

19-A
2eje.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores
ZARAGOZA

FORMULACION DE TABLETAS DE KETOCONAZOL Y
TABLETAS DE HIDRALAZINA POR COMPRESION
DIRECTA

T E S I S

Que para obtener el título de :

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

LUCINA DEL CARMEN GALLEGOS MIRANDA

México, D.F.

Abril de 1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

Con profundo respeto e incalculable gratitud dedico esta tesis a:

A Dios:

Por mi fé y consuelo en la
lucha interminable de la vida.

A mi Padre Humberto Gallegos:
Por su ternura, ejemplo de nobleza y tenacidad ante la adversidad.

A mi Madre Yolanda Miranda:
Por su infinito amor y fortaleza de espíritu, por su apoyo y confianza a través de todo el transcurso de mis estudios.

A mi Hermano Oscar:
Por todo su cariño, sus cuidados y consejos.

A la Memoria de mi Hermano Nelson:
Por sus enseñanzas imborrables.

A la Familia Silva Fuentes:
Por su amistad y apoyo incondicional.

A la Familia Hernández Macías:
Por su amistad y desinteresada ayuda en la realización de este trabajo.

A mis Amigos:
Citlalli, Antonio, Elena, Margarita, Raúl, Joel, Lucía, Ricardo, Manuel, por su comprensión y afecto en todo el tiempo compartido.

Con Cariño:
A alguien muy especial.

A mis Profesores y todo el Cuerpo de Catedráticos de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza":
Por haberme legado, uno de los objetivos más grandes de mi vida, el camino del saber.

A mi Director de Tesis:
QFB. Ramón Soto Vázquez, por su enseñanza y asesoría en la realización de este trabajo.

Al Honorable Jurado:
Por su colaboración y por el respeto que se merecen.

A Productos MAVI S.A. de C.V., y a todo el personal que ahí labora, y de manera muy especial al QFB Marco Antonio Méndez:
Por su apoyo desinteresado en mi formación profesional.

G R A C I A S

J U R A D O

Presidente	QFB. Luz Margarita Guzmán Arellano.
Vocal	QFB. Ramón Soto Vázquez.
Secretario	QFB. Mauro Arrieta Sánchez.
Suplente	QFB. Enriqueta Castrejón Rodríguez.
Suplente	QFB. Lourdes Cervantes Martínez.

LUGAR DONDE SE DESARROLLO LA PARTE EXPERIMENTAL DE LA TESIS

**PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.
Departamento de Desarrollo Farmacéutico.**

REALIDAD

El despertar de hoy, cuenta la historia,
es la sabiduría del conocimiento y
el arma la sed de trascender
a través de la razón y la conciencia.

Trascender en alma y mente,
todo junto es lucha y trabajo,
es miedo y sueño,
es realidad.

Realidad, lucha incansable,
trabajo indomable, sueños y desvelos,
no pierdas este anhelo y así,
siempre joven serás.

G. MIRANDA.

ESTOY CONTENTO

Estoy contento porque lo creado
no tiene límites: estoy contento
porque es fatal esta ascensión humana
hacia la luz: porque hay cientos de sabios
que, en sus laboratorios,
van arrancando a Isis sus secretos:
porque una fulgurante
legión de altos poetas
ahonda cada vez en el océano
del subconsciente:
porque se acerca el plazo
en que, cual una aurora irresistible
que invadirá y envolverá la Tierra,
ha de venirnos la Revelación...
La ciencia y la poesía
la traerán, cada una de la mano;
y entonces ya no habrá ningún arcano
y en las almas, ¡por fin!, será de día.

AMADO NERVO

I N D I C E

INTRODUCCION.

I.	FUNDAMENTACION DEL TEMA	1
	A. Antecedentes	1
	B. Micosis	3
	1. Fármacos con actividad antifúngica.....	5
	2. Ketoconazol	7
	C. Hipertensión arterial	9
	1. Fármacos antihipertensores	12
	2. Clorhidrato de hidralazina	14
	D. Tabletas	16
	1. Definición y ventajas	16
	E. Procesos de manufactura por compresión	17
	1. Compresión directa	18
	2. Excipientes utilizados en compresión directa ..	19
	F. Factores de formulación	20
	1. Dosis	21
	2. Estabilidad	21
	3. Solubilidad	21
	4. Compatibilidad	21
	5. Tamaño de partícula del principio activo	22
	6. Polimorfismo	22
	7. Excipientes	22
	a. Diluyente	22
	b. Desintegrante	23
	c. Lubricante	24
	d. Antiadherente y deslizante	24
	G. Factores tecnológicos	25
	1. Caracterización de los polvos	25
	a. Flujo	25
	b. Densidad	26
	2. Fuerza de compresión	27

3. Problemas durante el proceso de manufactura ..	27
4. Almacenamiento	30
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
III. OBJETIVOS	32
IV. HIPOTESIS	33
V. MATERIALES	34
VI. METODOS	38
A. Estudio microscópico	38
B. Selección de las proporciones de los diluentes ..	39
1. Formulaciones propuestas	41
a. Tabletas de ketoconazol	42
b. Tabletas de hidralazina	43
C. Estudio reológico para las tres formulaciones propuestas de cada principio activo	45
1. Angulo de reposo	45
2. Velocidad de flujo	45
3. Densidad	46
a. Densidad aparente	46
b. Densidad real	47
c. Densidad verdadera	47
4. Pérdida al secado	48
D. Método de fabricación	49
1. Fuerza de compresión	49
2. Método de fabricación por compresión directa .	49
a. Tabletas de ketoconazol.....	49
b. Tabletas de hidralazina	50
E. Estabilidad de las tabletas	51
1. Parámetros a evaluar	52
a. Apariencia	53
b. Dureza	53
c. Friabilidad	54

d. Desintegración	54
e. Variación de peso	55
f. Pérdida al secado	56
g. Valoración del principio activo	57
h. Prueba de hermeticidad en sobres	60
2. Determinación de la fecha de caducidad	60
VII. RESULTADOS	62
VIII. ANALISIS DE RESULTADOS	84
A. Tabletas de ketoconazol	84
B. Tabletas de hidralazina	90
IX. CONCLUSIONES	97
A. Tabletas de ketoconazol	97
B. Tabletas de hidralazina	98
X. ANEXOS	99
A. Abertura de malla de referencia	99
B. Clasificación de polvos por su tamaño de partícula	100
C. Presión y tiempo requerido para la prueba de hermeticidad	101
XI. BIBLIOGRAFIA	102

INTRODUCCION.

Los medicamentos representan una de las herramientas más valiosas con las que cuenta el ser humano para combatir los problemas de la salud y desde las épocas más remotas, el hombre ha identificado y utilizado un número considerable de plantas y sustancias de orígenes diversos, con el objeto de producir un efecto farmacológico.

Desde el siglo XVII, esta necesidad fue dando lugar, poco a poco, a la industria de los medicamentos, cuya maduración se produjo, realmente, hasta principios de este siglo, cuando se alcanzó el punto culminante de lo que conocemos como la era de las "medicinas de patente", las cuales eran básicamente remedios con los que se le daba un reconocimiento legal.

No es, sino hasta tiempos recientes, que el desarrollo del medicamento toma auge, y se refiere a hacer todo lo necesario para descubrir y perfeccionar un producto farmacéutico que brinde eficacia, seguridad o estabilidad, disponibilidad, costo, aceptación, etc; creando medicamentos que cumplan con los atributos de calidad adecuados que mandan los requerimientos regulatorios oficiales.

El desarrollo de un medicamento es un proceso largo y muy complejo, en donde varias disciplinas se coordinan para los diferentes estudios, químicos, farmacológicos, toxicológicos, bioquímicos y clínicos, ya determinada su actividad terapéutica se prosigue con las siguientes etapas generales.

Los estudios de preformulación, formulación y desarrollo de proceso, selección de tecnología, evaluación del producto, material clínico, escalación, transferencia de tecnología, y validación.

En la etapa de formulación, se modifican cada una de las variables relativas a la fórmula y al proceso para conseguir algunas características de calidad del producto en particular y sin descuidar los objetivos de economía, servicio y productividad de la empresa, demostrando calidad y eficiencia.

Sin embargo cualquier modificación en las variables de una formulación y sus operaciones de manufactura, son capaces de influir en la eficacia terapéutica, estabilidad de la forma farmacéutica, etc, siendo críticos los aspectos biofarmacéuticos.

Por tales razones, en el presente trabajo se realizaron estudios de formulación en tabletas de Ketoconazol y tabletas de Hidralazina, ambos principios activos de gran importancia terapéutica (antimicótico de amplio espectro y potente agente antihipertensor respectivamente); estudiando la factibilidad y estableciendo el método de manufactura por compresión directa y finalmente evaluando la estabilidad de los productos obtenidos, garantizando así, su efectividad y seguridad terapéutica.

I. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

A. ANTECEDENTES

México es un país poco desarrollado en lo que respecta a tecnología, lo que trae como consecuencia que la Industria Farmacéutica dependa en gran medida del exterior, enfrentando las de capital nacional mayores complicaciones para adquirirla.⁽¹⁾ La apertura de la política del actual gobierno establece la liberación del comercio exterior del país, con ésto se pretende lograr el aumento de la planta productiva de la Industria Farmacéutica.⁽²⁾

La Industria Farmacéutica tiene como misión satisfacer con eficacia las necesidades de medicamentos al Sector Salud, público y privado, que cumpla con los estándares y especificaciones que se requiere en el ámbito Nacional e Internacional.

Los medicamentos lanzados al mercado son el resultado de una larga investigación que se realiza sobre los principios activos, como los excipientes utilizados en las formulaciones. A los medicamentos obtenidos se les somete a un estricto control de calidad garantizando su identidad, pureza y efectividad terapéutica. Las presentaciones farmacéuticas de uso más común lanzados al mercado son: tabletas, cápsulas, suspensiones, polvos, soluciones orales e inyectables, ungüentos y cremas.⁽³⁾

Las tabletas se usan mucho desde fines del siglo XIX y su popularidad persiste. El término de tabletas comprimidas fue utilizado por primera vez por John Wyeth y Brother de Filadelfia. Las tabletas son uno de los medicamentos más utilizados y se define como formas farmacéuticas sólidas de dosificación

que contienen principio activo, junto con diluentes apropiados y que se preparan mediante compresión o moldeado.⁽⁴⁾

Las tabletas continúan siendo una forma farmacéutica popular por las ventajas que ofrecen al fabricante (proceso económico, mayor estabilidad, fácil de elaborar, envasar, transportar y expedir) y al paciente (exactitud de la dosis, sabor suave, fácil de manipular y de administrar).⁽⁵⁾

En la elaboración de tabletas o comprimido se utilizan los métodos de granulación y/o compresión directa, en estos métodos se pretende obtener una mezcla de polvos con características físicas adecuadas, para que durante el proceso de manufactura no se presenten dificultades como son: friabilidad, laminación, dureza, desintegración, polvos pegados a los punzones, etc.

El término de compresión directa se refiere a la realización de mezclas de polvos, para posteriormente y de manera directa pasarlos a la compresión, sin necesidad de granular, las características esenciales de los polvos es que deben ser homogéneos y de gran fluidez, así como un alto grado de compresibilidad.⁽⁶⁾ Este último método es el que ofrece mayores ventajas para el formulador, por lo que recientemente en mayor proporción se está utilizando en la elaboración de medicamentos, requeridos para satisfacer las necesidades del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud.

Los cuales son utilizados para:

a) Enfermedades que afectan a la mayor parte de la población que tienen mayor incidencias, ej. infecciones, micosis, etc.

b) Padecimientos específicos, entre los que destacan, ej. la Diabetes mellitus, la hipertensión arterial, etc.⁽⁷⁾

La presente tesis nos muestra dos medicamentos de gran uso en México como es el Ketoconazol, utilizado para el tratamiento de la micosis y la Hidralazina empleado para la hipertensión arterial, que a continuación se describen.

B. MICOSIS.

Muchos hongos provocan enfermedades en las plantas, pero sólo 100 de las miles de especies conocidas de levadura y mohos provocan enfermedades en los humanos.

Las levaduras y los hongos se manifiestan clínicamente como micosis oportunistas, mismas que son desencadenadas por factores intrínsecos y extrínsecos propios del huésped, entre éstos destacan los siguientes:

Factores Intrínsecos: hormonales, físicos, metabólicos y enfermedades sistémicas.

Factores Extrínsecos: terapéuticos (inmunodepresores, antibióticos, etc), quirúrgicos (transplantes de tejido, etc).⁽⁸⁾

Levaduras: las infecciones causadas por levaduras, se manifiestan por cambios superficiales o profundos en la piel y membranas mucosas como lo es la granulomatosis, la cual puede llegar a generalizarse e involucrar órganos internos.

Las infecciones micóticas en el humano pueden agruparse en:

Micosis Superficiales

Micosis Subcutáneas

Micosis Profundas (generalizadas)

Micosis Superficiales.

Hongos que invaden sólo tejido superficial queratinizado (piel, cabello, pelo y uñas). Las más importantes son los Dermatofitos, en este grupo se encuentran también; la Tiña negra, Tiña piedra, Pitiriasis versicolor.

Micosis Subcutáneas.

En general las lesiones se diseminan lentamente desde la zona de implantación, se tiene a:

- a) Esporotricosis: enfermedad causada por Sporothrix schenckii, causa ulceraciones y abscesos en la piel y mucosa, afecta también a los ganglios linfáticos, articulaciones y al pulmón.
- b) Cromomicosis: causadas por especies de mohos negros, se introducen mediante trauma al interior de la piel, a menudo por los pies.
- c) Micetoma: Causada por la Nocardia brasiliensis y Actinomaduræ maduræ, se caracteriza por lesiones supurativas con secreción abundante que pueda localizarse en piel.

Micosis Profunda.

La infección se adquiere por inhalación y la mayoría de las lesiones son asintomáticas, de difícil curación y pronóstico grave para la vida.

- a) Blastomicosis: afección grave del tipo granulomatoso que afecta a piel, mucosa bucal, pulmón, ganglios linfáticos y vísceras abdominales pudiendo conducir a la muerte.
- b) Coccidioideomicosis: causado por Coccidioides immitis, que se inicia con un cuadro de infección respiratoria o neumonía, para luego generalizarse afectando huesos, vísceras abdominales y a veces hasta el cerebro. Es una enfermedad del continente Americano fundamentalmente del norte de la República Mexicana, comprendiendo áreas endémicas del centro y la del litoral

de pacífico.⁽⁹⁾

- c) Histoplasmosis: causada por Histoplasma capsulatum, es una micosis intracelular del sistema retículo endotelial. Se han localizados casos en Colima, Yucatán, Durango, Guerrero, etc. y la mayoría de las veces han tomado el carácter de epidemias.

Micosis Oportunistas.

- a) Candidiasis: causada por Candida albicans y otras especies del género Candida. Asociada con signos pulmonares no específicos y con síntomas vagos, generalmente se presenta como un oportunista en pacientes inmunosuprimidos (SIDA), desnutridos, etc.
- b) Aspergillosis: causada por el género Aspergillus fumigatus, niger, flavus, se localizan en pulmón causando nódulos que pueden confundirse con una neoplasia.⁽¹⁰⁾

1. Fármacos con actividad antifúngica.

En estudios previos se encontraron simultáneamente dos derivados imidazólicos con actividad antifúngica, el Clotrimazol y Miconazol. Ellos difieren de los polienos llamados Flucitosina y Griseofulvina por ser de amplio espectro, pues además atacan a los dermatofitos, hongos dimórficos y a las levaduras, ya que poseen prominentemente actividad antibacteriana. Existen otros fungicidas como el Econazol y el Isoconazol que son derivados de la serie Fenilimidazoles (Miconazol).⁽¹¹⁾

En 1976 se sintetizó un derivado imidazólico denominado: Ketoconazol, considerado como un nuevo agente antimicótico, que actúa sobre la membrana citoplasmática, activo por vía

oral y fácilmente soluble en el pH gástrico. En condiciones que imponen un tratamiento curativo es casi 100 veces más potente que el Miconazol, ya que éste no se absorbe bien por vía oral.⁽¹²⁾

Estudios realizados informan que el Ketoconazol se absorbe bien, administrado en dosis orales de 200 mg y los niveles sanguíneos son detectables aún después de 8 horas. Posee alta eficacia en micosis superficiales, profundas y oportunistas.

