
**DESARROLLO TECNOLÓGICO Y ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE TABLETAS DE
PRAVASTATINA SÓDICA 40 mg, DE PRODUCCIÓN NACIONAL.**

Autores: Antonio Iraizoz Barrios¹, Caridad Margarita García Peña², María Aurora Barrios Álvarez³, Ledys Alejandra Negrín Iser⁴, Antonio Iraizoz Colarte³, Marilyn López Armas⁵

¹ Master en Tecnología y Control de Medicamentos. Investigador Agregado. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM)

² Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Investigadora Auxiliar. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM)

³ Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Titular. Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL)

⁴ Master en Tecnología y Control de Medicamentos. Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL)

⁵ Técnico en Tecnología Farmacéutica. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM)

Autor de correspondencia: Dr.C. María Aurora Barrios Álvarez. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. e-mail: mbarrios@ifal.uh.cu

RESUMEN

Introducción: El descubrimiento de las estatinas por Endo A. en el año 1973 abrió un nuevo camino en la terapia hipolipemiente, al tratarse de sustancias con elevada eficacia en la reducción plasmática de colesterol. La Pravastatina Sódica es capaz de disminuir los niveles de colesterol y triglicéridos en la sangre, a través de la disminución de su producción en el hígado por inhibición de la enzima responsable de su síntesis, además puede prevenir los problemas circulatorios causados por la acumulación de estas sustancias en las venas y arterias del organismo.

Objetivos: Desarrollar tabletas de pravastatina sódica 40 mg para que cumpla con los requisitos de calidad exigidos para esta forma farmacéutica.

Métodos: Se prepararon 5 formulaciones mediante la vía húmeda tradicional, se tuvo especial cuidado en utilizar materias primas y metodologías de fabricación que favorecieran

la posterior disolución del ingrediente activo, por ser este un aspecto crítico a tener en cuenta. Se analizaron las propiedades de los granulados y de las tabletas y la estabilidad de las tabletas obtenidas de la formulación escogida. **Resultados:** Los resultados obtenidos demostraron que la formulación cumplió con los controles de calidad establecidos y que los lotes preparados se mantuvieron estables durante 1 año de estudio.

Conclusiones: Se diseñó un proceso de obtención de tabletas de pravastatina sódica 40 mg, con adecuadas propiedades físico – mecánicas y tecnológicas, empleando la vía húmeda tradicional. Se demostró la estabilidad de las tabletas a temperatura ambiente durante 12 meses, envasadas en frascos plásticos de polietileno de alta densidad, Formato F-6, con cierre hermético y anillo de inviolabilidad.

Palabras claves: Pravastatina Sódica, estabilidad, tabletas, ensayo de disolución.

ABSTRACT

Introduction: The discovery of the statins for Endo A. in 1973 opened a new road in the hipolipemiant therapy, since these substances presents high effectiveness in the plasmatic reduction of cholesterol. The Pravastatin is able to diminish the levels of cholesterol and triglycerides in the blood, through the decrease of its production in the liver for inhibition of the enzyme responsible for its synthesis, it can also prevent the circulatory problems caused by the accumulation of these substances in the veins and arteries of the organism.

Objectives: To obtain tablets of sodium pravastatin 40 mg with the requirements of quality demanded for this pharmaceutical form.

Methods: It were produced 5 formulations by the traditional humid way, with special care in using raw materials and methodology of production that favored the later dissolution of the active ingredient, because that was a critical aspect in an existent formulation. The properties of the granulated, tablets and the stability of the obtained product of the chosen formulation were analyzed. Results: The obtained results demonstrated that the formulation fulfilled the established controls of quality.

Conclusions: The process of obtaining the tablets was designed with appropriate properties physique - mechanical and technological, using the traditional humid way. The stability was demonstrated by means of the maintenance of the tablets to ambient temperature for 12

months, packed in plastic flasks of polyethylene of high density, Format F-6, with hermetic closing and ring of inviolability.

Keywords: Sodic Pravastatine, stability, tablets, dissolution's assay.

