



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

DISEÑO DE FORMULACIÓN Y PROCEDIMIENTO PARA LA
ELABORACIÓN DE TABLETAS DE FUROSEMIDA CON LIBERACIÓN
PROLONGADA.

ORELLANA SOTO GIANELLA ESTHEFANIA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

DISEÑO DE FORMULACIÓN Y PROCEDIMIENTO PARA LA
ELABORACIÓN DE TABLETAS DE FUROSEMIDA CON
LIBERACIÓN PROLONGADA.

ORELLANA SOTO GIANELLA ESTHEFANIA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

DISEÑO DE FORMULACIÓN Y PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE
TABLETAS DE FUROSEMIDA CON LIBERACIÓN PROLONGADA.

ORELLANA SOTO GIANELLA ESTHEFANIA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

ZAMBRANO CABRERA CRISTHIAN ARTURO

MACHALA, 28 DE FEBRERO DE 2023

MACHALA
28 de febrero de 2023

Diseño de formulación y procedimiento para la elaboración de tabletas de furosemida con liberación prolongada.

por Gianella Esthefania Orellana Soto

Fecha de entrega: 22-feb-2023 09:07a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2020424558

Nombre del archivo: ORELLANA_SOTO_GIANELLA_ESTHEFANIA.pdf (258.58K)

Total de palabras: 2943

Total de caracteres: 15753

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, ORELLANA SOTO GIANELLA ESTHEFANIA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Diseño de formulación y procedimiento para la elaboración de tabletas de furosemida con liberación prolongada., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 28 de febrero de 2023



ORELLANA SOTO GIANELLA ESTHEFANIA
0706532579

RESUMEN

La furosemida es un compuesto que presenta una alta eficacia en tratamientos para personas con problemas diuréticos, va actuar principalmente en la rama ascendente del asa de Henle. El objetivo del presente trabajo bibliográfico es la propuesta de diseñar una formulación y procedimiento para la elaboración de tabletas de furosemida de liberación programada. Se utilizó una metodología descriptiva no experimental, mediante la revisión de libros y artículos científicos se pudo recopilar información necesaria que ayudó a la investigación, es así como, se propone dos tipos de formulaciones (vía húmeda y compactación directa) cada una con su respectivo proceso de elaboración, dando como resultado que la mejor elección para la fabricación de tabletas de liberación prolongada es por vía húmeda, ya que cumple con lo propuesto. Finalmente, se pudo establecer un diseño y procedimiento para la elaboración de tabletas que sean eficaces y seguras con los excipientes necesarios cumpliendo las normativas oficiales.

Palabras claves: Furosemida, tabletas, liberación programada, excipientes.

ABSTRACT

Furosemide is a compound that is highly effective in treatments for people with diuretic problems, it will act mainly on the ascending branch of the loop of Henle. The objective of this bibliographical work is the proposal to design a formulation and procedure for the preparation of programmed-release furosemide tablets. A non-experimental descriptive methodology was used, through the review of books and scientific articles it was possible to collect the necessary information that helped the investigation, this is how two types of formulations (wet method and direct compaction) are proposed, each with its respective process. processing, resulting in the best choice for the manufacture of prolonged release tablets is by wet method, since it complies with the proposal. Finally, it was possible to establish a design and procedure for the preparation of tablets that are effective and safe with the necessary excipients, complying with official regulations.

Keywords: Furosemide, tablets, programmed release, excipients.

INDICE

	pág.
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.2 OBJETIVOS.....	8
1.2.1 Objetivo general	8
2. DESARROLLO.....	9
2.1 Furosemida	9
2.1.1 Propiedades físico – químicas de la Furosemida	9
2.1.2 Mecanismo de acción	9
2.1.3 Estabilidad	9
2.1.4 Forma farmacéutica y Formulación	9
2.2.1 Composición de las tabletas.....	10
2.2.2 Control de Calidad de las tabletas	10
2.3 Procesos de liberación de las formas farmacéuticas	10
2.4 Proceso de fabricación de tabletas	11
2.4.1 Compresión directa	11
2.4.2 Granulación vía seca	11
2.4.3 Granulación vía húmeda	11
3. METODOLOGIA	12
3.2 Caso Práctico	12
3.1.1 Contexto o situación del caso práctico.....	12
3.1.2 Pregunta a resolver	12
3.3 Formulación.....	13
3.3.1 Proceso de tableteo granulación vía húmeda.....	13
3.3.2 Proceso de tableteo por compresión directa.....	13
3.4 Control de calidad para las tabletas de furosemida.....	13
3.4.1 Peso y altura promedio	13
3.4.2 Dureza	14
3.4.3 Friabilidad.....	14
3.4.4 Tiempo de desintegración.....	14
3.4.5 Ensayo de Disolución	14
3.5 Solución al problema planteado.....	15
4. CONCLUSION.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17
ANEXOS	21

INDICE DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Formulación por granulación vía húmeda.....	13
Tabla 2. Formulación por compresión directa	13

1. INTRODUCCIÓN

La Industria Farmacéutica en los últimos años es la responsable de fabricar, preparar y comercializar una gran variedad de productos que son enfocados a pacientes que necesiten un tratamiento o ayuden a prevenir diferentes enfermedades. Siendo de gran ayuda, ya que aportan ventajas necesarias como es el tiempo de fabricación o también disminuir costos al momento de la elaboración de una forma farmacéutica, para que de esta manera el producto terminado cumpla con todas las normas dentro o fuera del país.¹