Estudios de Biodisponibilidad, realizados en 30 pacientes con Onicomosis (afección de las uñas), demostraron que en un lapso de 2 horas al administrar una tableta de 200 mg de Ketoconazol, inmediatamente antes de ingerir el alimento o con el mismo, es óptima, ya que presentó concentraciones más altas, al compararla cuando ha sido administrada después del alimento.⁽¹³⁾

2. Ketoconazol.^(14, 15, 16)

Nombres Químicos.

1- Acetil-4- [4-12- (2,4-diclorofenil)- 2- (1H- imidazol-1- il- metil) - 1,3 -dioxalan -il-metoxi- fenil] piperazina.

1- Acetil- 4- (-[(2-(2,4- diclorofenil)-2-(1H-imidazolil- metil- 1)-1, 3 dioxalanil- 4) metoxi] fenil) piperazina.

Fórmula Molecular: $C_{26} H_{28} Cl_2 N_4 O_4$

Peso Molecular: 531.4

Fórmula Desarrollada:

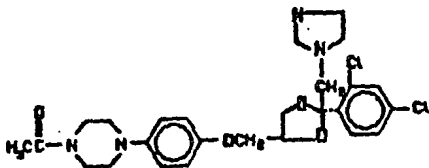


Figura No 1. Fórmula Desarrollada del Ketoconazol

Descripción: polvo microcristalino de color blanco o ligeramente crema, inodoro, libre de materia extraña.

Solubilidad: es soluble en cloroformo, metanol y ácido clorhídrico diluido e insoluble en agua.

Rango de Fusión: la muestra presenta un rango de fusión entre 145 °C y 149 °C.

Vías de Administración. ^(13, 14)

a) Oral: se administra en forma de tabletas, cápsulas y suspensiones, la absorción por esta vía se efectúa casi totalmente en el tracto gastrointestinal. Dentro de estas formas farmacéuticas, las más aceptables son las tabletas, ya que presentan ventajas como; precisión de dosis, estabilidad de las características físicas por períodos largos de almacenamiento, estabilidad química de la actividad del fármaco y fácil de administrar.

b) Dérmica y Vaginal: se administra en forma de crema y óvulos, debido al incremento de pacientes hipersensibles a la fórmula, con manifestaciones de irritación y prurito en las regiones de administración, se cambia a la administración oral, por ser más efectiva especialmente a tabletas.

Indicaciones: en micosis vaginal, micosis superficiales, dermatomicosis, tiñas, pitiriasis versicolor, micosis de piel, pelo, uñas, membranas mucosas, candidiasis oral, candidiasis del tracto digestivo e intestinal, micosis profunda y como profiláctico en pacientes inmunocomprometidos.

Contraindicaciones: en embarazos, disfunción hepática, severa hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Dosis: 200 mg/día.

C. HIPERTENSION ARTERIAL

Es una enfermedad que se manifiesta por el incremento de la presión arterial que puede depender de:

Masa renal disminuida.

Exceso de secreción de la aldosterona por las suprarrenales, o de angiotensina circulante.

Aumento de la resistencia arterial (hipertensión Goldblatt).

Disminución de la filtración glomerular.

Estimulación simpática de los vasos sanguíneos.

Hipertensión causada por exceso de ingreso de agua y sal en pacientes con masa renal disminuida; se refiere a pacientes en donde se les ha extirpado o ha sido destruido el 70%, aproximadamente de la masa renal, y la masa renal restante todavía funciona de manera normal.⁽¹⁷⁾

Ocurre, cuando el ingreso de líquido aumenta progresivamente, llegando a un límite del cual los riñones son capaces de eliminar el exceso de agua y sal ingerida, sólo si, la presión arterial aumenta. Por lo tanto cuando una persona en estas circunstancias ingiere un exceso de líquido, parte del mismo se acumula en el cuerpo, aumentando el volumen de sangre, aumentando el gasto cardíaco y la presión arterial finalmente se eleva lo suficiente para hacer que los riñones excreten la carga elevada de agua y sal.

Hipertensión causada por Aldosteronismo Primario; cuando a veces se presentan en las glándulas suprarrenales pequeños tumores que secretan grandes cantidades de aldosterona, ésta aumenta la resorción de sal y agua. En consecuencia, se produce hipertensión ligera o moderada incluso con ingreso de líquido normal. Sin embargo cuando el ingreso de agua y sal aumenta mucho, el resultado es una hipertensión grave.

Los riñones después de haber sido sometidos a la aplicación aguda de constrictores, secretan grandes cantidades de renina, causando producción de angiotensina en la sangre y ésta a su vez, eleva en forma aguda la presión arterial.⁽¹⁶⁾

Hipertensión de Goldblatt.

Cuando por algún mecanismo se ha provocado las constricción de la arteria renal de alguno de los riñones (como extirpación de un riñón, provocando constricción de la arteria renal del otro) o por aplicación de constrictores causando desequilibrio en la presión arterial, al inicio se eleva considerablemente, después disminuye llegando a establecerse valores normales, estas anomalías provocan la Hipertensión de Goldblatt.⁽¹⁷⁾

Hipertensión en la Toxemia del Embarazo.

Causada por una anomalía patológica, debido al engrosamiento de las membranas glomerulares, que disminuye la filtración a nivel de los glomérulos hacia los túbulos renales, aumentando la presión arterial. Las causas propuestas como generadores de la toxemia gravídica son básicamente tres:

1. Vasoespasmo provocado por sensibilidad anormal del músculo liso vascular a sustancias presoras.
2. Reacción inmunológica anormal del origen materno.
3. Desequilibrio en la producción de prostaglandina vasoactiva, que provoca la vasoconstricción arteriolar.

Estos pacientes tienen particular tendencia a la hipertensión cuando consumen grandes cantidades de sal y aumento de líquido.

La hipertensión arterial asociada al embarazo, constituye un problema serio de salud pública en México ya que presenta

la causa más importante de morbilidad y mortalidad materno-infantil.⁽²⁰⁾

Hipertensión Neurógena.

Hipertensión causada por los nervios simpáticos renales o por frustración o dolor de trastornos nerviosos, causando hipertensión temporal e incluso permanente. La hipertensión temporal puede producirse en pocas horas por estimulación simpática de los vasos sanguíneos aumentando la resistencia vascular en todo el cuerpo. Sin embargo, para provocar hipertensión prolongada, las arteriolas renales deben contraerse continuamente por estimulación simpática durante varios días.

La hipertensión puede ser muy agresiva por dos efectos primarios: a) aumento en el trabajo del corazón y b) lesión de las propias arterias por la presión excesiva.

Efecto del aumento de trabajo en el corazón. El músculo cardíaco, como el esquelético se hipertrofia cuando aumenta el trabajo que efectúa. En la hipertensión, las presiones muy elevadas contra las cuales tiene que trabajar el ventrículo izquierdo hacen que el órgano aumente de peso, hasta alcanzar 300 a 400g en lugar del peso usual de aproximadamente 150 gramos. Desarrollando izquemia relativa del ventrículo izquierdo, a medida que aumenta la gravedad puede causar angina de pecho, arteriosclerosis, etc.

Efectos de la presión elevada en las arterias. No solamente origina esclerosis coronaria, si no esclerosis de los vasos sanguíneos, estos vasos se debilitan llegando a causar trombosis o rompimiento. Los dos tipos más importantes de lesión que ocurren en la hipertensión son los siguientes:

- 1) hemorragia cerebral, o sea hemorragia de un vaso del

cerebro, que destruye zonas locales de tejido encefálico y
 2) hemorragia de vasos renales dentro del órgano, que
 destruye grandes zonas de los riñones.⁽²¹⁾

1. Fármacos Antihipertensores.

Estudios realizados muestran que los medicamentos que se mencionaron probablemente ejercen sus efectos en más de un sitio, por ejemplo se tiene:

Los medicamentos que afectan los impulsos aferentes al sistema nervioso central, ej. los alcaloides del veratro.

Medicamentos de acción central, ej. los sedantes.

Los medicamentos que actúan en los ganglios simpáticos, ej. agentes bloqueadores ganglionares (Ecolid, Ostensin, etc).

Medicamentos que actúan en las terminaciones de los nervios simpáticos, ej. agentes que agotan las catecolaminas (reserpina).

Agentes que bloquean la liberación de Noradrenalina, ej. la Alfametildopa.

Inhibidores de la Síntesis de Catecolaminas, ej. inhibidores de la monoaminoxidasa (Pargilina o Eutonyl).

Medicamentos que afectan a las arteriolas y/o al líquido extracelular, ej. diuréticos bucales (Diazóxido, Hidralazina, etc).

La 1-hidrazinoftalazina, o hidralazina, fue el primer compuesto sintetizado que contenía el grupo de hidrazina como agente antihistaminico, se demostró que no era antihistaminico, pero era un agente vasodepresor de larga acción, siendo reportados por vez primera en 1950.

Se publicaron métodos de síntesis por Druey y Ringer en 1951, así como las reacciones típicas mostradas por el compuesto.⁽²⁵⁾

Subsecuentemente se encontró que la hidralazina era capaz de disminuir la presión arterial al mismo tiempo que aumenta el flujo plasmático, aunque es un agente terapéutico útil en combinación con protectores cardiacos, la diversidad de efectos colaterales serios han limitado su uso.⁽²²⁾

La Hidralazina es un potente vasodilatador, con el cual se tiene amplia experiencia; es uno de los antihipertensivos más utilizados actualmente para controlar las crisis hipertensivas durante el embarazo. Su mecanismo de acción es provocar relajación en el músculo liso arteriolar.⁽²³⁾

2. Clorhidrato de Hidralazina.^(14,15,16)

Nombre Químico:

1 - hidracino - ftalacina; 1(2H)-ftalacinonehidrazona

Formula Molecular: $C_8 H_8 N_4 \cdot HCl$

Peso Molecular: 196.64

Fórmula Desarrollada:

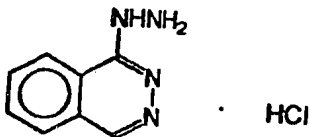


Figura No 2. Fórmula Desarrollada del
Clorhidrato de Hidralazina

Descripción: polvo cristalino blanco o casi blanco.

Solubilidad: a temperatura ambiente se tiene:

Solventes	Solubilidad (mg/ml)
agua	39
metanol	6.7
etanol 95%	1.9
2-propanol	0.1
cloroformo	> 0.1
eter de etilo	0.1
acetato de etilo	0.1
acetonitrilo	0.1

Rango de Fusión: 273-274 °C

Vías de Administración.

a) Vía Oral: se administra en forma de tabletas de 10, 25, 50 y 100 mg; estudios de biodisponibilidad revelan que se absorbe bien en el aparato gastrointestinal, aproximándose a la unidad la relación entre la dosis parenteral y la bucal, aproximadamente una a 3 hrs después de la administración bucal se obtienen niveles sanguíneos máximos. Es la presentación farmacéutica de elección por sus variadas ventajas de estabilidad y dosificación que presenta.

b) Vía Intravenosa: por esta vía sólo se administra a pacientes hospitalizados y que sean incapaces de tomarlas bucalmente, solamente se administra a pacientes que cursan con una hipertensión grave. La dosis usual es de 20 a 40 mg cada 6 hrs.

Los inyectables de hidralazina son irritantes y doloroso, las diluciones pueden causar cambios de pH y por ende cristalizaciones, cambios de color y de potencia .

c) Vía Intramuscular: se utiliza como un recurso alterno, cuando no pueda ser ingerida bucalmente, la dosis usual es de 20 a 40mg cada 4 a 6 horas, presenta una absorción más lenta y deficiente, pudiendo causar irritación.

Indicaciones: hipertensión; como mediación suplementaria

junto con otros antihipertensores, como betabloqueadores y diuréticos.

Insuficiencia cardiaca congestiva crónica; como medicación suplementaria en los pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento convencional con digitálicos y principalmente en la hipertensión durante el embarazo, etc.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a la hidralazina o a la dihidracina, Lupus eritematoso sistémico (LES). Taquicardia grave e insuficiencia cardiaca, insuficiencia miocárdica debido a obstrucción mecánica, insuficiencia cardiaca aislada del ventriculo derecho a consecuencia de hipertensión pulmonar.

Dosis: la dosis bucal inicial, usualmente es de 10 a 25 mg cada 6 hrs (dependiendo de la gravedad de la hipertensión), puede aumentar entre 10 a 25 mg cada 5 a 7 días o 25 mg por día (hipertensión grave); la dosis bucal total es de 200mg diarios

D. TABLETAS

1. Definición y Ventajas.

Como se ha expresado para el Ketoconazol y el Clorhidrato de Hidralazina, la forma farmacéutica que con mayor frecuencia se utiliza son las tabletas, debido a que son formas de dosificación sólidas que contienen ingredientes activos con o sin excipientes adicionales y que pueden prepararse por compresión o por moldeado.⁽²⁴⁾

El uso permanente y popular de esta presentación farmacéutica, se atribuye a las ventajas farmacotécnicas que presenta, como son:

Precisión de dosis, proporcionando al médico facilidad para dosificar al paciente.

Preservación adecuada de las propiedades fisicoquímicas del producto durante el periodo de almacenaje.

Estabilidad química y fisiológica de la actividad del fármaco, lo que ayuda a obtener una actividad farmacológica óptima.

Elegancia e identificación rápida.

Fácil de administrar, por sus características de tamaño y forma el paciente las maneja fácilmente, además, en el caso de tabletas ranuradas, estas pueden dosificarse parcialmente en pequeñas piezas.

Obtención de una biodisponibilidad programada cuando se requiera.

Eliminación de caracteres organolépticos indeseables.⁽²⁶⁾

E. PROCESOS DE MANUFACTURA POR COMPRESION

Las operaciones de manufactura se han considerado como variables capaces de influir en la eficacia terapéutica de las tabletas comprimidas, siendo crítico los aspectos biofarmacéuticos.⁽²⁵⁾

Las tabletas pueden ser preparadas por dos vías, ya sea:

1. Vía Humeda (Granulación Húmeda).
2. Vía Seca (Doble Compresión y Compresión Directa).

Las características generales de estos métodos se ilustran en la figura No. 3.

Operaciones Unitarias de los Tres Diferentes Procesos de Manufactura en Tabletas.

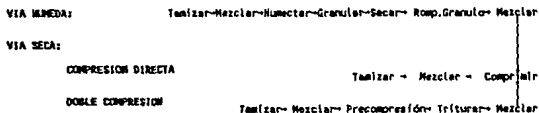


Figura No. 3. Operaciones Unitarias para los Procesos de Manufactura por Compresión.

1. Compresión Directa.

Es el método por medio del cual las tabletas se comprimen directamente a partir de mezclas de polvos. Estudios comparativos realizados a los diferentes procesos demuestran que la compresión directa posee mayores ventajas sobre el proceso de doble compresión y del granulado en la vía húmeda; la compresión directa reduce costo, energía, tiempo de contacto con el producto (se evita la humectación y exposición al calor), proporcionando al producto final mayor estabilidad química y por lo tanto mejoras en la biodisponibilidad.⁽²⁹⁾

El método de compresión directa es cada día más factible, que el de la doble compresión, debido al desarrollo y a la incorporación al mercado de un número considerable de excipientes que permiten mejorar las condiciones de flujo, compresibilidad y compactabilidad en los polvos farmacéuticos.

2. Excipientes Utilizados en Compresión Directa

Los excipientes son los ingredientes no activos que desempeñan la función de liberación satisfactoria del fármaco y de dar características físicas y mecánicas a las tabletas.

