



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica

Departamento Académico de Farmacotecnia y Administración

Farmacéutica

**Diseño y desarrollo de una formulación de orfenadrina
citrato 100 mg tableta de liberación prolongada**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica

AUTORES

Ketty Marly AGUIRRE TORRES

Chírstel Catherine YAURI MENDOZA

ASESORES

Alfredo Alonzo CASTILLO CALLE

Javier Francisco ESPINOZA LÓPEZ (Co-asesor)

Lima, Perú

2014

RESUMEN

En el presente trabajo se desarrollaron seis formulaciones de orfenadrina citrato 100 mg tabletas de liberación prolongada; una fue realizada por compresión directa y cinco por granulación húmeda. Se realizaron estudios de pre formulación, partiendo del conocimiento de la forma, tamaño de partícula y solubilidad del ingrediente farmacéutico activo (IFA); así como, estudios de estabilidad tipo I. Se emplearon excipientes seleccionados en base a sus características farmacotécnicas y compatibilidad con el IFA, como behenato de glicerilo para la matriz lipofílica de liberación; luego se analizaron para conseguir una formulación que cumpla con los estándares de calidad y tiempos de liberación establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 36). La fórmula seleccionada fue llevada a escala de lote piloto industrial, demostrando una buena reproducibilidad de resultados; se realizó también el perfil de disolución entre los lotes industriales y el producto innovador, obteniéndose resultados similares. Los tres pilotos industriales fueron empacados en blíster de aluminio y PVC ámbar, para someterlos a estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo (zona IVA), según nuestra normativa vigente. Posteriormente se fabricaron tres lotes industriales que también se sometieron a estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo (zona IVA). La formulación cumplió con las especificaciones establecidas en la USP 36; se realizaron análisis completos a tiempo cero, a 3 y 6 meses, que incluyeron aspecto, peso promedio, disolución, identificación y valoración de orfenadrina citrato, compuestos relacionados y ensayos microbiológicos; además de un estudio estadístico de estabildades de Análisis de Covarianza (ANCOVA), con lo que se evaluó la similaridad de lotes, estimación del tiempo de vida útil y se evaluó la estabilidad del medicamento respecto de los porcentajes de disolución obtenidos a 1, 4 y 12 horas. Se concluye que la fórmula elegida cumple con las especificaciones exigidas en la USP.

Palabras clave: Orfenadrina citrato, granulación húmeda, perfil de disolución, estabilidad acelerada, estabilidad a largo plazo.

SUMMARY

In this paper we have developed six formulations of 100mg orphenadrine citrate extended-release tablets. One of the six prepared formulations was made by direct compression and the others five was made by wet granulation. The pre formulation from a knowledge of the shape, particle size and solubility of active pharmaceutical ingredient (API), also stability studies of type I; in the development of these formulations we used excipients selected based on their pharmacotechnical properties and compatibility with the API, we used glyceryl behenate as lipophilic release matrix , then the formulation was analyzed to obtain a formulation that meets the quality standards and release times set to meet as United States Pharmacopeia (USP). The selected formulation was taken to industrial scale pilot batch, it demonstrated a good reproducibility of the results, analysis of dissolution profile between the industrial pilots and the innovative product was made, we obtained a formulation gets similar times of release to the innovator product. The three industrial pilots were packed in Aluminium blister and PVC amber, for entry into accelerated and long term stability (zone IVA), as indicated by the current regulations. Subsequently, we manufactured three industrial scale batches and as in the anterior case, these formulations were submitted to the Accelerated stability studies and long-term (zone IVA). The formulation met the specifications according to USP 36, we performed complete analysis with initial time , at 3 and 6 months , these analyzes included aspect analysis , average weight , dissolution , uniformity of dose units, content of orphenadrine, related compounds and microbiological testing. In addition, a statistical study of stabilities using a statistical method called Analysis of Covariance (ANCOVA) was included. It evaluated the similarity of batchs, estimated lifetime and stability was evaluated respect to the drug dissolution rates obtained at 1, 4 and 12 hours. We conclude that one of the formulations met the physicochemical characteristics referred given in USP.

Keywords: Orphenadrine citrate, wet granulation, dissolution profile, accelerated stability, long-term stability.