Por lo tanto las tabletas son una forma farmacéutica sólida que se caracteriza por su dosificación, ya que se las puede obtener por una compactación mecánica de granulados o mezclas, su consumo en su mayoría se da por vía oral por lo que son las más utilizadas por los pacientes. Son de elección más recurrente en la industria de fármacos por el bajo presupuesto en su fabricación, como también es muy sencillo su almacenamiento, administración y dispensación.²

La liberación prolongada o conocida también como liberación sostenida, es un mecanismo muy utilizado, ya que son creados con la finalidad de prolongar el efecto terapéutico del principio activo, y con ello se puede disminuir los niveles altos de concentración que a diferencia de los demás mecanismos o sistemas convencionales no se pueden realizar. Y así facilitar su administración terapéutica y mejorar el perfil farmacocinético.³ Además, este tipo de formulación va ayudar a que el principio activo se disuelva de forma lenta y continua, el posible problema va ser que no tiene una buena relación con el agua, ya que puede interferir y modificar su propiedad física.³

La furosemida es un compuesto que presenta una alta eficacia en tratamientos para personas con problemas diuréticos, esto se debe a que su absorción y efectividad son muy rápidas y se da en el estómago como también en el intestino y puede ser administrada por vía oral o intravenosa.⁴

Forma un sistema de dosificación sólido sencillo por estar en polvo, pero también una vez estructurada el diseño y la formulación farmacéutica va a permitir que la liberación del principio activo sea más fácil. Por lo que va ayudar a que tenga una mayor estabilidad química por la baja concentración de agua en la formulación así como el tiempo que expire.⁵

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo general

Diseñar una formulación y procedimiento para la elaboración de tabletas de Furosemida de liberación prolongada.

2. DESARROLLO

2.1 Furosemida

La furosemida es un potente diurético que pertenece a la familia de las sulfonamidas, este diurético bloquea la reabsorción de iones de NaCl en la rama ascendente gruesa de Henle, precisamente en la porción de la nefrona ahí va a absorber una gran cantidad de cloruro sódico y agua.^{6 7}

La furosemida forma parte del grupo de diuréticos de asa, se caracterizan por ser muy potentes, logrando eliminar sodio filtrado en un 30%. Debido a que presenta poca solubilidad en agua como poca permeabilidad, va a pertenecer a la clase IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.^{4 8}

2.1.1 Propiedades físico – químicas de la Furosemida

La furosemida es un polvo cristalino de color blanco, que no tiene olor, ni sabor, y que es inestable en presencia de la luz pero que si es estable al aire. Las propiedades fisicoquímicas se describen en ANEXO 1.^{9 10}

2.1.2 Mecanismo de acción

2.1.2.1 Farmacodinamia

Va actuar principalmente en la rama ascendente del asa de Henle, ahí inhibe la reabsorción de electrólitos. También va a disminuir la reabsorción de cloruro sódico y aumenta la excreción de K⁺ en el túbulo distal; por lo que el transporte de electrólitos en el túbulo proximal se va dar de manera directa. La furosemida disminuye la excreción renal de ácido úrico y su efecto está reducido ocasionando reducción de la cantidad de diurético disponible por la acción sobre la rama ascendente del asa de Henle.^{11 12}

2.1.3 Estabilidad

La furosemida es susceptible a hidrólisis ácida, debido a que el nitrógeno básico del amino se protona, seguido por un ataque nucleofílico en el furfural, obteniendo una salvamina, la estabilidad del mismo se encuentra a pH básico (pH8).¹³

2.1.4 Forma farmacéutica y Formulación

La furosemida se la puede encontrar en solución inyectable o en tabletas. Cada tableta de furosemida contiene 40mg de principio activo.¹⁴

2.2 Tabletas

Más de la mitad de medicamentos que se administra son en forma de tabletas, siendo las formas farmacéuticas más vendidas en el mercado. En su interior podemos encontrar con un principio activo o varios con excipientes. Las características físico químicas de las tabletas se las puede encontrar de diferente forma, tamaño y peso dependiendo de la cantidad de principio activo.^{15 16}

2.2.1 Composición de las tabletas

Para elaborar tabletas se requiere del principio activo y excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, adsorbentes, lubricantes, humidificantes, edulcorantes, saborizantes y colorantes, los cuales pueden influir en la biodisponibilidad del fármaco en sí.⁴ Lo primordial antes de la selección de los excipientes y el método de fabricación en una formulación es conocer las propiedades del principio activo ANEXO 2.¹⁷

2.2.2 Control de Calidad de las tabletas

Existen diferentes pruebas que se practican a los comprimidos entre ellas son: pruebas organolépticas, pruebas físicas, pruebas posológicas, biodisponibilidad, pruebas químicas en ellas nos sirve para la identificación y cuantificación de principio activo, productos de degradación y actividad antimicrobiana ANEXO 3.¹⁷

2.3 Procesos de liberación de las formas farmacéuticas

Como describe la Real Farmacopea Española que las formas farmacéuticas de liberación modificada como preparaciones en las que la velocidad o el lugar donde ocurre la liberación del principio activo, van hacer diferente al de la forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía.^{18 19 20}

La finalidad de cambiar estos sistemas de liberación permite que se reduzcan los efectos secundarios y reacciones adversas al fármaco, ya que la dosis empleada por lo general no es concomitante sino que se programa buscando una dosificación deseada en relación al momento en el que mayor grado de aprovechamiento tenga el principio activo.²¹ Las formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden presentar tres tipos: liberación prolongada, retardada y liberación pulsátil.¹⁸