Estos ingredientes no activos pueden clasificarse de acuerdo a la función primaria que estos desempeñan. La clasificación incluye dos funciones:

a. Aquellos que influyen en la operación de compresión de la tableta: diluentes, lubricantes, antiadherentes y deslizantes.

b. Aquellas que influyen en la estabilidad fisicoquímica y en la biodisponibilidad del fármaco, proporcionando además las características físicas adicionales para su presentación en el mercado: desintegrantes, colorantes, saborizantes y endulcorantes (cuando son necesarios).⁽²⁵⁾

Los excipientes utilizados en la compresión deben tener las siguientes características:

Deben tener alta fluidez.

Deben poseer alta compresibilidad y Compactabilidad.

Deben ser fisiológicamente inerte.

Ser compatible con todo los tipos de ingredientes activos.

No debe sufrir ningún cambio físico o químico y debe ser estable al aire, a la humedad y al calor.

Deben ser incoloro e inodoro.

Deben ser relativamente barato.

Debe poseer propiedades agradables al gusto.

No interferir con la biodisponibilidad del ingrediente activo.

Debe poseer un tamaño de partícula en un rango al cual sea equivalente a del principio activo.

Debe ser capaz de reprocesarse, sin pérdida de flujo o compresibilidad.

El éxito de las formulaciones por compresión directa depende de cuidadosas consideraciones de las propiedades del principio activo y más estrechamente asociado al comportamiento funcional de los excipientes, particularmente de los diluentes que son los responsables de proveer adecuadas características de flujo, buenas propiedades de compresión, compactabilidad y a menudo como agentes desintegrantes.

Estudios de excipientes sobre los diluentes, se tomaron la tarea de evaluar las propiedades de flujo, compresibilidad, lubricación en mezclas preparadas y para los comprimidos de éstos, determinaron la variación de peso, tiempo de desintegración, velocidad de disolución y estabilidad,⁽³⁰⁾ demostrando que los más recomendados son:

Lactosa Spray dried

Lactosa Fast-flo

Lactosa Anhidra

Celulosa Microcristalina (Avicel PH 101 o Avicel PH 102)

Fosfato Dicalcico Dihidratado

Dextrosa

Manitol

Sorbitol.

F. FACTORES DE FORMULACION EN TABLETAS

Debido a que las tabletas son sistemas químicos, físicos y biológicos de dosificación sólida, se ve influido por diferentes factores, los inherentes a la formulación y a la tec-

nología, siendo éstos capaces de influir en la biodisponibilidad y por ende en las características terapéuticas.

Los factores de formulación son todas aquellas consideraciones teóricas y prácticas con que debe contar el formulador, con respecto a los componentes de la fórmula (fármaco y excipientes).⁽³⁸⁾

Entre los factores que deben considerarse para el fármaco pueden citarse:

1. Dosis.

Es la cantidad de fármaco por tableta, así como la cantidad de excipientes está determinada por la dosis.

2. Estabilidad

Estudios de estabilidad proporcionan los datos necesarios para conservar la calidad del producto final.

3. Solubilidad

Las tabletas que contengan fármacos insolubles, deben diseñarse de manera que esta forma dosificada se disperse rápidamente, produciendo un tamaño fino de partícula con una gran área de superficie. En caso de fármacos solubles, es necesario diseñar una tableta que pueda desintegrarse y disolverse, liberando el ingrediente activo en forma disponible para su absorción.

4. Compatibilidad

La elección final de un ingrediente activo en la formulación se hace evaluando estudios de preformulación, que tiene

como objetivo asegurar la compatibilidad y funcionalidad del activo en la formulación.

5. Tamaño de Partícula del principio activo

Es un factor fisicoquímico dependiente de la superficie libre de contacto, es determinante en la velocidad de disolución y biodisponibilidad.

Se ha estudiado que al aumentar el área de superficie de contacto, más pequeña es la partícula, determinando un incremento proporcional en la velocidad de disolución. Sin embargo la velocidad de disolución no se incrementa hasta el infinito, dado que las partículas diminutas adsorben aire en la superficie creando cargas electrostáticas, disminuyendo la velocidad de disolución.⁽²⁷⁾

6. Polimorfismo

Es la propiedad de algunos principios activos sólidos, de cristalizarse en más de una estructura cristalina con diferentes velocidades de disolución.

Los polimorfos presentan diferencias en propiedades como: solubilidad, punto de fusión, densidad, entre otras.

7. Excipientes

Los excipientes son sustancias que facilitan la elaboración de tabletas, proporcionando cambios fisicoquímicos, que pueden influir directamente en la liberación del principio activo y de esta forma en la disolución.⁽²⁸⁾ Los excipientes utilizados para éste estudio son:

a. Diluentes

La primera función de estas sustancias es darle volumen a

la tableta, por lo cual forman la mayor parte de ellas teniendo gran influencia en las propiedades físicas.⁽²⁹⁾ En la comprensión directa se emplean:

1). Celulosa Microcristalina a pH 102 (Helmcel 200)

Es una alfa celulosa dipolimerizada y purificada, obtenida en las plantas fibrosas. Las cualidades que las hacen que sea de utilidad para el proceso de comprensión directa son: La pureza, el potencial de dilución (baja densidad aparente, p.e. de la celulosa 1.5 g/cc, y la forma de las partículas porosas e irregulares); baja presión de comprensión, las escasas necesidades de lubricante y la rápida desintegración (debido a la ruptura instantánea de las cadenas hidroxílicas una vez puestas en agua).

2). Lactosa Spray dried (Pharmatose DCL 11)

Es una alfa lactosa, que posee grandes ventajas para la comprensión directa, puede utilizarse sin la necesidad de un aglutinante, puede ser comprimida a bajas presiones y buen potencial de dilución (densidad aparente de 0.6124 g/ml); densidad real 0.7349 g/ml y una porosidad del 20%.⁽³⁰⁾

b. Desintegrantes

Son excipientes utilizados para facilitar el rompimiento de la tableta en unidades más pequeñas, influyen directamente en el mecanismo de desintegración, por lo que se debe manejar con cuidado la concentración y la manera en que se incorpore, pudiendo aumentar o disminuir la velocidad de disolución.⁽³¹⁾

1). Primojel

Glicolato Sódico de Almidón: es un polvo blanco, inodoro, derivado de el almidón, que sigue el mecanismo de hinchamiento del gránulo, porosidad y capilaridad así como deformación elástica, posee un pH entre 5.5 y 7.5. Se sugiere una concen-

tración para las tabletas de 2 - 4 % (reportando el proveedor concentraciones ideales entre 3.4 a 3.8%).

c. Lubricantes

El lubricante tiene varias funciones importantes: asegura la fluidez de los granulos, previene la adhesión del material en la superficie de la matriz, punzones, tolva alimentadora, reduce la fricción interparticular y facilita la eyección del comprimido. Debe cuidarse la manera en que se incorpore y el porcentaje (altos porcentajes de lubricantes impide la humectación de la partícula retardando la velocidad de disolución).^(32, 33)

1). Esterato de Magnesio

Sal del ácido esteárico, que consiste en una mezcla de esterato de magnesio y palmitato de magnesio y contiene 3.8 a 5% de magnesio, polvo fino, insípido, inodoro o de ligero olor ácido es insoluble en agua y alcohol.⁽³⁴⁾ El estudio de preformulación reportó el 1% como concentración óptima.

d. Antiadherente y Deslizante

1). Aerosil 200

Dioxido de Silicio Coloidal; polvo ligero, untable, insoluble en agua y en ácidos, excepto en ácido fluorhídrico, soluble en soluciones calientes de hidroxidos, su pH esta entre 3.5 y 4.4, (reportado el 1% como concentración ideal).

G. FACTORES TECNOLOGICOS

Al igual que los factores en la formulación antes mencionados, los inherentes a la tecnología, al método empleado en la fabricación de tabletas y las condiciones de trabajo (falta de control de humedades relativas, luz, etc); puede influir en la velocidad de disolución y su biodisponibilidad.

1. Caracterización de los Polvos

Las propiedades superficiales de las partículas tales como su forma, tamaño, dureza, porosidad, flujo, etc. dependerán del equipo y métodos utilizados para su elaboración.

Por ejemplo el granulado por forzado manual o mecánico presenta mayor volumen aparente y mayor porosidad. Cabe mencionar que las partículas pequeñas, con una mayor superficie de contacto presentan mejor disolución y liberación del principio activo.⁽³⁵⁾

a. Flujo.

Es la resistencia que poseen los polvos a movilizarse, a causa tanto en la totalidad del lecho de las partículas entre sí, la fricción interna del conjunto y su estructura. Es un parámetro importante no sólo por su efecto directo en la uniformidad de peso, sino también en el mezclado sólido-sólido y la homogeneidad del pulverizado. Puede preveer las dificultades en producción, ya que si un polvo fluye bien no dará problemas durante el mezclado con cualquier tipo de tolva.⁽²⁷⁾

Una manera de observar la facilidad de flujo de un polvo o su cohesividad, es midiendo su ángulo de reposo (ver método Capítulo VII); ángulos de reposo menores de 25° indica que el polvo fluye libremente, de 25° a 55° el flujo es libre (re-

querido en la manufactura de tabletas), de 55° a 60° flujo moderado y ángulos mayores de 60° indican que el polvo es cohesivo.

El ángulo de reposo se ve afectado por las fuerzas de fricción entre las partículas, el tamaño y la forma de éstas, la humedad y el uso de lubricantes.

De la cantidad de humedad que adquieran los polvos durante el proceso dependerá cohesividad, disminuyendo el ángulo de reposo.

b. Densidad

Se conoce como la densidad verdadera a la masa de las partículas dividida por el volumen de ésta, excluyendo los poros abiertos y cerrados; al formular sirve para escoger excipientes con densidades parecidas a la del fármaco, y evitar problemas de segregación, tanto en el mezclado como en la tolva.

La densidad aparente se define como la masa del polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo, incluyendo los poros abiertos y cerrados; depende de la distribución del tamaño de partícula, la tendencia de adherirse unas con otras y de su forma. Las partículas pueden empaquetarse de tal manera que dejen grandes espacios vacíos entre sus superficies formando así, un polvo ligero de pequeña densidad aparente. Por el contrario, también las partículas más pequeñas pueden introducirse entre los espacios que dejan las más grandes, formando un polvo pesado de gran densidad aparente.

La densidad real se conoce como la masa de las partículas dividida por el volumen total empaquetado, a partir de esta medida se puede conocer el % de compactabilidad, parámetro que también mide el grado de fluidez de un polvo (metodología cap. VII).⁽³⁷⁾

2. Fuerza de Compresión

Compresibilidad es la capacidad del material a reducir su volumen por acción de la presión; se sabe que al aumentar la fuerza de compresión, aumenta de manera paralela la velocidad de disolución, hasta llegar a un máximo y después decrece hasta un nivel constante, por lo que debe de ser controlada durante el proceso, para dar a los comprimidos una resistencia mecánica y una buena biodisponibilidad.⁽³⁶⁾

3. Problemas Durante el Proceso de Manufactura ^(34,36,37,42)

a. Pegado

Todo o parte de la tableta se pega a la cara de los punzones, especialmente en aquellos que tienen gravados, las tabletas pueden romperse si el pegado ocurre en el punzón inferior, en la etapa de eyección .

El pegado ocurre ya sea por la aplicación de presión insuficiente o por una presión excesiva al material sólido.

Ingredientes de bajo punto de fusión, a causa del calor generado en la compresión.

Las alternativas que solucionan el pegado son:

Diseñar monogramas de mayor tamaño en la cara de los punzones.

Limpiar cuidadosamente las caras de los punzones con lubricantes como aceite mineral en isopropanol.

Emplear punzones cromados que faciliten el deslizamiento.

Controlar la humedad relativa y optimizar la lubricación.

b. Adhesión

En donde las tabletas puede adherirse a las paredes de la

matriz y como consecuencia se dificulta la eyección. Los bordes de las tabletas son ásperos, presentan estrias verticales irregulares o rayas marcadas, debido al desgaste que tienen durante la eyección.

Las tabletas pueden romperse, cuartearse y llegar a desmoronarse cuando la adhesión es excesiva.

Para corregir éste problema se puede recurrir a varias alternativas:

Incrementar la lubricación.

Limpia a fondo la cavidad de la matriz, antes de comenzar la compresión.

Cambiar el tamaño de los gránulos.

Controlar la humedad de gránulo.

c. Laminados y decapados

Causados por los mismos factores, el exceso de finos polvos que atrapan aire en la mezcla para comprimir, excesiva o muy poca humedad, lubricación, desgaste en la superficie de los punzones y cavidad de la matriz; empleo de punzones de gran concavidad y aplicación de presión excesiva al material sólido.

Las alternativas de solución son:

Quitar parte o todos los finos tamizando por malla 100 a 200.

Aumentar, reducir o cambiar el lubricante.

Usar punzones y matrices cromados que faciliten el deslizamiento de la tableta comprimida final.

Evitar el uso de punzones defectuosos, ya que un espacio insuficiente entre punzón y cavidad de la matriz puede causar laminación.

d. Rompimiento y cuarteado

El "rompimiento" es un defecto en el cual, piezas de la tableta se rompen desde los bordes, causado por los siguientes factores: punzones defectuosos, pegado y ajuste incorrecto de las máquinas para comprimir.

Las alternativas de solución son:

Evitar el uso de punzones defectuosos.

Ajustar nuevamente la tableteadora.

Quitar parte o todos los polvos finos.

Pulir las caras de los punzones.

e. Expansión.

La expansión rápida o lenta de la tableta una vez terminado el ciclo de compresión, es un problema que contribuye frecuentemente al decapado, laminado, rompimiento y cuarteado. Por lo que es muy importante llevar a cabo estudios de compresión, considerando la formulación adecuada.

f. Variación de peso

La variación de peso en los lotes de las tabletas manufactureadas, se debe a una granulación no satisfactoria.

Los factores principales que generan este problema son:

Tamaño y distribución de las partículas.

Escaso flujo y mezclado no satisfactorio.

Punzones inferiores de largo desigual, un programa de control de longitudes en punzones y matrices puede resolver la variación de peso.

g. Variación de dureza

Problema que se presenta generalmente por las mismas cau-

sas que la variación de peso. Depende principalmente del peso del material sólido y del espacio entre punzón inferior y superior en el momento de la compresión. La dureza de las tabletas se ha asociado a propiedades como densidad y porosidad.

Puede afectar los rangos de desintegración y además tiene la tendencia de aumentar en un periodo normal de almacenamiento.

4. Almacenamiento

Los medicamentos a través de los diferentes condiciones de almacenamiento (tiempo, luz, temperatura y humedad relativa), pueden sufrir cambios químicos y físicos que traen como consecuencia modificaciones en la liberación del principio activo y acción terapéutica al cual son administrados.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que la mayor parte de la población se ve afectado por algún tipo de micosis y a la alta incidencia de la hipertensión arterial; se hace necesario el suministro cada vez mayor de medicamentos, que ataquen cada uno de estos padecimientos y como se trata de padecimientos que dañan a un gran sector, se deben desarrollar medicamentos, en primer lugar que sus presentaciones farmacéuticas, sean sistemas fisicoquímicos sencillos, de administración fácil, dosificación precisa y exacta, y sobre todo de gran estabilidad y seguridad terapéutica.

Sin embargo, es importante mencionar que el Ketoconazol es un antimicótico oral de amplio espectro, que tiene un punto de fusión de 145 - 149 °C, han reportado que sus tabletas son más susceptible de iniciar proceso de degradación al someterlas a procesos largos y condiciones drásticas (secado) en su elaboración, y la Hidralazina que es un agente hipertensivo bastante estable como sólido cristalino, no obstante, recientes estudios han demostrado que se descompone fácilmente en soluciones dependiente de la concentración de aniones presentes (pH mayores de 7) y de la temperatura, por lo que se supone que al someter éste principio activo a la humectación y secado, perdería su actividad terapéutica.

