

32
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

PREFORMULACION Y FORMULACION DE UN
ANTIVIRAL EN FORMA FARMACEUTICA
DE TABLETAS.

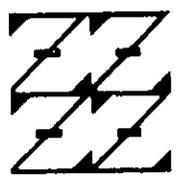
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

JOSE MARIO JUAREZ AMEZCUA

U N A M
FES
ZARAGOZA



LO HUMANO ES
DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

259488



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

F.E.S. ZARAGOZA

NOMBRE : JUÁREZ AMEZCUA JOSÉ MARIO

No. DE CUENTA : 9060224-3

No. DE FOLIO : Q-91-505-039

AÑO DE TERMINACIÓN DE LA CARRERA : 1996

ORIENTACIÓN :

FARMACIA.

TÍTULO DEL PROYECTO :

**PREFORMULACION Y FORMULACION
DE UN ANTIVIRAL EN FORMA FARMACÉUTICA DE TABLETAS**

ÁREA ESPECIFICA DEL PROYECTO :

FARMACIA

ASESOR : QFB ESPERANZA JIMÉNEZ CASTAÑEDA

LUGAR EN EL QUE SE DESARROLLARA EL TRABAJO DE TESIS EXPERIMENTAL :

CORPORACIÓN FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (ta) señor (ita):

JUAREZ AMEZCUA JOSE MARIO

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: PREFORMULACION Y FORMULACION DE UN ANTIVIRAL EN FORMA FARMACEUTICA DE TABLETAS.

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	Q.F.B. MA. ANGELICA PEREZ MORA	<u><i>Angelica</i></u>
VOCAL	Q.F.B. MARIA ESTHER HERNANDEZ	<u><i>Maria Esther</i></u>
SECRETARIO	Q.F.B. ESPERANZA JIMENEZ CASTAÑEDA	<u><i>Esperanza</i></u>
SUPLENTE	Q.F.B. MA. DEL ROSARIO BENITEZ VELAZQUEZ	<u><i>Del Rosario</i></u>
SUPLENTE	Q.F.B. LIDIA SANCHEZ ORTIZ	<u><i>Lidia</i></u>

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
México, D.F. a, 4 de Febrero de 1998.

P. a. PARRA
M. en C. PATRICIA PARRA CERVANTES
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados
c.c.p. Interesado

I N D I C E

INTRODUCCIÓN.....	2
I. Fundamentación del tema.....	3
1.1. Desarrollo de un Medicamento.....	3
a) Revisión Bibliográfica.....	5
b) Preformulación.....	5
c) Formulación.....	7
d) Escalamiento y Caracterización del Proceso.....	8
e) Reformulación.....	9
f) Optimización del Proceso.....	9
g) Validación del Método Analítico.....	10
1.2. Generalidades de Tabletas.....	11
1.2.1. Tipo de Tabletas.....	11
1.2.2. Componentes de Tabletas.....	12
* Diluyente.....	12
* Cohesivos.....	13
* Lubricante y Antiadherente.....	13
* Deslizante.....	14
* Desintegrantes.....	14
* Enducorantes.....	14
1.2.2. Métodos de Fabricación.....	15
* Granulación Húmeda.....	15
* Granulación Seca o Doble Compresión.....	16
* Compresión Directa.....	16
1.3. Monografía del Principio Activo.....	22
II. Planteamiento del Problema.....	23
III. Objetivos.....	24
* Objetivo General.....	24
* Objetivos Particulares.....	24
IV. Hipótesis.....	25
V. Material y Método.....	26
* Degradación del principio activo.....	26
* Caracterización del principio activo (Aciclovir).....	28
* Determinación de las Características Reológicas de polvo y granulado.....	33
A) Determinación de la Distribución del Tamaño de Partícula.....	33
B) Determinación de la Densidad Aparente.....	33
C) Determinación de la Densidad Compactada.....	34
D) Determinación del Índice de Carr (% de compresibilidad).....	34
E) Determinación de la Velocidad de Flujo.....	35
F) Determinación del Ángulo de Reposo.....	35

