios de estabilidad</p>	<p>Preformulación de medicamentos.</p> <p>Formas farmacéuticas sólidas.</p> <p>Caracterización fisicoquímicos del principio activo.</p> <p>Caracterización de los excipientes.</p> <p>Parámetros de control de los procesos de elaboración.</p> <p>Estudios de estabilidad.</p> <p>Disolución.</p>	<p><b>Nivel de Investigación.</b> Descriptivo</p> <p><b>Población:</b> Polvo granulado de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas elaborado en el Instituto Quimioterápico.</p> <p><b>Muestra:</b> 100 g de Polvo granulado de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas obtenido en el Instituto Quimioterápico.</p> <p><b>Unidad experimental:</b> Se utilizó 120 tabletas de nitazoxanida 500 mg tabletas recubiertas. Tomadas del área de sólidos orales Instituto Quimioterápico S.A. (IQFARMA) ubicado en el distrito de Breña, departamento de Lima.</p> <p>El diseño se fundamenta en realizar una formulación de tabletas que cumpla con las especificaciones de calidad vigentes establecida en la USP.</p> <p><b>Diseño experimental:</b> Evaluar las características farmacotécnicas del producto; peso, dureza, friabilidad, valoración, disolución y estabilidad.</p> <p><b>Análisis estadístico</b> De cuadros y gráficos para representar los resultados de la elaboración de los tres lotes piloto y el lote industrial comparado frente a las especificaciones técnicas establecidas del producto innovador.</p>