INTRODUCCIÓN

La Pravastatina Sódica es un metabolito fúngico, aislado de cultivos de *Nocardia autotrophica*. Actúa como inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a [mevalonato](#), que es un metabolito clave en la biosíntesis del colesterol. La inhibición de la enzima se realiza de forma competitiva, parcial y reversible. El bloqueo de la síntesis hepática del colesterol produce una activación de las proteínas reguladoras SREBP (*sterol regulatory elements-binding proteins*), que activan la transcripción de proteínas y, por tanto, producen una mayor expresión del gen del receptor de LDL y un aumento en la cantidad de receptores funcionales en el hepatocito. ⁽¹⁾ Como consecuencia de la inhibición de la HMG-CoA disminuyen los niveles de colesterol total y LDL, sustancias íntimamente relacionadas con la aterosclerosis y el aumento del riesgo cardiovascular. ^{(2) (3)}

Las tabletas, se definen según las farmacopeas como aquellas formas sólidas que contienen ingredientes farmacéuticamente activos y se obtienen por medio de la compresión de una mezcla de partículas sólidas con determinadas propiedades fisicoquímicas. Están destinadas fundamentalmente a la administración oral, pero también pueden ser utilizadas por otras vías de administración. ^{(6) (7)}

El diseño y formulación de tabletas puede ser descrito como el proceso mediante el cual el tecnólogo asegura que la dosis sea entregada en forma correcta, en un tiempo y proporción apropiada sobre el sitio de acción deseado, mientras el fármaco tenga vigente su integridad química. El diseño de una formulación, involucra una serie de retos para el formulador, deben asegurarse una serie de propiedades físico-mecánicas en el producto tales como: adecuada resistencia a la ruptura por compresión diametral (dureza), bajos porcentos de friabilidad y abrasividad, así como, rápida desintegración y disolución cuando se requiera. ^{(10) (11)}

Existen dos etapas fundamentales en el diseño y desarrollo de una formulación para tabletas. La primera etapa es el estudio de preformulación, donde se tiene en cuenta la estabilidad

frente a diferentes condiciones (temperatura, luz y humedad) propiedades fisicoquímicas y mecánicas del material, y la disolución “*in vitro*” de la sustancia activa. La segunda etapa comprende un programa sistemático para el desarrollo del producto, el cual incluye: la identificación del sitio de acción, método de fabricación, selección de los componentes compatibles con el ingrediente farmacéuticamente activo, formulación para estudios “*in vitro*” e “*in vivo*” y el desarrollo de la estabilidad. ⁽¹²⁾

El objetivo del presente trabajo consistió en desarrollar una formulación de Pravastatina Sódica 40 mg de producción nacional que cumpliera con los estándares de calidad establecidos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las materias primas empleadas en el desarrollo tecnológico fueron evaluadas para, una vez demostrado el cumplimiento de sus especificaciones de calidad, emplearlas en las formulaciones a estudiar. (Tabla I)

Los reactivos empleados fueron de calidad analítica y los equipos se encontraban calibrados y verificados para su uso.

Equipos

Los equipos utilizados en el presente estudio, tanto para el desarrollo tecnológico como para los ensayos analíticos y estudio de estabilidad fueron:

Baño ultrasónico BRANSON 1200, Equipo HPLC KNAUER Modelo 64., Detector de longitud de onda variable UV/Vis, KNAUER., Disolutor Hanson Research SR8PLUS. USA., Espectrofotómetro Spectronic® Génesis™ 2PC., Detector UV/VIS (KNAUER)., Procesador de datos, SHIMADZU CR 8 A., pH-metro Mettler Toledo MeterS220. Alemania, Balanza Técnica Sartorius modelo CP 12001 S, sensibilidad 0,1 g, Rotogranulador Zanchetta Modelo Rotojunior, Tamices FRITSCH GMBH de diferentes aberturas., Vibrador FRISTCH modelo Analysette, Lecho Fluidizado Viani, Modelo AIRBED, capacidad 5 kg, Balanza Infrarroja Mettler, Modelo PM-100, Troqueladora Rotativa RONCHI AM 13 de 8 estaciones. Italia., Balanza Analítica 0,0001 g, Desintegrador Erweka Modelo ZT3, Friabilómetro ERWEKA modelo TAR200, Durómetro Electrolab EH-01P. Alemania.