2.3.1 Forma farmacéutica de Liberación prolongada o extendida

Las formas farmacéuticas de liberación prolongada son aquellas que realizan una liberación más lenta del principio activo o sustancias activas en relación con las otras formas

farmacéuticas de liberación convencional. Es así que el tratamiento puede ser más efectivo al momento de ser administrado, en especial en tratamientos crónicos, haciendo que la dosis sea más cómoda para el paciente y por tanto se produzca una mayor consistencia al tratamiento.^{18 22}

Es decir, que este tipo de formas farmacéuticas presentan una liberación lenta pero no constante, y se lo puede observar a un nivel plasmático y que va a variar dentro de la zona terapéutica, describiendo una curva amplia.²³

2.4 Proceso de fabricación de tabletas

Para este proceso de fabricación se necesita de dos o más procesos unitarios encargados en convertir los materiales en productos terminados. De acuerdo a estas características existen tres métodos para la fabricación de tabletas: granulación vía húmeda, granulación vía seca y compresión directa.^{4 24}

2.4.1 Compresión directa

Este método que consiste en comprimir de manera directa los fármacos o la mezcla de estos fármacos con sus excipientes para poder obtener las tabletas, sin tratamiento antes hecho. Son pocas las propiedades que se conocen, tiene la capacidad de formar una tableta con una correcta dureza. Solo hay dos etapas que se utilizan en la compresión directa y son las operaciones de pulverización y mezclado ANEXO 5.²⁵

2.4.2 Granulación vía seca

Este tipo de método va a consistir en las unidades de peso va a ser más alto que las tabletas terminadas debido a la compactación de las mezclas, para luego ser trituradas y posteriormente tamizadas y así formar el granulo ANEXO 6.²⁵

2.4.3 Granulación vía húmeda

Consiste en la mezcla de un polvo con una solución aglutinante para dar como resultado un granulado. Se va a caracterizar este proceso en que se va a disminuir el riesgo de segregación relacionada con la compresión de las tabletas. Este tipo de granulación se va a dar ya que forma enlaces tipo puentes de hidrogeno entre las primeras partículas. Su objetivo va a ser de conferir a las partículas, con la ayuda de un disolvente, para conseguir ser adhesiva y así poder formar una masa adecuada para granular ANEXO 7.²⁵

3. METODOLOGIA

En el presente trabajo se utilizó una metodología descriptiva no experimental, mediante una revisión exhaustiva de libros y artículos científicos de alto impacto como Google Académico, Redalyc, Scielo, Dialnet, artículos electrónicos del repositorio digital de la Universidad Técnica de Machala, libro de Vila Jato (2001) y farmacopeas para evidenciar la veracidad de la información en el desarrollo del reactivo.

3.2 Caso Práctico

3.1.1 Contexto o situación del caso práctico.

Las formas farmacéuticas de liberación modificada son aquellas diseñadas de tal manera que se modifica la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo. Las formas farmacéuticas de liberación prolongada, entre ellas las tabletas, admiten que los medicamentos con una duración de acción corta puedan ser administrados con menor frecuencia. Es por ello su uso debido a que está generalmente aceptado que, para la mayoría de los pacientes, reducir el número de dosis/día mejora la adherencia al tratamiento, sobre todo en el caso de pautas de tres o más tomas diarias para mejorar el cumplimiento terapéutico. La disminución de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas es otra razón para su uso. La reducción de picos plasmáticos elevados puede minimizar los efectos adversos, especialmente en medicamentos de absorción rápida. También se evitarían los niveles plasmáticos subterapéuticos al final del intervalo posológico con la consiguiente pérdida de eficacia. El control del sitio de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal favorece el uso de estas formas farmacéuticas. En el caso de las formas con cubierta entérica liberan el fármaco directamente en el intestino delgado. Esto permite proteger al fármaco de la degradación por el ácido del estómago y también proteger teóricamente el estómago de una posible acción gastrolesiva del medicamento.

3.1.2 Pregunta a resolver

¿Se puede diseñar y desarrollar bibliográficamente una formulación y procedimiento de elaboración para tabletas de liberación programada que permita garantizar su calidad física, química y tecnología?

3.3 Formulación

Se presenta dos formulaciones una por vía húmeda y otra por compactación directa, cada una con sus respectivos excipientes y porcentajes mostrados en tabla 1 y tabla 2 respectivamente.

Tabla 1. Formulación por granulación vía húmeda para tabletas de furosemida de 40 mg⁴.

Fórmula	Formulación unitaria (mg)	%	Formulación de manufactura (100 g)	Función
Furosemida	40	40	40	Principio activo
Poliacrilato de sodio	16	16	16	Agente de control
Celulosa microcristalina	32	32	32	Diluyente
Sorbitol	5	5	5	Diluyente
Avicel pH 102	5	5	5	Desintegrante
Estereato de magnesio	1	1	1	Lubricante
Polivinilpirrolidona	1	1	1	Aglutinante

Tabla 2. Formulación por compresión directa para tabletas de furosemida de 100 mg⁴.

Fórmula	Formulación unitaria (mg)	%	Formulación de manufactura (100 g)	Función
Furosemida	40	40	40	Principio activo
Avicel pH 102	57	57	57	Desintegrante y Aglutinante
Aerosil	2	2	2	Antiaglomerante
Estereato de magnesio	1	1	1	Lubricantes

3.3.1 Proceso de tableteo granulación vía húmeda

Para la elaboración del tableteo por granulación vía húmeda se recomienda seguir el procedimiento que indica en ANEXOS 7.