Por lo anterior expuesto, se considera necesario realizar estudios de investigación y desarrollo farmacéutico, durante el cual se pondrá mayor énfasis a la etapa de formulación, para un diseño de tabletas y con el método de fabricación por compresión directa, debido a que no involucra la humectación y el secado, además es un método sencillo, económico y proporciona tabletas con gran estabilidad y seguridad terapéutica.

III. OBJETIVOS

Realizar estudios de formulación para la elaboración de tabletas de Ketoconazol y tabletas de Hidralazina.

Establecer la formulación y el método de manufactura por compresión directa en la elaboración de tabletas de Ketoconazol y tabletas de Hidralazina, que cumplan con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Evaluar la estabilidad de las tabletas de Ketoconazol y tabletas de Hidralazina , para asegurar que las formulaciones utilizadas, garantizan su identidad, pureza y efectividad terapéutica.

IV. HIPOTESIS

Al modificar alguna de las variables relativas a la fórmula, como es el empleo de excipientes que poseen alto grado de compresibilidad, gran fluidez y utilizados en proporciones que faciliten el proceso de manufactura por compresión directa, entonces se evitará que los comprimidos sean sometidos a condiciones drásticas en su manufactura, obteniendo tabletas de ketoconazol y tabletas de hidralazina a menor costo, con excelentes características y de mejor estabilidad, según las especificaciones de la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

V. MATERIALES

Material de Laboratorio:

Cámara de humedad para estudios de estabilidad
Embudo de vidrio de 10 cm cúbicos de capacidad
Frascos de vidrio de 1000 ml
Mallas de acero inoxidable No.20 y 30
Matraz yodométrico de 500 ml
Matraces aforados de 500 ml y 1000 ml
Picnómetro para sólidos
Pipetas volumétricas de 5 y 10 ml
Pipetas graduadas de 1,5 y 10 ml
Probeta de tapón esmerilado de 250 ml
Termómetro de -10 a 260 °C
Tubo de vidrio de 40 cm de altura y 2.0 cm de diametro

Instrumentos de control:

Balanza analítica Sauter Typ PT 1200
Balanza granataria Santorius.
Durómetro Stockes
Estufas de estabilidad caisa Mod 3100 .
Centrífuga caisa Mod.2100
Friabilizador tipo Roche
Higrómetro de cabello Brigo
Lámpara de luz blanca
Lámpara de luz infrarroja para determinar humedad Tipo Mettler
PM 200
Microscopio Rossbach
Tamices de acero inoxidable No.200
Cromatografo de Líquidos marca Waters millipore Mod.HP 80422A

Equipo de Fabricación:

Mezclador "V" capacidad de 7 kg
Tableteadora Stokes BB2 16 estaciones
Encelofanadora Dibago

Reactivos:

Acetato de amonio R.A.
Acido clorhídrico
Cloruro de metileno R.A.
Cloroformo R.A.
Diisopropil amina R.A.
Metanol R.A.
Terconazol S.A.
Yodato de potasio R.A.

Principios activos:

Ketoconazol FEUM 5 (p.a)
Clorhidrato de Hidralazina FEUM 5 (p.a)

Diluentes:

Lactosa Spray dried USP XXII (Pharmatose DCL 11)
Celulosa Microcristalina pH 102 USP XXII (Helmccl 200)

Desintegrante:

Glicolato Sódico de Almidón NF (Primojel)

Lubricante:

Esterato de Mg NF

Antiadherente y Deslizante:

Dióxido de Silicio Coloidal NF (Aerosil 200)

VI. METODOS

- A. Estudio microscópico de los principios activos.
- B. Selección de las proporciones de los diluentes
 - 1. Formulaciones propuestas
- C. Características reológicas de las tres formulaciones propuestas
 - 1. Angulo de reposo
 - 2. Velocidad de flujo
 - 3. Densidad
 - a. Densidad aparente
 - b. Densidad real
 - c. Densidad verdadera
 - 4. Pérdida al secado
- D. Método de fabricación
 - 1. Compresibilidad
 - 2. Compresión directa
- E. Estabilidad de las tabletas
 - 1. Parámetros de evaluación
 - a. Apariencia
 - b. Dureza
 - c. Tiempo de desintegración
 - d. Friabilidad
 - e. Pérdida al secado
 - f. Variación de peso
 - g. Valoración del principio activo
 - h. Prueba de hermeticidad en sobres
 - 2. Determinar fecha de caducidad

En la elaboración de tabletas de Ketoconazol y tabletas de Hidralazina, los estudios de formulación consistieron en los siguientes operaciones:

A. ESTUDIO MORFOLOGICO PARA LA HIDRALAZINA Y EL KETOCONAZOL POR MICROSCOPIA⁽³⁷⁾

Procedimiento:

Colocar por separado cada principio activo en un portaobjetos y observar al microscopio, determinando a cada uno su morfología

1. DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA

a. Ketoconazol

La distribución del tamaño de partícula se determinó por el método de tamizado, utilizando un agitador mecánico rotap, en el cual se colocaron tamices 70, 80 y 100.

b. Hidralazina

Se determinó por el método de tamizado, utilizando un agitador mecánico rotap, en el cual se colocaron tamices 100,150 y 200.

Procedimiento:

Colocar 25 gr de polvo en el tamiz superior y ajustar el

aparato durante 30 min. (por separado para cada fármaco).

Evaluación:

Para determinar la distribución del tamaño de partícula, pesar la cantidad de polvo retenida en cada tamiz y verificar los anexos A y B.

B. SELECCION DE LAS PROPORCIONES DE LOS DILUYENTES^(38, 39)

De acuerdo a los resultados obtenidos, en los estudios de preformulación y a través de la experiencia del uso de diluyente, se seleccionó el método más factible de fabricación para tabletas, seleccionando la compresión directa.

El estudio se realizó utilizando el análisis para dos componentes (Figura No. 4).

Estudio para dos Componentes

D1-----D2
10-----90%

Figura No 4. Análisis para dos Componentes

MODELO.

Proporciones de D1/D2 de 10 a 90%; con intervalos de 10%

PROCEDIMIENTO

Preparar las mezclas de dos diluentes de acuerdo a la tabla No 1.

Elaborar una segunda mezcla con el principio activo y cada una de las mezclas anteriormente preparadas:

Ketoconazol + Mezclas de Diluentes

Hidralazina + Mezclas de Diluentes

Lubricar con Esterato de Magnesio (1.0%) y realizar la compresión de la 2a mezcla en tableteadora Stockes BB2 con 16 estaciones, operada en forma manual.

EVALUACION

Determinar si la mezcla se comprime o no

Evaluar que proporciones de diluyente da mejores comprimidos en apariencia y dureza utilizando el durómetro stokes.

PROPORCION DE DILUENTES

MEZCLAS	D1	D2
a	10	90
b	20	80
c	30	70
d	40	60
e	50	50
f	60	40
g	70	30
h	80	20
i	90	10

Tabla No 1. Mezcla de 2 diluentes empleados en el Método de Compresión directa.

En donde:

D1 = Lactosa Spray dried (Pharmatose DCL 11)

D2 = Celulosa Microcristalina PH 102 (Helmcel 200)

1. FORMULACIONES PROPUESTAS

De acuerdo a los resultados obtenidos anteriormente se seleccionaron las mezclas c, d, y e para la formulación de ta-

bletas de Ketoconazol; y para la formulación de tabletas de Hidralazina se seleccionaron las mezclas f, g, y h.

Habiendo sido evaluado ⁽⁵⁰⁾ y confirmado a través de la experiencia, las proporciones del desintegrante, lubricante, antiadherente y deslizante. Se propusieron tres formulaciones a estudio para cada uno de los principios activos siendo:

a. Tabletetas de Ketoconazol

1) Ketoconazol	200.0 mg	57.1 %
Lactosa Spray dried	39.0 mg	11.2 %
Celulosa Microcristalina pH 102	92.0 mg	26.3 %
Primojel	12.0 mg	3.4 %
Aerosil 200	3.5 mg	1.0 %
Esterato de Mg	3.5 mg	1.0 %
	<hr/>	<hr/>
	350.0 mg	100.0 %

D1: 30%

D2: 70%

2) Ketoconazol	200.0 mg	57.1 %
Lactosa Spray dried	52.0 mg	14.9 %
Celulosa Microcristalina pH 102	79.0 mg	22.6 %
Primojel	12.0 mg	3.4 %
Aerosil 200	3.5 mg	1.0 %
Esterato de Mg	3.5 mg	1.0 %
	<hr/>	<hr/>
	350.0 mg	100.0 %

D1: 40%

D2: 60%

3) Ketoconazol	200.0 mg	57.1 %
Lactosa Spray dried	65.5 mg	18.7 %
Celulosa Microcristalina pH 102	65.5 mg	18.7 %
Primojel	12.0 mg	3.4 %
Aerosil 200	3.5 mg	1.0 %
Esterato de Mg	3.5 mg	1.0 %
	<hr/>	<hr/>
	350.0 mg	99.9 %

D1: 50%

D2: 50%

b. Tabletas de Hidralazina

1) Hidralazina	10.0 mg	7.7 %
Lactosa Spray dried	67.5 mg	51.9 %
Celulosa Microcristalina pH 102	45.0 mg	34.6 %
Primojel	4.9 mg	3.8 %
Aerosil 200	1.3 mg	1.0 %
Esterato de Mg	1.3 mg	1.0 %
	<hr/>	<hr/>
	130.0 mg	100.0 %

D1: 60%

D2: 40%

2) Hidralazina	10.0 mg	7.7 %
Lactosa Spray dried	78.8 mg	60.6 %
Celulosa Microcristalina pH 102	33.7 mg	25.9 %
Primojel	4.9 mg	3.8 %
Aerosil 200	1.3 mg	1.0 %
Esterato de Mg	1.3 mg	1.0 %
	<hr/>	<hr/>
	130.0 mg	100.0 %

D1: 70%

D2: 30%

3) Hidralazina	10.0 mg	7.7 %
Lactosa Spray dried	90.0 mg	69.2 %
Celulosa Microcristalina pH 102	22.5 mg	17.3 %
Primojel	4.9 mg	3.8 %
Aerosil 200	1.3 mg	1.0 %
Esterato de Mg	1.3 mg	1.0 %
	<hr/>	<hr/>
	130.0 mg	100.0 %

D1: 80%

D2: 20%

C. ESTUDIO REOLOGICO PARA LAS TRES FORMULACIONES PROPUESTAS DE CADA PRINCIPIO ACTIVO (40, 41, 42)

1. Angulo de Reposo^(30, 31)

El ángulo de reposo se determinó utilizando un embudo de cristal de 10 cm cubicos de capacidad; cerrando su orificio de salida con un tapón de hule, el embudo fue colocado a 10 cm de distancia de la superficie horizontal.

Procedimiento:

Llenar el embudo hasta envasar, retirar el tapón y dejar que las muestras fluyan libremente.

Evaluación de los Resultados:

$$\text{Tan } \theta = h/r$$

En donde :

- h = Altura del cono formado
- r = Radio de la base del cono
- θ = ángulo de reposo

2. Velocidad de Flujo

Se determina la velocidad de flujo utilizando un tubo de vidrio de 40 cm de altura y 2.0 cm de diametro interno, cerrado en uno de sus lados con un tapón de hule. Se utiliza un cronómetro para medir el tiempo que tardó la muestra en fluir.

Procedimiento

Colocar la muestra, hasta la mitad del tubo, retirar el tapón de hule y permitir que fluya libremente la muestra; determinar el tiempo que tardó en fluir la muestra y pesar la cantidad que se utilizó de muestra para cada formulación.

Evaluación:

Calcular mediante : $v = m/t$

En donde : v = cantidad en gramos de la muestra que pasó a través del orificio por unidad de tiempo (gr/t)

m = cantidad en gramos de muestra que se utilizó

t = tiempo que tardó la muestra en fluir

3. Densidad^(32, 33)

a. Densidad Aparente

Utilizar una probeta de vidrio de 250ml de capacidad, con tapón esmerilado

Procedimiento

Colocar en la probeta 50gr de polvos de cada formulación y medir el volumen que ocupa.

Evaluación: $d = m/v$

En donde $d =$ densidad del polvo expresado en gr/ml

$m =$ cantidad de muestra en gramos, utilizada para la determinación

$v =$ volumen total ocupado por la muestra expresada en ml

b. Densidad Real

Se emplea una probeta de vidrio de 250 ml con tapón esmerilado.

Procedimiento

Colocar 50gr de la mezcla de los polvos para cada formulación en la probeta y tapar, compactar los polvos hasta que no experimenten cambios. Medir el volumen final que ocupa el polvo.

Evaluación: $d = m/v$

c. Densidad Verdadera

Utilizar un picnómetro para polvos.

Procedimiento:

Pesar con exactitud el picnómetro vacío, llenar el picnómetro con cloroformo y pesar (a 25 °C) escurrir y dejar secar

el picnómetro. Colocar 5 gr de la muestra en el picnómetro y pesar. Adicionar el cloroformo hasta envasar el picnómetro y determinar el peso.

Evaluación: $dv = m / (Vc - Vcs)$

En donde dv = densidad verdadera (gr/ml)
 m = peso de la muestra utilizada (gr)
 $Vc - Vcs$ = volumen de la muestra (ml)

Volumen de la muestra = $\frac{\text{Peso del cloroformo desplazado}}{\text{Densidad del cloroformo a } 25 \text{ } ^\circ\text{C}}$

4. Pérdida al Sécado

La humedad de las mezclas de los polvos en las 3 formulaciones propuestas fue determinada por medio de secado por lámpara de luz infrarroja.

Procedimiento:

Colocar en las charolas de aluminio 5gr de muestras, seleccionar las escalas 1 (80°C), por un tiempo de 5 y 10 minutos.

D. METODO DE FABRICACION^(43, 44, 45, 46)

1. Fuerza de Compresión

Se determinó en tableteadora stock accionada en forma manual.

Procedimiento:

Comprimir por separado cada uno de los p.a y excipientes con diferentes fuerzas de compresión (4 a 8 kg/cm²), con humedad relativa máxima del 50%.

Fijar la fuerza de compresión.

2. Método de Fabricación por Compresión Directa

a) Tabletas de Ketoconazol

Procedimiento

En un tamizador oscilatorio equipado con malla No.20 tamizar el Ketoconazol, Lactosa DCL 11, Celulosa Microcristalina pH 102 y Primojel.

Colocar en un mezclador los componentes tamizados en el paso anterior y mezclar por 30 minutos.

Tamizar por malla No.30 Aerosil 200 y Esterato de Magnesio. Agregar esta mezcla a la anterior y mezclar por 10 minutos.

Tabletear a peso teórico de 350 mg.

Las cantidades utilizadas fueron calculadas para un lote de 200 tabletas para cada formulación.

Evaluación

Determinar si las tabletas fabricadas por compresión directa, cumplen con las especificaciones farmacopéicas, según su monografía.⁽⁴⁷⁾

b) Tabletetas de Hidralazina

Procedimiento

En un tamizador oscilatorio equipado con malla # 20 tamizar Hidralazina, Lactosa DCL 11, Celulosa Microcristalina pH 102 y Primojel.

Colocar en un mezclador los componenetas tamizados en el paso anterior y mezclar por 30 minutos.

Tamizar por malla No.30, Aerosil 200 y Esterato de Magnesio, y mezclar con la mezcla del paso anterior por 10 minutos.

Tabletear a peso teórico de 130 mg

Las cantidades utilizadas fueron calculadas para un lote de 200 tabletas para cada formulación.

Evaluación

Determinar si las tabletas fabricadas en este estudio, cumplen con las especificaciones farmacopéicas, según su mono-

grafía.⁽⁴⁷⁾

Ambos procesos se realizaron a humedad relativa máxima del 50% y en base a los resultados anteriores se eligió la formulación #2 para tabletas de Ketoconazol y la #1 para las tabletas de Hidralazina. Se realizaron 3 lote piloto para cada formulación de 500 tabletas y se enviaron a acondicionamiento (encelofanado con papel celopolial); material de empaque que demostró en estudios anteriores maxima confiabilidad.