Desarrollo tecnológico

Se desarrolló una primera formulación (Variante 1) que sirvió de punto de partida para las modificaciones que se fueron realizando en las 4 variantes restantes para un total de cinco formulaciones a evaluar. (Tabla I)

Tabla I: Composición de los ensayos realizados en el estudio de formulación

MATERIAS PRIMAS	VARIANTES TECNOLÓGICAS				
	1	2	3	4	5
Pravastatina Sódica (<i>Nuzhou shwa, Chima</i>)	x	x	x	x	x
Lactosa Monohidratada (<i>MEGGLE GMBH, Alemania</i>)	x	x	x	x	x
Celulosa Microcristalina pH 101 (India)	x	x	x		
Almidón de Maiz (Emp. Glucosa, Cuba)		x	x	x	x
Óxido de Magnesio (Enonik, Alemania)	x	x	x	x	x
Croscarmelosa sódica (Blanver, Brasil)			x	x	x
Sodio Almidón Glicolato (Roquette, Francia)	x	x			
Polivinilpirrolidona (K-25) (Dchemical, USA)	x	x	x	x	x
Estearato de Magnesio (Enonik, Alemania)	x	x	x	x	x
Aerosil (Enonik, Alemania)	x	x	x	x	x
Hidroxido de Sodio	x				
Colorante (Óxido de Hierro Rojo)	x	x	x	x	x
Agua desionizada	x	x	x		x
Etanol Clase C			x	x	

Las principales variaciones se basaron en la modificación de la proporción de los excipientes o rellenos, de la concentración del aglutinante, el desintegrante y en la utilización del etanol como disolvente. También se tuvieron en cuenta variaciones en el proceso tecnológico, relacionadas con el orden de adición de algunos componentes. En todas las variantes se utilizó la vía húmeda tradicional para la obtención de los granulados.

Determinación de las propiedades fisicoquímicas y tecnológicas de los granulados.

Se determinaron diferentes propiedades tales como: análisis granulométrico ⁽¹²⁾, velocidad de flujo ⁽¹³⁾, ángulo de reposo ⁽¹⁴⁾, densidad de vertido ⁽¹²⁾, densidad por asentamiento ⁽¹²⁾, densidad real ⁽¹⁵⁾, porosidad ⁽¹⁶⁾, humedad residual. ⁽¹⁷⁾ Se reporta la media de las determinaciones realizadas y su desviación estándar.

Determinación de las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas de las tabletas.

Las tabletas obtenidas fueron analizadas para evaluar sus propiedades físico-mecánicas y tecnológicas, a través de: peso promedio ⁽¹⁷⁾, altura ⁽¹²⁾, resistencia a la diametral a la fractura (dureza) ⁽¹²⁾, friabilidad ⁽¹⁸⁾, relación resistencia a la fractura-friabilidad (HFR) ⁽¹²⁾, tiempo de desintegración ⁽¹⁷⁾ y disolución. ⁽¹²⁾ Se reporta la media de las determinaciones realizadas y su desviación estándar.

Estudios de estabilidad

Se realizaron estudios de estabilidad acelerada y de vida de estante, a tres lotes de la formulación que mejor cumplió (formulación 5), identificados como: 001, 002, 003; envasados en frascos plásticos de polietileno de alta densidad, Formato F-6, con cierre hermético y anillo de inviolabilidad. ⁽¹⁹⁻²¹⁾

En el estudio de estabilidad por vida de estante, los lotes estudiados fueron almacenados a temperatura ambiente ($30 \pm 2^\circ\text{C}$ y $70 \pm 5\%$ Humedad relativa) y protegidos de la luz, valorándose al inicio, a los 3, 6, 9 y 12 meses de fabricados.

RESULTADOS

Después de comprobar que la materia prima pravastatina sódica cumplía con los requisitos de calidad exigidos en la USP 35 y demostrarse que se encontraba apta para su utilización en la elaboración de las tabletas, se prepararon los granulados de las cinco variantes propuestas, se analizaron las propiedades fisicoquímicas y tecnológicas de los granulados cuyos resultados se muestran en la tabla II.