* Métodos de Análisis para el Producto Terminado.....	36
A) Valoración	36
B) Tiempo de Desintegración.....	37
C) Friabilidad.....	37
D) Dureza.....	37
E) Sustancias Relacionadas.....	38
F) Guanina.....	38
G) Disolución.....	39
VI. Resultados.....	40
Estudios de Preformulación.....	40
* Estudios Reológicos de Aciclovir.....	40
* Análisis del Aciclovir.....	42
* Degradación del Aciclovir.....	43
* Compatibilidad Aciclovir-Excipientes.....	44
Desarrollo de la Formulación.....	45
A. Selección del Diluyente.....	45
B. Selección del Aglutinante.....	46
C. Selección del Desintegrante.....	47
D. Selección del Lubricante.....	48
* Formula Elegida.....	50
* Controles para el Producto Terminado.....	50
VII. Discusión de Resultados.....	51
IX. Conclusión.....	53
X. Sugerencias.....	54
XI. Bibliografía.....	55

INTRODUCCIÓN

Es evidente que hoy en día la necesidad de elaborar medicamentos, contra infecciones viricas; Los cuales cuenten con mejor calidad y un bajo costo es una meta que los laboratorios farmacéuticos nacionales se han trazado. Un grupo importante de estos medicamentos son las tabletas. (1,2)

Los virus son los responsables de un número muy importante de enfermedades en el hombre. Los virus son parásitos intracelulares obligados que requieren las enzimas, las macromoléculas citoplasmáticas y nucleares de la célula hospedadoras para su replicación. Por este motivo es difícil la síntesis de fármacos que puedan actuar selectivamente en el material virico, por lo que los fármacos que pueden inhibir o causar la muerte del virus tiene muchas posibilidades de lesionar la célula hospedera.

Los objetivos del tratamiento antivirico se puede resumir en los siguientes: (1,2)

- a) Detener o atenuar la infección y reducir las manifestaciones clínicas de la enfermedad.
- b) Reducir la capacidad de transmisión de la infección virica a otra persona.
- c) Evitar la infección mediante un tratamiento profiláctico precoz tras la exposición al virus.

El Aciclovir es uno de estos fármacos antiviricos. El cual ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de las infecciones por virus del herpes simple tipo I, tipo II, incluyendo el herpes mucocutaneo recurrente y crónico. También es útil en las infecciones por varicela-zoster.

El Aciclovir es un derivado de la guanina, inhibe de forma selectiva la DNA-polimerasa virica. (1,2)

Las tabletas son las formas farmacéuticas de uso más común para dosificar un fármaco. Los métodos de fabricación son por granulación húmeda, compresión directa y doble compresión.

En presente trabajo se desarrolló una formulación para tabletas de Aciclovir, por el método de granulación húmeda, primeramente se realiza un ESTUDIO DE PREFORMULACION, en el cual se realizó la caracterización, estabilidad del principio activo y la compatibilidad del principio activo-excipientes, en base a los resultados obtenidos se realiza un ESTUDIO DE FORMULACION, en donde se propusieron y evaluaron varias formulaciones.

Finalmente la formulación se sometió a un estudio de estabilidad acelerada en material de empaque primario: Blister P.V.C. con 10 tabletas.

I. FUNDAMENTACION DEL TEMA

1.1 DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

El desarrollo de un medicamento se vuelve cada día más complejo, pues no sólo se sabe que las propiedades esperadas deben construirse en el producto, en el proceso y en la metodología de evaluación, sino también se debe reconocer el carácter científico que está adquiriendo la farmacia y el avance tecnológico que se está obteniendo en todas las ramas que se soportan y rodean a dicha disciplina (3).