3.3.2 Proceso de tableteo por compresión directa.

Para la elaboración del tableteo por compresión directa se recomienda seguir el procedimiento que indica en ANEXOS 8.

3.4 Control de calidad para las tabletas de furosemida.

3.4.1 Peso y altura promedio

Se pesa alrededor de 10 tabletas en una balanza analítica, y se registra los resultados en una bitácora y por último se calcula el peso promedio de las tabletas pesadas, el peso promedio

para el lote de 100% Zamora indica que es de 168 mg.⁴ Y para determinar la altura promedio, se toma una muestra de varias tabletas y se mide su altura. Para calcular su altura promedio se divide la suma total de altura por la cantidad de tabletas empleadas.²⁶

3.4.2 Dureza

Con ayuda de unas pinzas se toma al azar 10 tabletas, para ir colocándolas una a una en el durómetro, se determina la dureza de cada tableta, se registra los resultados en la bitácora, y finalmente se calcula la dureza promedio de las tabletas. Zamora menciona que la dureza promedio es de 13 kp para un lote de 100mg.⁴

3.4.3 Friabilidad

Se debe de pesar una cantidad necesaria de tabletas en una balanza analítica, para colocarlas en el friabilómetro, para que inicie el proceso de rotación por un tiempo determinado, se retira las tabletas, se vuelve a pesar las tabletas en la balanza analítica, mediante formula se calcular el % de pérdida de material, deben tener una friabilidad baja, típicamente menor al 1%. Zamora manifiesta que las pruebas de friabilidad si fueron menores a 1%.⁴

3.4.4 Tiempo de desintegración

Se coloca en agua destilada a una temperatura de 37 °C seis tabletas en cada tubo de la canastilla del desintegrador, se coloca el vaso en el desintegrador, y se calcula el tiempo en que las tabletas tocan el agua y cuando estas se desintegran por completo.^{27 28} Zamora indica que el tiempo de desintegración es de 25 min, pero si se desea incrementar el tiempo de desintegración se debe incorporar una mayor cantidad del agente desintegrante.⁴

3.4.5 Ensayo de Disolución

Estas pruebas se utilizan para evaluar la velocidad y el grado de disolución de la furosemida de la tableta. La disolución es importante porque es el primer paso en la absorción de la furosemida en el cuerpo, y puede afectar la eficacia de la medicación.

Las pruebas de disolución para furosemida se deben utilizar un aparato de disolución, para simular las condiciones en el tracto gastrointestinal. Se realizan a diferentes velocidades de agitación y en diferentes medios, como agua, solución salina o medios ácidos. La cantidad de furosemida que se disuelve en el medio se mide a intervalos regulares utilizando métodos analíticos, como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).^{29 27}

3.5 Solución al problema planteado

Mediante estudios bibliográficos se constató que si se puede diseñar y desarrollar una formulación y procedimiento de elaboración para tabletas de liberación programada. El diseño de una formulación de liberación programada implica seleccionar los excipientes adecuados y determinar las proporciones correctas para garantizar la liberación controlada del principio activo. Los excipientes utilizados comúnmente en las formulaciones de liberación programada incluyen Hidrocloruro de celulosa, povidona, polietilenglicol, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, poliacrilato de sodio, lactosa, entre otros ANEXO 9.

Una vez seleccionada la formulación, es importante desarrollar un procedimiento de elaboración que garantice la calidad físico química y tecnológica de las tabletas. Esto incluye el peso, altura, dureza, friabilidad, temperatura y la velocidad de mezclado durante la elaboración, así como la realización de pruebas de disolución para asegurar que las tabletas cumplen con los requisitos de liberación programada a lo largo del tiempo.

Al seleccionar la furosemida como el principio activo de la tableta, Rodríguez & colaboradores menciona que la Furosemida va a presentar mayor nivel de absorción específicamente en la parte alta del intestino delgado, la tecnología para la elaboración de fármacos y sean administrados por vía oral es necesaria para formular correctamente su velocidad y el porcentaje de absorción. Es por eso que, incluirla en formulaciones gastro-retentivas permitiría alargar su tránsito desde el estómago hacia el duodeno, prolongando así su velocidad de absorción, aumentando no solo su biodisponibilidad sino que también los niveles del efecto diurético.³⁰

Por otro lado, la farmacopea de los Estados Unidos (USP 30) define a las formas farmacéuticas de liberación extendida o prolongada como: “una forma que permite al menos una reducción a la mitad en la frecuencia de administración respecto de las formas farmacéuticas convencionales”. Es decir que va a permitir una disminución en su frecuencia, y así la velocidad será menor de la liberación del fármaco o el tiempo que tarde la forma farmacéutica en viajar por el tracto gastrointestinal. Además, que son diseñadas para mantener el efecto terapéutico del fármaco por la sangre y en tejidos.³¹

Rodríguez & colaboradores menciona que, este tipo de formulaciones que incluyen a la furosemida va a lograr que la liberación sea de forma gradual y controlada del fármaco cuando ingrese al organismo, lo que ayudaría en la eficacia terapéutica y reducir la

frecuencia de dosificación. Sin embargo, se recomienda que el diseño de una formulación de liberación prolongada de furosemida es un proceso complejo que requiere una optimización cuidadosa de la formulación, una evaluación de su eficacia y seguridad en ensayos clínicos antes de su uso en la práctica clínica.³²