E. ESTABILIDAD DE LAS TABLETAS^(47, 48, 49, 51)

Para el estudio de estabilidad acelerada de las tabletas de Ketoconazol y tabletas de Hidralazina en su material de empaque; se les determinó la estabilidad a tres lotes distintos de tabletas de Ketoconazol y tabletas de Hidralazina en condiciones aceleradas de temperatura, humedad relativa y luz, durante un período de 3 meses.

Procedimiento:

Se colocaron 500 tabletas encelofanadas de cada lote, en frascos de vidrio transparente con una capacidad de 1000 ml.

Introduciéndose en las cámaras de humedad controlada, colocadas en estufas de estabilidad a las siguientes especificaciones (tabla No 2); para tres lotes distintos, de tabletas de Ketoconazol y tabletas de Hidralazina; muestreado por mes durante tres meses.

CONDICIONES DE ESTABILIDAD

CONDICIONES	TEMPERATURA			
	TA	37°C	45°C	60°C
HUMEDAD RELATIVA 80%	-	+	+	+
LUZ BLANCA	+	-	-	-

Tabla No 2. Condiciones de humedad relativa, temperatura y luz a las que se sometieron las tabletas en su material de empaque. Para la prueba de estabilidad.

TA = Temperatura Ambiente

+ = Si se realizó

- = No se realizó

1. PARAMETROS A EVALUAR

- a. Apariencia (tabletas y material de empaque)
- b. Dureza
- c. Friabilidad
- d. Desintegración (tiempo de desintegración).
- e. Variación de Peso
- f. Pérdida al secado
- g. Valoración del principio activo
- h. Prueba de Hermeticidad en Sobres

a. Apariencia**Tabletas de Ketoconazol**

Tabletas planas, ranuradas, circulares y de color casi blanco, encelofanadas en papel celopolial impreso con el emblema de Ketoconazol.

Tabletas de Hidralazina

Tabletas planas, ranuradas, circulares y de color crema, encelofanadas en papel celopolial impreso con el emblema de Hidralazina.

b. Dureza de las Tabletas

Es la resistencia que poseen las tabletas a romperse, al aplicar una fuerza diametral sobre ella; este parámetro indica la resistencia que presentan las tabletas a romperse durante el empaque, almacenamiento y transporte.

Instrumento: Durómetro Stockes

Procedimiento:

Colocar la tableta en el durómetro y aplicar la fuerza diametralmente.

Evaluación:

La dureza de las tabletas de Ketoconazol y tabletas de Hidralacina debe estar entre 4 kg y 8 kg; la dureza de la tableta no deberá ser menor de 3 kg.

c. Friabilidad

Es otra medida de resistencia y expresa la pérdida de peso de las mismas durante su manejo. Este parámetro consiste en evaluar la capacidad que tiene las tabletas de resistir las fuerzas tangenciales, sin perder parte de su composición por formación de polvos, despostillado en los bordes, rompimiento y secado.

Procedimiento

Limpiar las tabletas cuidadosamente con un lienzo seco, para eliminar el polvo; pesar con exactitud 20 tabletas y colocarlas en el friabilizador; accionar el aparato a 20 rpm durante 5 minutos, limpiar nuevamente las tabletas para remover el polvo y pesar con exactitud.

Evaluación

La diferencia en el peso indica la friabilidad que debe ser menor del 1.0%.

Instrumento: Friabilizador Erweka.

d. Tiempo de Desintegración

Es el tiempo necesario para que la desintegración y liberación del p.a. de una f.f. sólida sea llevada a cabo, en un líquido de inmersión controlado.

Instrumento: Utilizar el desintegrador el cual esta constituido por una canasta con seis tubos y un baño con termostato, para mantener la temperatura del fluido a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Utilizar para la prueba seis tabletas.

Procedimiento:

Colocar una tableta en cada uno de los tubos; operar el aparato, utilizar agua a $37 \pm 2^\circ\text{C}$ como líquido de inmersión.

Evaluación:

Para las tabletas de Ketoconazol, el tiempo máximo es 10min.

Para las tabletas de Hidralazina, el tiempo máximo es de 30min.

e. Variación Peso de las tabletas

Para tabletas no recubiertas la tolerancia en la variación de peso se da en la tabla A.

Procedimiento:

Pesar individualmente 20 tabletas y calcular el peso promedio.

Evaluación:

El peso de no más de dos tabletas difiere del peso promedio por más del porcentaje especificado en la tableta y las tabletas que rebasaron este límite, no difieren por más del doble del porcentaje (tabla No 3).

Tabletas de Ketoconazol $\pm 7.5\%$

Tabletas de Hidralazina $\pm 10\%$

VARIACION DE PESO

Peso Promedio de las Tabletas	Porcentaje de Diferencia
130 mg o menos	10.0
de 130 a 324 mg	7.5
más de 324 mg	5.0

Tabla No 3. Tolerancia a la variación de peso de las tabletas.

f. Pérdida al Secado

Procedimiento:

Utilizar una porción de no menos de cuatro tabletas firmemente pulverizadas.

En un pesafiltros tarado de forma baja, previamente desecado durante 30 minutos se pesa, se coloca la muestra, se tapa y se pesa; se agita suavemente a uno y otro lado, distribuyendo el contenido tan uniformemente como sea posible hasta un espesor aproximado de 5 mm. El pesafiltro con la muestra de la sustancia, se coloca en la estufa, se quita el tapón y la muestra se deseca a la temperatura de 70°C y durante un tiempo de 3 horas. Al abrir el horno o la estufa de desecación se tapa inmediatamente el pesa filtros y se pasa a un desecador hasta que adquiera la temperatura ambiente, antes de ser pesados.

Evaluación:

Para calcular la pérdida al secado en porcentaje, utilizar la fórmula:

$$\% Ps = (Ps/Pi) \times 100$$

En donde;

$\%Ps$ = Porcentaje de pérdida al secado

Ps = Peso perdidos durante el secado en gramos

Pi = Es el peso inicial de la muestra en gramos

Límite Máximo: 3.0%

g. Valoración del principio activo

1) Valoración de las Tabletas de Ketoconazol por HPLC

Fase móvil. Mezclar volúmenes de solución al 0.2 por ciento m/v de diisopropil amina en metanol; con 3 volúmenes de solución al 0.5 por ciento m/v de acetato de amonio, filtrar y desgasificar.

Solución de referencia interna. Preparar una solución de SRef de terconazol en una mezcla de volúmenes iguales de metanol y cloruro de metileno, para que contenga 2.5 mg/ml de terconazol.

Solución de referencia. Pesar con precisión 10 mg de SRef de ketoconazol, pasar a un matraz volumétrico de 25 ml, adicionar 5ml de solución de referencia interna, agitar hasta disolución, aforar con una mezcla de volúmenes iguales de metanol y cloruro de metileno. Esta solución contiene 400 ug/ml de ketoconazol.

Solución muestra. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar con precisión una cantidad de polvo equivalente a 200 mg de ketoconazol, pasar a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con una mezcla de volúmenes iguales de metanol y cloruro de metileno, agitar mecánicamente durante 30 minutos y centrifugar una porción de la mezcla. Pasar una parte alícuota de 5 ml de la solución clara sobrenadante a un matraz volumétrico de 25 ml, agregar una parte alícuota de 5 ml de la solución de referencia interna, aforar con la mezcla de metanol-cloruro de metileno y mezclar.

Condiciones del equipo. Columna de 30 cm x 3.9 mm, empacada con micropartículas de cerámica o sílica porosa de 5 a 10 micras de diámetro, recubiertas con octadecil-silano, detector de ultravioleta a una longitud de onda de 225 nm y fase móvil a un flujo de 3 ml/minuto.

Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por quintuplicado, volúmenes iguales (20 μ l aproximadamente) de la solución de referencia y registrar los picos respuesta. Calcular el coeficiente de variación que no debe ser mayor del 2.0 por ciento y el factor de resolución entre ketoconazol y terconazol no debe ser menor de 2.0.

Una vez cumplida esta especificación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (20 μ l aproximadamente) de la solución de referencia y de la muestra. Obtener sus cromatogramas correspondientes y medir el área bajo los picos para ketoconazol y terconazol, que son eluidos en este orden.

Calcular la cantidad en mg de $C_{26}H_{28}C_{12}N_4O_4$ en la porción de muestra tomada, por la fórmula: $DC (R_m/ml$ de ketoconazol en la solución de referencia, D es el factor de dilución de la muestra y R_m y R_{ref} son las áreas relativas obtenidas

nidas en los cromatogramas de la solución de la muestra y la solución de referencia respectivamente. Relacionar el valor obtenido con el peso promedio por tableta, calculado al principio de la valoración.

Contiene no menos del 90 por ciento y no más del 110 por ciento de la cantidad de ketoconazol ($C_{26} H_{28} C_{12} N_4 O_4$), indicado en el marbete.

2) Valoración de las Tabletas de Hidralazina

Pesar 20 tabletas, determinar su peso promedio y moler hasta polvo fino, pasar a un matraz yodométrico de 500 ml una porción del polvo equivalente a 150 mg de clorhidrato de hidralazina, agregar 100 ml de agua y agitar mecánicamente por 15 minutos.

Agregar 40 ml de ácido clorhídrico, enfriar a temperatura ambiente, agregar 5 ml de cloroformo, titular con solución 0.02 M de yodato de potasio hasta que el color púrpura del yodo desaparezca del cloroformo, agregar gota a gota la última porción de la solución 0.02 M de yodato de potasio y agitar la mezcla en forma vigorosa, continuar hasta que desaparezca completamente el color púrpura del yodo.

El punto final de la titulación también puede determinarse potenciométricamente, (MGA 0991), empleando electrodos de platino - calomel.

Cada ml de solución 0.02 M de yodato de potasio, equivale a 3.93mg de $C_8 H_8 N_4 \cdot HCl$.

h. Prueba de Hermeticidad en Sobres

Procedimiento

Sumergir completamente 10 empaques en una solución de azul de metileno al 0.1% p/v contenida en un recipiente al cual se le puede aplicar vacío. Llenar perfectamente el recipiente y aplicar lentamente vacío hasta alcanzar el diferencial de presión determinado en el ANEXO C.

Si aparecen burbujas en cualquier empaque antes de alcanzar la presión requerida, registrar la cantidad de vacío a la que aparecieron.

Después de obtener el vacío mantenerlo por el tiempo establecido en el ANEXO C y al cabo del cual, introducir lentamente aire a la cámara.

Evaluación

No debe observarse ninguna burbuja antes de alcanzar la presión requerida ni introducción de colorante al empaque.

Ninguna tableta debe mojarse en 10 sobres.

2. DETERMINACION DE LA FECHA DE CADUCIDAD

La fecha de caducidad es el tiempo al cual en condiciones normales un producto farmacéutico ha perdido el 10% de su potencia.

Procedimiento

Se evaluó de forma experimental en base a los resultados del estudio de estabilidad acelerada.

Evaluación

Ecuación de Arrhenius:

$$K = A e^{-E_a/RT}$$

Donde:

- K = Velocidad específica de reacción
- A = Constante que representa la frecuencia de choques
- R = Constante de los gases
- e = 2.3182
- E_a = Energía de activación

VII. RESULTADOS

A. ESTUDIO MORFOLOGICO POR MICROSCOPIA

1. Polvos de Ketoconazol

Polvo cristalino blanco o casi blanco, constituido en su totalidad por partículas esféricas; su tamaño en promedio es 210μ , con distribución uniforme, ya que el 98% pasó la malla 70, por lo que se le considera un polvo fino.

2. Polvos de Clorhidrato de Hidrlazina

Polvo cristalino blanco o casi blanco, constituido en su totalidad por partículas romboides; su tamaño en promedio es de 149μ , con distribución uniforme, ya que el 98% pasó la malla 100, por lo que se le considera un polvo fino.

B. SELECCION DE LAS PROPORCIONES DE LOS DILUYENTES**1. Para las Tabletas de Ketoconazol**

MEZCLAS P.A.+DILUYENTES	CONPRIME	DUREZA	OBSERVACIONES
a	SI	4 kg	Desprendimiento de polvo
b	SI	3 Kg	Se rompe con facilidad
c	SI	5 Kg	Comprimido bien formado
d	SI	5 Kg	Comprimido bien formado
e	SI	5 Kg	Comprimido bien formado
f	SI	6 Kg	Comprimido se rompe
g	SI	7 Kg	Comprimido bien formado
h	SI	7 Kg	Comprimido se rompe y lamina
i	SI	6 kg	Desprendimiento polvo y lamina

Tabla # I. Resultados de la Compresión Directa de Ketoconazol con la Mezcla de dos Diluyentes.

2. Para las Tabletas de Hidralazina

MEZCLAS P.A.+DILUYENTES	COMPRIME	DUREZA	OBSERVACIONES
a	SI	3 Kg	Desprendimiento de polvo
b	SI	4 Kg	Desprendimiento de polvo
c	SI	4 Kg	Comprimido que se lamina
d	SI	4 Kg	Comprimido bien formado
e	SI	5 Kg	Comprimido se lamina
f	SI	6 Kg	Comprimido bien formado
g	SI	6 Kg	Comprimido bien formado
h	SI	6 kg	Comprimido bien formado
i	SI	6 kg	Comprimido se rompe

Tabla # II. Resultado de la Compresión Directa de Hidralazina con las Mezclas de dos Diluyentes.

3. Formulaciones Propuestas

a. Tabletas de Ketoconazol

1) Ketoconazol	200.0 mg	57.1 %
Lactosa Spray dried	39.0 mg	11.2 %
Celulosa Microcristalina pH 102	92.0 mg	26.3 %
Primojel	12.0 mg	3.4 %
Aerosil 200	3.5 mg	1.0 %
Esterato de Mg	3.5 mg	1.0 %
	<hr/>	<hr/>
	350.0 mg	100.0 %
2) Ketoconazol	200.0 mg	57.1 %
Lactosa Spray dried	52.0 mg	14.9 %
Celulosa Microcristalina pH 102	79.0 mg	22.6 %
Primojel	12.0 mg	3.4 %
Aerosil 200	3.5 mg	1.0 %
Esterato de Mg	3.5 mg	1.0 %
	<hr/>	<hr/>
	350.0 mg	100.0 %
3) Ketoconazol	200.0 mg	57.1 %
Lactosa Spray dried	65.5 mg	18.7 %
Celulosa Microcristalina pH 102	65.5 mg	18.7 %
Primojel	12.0 mg	3.4 %
Aerosil 200	3.5 mg	1.0 %
Esterato de Mg	3.5 mg	1.0 %
	<hr/>	<hr/>
	350.0 mg	99.9 %

b. Tabletas de Hidralazina

1)	Hidralazina	10.0 mg	7.7 ‰
	Lactosa Spray dried	67.5 mg	51.9 ‰
	Celulosa Microcristalina pH 102	45.0 mg	34.6 ‰
	Primojel	4.9 mg	3.8 ‰
	Aerosil 200	1.3 mg	1.0 ‰
	Esterato de Mg	1.3 mg	1.0 ‰
		<hr/>	<hr/>
		130.0 mg	100.0 ‰
2)	Hidralazina	10.0 mg	7.7 ‰
	Lactosa Spray dried	78.8 mg	60.6 ‰
	Celulosa Microcristalina pH 102	33.7 mg	25.9 ‰
	Primojel	4.9 mg	3.8 ‰
	Aerosil 200	1.3 mg	1.0 ‰
	Esterato de Mg	1.3 mg	1.0 ‰
		<hr/>	<hr/>
		130.0 mg	100.0 ‰
3)	Hidralazina	10.0 mg	7.7 ‰
	Lactosa Spray dried	90.0 mg	69.2 ‰
	Celulosa Microcristalina pH 102	22.5 mg	17.3 ‰
	Primojel	4.9 mg	3.8 ‰
	Aerosil 200	1.3 mg	1.0 ‰
	Esterato de Mg	1.3 mg	1.0 ‰
		<hr/>	<hr/>
		130.0 mg	100.0 ‰

C. CARACTERISTICAS REOLOGICAS DE LAS TRES FORMULACIONES PROPUESTAS

1. Tabletas de Ketoconazol

CARACTERISTICAS REOLOGICAS			FORMULACIONES		
			1	2	3
ANGULO DE REPOSO			28.841°	30.712°	30.454°
VELOCIDAD DE FLUJO			12.202g/s	13.113g/s	12.951g/s
D E N S I D A D	Aparente		0.673g/ml	0.698g/ml	0.691g/ml
	Real		0.752g/ml	0.811g/ml	0.772g/ml
	Verdadera		1.141g/ml	1.113g/ml	1.132g/ml
HUMEDAD	80°C	5 min	0.110%	0.120%	0.128%
		10 min	0.222%	0.232%	0.251%

Tabla # III. Resultados de las Características Reológicas de las 3 Formulaciones Propuestas para las Tabletas de Ketoconazol.