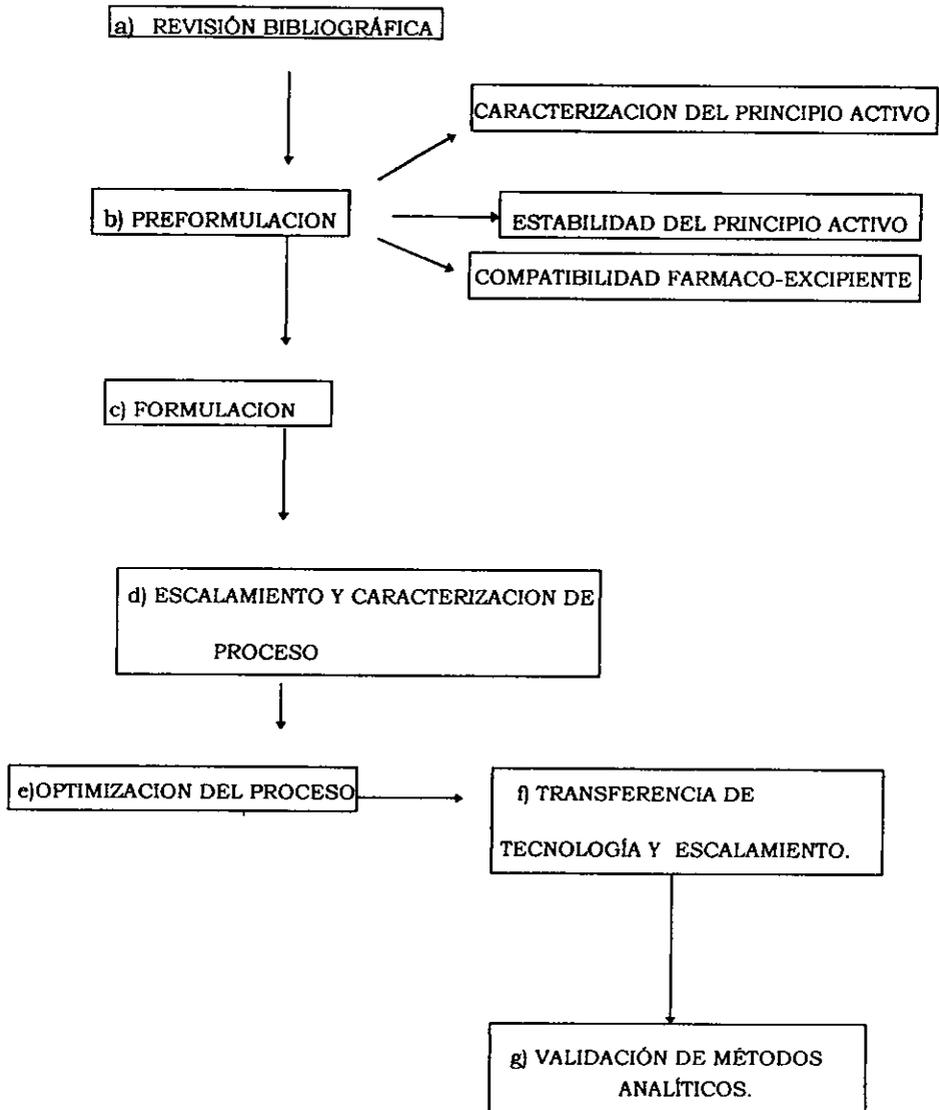
El trabajo del área de Desarrollo Farmacéutico, es necesario, ya sea para reformular productos existentes, simplificar procesos, colaborar para la selección de tecnología de vanguardia, adaptar los procesos a dicha tecnología, desarrollar y validar técnicas analíticas, verificar especificaciones, comprobar la extensión de la caducidad de un producto y, en general, para adecuar, evaluar y dar validez y confiabilidad a los productos, de acuerdo con las disposiciones sanitarias vigentes. Debe buscar también materiales alternativos más accesibles o de mejor calidad y colaborar a la evaluación y desarrollo de proveedores (3,4).

El desarrollo de medicamentos se realiza con la finalidad de que se cumpla con los atributos de calidad adecuados y con los requerimientos regulatorios oficiales. Además, determina las condiciones y los controles necesarios que permitan asegurar la consecución de las características de calidad diseñados durante la fabricación de cada producto y transferirlo con claridad a las operaciones correspondientes.

Podemos definir a un medicamento : como toda sustancia o mezcla de sustancia de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo, o rehabilitatorio que se presenta en forma farmacéutica y que indique como tal en su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas (5).

El desarrollo de los productos en la industria farmacéutica pasa por una serie de etapas, como son los siguientes: (Diag:1)

Diagrama 1 : ETAPAS DEL DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS



a) **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA** : debe realizarse con la finalidad de conocer todo lo relacionado al ingrediente activo, al posible producto, a los métodos de evaluación y la actividad terapéutica. Dicha revisión incluye fuentes oficiales, libros, artículos científicos técnicos, relacionados con el principio activo. Hoy en día, el acceso a bancos de datos por red electrónica facilitan en gran forma la búsqueda. Una comunicación oportuna con los colegas dentro o fuera de la empresa puede ser tanto o más eficiente e informativa que la tediosa búsqueda de datos reportados (3).

b) **PREFORMULACIÓN** : Son los estudios encaminados a caracterizar física y químicamente al fármaco en cuestión, sin desechar la caracterización biológica, con esta base se infiere la forma de dosificación requerida. Así como también la estabilidad física, química y compatibilidades, ya que los estudios de preformulación tienen como finalidad obtener una lista de excipientes compatibles con el principio activo.