Las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas que poseían las tabletas aparecen reportadas en la tabla III.

Los resultados del estudio de estabilidad acelerada a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ y $75 \pm 5\%$ humedad relativa, se reportan en la tabla IV.

Los resultados del estudio de humedad en frasco cerrado y a 98% de HR, y los estudios de influencia de la luz, demostraron que el producto no se afectaba ante estas condiciones.

Los resultados del estudio de vida de estante, al inicio, 3, 6, 9 y 12 meses, se muestran en la tabla V.

Tabla II: Propiedades físico-químicas y tecnológicas de los granulados

Variante propiedad	Tamaño medio de partícula (mm)	Velocidad de flujo (g/cm ² s)	Ángulo de reposo (°)	I.H	I.C (%)	Humedad (%)	Dv (g/cm ³)	Da (g/cm ³)
1	0,450	12,10 ± 0,20	20,16 ± 1,15	1,21	14,51	1,20 ± 0,95	0,52±0,02	0,61±0,05
2	0,415	11,83 ± 0,30	22,2 0± 0,80	1,14	12,69	1,32 ± 0,65	0,55±0,05	0,63±0,08
3	0,418	11,05 ± 0,25	22,90 ± 0,90	1,16	14,50	1,28 ± 0,92	0,53±0,03	0,62±0,02
4	0,420	10,80 ± 0,25	22,60 ± 0,15	1,15	13,10	1,10 ± 0,32	0,53±0,05	0,68±0,05
5	0,423	11,03 ± 0,15	22,46 ± 0,45	1,16	14,5	1,23 ± 0,65	0,53±0,05	0,62±0,05

Leyenda: Dv= Densidad de vertido; Da= Densidad por asentamiento; IH = Índice de Hausner; IC= Índice de Carr

Tabla III: Propiedades físico-mecánicas y tecnológicas de las tabletas obtenidas a partir de las variantes en estudio.

Variante Propiedad	Masa Promedio (mg)	Altura (cm)	RDF* (kgf Monsanto)	Friabilidad (%)	HFR	T desinteg. (minutos)	% de disolución
1	318 ± 12	0,32 ± 0,02	7,5 ± 0,2	0,50 ± 0,22	15,00	26 ± 3	82 ± 1,2
2	322± 10	0,35 ± 0,03	6,8 ± 0,3	0,62 ± 0,30	17,41	25 ± 2	85 ± 1,5
3	325 ± 12	0,35 ± 0,01	6,5 ± 0,4	0,60 ± 0,15	16,95	20 ± 4	90 ± 1,3
4	319 ± 12	0,33 ± 0,02	5,2 ± 0,2	0,35 ± 0,20	20,71	18 ± 3	92 ± 1,1
5	318 ± 15	0,33 ± 0,04	5,3 ± 0,3	0,38 ± 0,20	19,26	18 ± 3	93 ± 1,2

Leyenda: RDF* Resistencia Diametral a la Fractura (Dureza); HFR= Índice Dureza/Friabilidad

DISCUSIÓN

Desarrollo tecnológico

Una vez realizada y evaluada la variante 1, se llegó a la conclusión de que había que hacer ajustes en la formulación para mejorar las propiedades de disolución y de desintegración ya que la misma presentaba valores muy cercanos al límite inferior en el caso de la disolución y al límite superior en el caso de la desintegración.

Tabla IV. Estudio de estabilidad acelerada.