El resultado es el promedio de 3 determinaciones.

2. Tabletas de Hidralazina

CARACTERISTICAS REOLOGICAS		FORMULACIONES			
		1	2	3	
ANGULO DE REPOSO		35.025°	34.801°	34.53 °	
VELOCIDAD DE FLUJO		13.782°	13.521°	13.35 °	
D E N S I D A D	Aparente	0.701g/ml	0.697g/ml	0.689g/ml	
	Real	0.785g/ml	0.773g/ml	0.767g/ml	
	Verdadera	1.099g/ml	1.101g/ml	1.100g/ml	
HUMEDAD	80°C	5 min	0.131 %	0.133 %	0.132 %
		10 min	0.225 %	0.249 %	0.261 %

Tabla # IV. Resultado de las Características Reológicas de las 3 Formulaciones Propuestas para las Tabletas de Hidralazina.

El resultado es el promedio de 3 determinaciones.

D. METODOS DE FABRICACION**1. Fuerza de Compresión**Tabletas de Ketoconazol 5 Kg/cm²Tabletas de Hidralazina 6 kg/cm²**2. Metodo de Fabricación por Compresión Directa****a. Tabletas de Ketoconazol**

FORMU- LACION	CONTROLES				
	APAREINC.	DUREZA	FRIABILID.	T.DESINTEG	V.PESO
1	Planas Ranuradas sin des- postillar	5,8Kg	0.32%	3min	3.9%
2	Planas Ranuradas sin des- postillar	5.5Kg	0.31	2min	3.8%
3	Planas Ranuradas sin des- postillar	4.0Kg	0.31	2min	4.0%

Tabla # V. Resultados de la Compresión Directa para las
Tabletas de Ketoconazol.

Los resultados son el promedio de 20 tabletas.

b. Tabletas de Hidralazina

FORMU- LACION	CONTROLES				
	APAREJNC.	DUREZA	FRIABILID.	T.DESINTEG	V.PESO
1	Planas Ranuradas sin des- postillar	6.3Kg	0.38%	5' 20"	4.0%
2	Planas Ranuradas sin des- postillar	6.5Kg	0.39%	5' 45"	4.1%
3	Planas Ranuradas sin des- postillar	6.4	0.40	5' 25"	4.5%

Tabla # VI. Resultados de la Compresión Directa de las
Tabletas de Hidralazina.

c. Formulación elegida para tabletear tres lotes pilotos:
por compresión directa (ver metodología Cap. VII, D.)

1) Para Tabletas de Ketoconazol

Formulación #2

Ketoconazol	200.0 mg	57.1 %
Lactosa Spray dried	52.0 mg	14.9 %
Celulosa Microcristalina pH 102	79.0 mg	22.6 %
Primojel	12.0 mg	3.4 %
Aerosil 200	3.5 mg	1.0 %
Esterato de Mg	3.5 mg	1.0 %
	<hr/>	<hr/>
	350.0 mg	100.0 %

Tres lotes piloto de 500 tabletas

b) Para Tabletas de Hidralazina

Formulación #1

Hidralazina	10.0 mg	7.7 %
Lactosa Spray dried	67.5 mg	51.9 %
Celulosa Microcristalina pH 102	45.0 mg	34.6 %
Primojel	4.9 mg	3.8 %
Aerosil 200	1.3 mg	1.0 %
Esterato de Mg	1.3 mg	1.0 %
	<hr/>	<hr/>
	130.0 mg	100.0 %

Tres lotes piloto de 500 tabletas

4. Controles de Calidad en Producto Terminado, según lo indica FNEUM 5ª ED.⁽¹⁶⁾

a. Tabletas de Ketoconazol

PARAMETROS:	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCION	Tabletas planas, ranuradas y blancas	Tabletas planas, ranuras y blancas
VARIACION DE PESO O UNIF. DE CONTENIDO	323.75 - 376.25 mg 350 mg \pm 7.5 %	343.8 - 363.1 mg \pm 3.74
TIEMPO DE DESINTEGRACION	Max. 10 min	2' 30"
IDENTIDAD	Positiva	Positiva
VALORACION	90 - 110 %	102.3 %

Tabla # VII. Controles de Calidad en Producto Terminado, según FNEUM 5a Ed.

b) Tabletas de Hidralazina

PARAMETROS:	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCION	Tabletas planas, ranuradas, ligeramente crema	Tabletas planas, ranuradas, ligeramente crema
VARIACION DE PESO O UNIF. DE CONTENIDO	117 mg - 143 mg 130 mg \pm 10 %	125.5 mg - 135.07mg \pm 3.9 %
TIEMPO DE DESINTEGRACION	Max. 30 min	5' 10"
IDENTIDAD	Positiva	Positiva
VALORACION	95 a 105 %	101.82 %

Tabla # VIII. Controles de Calidad en Producto Terminado.
según FNEUM 5a. Ed.

E. ESTABILIDAD DE LAS TABLETAS

1. Tabletas de ketoconazol (lote # 1)

HUMEDAD RELATIVA DE 72 %				TA + LUZ
TEMPERATURAS:	37°C	45°C	60°C	
PARAMETROS:				
APARIENCIA	Sin cambios	Sin cambios	Ligeramente crame	Sin Cambios
DUREZA	4.5 Kg	5.0 Kg	6.0 Kg	4.5 Kg
FRIABILIDAD	0.32 %	0.35 %	0.38 %	0.31 %
TIEMPO DE DESINTEGRACION	3: 30"	5: 25"	5: 45"	3: 45"
VARIACION DE PESO	± 3.4%	± 3.6%	± 3.7%	± 3.2%
PERDIDA AL SECADO	2.0%	2.5%	2.6%	2.2%
VALORACION	101.821%	101.740%	101.562%	101.900%
HERMETICIDAD	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla # IX. Estabilidad Acelerada de las Tabletas de Ketoconazol, para el lote #1.

Los resultados son el promedio de un período de tres meses.

TA : Temperatura Ambiente

Tabletas de Ketoconazol (lote # 2)

HUMEDAD RELATIVA DE 72 %				TA + LUZ
TEMPERATURAS:	37°C	45°C	60°C	
PARAMETROS:				
APARIENCIA	Sin cambios	Sin cambios	Ligeramente crema	Sin Cambios
DUREZA	4.4 Kg	5.6 Kg	5.9 Kg	4.1 Kg
FRIABILIDAD	0.33 %	0.35 %	0.40%	0.35 %
TIEMPO DE DESINTEGRACION	3' 40"	4' 25"	5' 45"	3' 30"
VARIACION DE PESO	± 3.6%	± 3.8%	± 3.8%	± 3.6%
PERDIDA AL SECADO	2.2%	2.4%	2.5%	2.1%
VALDRACION	101.810%	101.732%	101.546%	101.898%
HERMETICIDAD	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla # X. Estabilidad Acelerada de las Tabletas de Ketoconazol, para el lote #2.

Los resultados son el promedio de en un período de tres meses.

TA : Temperatura Ambiente

Tabletas de Ketoconazol (lote # 3)

HUMEDAD RELATIVA DE 72 %				TA + LUZ
TEMPERATURAS:	37°C	45°C	60°C	
PARAMETROS:				
APARIENCIA	Sin cambios	Sin cambios	Ligera- mente crema	Sin Cambios
DUREZA	4,7 Kg	5,8 Kg	6,9 Kg	4,9 Kg
FRIABILIDAD	0,35 %	0,38 %	0,40 %	0,32 %
TIEMPO DE DESINTEGRACION	3' 45"	5' 20"	5' 45"	4' 40"
VARIACION DE PESO	± 3,8%	± 3,8%	± 3,9%	± 3,5%
PERDIDA AL SECADO	2,0%	2,3%	2,5%	2,4%
VALORACION	101,818%	101,751%	101,541%	101,910%
HERMETICIDAD	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

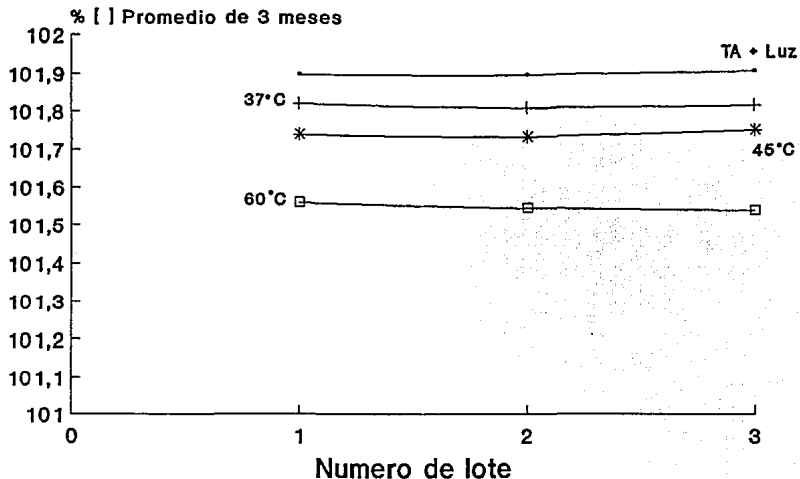
Tabla # XI. Estabilidad Acelerada de las Tabletas de Ketoconazol, para el lote # 3.

Los resultados son el promedio de un período de tres meses.

TA : Temperatura Ambiente

PRUEBA DE ESTABILIDAD

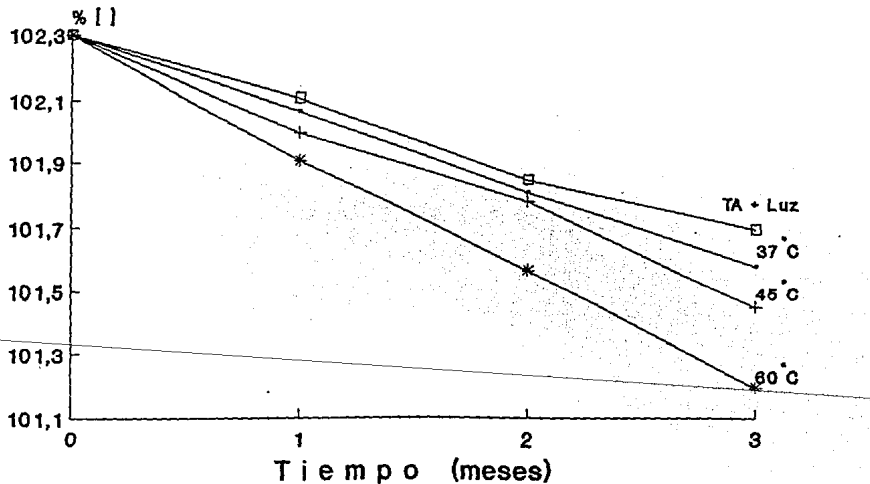
Tabletas de Ketoconazol



Gráfica 1. TA + Luz, determinada a Humedad Relativa Ambiente (variable)
37°C, 45°C y 60°C, determinadas a Humedad Relativa de 72%

PRUEBA DE ESTABILIDAD

Tabletas de Ketokonazol (Orden Cero)



Gráfica 2. TA + Luz, determinada a Humedad Relativa Ambiente (variable)
37 C, 45 C y 60 C determinadas a Humedad Relativa de 72%

2. Tabletas de Hidralazina (lote # 1)

HUMEDAD RELATIVA DE 72 %				TA + LUZ
TEMPERATURAS:	37°C	45°C	60°C	
PARAMETROS:				
APARIENCIA	sin cambios	sin cambios	sin cambios	sin Cambios
DUREZA	6.0 Kg	6.2 Kg	6.8 Kg	6.0 Kg
FRIABILIDAD	0.35 %	0.43 %	0.45 %	0.36 %
TIEMPO DE DESINTEGRACION	5' 30"	6' 20"	6' 45"	5' 10"
VARIACION DE PESO	± 4.1%	± 4.1%	± 4.5%	± 4.0%
PERDIDA AL SECADO	2.2%	2.5%	2.6%	2.1%
VALORACION	100.997%	100.820%	100.620%	101.173%
HERMETICIDAD	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla # XII. Estabilidad acelerada de las tabletas de Hidralazina, para el lote # 1.

Los resultados son el promedio de un período de tres meses.

TA : Temperatura Ambiente

Tabletas de Hidralazina (lote # 2)

HUMEDAD RELATIVA DE 72 %				TA + LUZ
TEMPERATURAS:	37°C	45°C	60°C	
PARAMETROS:				
APARIENCIA	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin Cambios
DUREZA	6.2 Kg	6.5 Kg	6.8 Kg	6.1 Kg
FRIABILIDAD	0.34%	0.41 %	0.42%	0.32 %
TIEMPO DE DESINTEGRACION	5' 32"	6' 28"	6' 34"	5' 20"
VARIACION DE PESO	± 4.0%	± 4.2%	± 4.4%	± 4.0%
PERDIDA AL SECADO	2.2%	2.3%	2.6%	2.2%
VALORACION	100.991%	100.861%	100.645%	101.168%
HERMETICIDAD	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla # XIII. Estabilidad Acelerada de las Tabletas de Hidralazina, para el lote # 2.

Los resultados son el promedio de un período de tres meses.

TA : Temperatura Ambiente

Tabletas de Hidralazina (lote # 3)

HUMEDAD RELATIVA DE 72 %				TA + LUZ
TEMPERATURAS:	37°C	45°C	60°C	
PARAMETROS:				
APARIENCIA	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin Cambios
DUREZA	6.0 Kg	6.8 Kg	6.9 Kg	6.1 Kg
FRITABILIDAD	0.31 %	0.40 %	0.42 %	0.31 %
TIEMPO DE DESINTEGRACION	5' 30"	6' 20"	6' 45"	5' 12 "
VARIACION DE PESO	± 4.1%	± 4.3%	± 4.5%	± 4.1%
PERDIDA AL SECADO	2.3%	2.5%	2.7%	2.2%
VALORACION	100.994%	100.840%	100.410%	100.166%
HERMETICIDAD	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

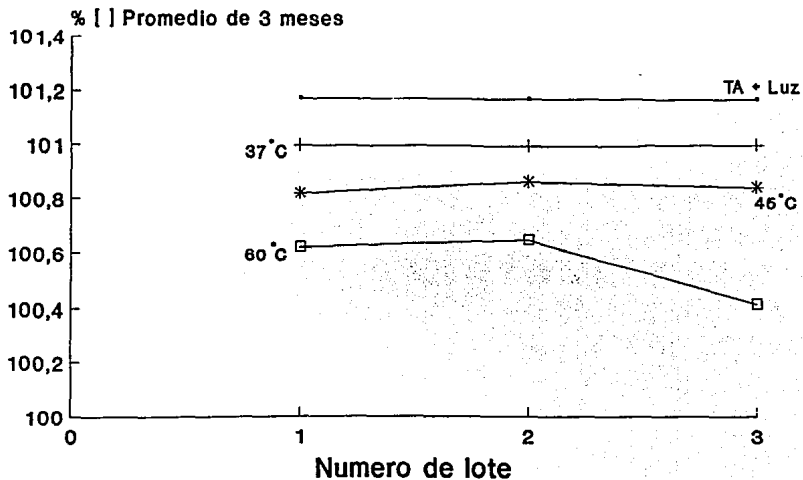
Tabla # XIV. Estabilidad Acelerada de las tabletas de Hidralazina, para el lote # 3.