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importante para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento ya que, cuando se realiza en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada y que permite anticipar problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento (3,6).

PRUEBA MÉTODO	OBJETIVO
<p>I. FUNDAMENTALES</p> <p>1.- ANÁLISIS (U.V., I.R. etc.)</p> <p>2.- SOLUBILIDAD</p> <p> a. Acuosa</p> <p> b. pKa</p> <p> c. Sales</p> <p> d. Disolventes</p>	<p>Identidad, pureza, potencia y calidad</p> <p>Pureza, método, formulación</p> <p>Efecto intrínseco y de pH.</p> <p>Control de la solubilidad, formación de sales.</p> <p>Solubilidad, higroscopicidad, estabilidad</p> <p>Métodos-separación, vehículos potenciales.</p>

e. Coeficiente de partición	Lioflicidad-absorción, Estructura-actividad
f. Disolución	Biofarmacia
3.- PUNTO DE FUSIÓN (calorimetria etc).	Polimorfismo, hidratos solvatos.
4.- ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO Y EN SOLUCIÓN (métodos analíticos específicos)	Hidrólisis, pH, oxidación, fotólisis, ion metálicos. Identificación y aislamiento de los productos degradados.
II. FUNCIONALES	
1. PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS.	Formulación
2.- MICROSCOPIA.	Tamaño de partícula, morfología
3.- DENSIDAD REAL, APARENTE Y COMPACTACIÓN.	Formulación de productos sólidos
4.- FLUJO Y ÁNGULO DE REPOSO.	Formulación de productos sólidos
5.- COMPRESIBILIDAD	Selección de proceso y excipientes
6.- DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA O ÁREA SUPERFICIAL (malla, porosidad)	Homogeneidad, selección de proceso, liberación controlada de fármacos insolubles.
7.- GRADO DE HUMECTACIÓN	Selección de excipientes en suspensiones y en granulación.

<p style="text-align: center;">8.- COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES (calorimetría. C.C.D)</p>	<p style="text-align: center;">Selección de excipientes</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------

Tabla :I. Programa estructurado para estudios de preformulación enfocado a la caracterización, estabilidad, compatibilidad fisicoquímica del principio activo (3).

c) **FORMULACION** : Son los estudios que involucran el diseño de una forma farmacéutica definida, en esta etapa se emplean herramientas estadísticas (diseño experimental) se puede llegar a una formulación.

En lo que se refiere específicamente a la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto que se desea, éstos se basan en los resultados de preformulación preliminares, en el análisis de la capacidad tecnológica de la empresa y en la definición terapéutica y mercadotecnia del medicamento. La información conseguida nos permite elegir, con conocimiento de causa, entre un unguento, un gel, o una crema para una administración tópica ; entre una tableta recubierta, o una cápsula, entre una solución y una suspensión pero también la posible concentración del fármaco, especialmente en el caso de productos de dosificación unitaria ; además, entre una presentación farmacéutica y otra, puede haber especificaciones que requieren de una tecnología analítica posiblemente no disponible en la empresa o de difícil acceso (3,6).

Al seleccionar los distintos excipientes, sus niveles y etapas en el proceso de manera racional, se ha obtenido un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo, el problema es ahora conocer que tan cerca de la formulación óptima se encuentra en el estudio ; y con la utilización adecuada de técnicas de diseño experimental y optimización permitirá conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo y obtener en algunos casos medicamentos que tendrán características también satisfactorias, desde el punto de vista cuantitativo.

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de 1.5 Kg. (procesables en el equipo disponible), en los que varían los niveles de los excipientes dentro de rangos estrechos, con el fin de mejorar especificaciones cuantificables del producto obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad. El diseño y análisis de los experimentos por medio de técnicas estadísticas o matemáticas facilita en gran medida, la obtención de dicho objetivo.

La experimentación inicial sirve, además de muchas otras cosas, para seleccionar el menor número posibles de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva de esta manera se pueden no solo optimizar algunas características de calidad, sino también el costo del producto (3,6).

d) **ESCALAMIENTO Y CARACTERIZACION DEL PROCESO** : Es el desarrollo de una metodología para la producción de un medicamento a escala industrial, basado a la producción a nivel piloto.