Además, Ochoa & colaboradores indican que es importante tener en cuenta que la formulación de tabletas de liberación prolongada mediante granulación húmeda es un proceso tedioso que requiere una comprensión profunda de la interacción entre los ingredientes activos y excipientes, así como de los mecanismos de liberación y absorción. Por lo tanto, es necesario realizar una investigación cuidadosa y una evaluación exhaustiva antes de llevar a cabo la producción a gran escala.³³

Por último, es importante elaborar un plan de estudio de estabilidad para determinar: identificación del producto, condiciones de almacenamiento, períodos de almacenamiento, pruebas de estabilidad, entre otros.³⁴ Este plan debe ser revisado y actualizado regularmente para asegurar que refleje los últimos conocimientos y ayude a futuras prácticas en la industria farmacéutica.³⁵

4. CONCLUSION

Se estableció un diseño de formulación y procedimiento para elaborar tabletas de furosemida con liberación programada que sean eficaces y seguras declarando el principio activo y excipientes establecidos por normativas oficiales. Además se estableció el procedimiento de elaboración considerando sus propiedades fisicoquímicas, biodisponibilidad, velocidad de disolución, se definen los métodos y características para evaluar la calidad y estabilidad de tabletas de furosemida, y por último se establece un plan de estudio de estabilidad para proponer tiempo de vida útil.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Basurco, F. Aplicación del enfoque de la calidad desde el diseño (qbd) a la formulación y desarrollo de tabletas de cabergolina 0,5 mg. cumpliendo con estándares de calidad según farmacopea americana (usp-41) tacna 2018, Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann – TACNA, 2018.
- (2) Cedillo, A. Bases fisicoquímicas y biológicas para la obtención de formas farmacéuticas sólidas convencionales: Material didáctico de apoyo al módulo: Diseño y Obtención de Medicamentos de Calidad, Universidad Autónoma Metropolitana, 2020.
- (3) Paredero, J. Nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada: Revisión y Relevancia. *Serv. Farm. la Gerenc. Atención Primaria Guadalajara* **2007**, 5-7.
- (4) Zamora, N. Desarrollo de formulación de tabletas de furosemida, Universidad Nacional Autónoma de México, 2014.
- (5) Villafuerte, L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Rev. Mexicana Ciencias Farm.* **2011**, 42, 18-32.
- (6) Raviña, E.; Palacios, J. *Medicamentos: Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*, Universidad de Santiago de Compostela.; España, 2008.
- (7) Koh, S. K.; Jeong, J. W.; Choi, S. I.; Kim, R. M.; Koo, T. S.; Cho, K. H.; Seo, K. W. Pharmacokinetics and diuretic effect of furosemide after single intravenous, oral tablet, and newly developed oral disintegrating film administration in healthy beagle dogs. *BMC Vet. Res.* **2021**, 17 (1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02998-4>.
- (8) Dalal, L.; Allaf, A. W.; El-Zein, H. Formulation and in vitro evaluation of self-nanoemulsifying liquisolid tablets of furosemide. *Sci. Rep.* **2021**, 11 (1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79940-5>.
- (9) Gennaro, A. *Farmacología*, Ministerio de Educación Superior de Cuba.; Argentina, 2003.
- (10) Chen, W.; Wang, F.; Zhao, Y.; Zhang, L.; Chen, Z.; Dai, M. Efficacy and safety of furosemide for prevention of intradialytic hypotension in haemodialysis patients: Protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* **2021**, 11 (7).

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048015>.

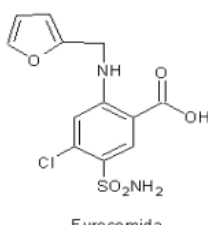
- (11) Centro para el control estatal de medicamentos, equipos y dispositivos médicos (CEDMED). Furosemida. Cuba 2015, p 4.
- (12) Britz, H.; Hanke, N.; Taub, M. E.; Wang, T.; Prasad, B.; Fernandez, É.; Stopfer, P.; Nock, V.; Lehr, T. Physiologically Based Pharmacokinetic Models of Probenecid and Furosemide to Predict Transporter Mediated Drug-Drug Interactions. *Pharm. Res.* **2020**, *37* (12). <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02964-z>.
- (13) Cirera, F.; Martín, J.; Gómez, A.; Ojeda, M. Función renal, estado de volemia y furosemida en diálisis peritoneal. *Enferm Nefrol* **2013**, *16*, 271-277. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.4321/S2254-28842013000400008>.
- (14) Universidad Nacional Autónoma de México. *Furosemida*. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, 2007.
- (15) Santosh, T.; Gedam, P. A Brief Overview on Tablet and It's Types. *J. Adv. Pharmacol.* **2020**, *1* (1), 21-31.
- (16) Ramos, P. Application of Thermal Analysis to Evaluate Pharmaceutical Preparations Containing Theophylline. *Pharmaceuticals* **2022**, *15* (10). <https://doi.org/10.3390/ph15101268>.
- (17) Zumbado, H. *Análisis Químico Farmacéutico. Métodos Clásicos Cuantitativos*, Ministerio de Educación Superior de Cuba.; Cuba, 2008.
- (18) Simancas, R. Diseño y desarrollo de comprimidos matriciales de liberación prolongada a partir de un nuevo polímero hinchable, Universidad Complutense de Madrid, 2020.
- (19) Majeed, Z.; Kauser, A.; Haseena, A.; Begum, F. U.; Jahan, A. Formulation And In-Vitro Evaluation Of Furosemide Gastroretentive Multiparticulate System. *IOSR J. Pharm. Biol. Sci.* **2017**, *12* (5), 32-40. <https://doi.org/10.9790/3008-1205063240>.
- (20) Hadinugroho, W.; Foe, K.; Tjahjono, Y.; Caroline, C.; Esar, S. Y.; Wijaya, H.; Jessica, M. A. Tablet Formulation of 2-((3-(Chloromethyl)benzoyl)oxy)benzoic Acid by Linear and Quadratic Models. *ACS Omega* **2022**, *7* (38), 34045-34053. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03147>.