Los resultados son el promedio de un período de tres meses.

TA : Temperatura Ambiente

PRUEBA DE ESTABILIDAD

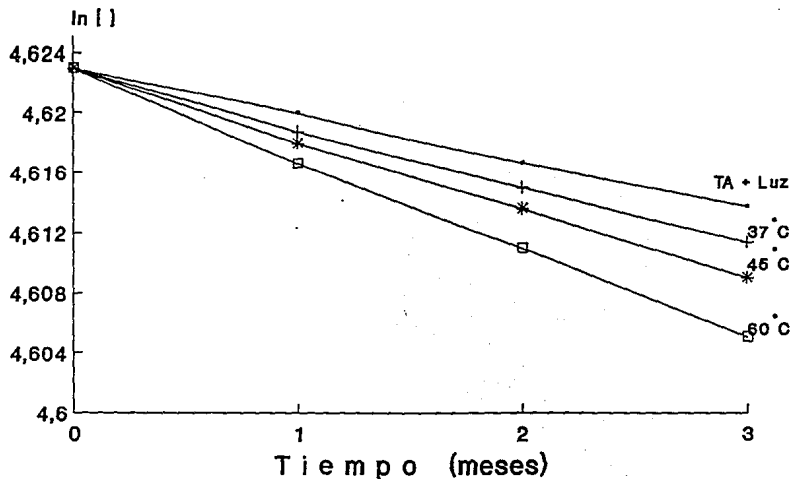
Tabletas de Hidralazina



Gráfica 3. TA + Luz, determinada a Humedad Relativa Ambiente (variable)
37°C, 46°C y 60°C, determinadas a Humedad Relativa de 72%

PRUEBA DE ESTABILIDAD

Tabletas de Hidralazina (Primer Orden)



Gráfica 4. TA + Luz, determinada a Humedad Relativa Ambiente (variable)
37°C, 45°C y 60°C, determinadas a Humedad Relativa de 72%

VIII. ANALISIS DE RESULTADOS

A. TABLETAS DE KETOCONAZOL

1. Estudio Morfológico por Microscopía

De los resultados obtenidos en el estudio morfológico del principio activo para la elaboración de tabletas, se clasificó como un polvo fino por su tamaño de partícula, menor de 210μ , con distribución uniforme, ya que el 98%, pasó a través de la malla # 70, especificado en los anexos A y B.

La literatura nos dice que las proporciones ideales en la formulación, del principio activo con respecto a los excipientes, es que el principio activo debe ser menor del 40% con respecto al peso total de la tableta y en los casos especiales en donde el principio activo sobrepasa el anterior porcentaje, debe tratarse de partículas con buenas propiedades de flujo, para poder ser comprimidas directamente.

Se comprobó en este trabajo, que el Ketoconazol tiene una forma esférica y su tamaño de partícula menor de 210μ , que le proporciona buenas características de flujo, justificando de esta manera el empleo del 57.1% de ketoconazol presente en la fórmula en comparación con un 42.9% del excipiente con respecto al peso total.

2. Selección de las Proporciones de los Diluentes

Para este estudio se utilizaron dos diluentes, que poseen las mejores características, para ser comprimidos directamente, se les tomó en cuenta, sus propiedades de flujo, tamaño de partícula, etc.; siendo la lactosa spray dried, un excipiente que se puede comprimir a bajas presiones y un tamaño de partícula de 149μ , como se puede observar cercano al del principio activo característica importante en la formulación.

La celulosa microcristalina PH 102, es el más compresible de todos los diluentes actualmente empleados, debido a que sus partículas sufren deformación plástica en los agregados, produce tabletas duras a bajas presiones, ha probado ser excelente desintegrante en concentraciones iguales o mayores de 25%, confiriendo a sus partículas la de autolubricación.

Comprobando que las mezclas de los placebos, c que contenía lactosa spray dried 30% y celulosa microcristalina PH 102 70%, d con lactosa spray died 40% y celulosa microcristalina PH 102 60%, y por último la mezcla c, compuesta por lactosa spray dried 50% y celulosa microcristalina PH 102 50%; fueron las que mostraron mejores tabletas, usando como criterio de selección la homogeneidad en cuanto al peso, dureza y a la facilidad de expulsión de las tabletas por la matriz.

Algunas de la proporciones de los diluentes estudiados, presentaron problemas como desprendimiento de polvos, adherencia al punzón y a la matriz principalmente, en donde el % de celulosa microcristalina PH 102 era del 10%, el cual se corrigió al lubricar la matriz y los punzones con esteroato de magnesio al 1%, con esto se comprobó que al disminuir la concentración de la celulosa microcristalina PH 102, disminuyeron las propiedades de autolubricación que posee a concentraciones mayores del 25%.

Es importante mencionar que en estudios anteriores con respecto a la compresión directa realizados por la empresa, al desintegrante, lubricante y antiadherente, encontraron que a ciertos porcentajes se mejoran las propiedades fisicoquímicas de las tabletas y facilitan el método por compresión directa.

Siendo: primojel de 3.4% a 3.8%, aerosil 1% y estearato de magnesio al 1%.⁽⁵⁰⁾

3. Estudio Reológico para las Tres Formulaciones

Según los resultados anteriores tres fueron las mezclas seleccionadas a formular (c, d, e), y en base a esto se propusieron 3 formulaciones a analizar, 1, 2 y 3 en donde se caracterizaron la mezcla de los polvos para cada formulación, con el fin de establecer una comparación entre ellas y con ello prevenir las dificultades que se podrían presentar durante el proceso.

Los polvos mostraron que poseían flujo libre, con ángulos de reposo entre 28° a 30.5°, durante el proceso no habrá problemas de segregación durante el mezclado.

Sus densidades fueron muy parecidas, por consiguiente los volúmenes que ocupan estos polvos son semejantes, no encontrando problemas significativos durante los volúmenes ocupados en las tolvas para el mezclado.

Finalmente se determinó que los polvos no fueron higroscópicos ya que no sobrepasaron el 3% de humedad reportada como límite, no hubo problemas de adherencia por humedad contenida en los polvos.

Concluyendo que los polvos de estas tres formulaciones proporcionaron rangos estrechos de análisis, excelentes tabletas con propiedades físicas y químicas que garantizan eficacia terapéutica.

4. Método de Fabricación

Así como, conocer las propiedades reológicas y contenido de humedad en los polvos, es importante también fijar la fuerza de compresión a la cual se trabajará, para proporcionar a las tabletas resistencia mecánica y una buena biodisponibilidad, debido que al aumentar la fuerza de compresión, aumenta de manera paralela la velocidad de disolución, hasta llegar a un máximo y después decrece hasta un nivel constante.

En el presente estudio se comprimió el principio activo y excipientes con las siguientes fuerzas: 4kg/cm^2 , 5kg/cm^2 , 6kg/cm^2 , 7kg/cm^2 y 8kg/cm^2 y utilizando como criterio de selección, la dureza y la friabilidad que presentaron las tabletas, los comprimidos que mejores resultados proporcionaron fue a los que se les aplicó 5kg/cm^2 , es correcto debido al empleo de diluentes que entre sus muchas características que poseen, nos dicen que utilizan bajas presiones en la compresión.

En base a los resultados anteriores, se comprimieron por separado cada una de las tres formulaciones propuestas, con una humedad relativa máxima reportada del 50%, manteniéndose constante durante todo el proceso en la manufactura de las tabletas de ketoconazol; como se esperaba, no se encontraron problemas durante el proceso, de segregaciones de los polvos, adherencias, rompimiento y cuarteaduras en las tabletas, etc.; debido a la buena caracterización de los polvos y equipo en buen estado.

De los estudios preliminares en la elección final de la formulación, se estudiaron las tabletas provenientes de las tres formulaciones y un estudio minucioso de los controles de calidad de los comprimidos, demostró que la formulación de elección fue la # 2, en vista que sus tabletas presentaron menor tiempo de desintegración 2 min., variación de peso 3.9% y friabilidad 0.31%, comparada con la formulación #1 (tiempo de desintegración 3 min., variación de peso 3.9% y friabilidad 0.32%) y formulación 3 (tiempo de desintegración 2min., variación de peso 4.0% y friabilidad 0.31).

La formulación # 2 que contenía lactosa spray dried y celulosa microcristalina PH 102 en proporción de 40:60 respectivamente, ésto es lógico, debido a que se trata de un principio activo de forma esférica y cristalina, contenida en un 57.1% del peso total del excipiente, en donde se necesitaba la parte amorfa dada por el mayor porcentaje de celulosa microcristalina PH 102 y de esta forma crear estructuras con propiedades de plasticidad y elasticidad propias para una buena compactación.

Se tabletearon tres lotes pilotos y como era de esperar sin problemas, proporcionando tabletas de excelente calidad, como lo demuestran los controles de calidad según Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

5. Estabilidad de las Tabletadas

Las tabletas de Ketoconazol fueron acondicionadas en papel celopolial contenidas en sobres con 10 tabletas, éste material de empaque es el más empleado actualmente en el mercado por sus múltiples características que ofrece al productor (bajo costo, resistentes, impermeables, flexibles, etc). De la

prueba de sellado se obtuvo que ninguna tableta fue mojada en 10 sobres a temperatura de 60°C, debido a que esta temperatura puede ser significativa en la interacción química y física con el material de empaque.

Durante el análisis de estabilidad acelerada realizado al lote #1 durante un periodo de 3 meses, se observó que las tabletas en su material de empaque primario, no presentaron cambios a condiciones aceleradas; fue notorio que a temperatura de 60°C con humedad relativa de 72%, mostraron tabletas ligeramente crema, pensando una posible degradación del principio activo, no obstante la valoración mostró que no hubo pérdida de la potencia.

La dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, variación de peso y pérdida al secado mantiene las condiciones óptimas a 37°C y a temperatura ambiente no se observó alteraciones significativas por la luz, sin embargo la literatura recomienda que se proteja de la luz debido a una posible oxidación y degradación del anillo imidazol.^(8, 9, 10)

A 45°C y 60°C, los parámetros antes mencionados muestran ligeros cambios de poca importancia debido a que se mantiene dentro de límites normales.

A pesar de lo antes mencionado la valoración del p.a. a las diferentes condiciones, no muestra pérdida del contenido.

El comportamiento antes mencionado para el lote #1, es repetitivo para el lote #2 y #3.

La gráfica #1 muestra el comportamiento presentado por los tres lotes durante un periodo de tres meses a condiciones aceleradas (TA + luz, 37°C, 45°C, 60°C y H.R. del 72%). El % de concentración con respecto al # de lote demuestra que no se ve afectado por los lotes de fabricación pero sí, por las

condiciones aceleradas, mostrando que debe controlarse durante el almacenamiento, la temperatura y la humedad relativa.

En la gráfica #2 se evaluó el % de concentración con respecto al tiempo, obteniendo un orden de reacción cero, ya que en este orden los resultados se ajustan a una línea recta:

$$K \text{ a } 25^{\circ}\text{C} = 0.1843$$

y un t_{90} de 4 años con 7 meses, siendo la probable fecha de caducidad.

B. TABLETAS DE HIDRALAZINA

1. Estudio Morfológico por Microscopía

De los resultados obtenidos en el estudio morfológico del principio activo para la elaboración de tabletas, se clasificó como un polvo fino por su tamaño de partícula, menor de 149μ , con distribución uniforme, ya que el 98%, pasó a través de la malla # 100, especificado en los anexos A y B.

Se comprobó en este trabajo, que el clorhidrato de hidralazina tiene una forma romboide y su tamaño de partícula menor de 149μ , le proporciona regulares propiedades de flujo, justificando de esta manera el empleo de excipientes en porcentajes de más del 60 % recomendados, con respecto al peso total de la tableta.

2. Selección de las Proporciones de los Diluentes

Para este estudio se utilizaron dos diluentes, que poseen las mejores características, para ser comprimido directamente, se les tomó en cuenta, sus propiedades de flujo, tamaño de partícula, etc.; siendo la lactosa spray dried, un excipiente que se puede comprimir a bajas presiones y con tamaño de partícula de 149μ , como se puede observar muy cercano al del principio activo característica importante en la formulación.

La celulosa microcristalina PH 102, es el más compresible de todos los diluentes actualmente empleados, debido a que sus partículas sufren deformación plástica en los agregados, produce tabletas duras a bajas presiones, ha probado ser excelente desintegrante en concentraciones iguales o mayores de 25%, confiriendo a sus partículas la de autolubricación.

Comprobando que las mezclas de los placebos, f que contenía lactosa spray dried 60% y celulosa microcristalina PH 102 40%, g con lactosa spray died 70% y celulosa microcristalina PH 102 30%, y por último la mezcla h, compuesta por lactosa spray dried 80% y celulosa microcristalina PH 102 20%; fueron las que mostraron mejores tabletas, usando como criterio de selección la homeogeneidad en cuanto al peso, dureza y a la facilidad de expulsión de las tabletas por la matriz.

Es importante mencionar que en estudios anteriores con respecto a la compresión directa realizados por la empresa, al desintegrante, lubricante y antiadherente, encontraron que a ciertos porcentajes se mejoran las propiedades fisicoquímicas de las tabletas y facilitan el método por compresión directa.

siendo: primojel de 3.4% a 3.8%, aerosil 1% y esterato de magnesio al 1%. (50)

3. Estudio Reológico para las Tres Formulaciones

Según los resultados anteriores tres fueron las mezclas seleccionadas a formular (f, g, h), y en base a esto se propusieron 3 formulaciones a analizar, 1, 2 y 3 en donde se caracterizaron la mezcla de los polvos para cada formulación, con el fin de establecer una comparación entre ellas y con ello prevenir las dificultades que se podrían presentar durante el proceso.

Los polvos mostraron que poseían flujo libre, con ángulos de reposo entre 34.5° a 35.0°, durante el proceso no habrá problemas de segregación en el mezclado dependiente del mal flujo de los polvos.

Sus densidades fueron muy parecidas, por consiguiente los volúmenes que ocupan estos polvos son semejantes, no encontrando problemas significativos durante los volúmenes ocupados en las tolvas para el mezclado.

Finalmente se determinó que los polvos no fueron higroscópicos ya que no sobrepasaron el 3% de humedad reportada como límite, no hubo problemas de adherencia por humedad contenida en los polvos.

Concluyendo que los polvos de estas tres formulaciones proporcionaron rangos estrechos de análisis, excelentes tabletas con propiedades físicas y químicas que garantizan eficacia terapéutica.

4. Método de Fabricación

Así como, conocer las propiedades reológicas y contenido de humedad en los polvos, es importante fijar la fuerza de compresión a la cual se trabajará, para proporcionar a las tabletas resistencia mecánica y una buena biodisponibilidad, debido a que al aumentar la fuerza de compresión, aumenta de manera paralela la velocidad de disolución, hasta llegar a un máximo y después decrece hasta un nivel constante.

En el presente estudio se comprimió el principio activo y excipientes con las siguientes fuerzas: 4kg/cm^2 , 5kg/cm^2 , 6kg/cm^2 , 7kg/cm^2 y 8kg/cm^2 y utilizando como criterio de selección, la dureza y la friabilidad que presentaron las tabletas, los comprimidos que mejores resultados proporcionaron fue a los que se les aplicó 6kg/cm^2 , es correcto debido al empleo de diluentes que entre sus muchas características que poseen, nos dicen que utilizan bajas presiones en la compresión.

En base a los resultados anteriores, se comprimieron por separado cada una de las tres formulaciones propuestas, con una humedad relativa máxima reportada del 50%, manteniéndose constante durante todo el proceso en la manufactura de las tabletas de clorhidrato de hidralazina; como se esperaba, no se encontraron problemas durante el proceso, de segregaciones de los polvos, adherencias, rompimiento y cuarteaduras en las tabletas, etc.; debido a la buena caracterización de los polvos y equipo en buen estado.