Una vez optimizadas las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto. Los objetivos básicos de los estudios piloto son :

- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación.
- Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o la fórmula.
- Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.
- Caracterizar y retar el proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

Por cuestiones de costos, disponibilidad o facilidad, casi en todos los casos el laboratorio de desarrollo debe realizar experimentos en cantidades muy pequeñas, en relación con el nivel de producción. Si bien un buen formulador ha tenido en cuenta el factor industrial en todo momento, es necesario comprobar la realidad por medio del adecuado escalamiento que represente por lo menos el 10 % del volumen que se fabrica en el lote típico de la planta.

Estos objetivos se complican cuando deben desarrollarse procesos para compañías internacionales con múltiples subsidiarios y equipo de fabricación distintos a cada una. Aquí se vuelve más evidente la necesidad de reproducir y extremar los efectos de cada variable crítica del proceso incluyendo las relativas al medio ambiente que puedan alterar las características de calidad del producto.

Son diversas las condiciones de operación de equipos o las características del producto en proceso que puedan modificar las propiedades del medicamento ; por ejemplo : un determinado intervalo de pH en una solución aglutinante pueden desencadenar mecanismos que descompongan al ingrediente activo ; ciertas presiones de compactación pueden modificar las características de disolución de un fármaco en tabletas ; determinados niveles de agitación y temperatura pueden definir la sensibilidad o la ruptura de una emulsión o la viscosidad de un producto líquido.

El hecho de no evaluar cada una de las etapas del método de manufactura con sentido crítico acarreará al formulador serias dificultades para establecer las condiciones óptimas de operación y las especificaciones en proceso más adecuadas para controlar y asegurar la cantidad del producto, durante su manufactura a gran escala.

Al concluir los estudios piloto, se debe ser capaces de elaborar cartas de límites de tolerancia para cada una de las etapas esenciales del proceso. Dichas cartas contienen límites de alerta, fuera de los cuales la calidad del producto puede afectarse, así como recomendaciones sobre límites más estrechos que permitan mantener bajo control las condiciones de operación en la fabricación o escala industrial, y debe incorporarse dentro del procedimiento oficial de manufactura (3).

- e) **REFORMULACIÓN** : Esta etapa involucra retomar los estudios anteriores de preformulación y formulación para mejorar las formas farmacéuticas ya existentes, y que sean producidas a nivel industrial, esto puede ser originado por un cambio de proveedor, de alguna materia prima, a la innovación del laboratorio, disminución de costos o bien para mejorar la calidad y estabilidad del producto (3).

f) **OPTIMIZACION DEL PROCESO .**

GENERALIDADES :

Con el fin de aumentar la capacidad de producción disminuyendo costos y operaciones en el proceso de fabricación, se ha investigado sobre el mejoramiento del proceso de fabricación, se ha investigado sobre el mejoramiento del proceso basado en la ingeniería de cada operación unitaria.

Al realizar la optimización del proceso por lo general son fabricados lotes de tamaño regular, en cada uno se varían los diferentes controles con la finalidad de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto e inferir los parámetros que afectan la calidad del producto.

No evaluar cada una de las etapas del método de fabricación, con sentido crítico, acarrea al formulador serios problemas para establecer las condiciones óptimas de operación, y las especificaciones del proceso mas adecuadas para controlar y asegurar la calidad del producto (3,4).

Algunos parámetros involucrados en la optimización de la fabricación son : (Mezclado,Secado etc.)

1. **Orden de adición o incorporación sobre el preparado** : Este parámetro determina la secuencia cronológica de actividades encaminadas a dar cuerpo o bien estabilidad al producto ; la selección errónea de esta incorporación puede acarrear problemas los cuales repercuten sobre el punto final y que no se deben a efectos en la formulación pero que pueden ser confundidos con estos últimos (3,4).
2. **Temperatura** : Este parámetro asociado a la energía de activación es considerado como un factor crítico debido a que puede ser un elemento catalítico para la degradación del producto de tal forma que el manejo debe ser muy bien establecido y controlado para nuevamente disminuir los riesgos en el producto final y que no son causados por errores en el diseño en la formulación (3,4).
3. **El mezclado de polvos** : La realización en el laboratorio deberá ser ajustado al tipo de máquinas con que se cuente en la fabrica y para cada caso se deberá determinar experimentalmente el tiempo óptimo de mezclado ; así como la velocidad de mezclado.