- (21) Ramírez, M. Los sistemas de liberación de modificada de fármacos. *Programa la Agencia Nac. Promoción Científica y Tecnológica* **2007**, 1-4.
- (22) Gaber, D. A.; Alhawas, H. S.; Alfadhel, F. A.; Abdoun, S. A.; Alsubaiyel, A. M.; Alsawi, R. M. Mini-tablets versus nanoparticles for controlling the release of amoxicillin: In vitro/in vivo study. *Drug Des. Devel. Ther.* **2020**, *14*, 5405-5418. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S285522>.
- (23) Nardi, A. Desarrollo de un nuevo medicamento de liberación prolongada de Tolcapone, Universidad de Barcelona, 2016.
- (24) Yusif, R. M.; Abu Hashim, I. I.; Mohamed, E. A.; Badria, F. A. E. Gastroretentive Matrix Tablets of Boswellia Oleogum Resin: Preparation, Optimization, In Vitro Evaluation, and Cytoprotective Effect on Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rabbits. *AAPS PharmSciTech* **2016**, *17* (2), 328-338. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0351-8>.
- (25) Vila, J. *Tecnología Farmacéutica*, (Vol.2), Síntesis.; Madrid, España, 2005.
- (26) Administración Nacional de Medicamentos, A. y T. M. *Farmacopea Argentina*; Argentina, 2013.
- (27) Chi, Z.; Azhar, I.; Khan, H.; Yang, L.; Feng, Y. Automatic Dissolution Testing with High-Temporal Resolution for Both Immediate-Release and Fixed-Combination Drug Tablets. *Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53750-w>.
- (28) Malallah, O.; Rashid, Z.; Li, C. L.; Alqurshi, A.; Alhanan, M. A.; Forbes, B.; Royall, P. G. Digital Image Disintegration Analysis: a Novel Quality Control Method for Fast Disintegrating Tablets. *AAPS PharmSciTech* **2021**, *22* (7), 1-13. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02080-0>.
- (29) Valiente, C. Estudio de disolución biorrelevante in vitro y modelado farmacocinético in silico de formulaciones de furosemide para terapia cardiovascular de administración oral en perros., Universidad de la República de Uruguay, 2022.
- (30) Rodríguez, M.; Rosano, F.; Schiavo, A.; Fagiolino, P.; Palma, S.; Malanga, A. Desarrollo de comprimidos gastro-retentivos de Furosemida de liberación prolongada. *Rev. Española Ciencias Farm.* **2021**, *2*, 12-14.

- (31) The Unites States Convention. *Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 30)*, Formulario Nacional, Compendios de normas oficiales.; Rockville, Estados Unidos, 2007.
- (32) Rodríguez, M.; Rosano, F.; Schiavo, A.; Fagiolino, P.; Palma, S.; Malanga, A. Desarrollo de comprimidos gastro-retentivos de Furosemida de liberación prolongada. *RESCIFAR Rev. Española Ciencias Farm.* **2021**, 2, 12-14.
- (33) Ochoa, L.; Igartua, M.; Hernández, R.; Gascón, A.; Pedraz, J. Granulación por fusión en mezcladores granuladores de alta velocidad. *Rev. la Fac. Química Farm.* **2006**, 13, 40-47.
- (34) Tasici, A. Evaluación de estabilidad de formulación de comprimidos, Universidad de Complutense, 2015.
- (35) Organización Panamericana de la Salud. *Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos*, WHO Techni.; 2010.

ANEXOS

ANEXO 1. Propiedades fisicoquímicas de la Furosemida

Estructura química	 <p>Furosemida</p>
Nomenclatura IUPAC	ácido-5- (animosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil) amino]-benzoico
Características organolépticas	Es un polvo blanco cristalino, inodoro, insípido
Vía de administración	Vía oral y parenteral
Solubilidad	Insoluble en agua o en ácidos diluidos, completamente soluble en acetona o soluciones de hidróxidos alcalinos (pH=8), poco soluble en alcohol, ligeramente soluble en éter y muy poco soluble en cloroformo.
Peso molecular	330.75 g/mol
Ph	8
Punto de fusión	203 °C y los 205 °C
Constante de disociación	pka: 3.9
Biodisponibilidad	En personas sanas es de aproximadamente el 50 al 70%. En pacientes, la biodisponibilidad del fármaco está influenciada por diversos factores que incluyen enfermedades subyacentes y puede estar reducida al 30%.
Volumen de distribución	Es de 0,1 a 0,2 litros por kg de peso corporal. El volumen de distribución puede ser más elevado en función de la enfermedad subyacente.
Velocidad de disolución	Es relativamente rápida después de su administración oral. La absorción del medicamento comienza en el intestino delgado y su pico plasmático se alcanza en aproximadamente 1 a 2 horas después de su administración.

ANEXOS 2. Tipos de excipientes utilizados para la fabricación de tabletas y funciones.