De los estudios preliminares en la elección final de la formulación, se estudiaron las tabletas provenientes de las tres formulaciones y un estudio minucioso de los controles de calidad de los comprimidos, demostró que la formulación de elección fue la # 1, en vista que sus tabletas presentaron menor tiempo de desintegración 5 min. y 20 seg., variación de

peso 4.0% y friabilidad 0.38%, comparada con la formulación #2 (tiempo de desintegración 5 min. y 45 seg., variación de peso 4.1% y friabilidad 0.39%) y formulación #3 (tiempo de desintegración 5 min. y 25 seg., variación de peso 4.5% y friabilidad 0.40).

La formulación # 1 que contenía lactosa spray dried y celulosa microcristalina PH 102 en proporción de 60:40 respectivamente, (inversa a la encontrada para las tabletas de ketocozazol) es correcta, en función a que se trabajó con un principio activo con propiedades ligeramente amorfas, con un tamaño de partícula de 149 μ y en proporción de 7.7% respecto al peso total de la tableta, es entonces que se necesita la parte cristalina-amorfa, para que le confiera a la estructura a compactar, propiedades de plasticidad y elasticidad, mostrando esta característica la lactosa spray dried (60%).

Se tabletearon tres lotes pilotos y como era de esperar sin problemas, proporcionando tabletas de excelente calidad, como lo demuestra los controles de calidad según Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

5. Estabilidad de las Tabletass

Las tabletas de Hidralazina fueron acondicionadas en papel celopolial contenidas en sobres con 10 tabletas, éste material de empaque es muy empleado actualmente en el mercado por sus múltiples características que ofrece al productor (bajo costo, resistencia, impermeables, flexibles, etc.).

El análisis de estabilidad acelerada realizado al lote #1 durante un periodo de 3 meses, se observó que las tabletas en su material de empaque primario no presentó cambios en apariencia y hermeticidad a las diferentes condiciones.

La dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, variación de peso y pérdida al secado mantiene las condiciones óptimas a temperatura ambiente; 37°C y 45°C con H.R. de 72% no se observó alteraciones significativas por la luz, sin embargo la bibliografía recomienda que se proteja de la luz; por la presencia en su estructura química del grupo Hidrazino que es altamente reactivo. (13, 14)

La temperatura de 60°C puede ser más significativa, en la interacción química y física con el material de empaque, sin embargo, no se observaron cambios significativos.

A pesar de lo antes mencionado la valoración del principio activo a las diferentes condiciones no muestra pérdida de la potencia.

El comportamiento antes mencionado para el lote #1, es repetitivo para el lote #2 y #3

La gráfica #1 muestra el comportamiento presentado por los tres lotes durante un período de tres meses a condiciones aceleradas (TA + luz; 37°C, 45°C, 60°C con H.R. del 72%). El % de concentración con respecto al # de lote demuestra que son homogéneos los tres lotes, no obstante se ve afectado por las condiciones aceleradas, mostrando que debe controlarse durante el almacenamiento, la temperatura y la humedad relativa.

En la gráfica #2 se evaluó el % de concentración con respecto al tiempo, obteniendo :

Que la posible degradación pertenezca a una reacción de primer orden, ya que se ajustó mejor a una línea recta.

$$K \text{ a } 25^{\circ}\text{C} = 3.1953 \times 10^{-3}$$

y un t_{90} de 2 años con 10 meses (siendo la fecha probable de caducidad)

Por último es importante mencionar que en base a los resultados obtenidos, las tabletas de hidralazina son sistemas termodinámicos mas inestables, comparado con las tabletas de ketoconazol que poseen una diferencia de más de 2 años de vida de anaquel.

IX. CONCLUSIONES

A. TABLETAS DE KETOCONAZOL

Se logró establecer la formulación encontrando las proporciones de los diluentes para la formulación.

Se estableció el método de manufactura en la obtención de las tabletas por el método de compresión directa.

Se evaluó la estabilidad de la tabletas de Ketoconazol de 200 mg; asegurando que la formulación elegida por el método de manufactura por compresión directa, garantiza su identidad, pureza y efectividad terapéutica.

Se sugiere guardar las tabletas en contenedores bien cerrados y a temperaturas menor de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C; seguir la estabilidad de las tabletas, analizando periódicamente, a temperatura ambiente a lotes de retención y monitoreo a lotes mercadeados.

También realizar otro estudio de estabilidad con un número mayor de muestras, durante tres meses y comprobar el orden cero de la reacción.

Realizar estudios de disolución y llevar a cabo pruebas de campo en ciudades del país con climas extremosos, así como estudios clínicos y de biodisponibilidad.

Con respecto a la manufactura se sugiere validar el proceso de fabricación.

B. TABLETAS DE HIDRALAZINA

Se logró establecer la formulación, encontrando las proporciones de los diluentes.

Se estableció el método de manufactura por compresión directa

Se evaluó la estabilidad de las tabletas de Hidralazina de 10 mg; asegurando que la formulación elegida por el método de fabricación por compresión directa, garantiza su identidad, pureza y efectividad terapéutica.

Se sugiere guardar las tabletas en contenedores gruesos y resistentes a la luz, a temperaturas menores de 40°C; seguir la estabilidad de las tabletas, analizando periódicamente, a temperatura ambiente a lotes de retención y monitoreo a lotes mercadeados.

También realizar otro estudio de estabilidad con un número mayor de muestras, durante tres meses, corroborando la reacción de primer orden.

Realizar estudios de disolución y llevar a cabo pruebas de campo en ciudades del país con climas extremosos, así como, estudios de interacción de las tabletas con el organismo (estudios clínicos y/o biodisponibilidad).

Con respecto a la manufactura se sugiere validar el proceso de fabricación.

X. ANEXOSANEXO A. TABLAS DE REFERENCIA
ABERTURAS DE MALLAS

LETRA GUIA	No. DE MALLA	ABERT (mm)
	2	9.5520
	4	4.760
A	8	2.380
A'	10	2.000
B	20	0.840
B'	30	0.590
C	40	0.420
C'	50	0.297
D	60	0.250
D'	70	0.210
E	80	0.177
E'	100	0.149
F	120	0.125
G	200	0.074

Tabla # 1. Abertura de Mallas de Referencia (46)

ANEXO B. CLASIFICACION DE LOS POLVOS POR SU TAMAÑO DE PARTICULA

CLASIFICACION DEL POLVO	POLVOS VEGETALES Y ANIMALES		POLVOS QUIMICOS	
	MALLA ‡	MALLA ‡	MALLA ‡	MALLA ‡
MUY GRUESO	A 100	D 20'		
GRUESO	B 100	D 40	B 100	C 60
SEMI GRUESO	C 100	E 40	C 100	D 60
FINO	D 100	E' 40	E 100	
MUY FINO	E 100		F 100	

Tabla # 2. Clasificación de los Polvos por su Tamaño de Partícula. (46)

ANEXO C. PRUEBA DE HERMETICIDAD

PRESION Y TIEMPO REQUERIDO		
OSMOLITE Y SOYADERM	PRESION:	26 cm.Hg
	TIEMPO:	3 minutos
DEMÁS PRODUC. ENCELOFANADOS	PRESION:	38 cm.Hg
	TIEMPO:	1 minuto

Tabla # 3. Presión y tiempo requerido para la prueba de Hermeticidad.

ANEXO C. PRUEBA DE HERMETICIDAD

PRESION Y TIEMPO REQUERIDO		
OSMOLITE Y SOYADERM	PRESION:	26 cm.Hg
	TIEMPO:	3 minutos
DEMÁS PRODUC. ENCELOFANADOS	PRESION:	38 cm.Hg
	TIEMPO:	1 minuto

Tabla # 3. Presión y tiempo requerido para la prueba de Hermeticidad.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Becka, S. "Presente y Futuro de la Industria Farmacéutica"; Industria Farmacéutica, 31, Ene-Feb., 34-36 (1992).
2. Plan Nacional de Desarrollo, 1989-1994; El Mercado de Valores; 12, 3-13 (1989).
3. Wionczek, M.S., "Investigación y Desarrollo de Productos farmacéuticos en México"; Comercio Exterior; 34, 520-525 (1984).
4. Helman, J., Farmacotecnia Teórico Práctica; Tomo VII, Ed. Continental, México; 1687-1792 (1982).
5. Ravis, J. L., "Preformulación". En: Oslo, A. y Col. (Edits), "Reminton's Pharmaceutical Science", 16ed. Edit. mack Publishing Company, Philaddephia, USA. (1980).
7. Informe Estadístico Sector Salud y Seguridad Social; Instituto Nacional, Geografía e Informática; 6, 50 (1989).
8. Toledo, D. "Métodos Comparativos para la Determinación de Ketoconazol en Materia Prima y Tabletas"; Tesis Profesional, Fac. Química, UNAM; 109 (1989).
9. Martínez, M. H. y Corral, V., "Coccidiodomicosis Cutánea Primaria en Niños"; Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.; 48 (12) Dic., 897-900 (1991).
10. Godman, G. y Col. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; 6a. ed. Edit. Panamericana; México, 398-416 (1982).

11. Drill's, S., Farmacología Médica, 2a. ed. Edit. Fournier, S. A. México, (1989).

12. Guyton, A., Tratado de Fisiología Médica, 5a. ed. Edit. Interamericana Mex.; 844-857 (1977).

13. Orzech, Ch. y Col., "Hidralazine Hydrochloride". En: Florey, K. y Col. (edits), Analytical Profiles of Drug Substances, Edit. Copyright, USA. 283-377 (1979).

14. Dr. Fishlerder, B. y Col. (edits), Diccionario de Especialidades Farmacéuticas; PLM, 36a. ed.; Méx. D.F., 71-73 (1990).

15. United States Pharmacopeia, XXII, pag. 646,748 (1990).

16. Farmacopea Nacional de Estados Unidos Mexicanos, 5a. ed., Secretaría de Salud; pag. 1255-1256, 1288-1289, (1989).

17. Osol, A. y Col (edits). "Cardiovascular Drugs". Op. cit., Reminton's Pharmaceutical Science, 452,787-788 (1980).

18. Goodman, G. A. y Col., "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", Op. cit.

19. Arthur, R.B. y Col. "Drogas Antihipertensoras". En Guyton, A. (edit.); Tratado de Fisiología Médica, 5a. ed. Edit. Interamericana, Mex., 284-291; 844-857 (1977).

20. Ayala, A., "Toxemia Gravidica: un problema multidisciplinario"; Ginecología y Obstetricia de México, 27 (3), May-Jun, 215-219, (1991).

21. Chapter, I. "Antihypertensive Agents". En: Sammons, M. D. (edit), "Drug Evaluations", 6a. ed. Edit. American Medical Association, . Washinton; 509-510/531-532 (1989).

22. Orzech, Ch. y Col. "Hidralazine Hydrochloride".En: Florey, K. y col. Op. cit.

23. Dr. Walss, R. y Dr. Villarreal, O., "Manejo de Preeclampsia Severa en el Puerperio" Ginecología y Obstetricia de México, 59, jul., 207-210 (1991).

24. Nuñez, F., "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets". En: Lachman and Lieberman, H., (edits) "The Theory and Practice of Industria Pharmacy", 2a ed., Edit Lea Febirger, Pensylvania, USA; 321-358 (1988).

25. Billardon, P. and Ozil, P., "The Drug Formulation of the Metodology"; Drug Dev. Ind. Pharm, 13 (14) 2477-2493 (1987).

26. Connors, K. A., Cursos de Analisis Farmacéutico; Edi. Reverte, S.A. (1981).

27. Thiel, W. and Nguyen, L. "Fluidized bed Granulation of an Ordered Powder mixture", J. Pharm. Pharmacol.; 34, 692-699 (1982).

28. Shagraw, R. Wallace, J. "Morfología Funcional en Excipientes de Tabletas para Compresión Directa"; Pharm Tech., 10, 171-173 (1981).

29. Jimenez, R., Aspectos Teóricos de la Tecnología de Formas Farmacéutica Sólidas, Tabletas y Grangeas., Tesis Profesional, Facultad de Química, UNAM, Mex. D.F. (1986).

30. López, M. G. y Col. "Estudio Comparativo de excipientes para Fabricación de Tabletas por Compresión Directa", Rev. Mex. Cien. Farmacéutica; 12 (1) 21-27 (1981).

31. Mondragón, O.P., Vampress Excipiente para Compresión. Tesis Profesional, Fac. Quím. UNAM. Mex. D.F. (1980).

32. Bolhuis, G.K. and Lerck, C. "Ordered Mixing With Lubricant and Glidant in Tableting Mixtures"; J. Pharm. Pharmacol., 33, 790 (1981).

33. Jetzer, H.L. and Sucker, H. "Frictional Properties of Tablet Lubricants"; Drug Devel Ind. Pharm., 11 (4) 845-854 (1985).

34. Kikuta, J. "Frictional Properties of Tablet Lubricants"; Drug Devel Ind., 11 (4) 845-854 (1985)

35. García, S.F., "Implantación de Instrumentos y Metodología para la Determinación de Angulo de Reposo y Velocidad de Flujo en Polvos de uso Farmacéutico"; Informe de Servicio Social, ENEP ZARAGOZA, UNAM. Sep. (1986).

36. Korrar, A. y Col., "Effect of Variation in Compaction Direct Compression Tablet Formulations"; J. Pharm. Sci., 65 (12) 1835-1837 (1976).

37. Parrot, E.L., Solids, Characteristics of Particles; Experimental Pharmaceutical Technology; Burgess Publishing Company, USA. (1971).

38. Aldebornn, G. and Nystrom, C. "Studies on Direct Compression"; Acta. Pharm. Suec., 19, 381-390 (1982).

39. Chowhan, Z. T., "Drog-exciipient Interactions Resulting from Powder Mixing, I: Possible Mechanismo of Interaction whit Starch and its Effect on Drog Dissolution"; Pharmaceuti-cal Technology, 2, (3), 84-92 (1985).

40. Alcantara, M., "Fabricación de Tabletas de Me-tronidazol por el Método de Compresión Directa"; Tesis Profesional, Facultad de Química, UNAM, Mex. D.F., 21-26 (1990).

41. Vazquez, G.O. y Segovia, E., "Propiedades Reológicas de Algunos Materiales Cristalinos de uso Farmacéutico"; Rev. Mex de Ciencia Farmacéutica, 7, 1-26, (1976).

42. Cereso, A., "Aportación de Estudio de Porosidad en Comprimidos"; Ciencia e Industrial Farmacéutica, 2 (1), 3-12 (1983).

43. Alderborn, G. and Nystrom, C., "Studies on Direct Compression of Tablets"; Op. Cit.

44. Karrar, A. y Col. "Effect of Varation in Compaction Direct Compression Tablet Formulations", Op. Cit.

45. Kamp, V. and Bolhuis, K., "Optimization a Formulation For Direct Compression Using a Simplex"; Pharmaceutisch Weeklaed Scientific Edition, 2, 265 - 273 (1987).

46. Aguilar, R., Estudios de Compresión del 2-alquil im-idazol, Tesis Profesional, ENEP-ZARAGOZA, Mex. D.F. (1989)

47. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 5a ed., Secretaria de Salud (1989).

48. Waltersson, j. and Lundgren, P., "Studies on Light Protection of packaging Materials a Kinetic-approach."; Act. Pharm. Suec., 21, 125-134 (1984).

49. PMA'S JOINT-PAS "Stability Concepts"; Pharmaceutical Technology, 8 (6) 42-48 (1984).

50. Manual y Metodos. Estudios Realizados al Primojel, Aerosil 200 y Esterato de Magnesio. MAVI. 1989.

51. DIGECIS, SSA, "Conclusiones de las Mesas Redondas sobre los Requisitos Míminos para las Pruebas de Estabilidad para Medicamentos "; Rev. Mex. de Cien. Farma. 18 (3) 1987.