Parámetros/ Lote 001	Tiempo (meses)				
	0	1	2	3	6
Características Organolépticas	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde
Disolución (%)	95	98	92	96	94
	94	97	97	94	93
	94	97	96	93	91
	88	92	96	91	95
	96	96	94	91	97
	98	91	95	95	95
Valoración (%)	95.6	95.1	94.3	93.8	93.0
Parámetros/ Lote 002	Tiempo (meses)				
	0	1	2	3	6
Características Organolépticas	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde
Disolución (%)	92	97	96	95	89
	98	95	94	92	92
	97	96	92	93	93
	100	94	93	93	95
	99	93	94	94	95
	100	93	96	90	90
Valoración (%)	96.3	95.9	95.1	94.2	93.8
Parámetros/ Lote 003	Tiempo (meses)				
	0	1	2	3	6
Características Organolépticas	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde
Disolución (%)	92	97	96	95	89
	98	95	94	92	92
	97	96	92	93	93
	100	94	93	93	95
	99	93	94	94	95
	100	93	96	90	90
Valoración (%)	96.3	95.9	95.1	94.2	93.8

Tabla V. Estudio de vida de estante de las tabletas de pravastatina sódica.

Parámetros/ Lote 001	Tiempo (meses)				
	0	3	6	9	12
Características Organolépticas	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde
Disolución (%)	95	95	94	97	95
	94	97	93	96	96
	94	96	92	98	96
	88	94	93	92	94
	96	93	96	93	93
	98	92	95	93	92
Valoración (%)	95.6	95.3	95.0	94.8	94.5
Conteo microbiano	Cumple	-	-	-	Cumple
Parámetros/ Lote 002	Tiempo (meses)				
	0	3	6	9	12
Características Organolépticas	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde
Disolución (%)	92	95	95	96	96
	98	92	94	94	95
	97	90	96	97	96
	100	89	97	96	97
	99	92	97	94	92
	100	96	92	93	93
Valoración (%)	96.3	96.1	95.8	95.5	95.2
Conteo microbiano	Cumple	-	-	-	Cumple
Parámetros/ Lote 003	Tiempo (meses)				
	0	3	6	9	12
Características Organolépticas	Responde	Responde	Responde	Responde	Responde
Disolución (%)	92	98	93	94	95
	97	96	94	96	94
	99	94	98	92	96
	94	97	97	92	92
	97	96	97	97	93
	97	94	95	94	90
Valoración (%)	96.2	96.0	95.8	95.4	95.3
Conteo microbiano	Cumple	-	-	-	Cumple

Para proceder a realizar algunas variaciones teniendo en cuenta los resultados de la variante 1, se analizó la necesidad de obtener un granulado que brindara tabletas menos resistentes desde el punto de vista mecánico y que desintegraran a la mayor brevedad posible, ya que era necesaria una variante que pusiera rápidamente a la Pravastatina Sódica a disposición del medio de disolución, pues este IFA resulta fácilmente soluble en agua y fue la formulación la que impidió que este proceso de disolución se llevara a cabo para cumplir con el requisito de que más de un 80 % debe estar disuelto a los 30 minutos de ensayo por lo que se hacía necesario lograr un margen suficiente para que estas características se mantuvieran en el tiempo en la formulación de elección.

Por todas las causas anteriormente expresadas, en la variante 2 se substituyó parte de la celulosa microcristalina de la masa, por almidón de maíz y se redujo la cantidad de aglutinante utilizado, esperando obtener un granulado y por ende tabletas, menos resistentes. En la variante 3, se siguió el mismo criterio que en la 2, pero además se substituyó el sodio almidón glicolato (Explotab) por croscarmelosa sódica (AcDiSol) para estudiar el comportamiento de este otro desintegrante y favorecer la no absorción de agua durante el almacenaje, el aglutinante se adicionó en solución hidroalcohólica. En la formulación 4, se decidió substituir la totalidad de la celulosa microcristalina por almidón de maíz en la fase interna de la preparación, también se adicionó el aglutinante en solución alcohólica y se dividió el desintegrante en dos partes iguales, adicionando una de estas partes de forma intragranular y la otra extragranular para favorecer la desintegración de la tableta y del gránulo y favorecer así el contacto del IFA con el medio de disolución. Como puede observarse en la Tabla III, las variantes 4 y 5 ofrecen los resultados más promisorios, ambas formulaciones son prácticamente iguales y su única diferencia radica en que en la 5 se substituyó el etanol por agua desionizada como solvente de la solución aglutinante, es por esto que se considera que la formulación 5 debe ser la elegida.