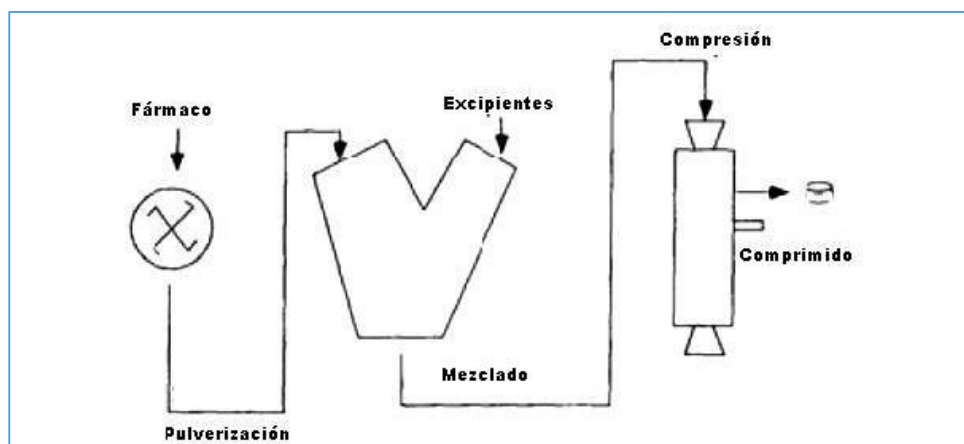
EXCIPIENTES	FUNCIONES	EJEMPLOS
DILUENTES	Sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir, preferentemente deben ser hidrófilos.	Celulosa microcristalina, lactosa, almidón de maíz, glucosa, fosfato dibásico de calcio, manitol, sorbitol, sulfato de calcio, celulosa en polvo, carbonato de calcio.
AGLUTINANTES	Son materiales cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos cohesivos con un contenido mínimo de finos y producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Estos se incorporan en polvo seco en un intervalo de 1 a 5 %, o en solución en un intervalo de 10 a 20 %.	PVP (Polivinilpirrolidona), almidón de maíz, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, PGE 4000 o 6000, sacarosa, pectina.
DESINTEGRANTES	Facilitan la desintegración o disgregación de la tableta en agua o en jugo gástrico, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta; esto se logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta; su incorporación puede ser en la fase externa o interna del granulado para garantizar que los gránulos se desintegren.	Almidón, Avicel (PH 101,PH102), solka floc, ácido alginico, alginato de sódio, amberlite, metil celulosa, Na CMC, HPMC, carboximetilcelulosa sódica cruzada, dióxido de carbono.
LUBRICANTES	Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta.	Estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicoles, acetato y benzoato de sodio.
DESLIZANTES	Permiten el flujo granulo-granulo facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz.	Dióxido de silicio, almidón de maíz, talco y estearatos de magnesio, de calcio o de zinc.
ANTIADHERENTES	Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se	Talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio.

	adhiera a la matriz o a los punzones.
ADSORBENTES	Su función es captar por adsorción componentes líquidos o humedad. Almidones, dióxido de silicio, coloidal, celulosa microcristalina, fosfato de calcio tribásico.

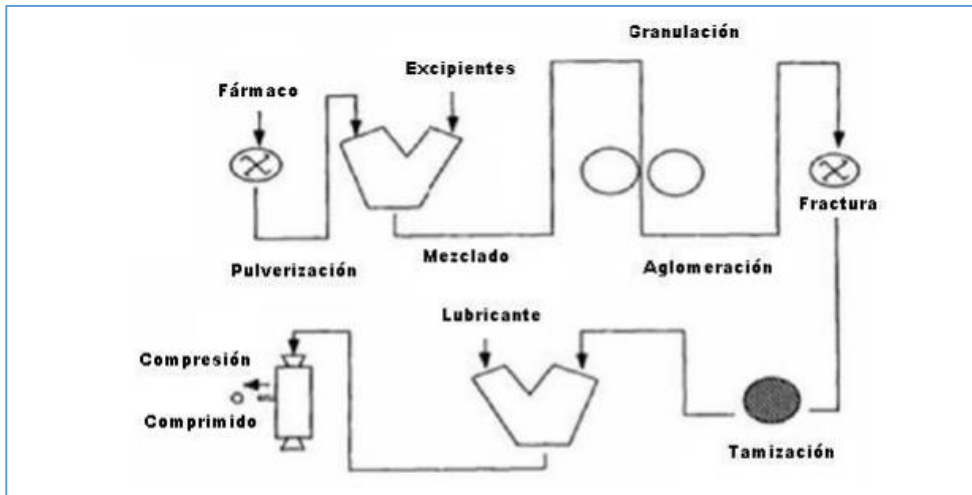
ANEXOS 3. Controles realizados sobre las tabletas de Furosemida.

Características	Parámetros
Organolépticas	Aspecto Olor Textura Sabor
Geométricas	Formas y marcas Dimensiones
Mecánicas	Resistencia a la fractura Resistencia mecánica (friabilidad)
Químicas	Principio activo Productos de degradación Contaminantes Humedad
Estabilidad	Principio activo Calor Frente a la humedad, luz y calor
Posológicas	Uniformidad de peso Uniformidad de contenido
Indicadores biofarmacéuticos	Tiempo de disgregación % de disolución