Propiedades fisicoquímicas y tecnológicas de los granulados.

El tamaño medio de partícula se obtuvo entre 0,4 y 0,5 mm, valores que caen dentro del rango de aceptación para esta etapa del proceso y en el colector, (<0,150 mm) en ninguna de las variantes, se obtuvo una cantidad mayor al 15%, por lo que se puede afirmar que el proceso de aglutinación fue correcto para todos los ensayos.

Como puede observarse, todos los granulados presentan buenas propiedades para su compresión, pues los valores indicativos de la fluidez, demuestran las excelentes características reológicas de las formulaciones en estudio, si se tiene en cuenta además que las diferencias entre las variantes no son muy significativas (Tabla II) y que las mismas se basan solamente en favorecer los tiempos de desintegración y disolución del IFA en la tableta con relación a los valores obtenidos en la variante 1, se sigue el estudio hasta poder valorar el comportamiento de las tabletas en los procesos de desintegración y disolución, esperando que el resto de las propiedades también se manifiesten favorablemente. ⁽¹²⁻¹⁸⁾

Una vez caracterizados los granulados, se procedió a la obtención de las tabletas en una máquina compresora rotativa, de 8 estaciones, utilizando troqueles de 9.5 mm planos, biselados y ranurados (PBR), la masa de las tabletas fue ajustada a 320 mg, el proceso de troquelación transcurrió sin incidentes, quedando demostradas las buenas propiedades tecnológicas de los granulados.

Propiedades físico-mecánicas y tecnológicas de las tabletas.

En estos resultados se advierte que, aunque en todos los casos las tabletas muestran una excelente resistencia mecánica, esta fue disminuyendo en la misma medida que se disminuyó la proporción de aglutinante y se sustituyó total o parcialmente la celulosa microcristalina por el almidón de maíz en las diferentes variantes, el tiempo de desintegración se redujo considerablemente en este mismo sentido, aunque el comportamiento del Explotab y del AcDiSol es bastante similar y funcionan siguiendo los mismos mecanismos, pero se consideró la utilización del AcDiSol ya que su estabilidad es mayor en las condiciones de almacenamiento por su menor higroscopicidad. ⁽²²⁾ La unión de los factores relacionados con la disminución de la resistencia mecánica y el uso del AcDiSol, ofreció resultados muy favorables para el cumplimiento de los objetivos propuestos, lográndose la disolución del IFA en más corto tiempo. ⁽¹²⁻¹⁸⁾

Estudio de estabilidad

A los tres lotes empleados en los estudios de estabilidad (001, 002, 003), desarrollados a partir de la variante 5 se le realizaron los controles de calidad establecidos, demostrándose que los resultados obtenidos se encontraban dentro de las especificaciones de calidad

exigidas para el producto terminado.

Estudio de estabilidad acelerada.

El conjunto de los resultados del estudio a $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75 \pm 5\%$ de humedad residual, demuestran la estabilidad del producto ya que, durante el período evaluado, los tres lotes analizados mantuvieron las características organolépticas, y los ensayos de disolución y de valoración del IFA mostraron resultados que se encontraban dentro de los límites establecidos en las especificaciones de calidad para las tabletas, aún en las desfavorables condiciones a las que se expusieron estas muestras.

En el tiempo de duración del estudio de influencia de la humedad, los tres lotes de Pravastatina Sódica tabletas por 40 mg analizados, mantuvieron las características organolépticas, la disolución y la valoración del IFA se comportaron dentro de los límites de las especificaciones de calidad, por lo que se demostró la estabilidad de la formulación ante valores de humedad relativa elevados en el envase utilizado, lo que demuestra que el mismo actuó como una barrera efectiva contra la acción de la humedad.

Durante los tres meses en los cuales se realizó el estudio de la influencia de la luz sobre los tres lotes elaborados a escala Piloto, las tabletas mantuvieron todos los parámetros de calidad dentro de los límites establecidos, demostrándose la efectividad del envase empleado para la formulación.

Estudio de vida de estante.