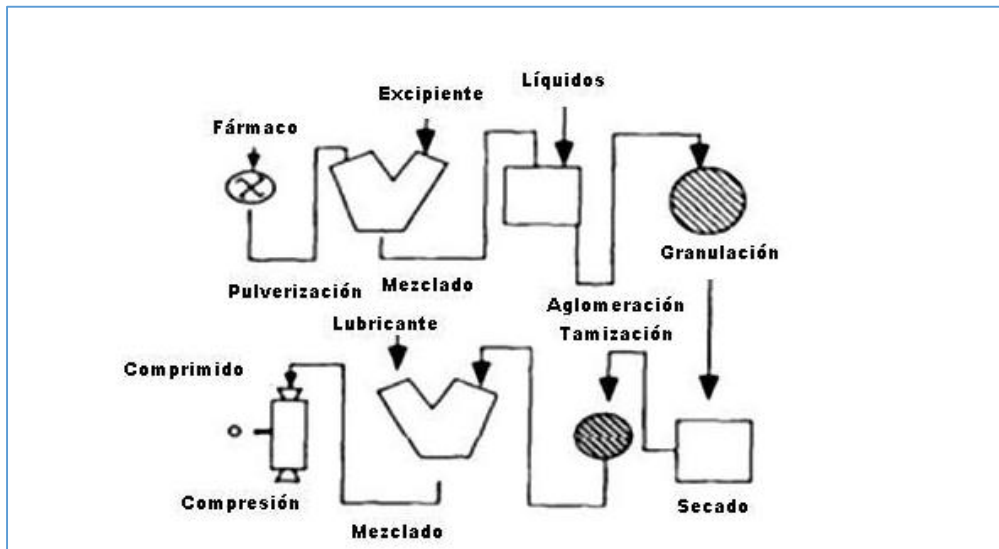
ANEXOS 4. Etapas del proceso de compresión directa



ANEXOS 5. Etapas del proceso de granulación por vía seca.



ANEXOS 6. Etapas del proceso granulación vía húmeda



ANEXOS 7. Proceso de tableado granulación vía húmeda

1. Pesar las materias primas (furosemida y excipientes) para un lote de 100g.
2. Fabricación de solución aglutinante. Pesar 1g de PVP y trasvasar a un matraz aforado de 50 ml. Añadir etanol, agitar. Aforar a 50 ml con etanol.
3. Mezclar el fármaco más los diluentes (celulosa microcristalina y sorbitol) durante 10 min.
4. Adicionar a la mezcla seca obtenida en el paso anterior, 20 mililitros de la solución aglutinante, mezclar por 5 min.
5. La matriz se granula para formar pequeñas partículas uniformes. Se tamiza el granulado húmedo por malla # 8.
6. Secar las partículas para eliminar todo el disolvente durante 15 minutos a 36°C +/- en la estufa.
7. Tamizar el granulado seco por malla #20.
8. Agregar al granulado seco el desintegrante (Avicel pH 102). Mezclar durante 5 minutos.
9. Adicionar al granulado seco el lubricante (Estearato de Magnesio). Mezclar durante 5 minutos.
10. Comprimir la mezcla en tabletas utilizando una prensa de tabletas.
11. Recubrir las tabletas con una capa de polímero (Poliacrilato de sodio) para controlar la liberación del principio activo.
12. Evaluar las tabletas obtenidas.

ANEXO 8. Proceso de tableado de compresión directa

1. Pesado de las materias primas (furosemida y excipientes) para un lote de 100 g.
2. Tamizar las materias primas por malla 20.
3. Mezclar el fármaco con el diluyente (Aerosil) y el aglutinante (Avicel pH 102) durante 5 minutos.
4. Adicionar el lubricante (Estereato de magnesio). Mezclar durante 5 minutos.
5. Comprimir el granulado.
6. Evaluar las tabletas obtenidas.

ANEXO 9. Excipientes que se utilizan comúnmente en la formulación de tabletas de liberación prolongada

Hidrocloruro de celulosa	Un polvo blanco cristalino que se utiliza como agente espesante y estabilizante en la formulación de tabletas.
Povidona	Un polímero que se utiliza como agente de recubrimiento y control de la liberación de fármacos.
Polietilenglicol	Un polímero que se utiliza como agente de enmascaramiento y control de la liberación de fármacos.
Almidón pregelatinizado	Un carbohidrato que se utiliza como agente de carga y control de la liberación de fármacos.
Hidroxiopropilmetilcelulosa	Un polímero que se utiliza como agente de enmascaramiento y control de la liberación de fármacos.
Poliacrilato de sodio	Un polímero que se utiliza como agente de control de la liberación de fármacos y como agente de enmascaramiento.
Lactosa	Un carbohidrato que se utiliza como agente de carga y control de la liberación de fármacos.

ANEXO 10. Etiqueta de las tabletas de Furosemida

<p>COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene furosemida 40mg, Excipientes c.s.p.</p> <p>CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a furosemida o sulfonamidas. Hipovolemia o deshidratación. I.R. anúrica. Hipopotasemia o hiponatremia graves. Estado precomatoso y comatoso asociado a encefalopatía hepática. Lactancia.</p> <p>PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Furosemida.</p> <p>Elaboración: Caducidad:</p>	<p style="text-align: center;">BIOEN[®]</p> <p style="text-align: center;">FUROSEMIDA 40mg</p> <p style="text-align: center;">Contiene 100 tabletas</p>  <p style="text-align: center;">FARMAPRADE, S.A</p>	<p>Dosis: la que el médico señale Via de administración oral Su uso durante el embarazo queda bajo responsabilidad del médico. Importante: su venta requiere receta médica No se deje al alcance de los niños Almacenar en menos de 30°C Protéjase de la humedad Elaborado por FARMAPRADE, S.A Av. Pichincha 6546, Ecuador Reg. San No. GBE-0976-234</p> <p>Lote:</p>  <p style="text-align: center;">7890193241009932430376</p>
--	--	--