El estudio de vida de estante corroboró la estabilidad del producto, por espacio de 12 meses, debido a que en ese período de tiempo las tabletas mantuvieron sus características organolépticas, la disolución y la valoración se mantuvo dentro de los límites de aceptación y el resto de los parámetros estudiados cumplieron con las especificaciones esperadas. A partir de estos resultados se propuso un año de validez, como tiempo de expiración, para la formulación de tabletas empleando como material de envase los frascos plásticos de polietileno de alta densidad.

Se puede concluir que las tabletas de Pravastatina Sódica de 40 mg de producción nacional, resultaron estables durante 12 meses, almacenadas a temperatura ambiente, envasadas en frascos plásticos de polietileno de alta densidad, Formato F-6, con cierre hermético y anillo

de inviolabilidad, la continuidad de los estudios de estabilidad, permitirán determinar su tiempo de vida útil definitivo.

Bibliografía

1. Nissen S, Tuzcu M, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. JAMA. 2004; 291:1071-1080.
2. Vademecum.es. España; 2011. [Fecha de acceso: Junio del 2018]. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos- pravastatina-c10aa03>.
3. MurciaSalud.es [Internet]. España; 2010. [Fecha de acceso: Junio del 2018]. Disponible en: www.murciasalud.es/gftb.php?idsec=474&opt=todos&area=1.
4. Torrecilla E, González-Muñoz M, García-Iglesias F, Lahoz C, Laguna F, Mostaza JM. Modificaciones en la activación y la expresión de moléculas de adhesión y receptores celulares monocitarios en pacientes hipercolesterolémicos tratados con pravastatina. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. 2009; 21(2):45-50.
5. López González JC, Carballo Pérez N, Soto F, Fong Estrada A. Respuesta al tratamiento en pacientes con hipercolesterolemia primaria tratada con dosis terapéuticas diferentes. MEDISAN. 2000; 4(1):5 -10.
6. Aulton ME. Pharmaceutics: The Science of Dosage. Form Design. New York. Churchill Livingstone. 2000; 322-340.
7. Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica, vol. 2. Madrid: Ed. Síntesis S.A.; 1997.
8. Niazi S. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations. Compressed Solid Products. Vol.1. 2nd ed. 2009; 646.
9. Lieberman HA, Lachman L, Kaning JL. The theory and practice of industrial pharmacy. 3th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986.p. 190-230.
10. Lachman L, Lieberman H, Schwartz AJ. Pharmaceutical dosage forms: tablet. Vol 2. 2nd ed. MARCEL DEKKER Inc; 1989.p. 201-207.
11. Christianah M, Brittain H. Preformulation in Solid Dosage Forms Development. Informa Healthcare. Inc; 2008. p. 596.

-
12. Iraizoz A, Bilbao O, Barrios MA. Conferencias de Tecnología Farmacéutica 2. Editora ENPES. 1990; 112-137.
13. Legorova VI. Métodos de control de la calidad de gránulos y tabletas. Industria Farmacéutica 1. URSS. 1964; 33-35.
14. Lezerskii ML. Métodos de determinación de las características fisicoquímicas de los polvos farmacéuticos. Rev Qca Farmacéutica URSS. 1977;(8):98-114.
15. Nosoviska CA, Borzunov EE, Safiudin RM. Producción de tabletas. Moscú. 1969; 136.
16. Martín N. Fundamentos fisicoquímicos para farmacia y biología. 1era ed. España: Ed. Alhambra; 1970.
17. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 40 - NF 35), The United States Pharmacopeial Convention. 12601 Twinbrook Parkway. Rockville. MD 20852. USA. 2017.
18. Farmacopea Húngara, Akademia Kiado. Vol 1- 4. 4ta ed. Budapest; 1970.
19. Sandra M, Santillán C. La importancia de los estudios de estabilidad en medicamentos. Tecnología Farmacéutica. 2012; (10):4.
20. Huynh-Ba K. Pharmaceutical Stability Testing to Support Global Markets. Springer. New York; AAPS. 2010.
21. CECMED. Regulación 16-2012. Directrices sobre buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. 2012.
22. Rowe RC, Sheskey J, Quinn Marian E, editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009.
-