Entre los problemas que se originan al no controlar tales factores se tienen : Segregación de polvos, aglomeración de partículas, mezclado no uniforme, etc. (4).

g) VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

GENERALIDADES:

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo analítico de una formulación y la técnica de análisis en control de calidad de una forma farmacéutica, ya que es durante esta secuencia de pruebas de análisis, en donde el analista confirma si el estudio, el cual está evaluando sistemáticamente, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado en el sistema y método.

La validación de un método analítico se define como: "el proceso por el cual queda establecido por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas". (7)

La validación generalmente incluye una evaluación de la precisión, linealidad, exactitud y especificidad, proporcionando una medida del comportamiento del método.

La validación de métodos se dividen en las siguientes categorías:

- Categoría I : Los métodos analíticos para cuantificación de los componentes mayoritarios de las materias primas o principios activos (incluyendo conservadores) en productos farmacéuticos terminados.
- Categoría II : Los métodos analíticos para la determinación de impurezas en las materias primas o productos de degradación en los productos farmacéuticos terminados.
- Categoría III : Los métodos analíticos para la determinación de características de desempeño (por ejemplo, disolución , liberación del fármaco etc.). (7)

PARÁMETRO ANALÍTICO.	E N S A Y O			
	CATEGORÍA I	CATEGORÍA II		CATEGORÍA III
		CUANTITATIVO.	PBA. LIMITE.	
EXACTITUD.	SI	SI	*	*
PRECISIÓN.	SI	SI	NO	SI
ESPECIFICIDAD.	SI	SI	SI	*
LIM.DETECCIÓN	NO	NO	SI	*
LIM.CUANTIFICACIÓN	NO	SI	NO	*
LINEARIDAD.	SI	SI	NO	*
INTERVALO.	SI	SI	*	*
TOLERANCIA.	SI	SI	SI	SI

- Puede requerirse, según la naturaleza de la prueba específica. (7)

Tabla: II información analítica requerida para cada categoría en Validación de Métodos Analíticos.

1.2 GENERALIDADES DE TABLETAS.

Las tabletas se definen como preparados sólidos que contienen el ó los principios activos y aditivos; generalmente son obtenidos por compresión de polvos o granulados. Existen variedad de tabletas tales como efervescentes, sublinguales, de acción y liberación pologada, vaginales, multicapa y masticables. (7)

- Ventajas de las tabletas para el fabricante :
 - Sencillez y economía de la preparación.
 - Conveniencia para envasar, transportar y expedir.

- Para el paciente :
 - Exactitud de la dosis.
 - Compactación.
 - Facilidad para llevar en el bolsillo
 - Sabor suave.
 - Administración fácil.

Las tabletas presentan las siguientes formas : Discoides, redondas, ovales, cilíndricas o triangulares. Pueden diferir mucho en tamaño y en peso según la cantidad de fármaco que contiene y el método de administración. Se dividen en dos clases generales, según se les prepare mediante compresión o moldeado. Las tabletas comprimidas suelen prepararse en gran escala, en tanto que las tabletas moldeadas suelen hacerse en pequeña escala (6,8,9,10).

1.2.1 TIPO DE TABLETAS.

TABLETAS COMPRIMIDAS. (TC)

Se forman mediante compresión y no contienen revestimientos especiales. Consisten de materiales en polvo, cristalinos o granulados, solos o en combinación con cohesivos, desintegrantes, lubricantes, diluyentes y en muchos casos colorantes.

TABLETAS AZUCARADAS. (TA)

Son tabletas comprimidas que contienen revestimiento de azúcar. Son útiles para cubrir fármacos de sabores u olores objetables, (protege los materiales sensibles de la oxidación)

TABLETAS REVESTIDAS DE PELÍCULA. (TRP)

Son tabletas comprimidas cubiertas por una fina capa de película o material hidrosoluble. Imparte las mismas características que la cubierta de azúcar.

TABLETAS CON CUBIERTA ENTERICA. (TCE)

Son tabletas comprimidas cubiertas con sustancias que resisten la disolución en el líquido gástrico pero se desintegran en el intestino.

TABLETAS COMPRIMIDAS MÚLTIPLES. (TCM)

Estas tabletas comprimidas pasan por más de un ciclo de compresión.

TABLETAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.

Las tabletas comprimidas se pueden formular para liberar el fármaco de una manera que prevea medicación durante un lapso prolongado.

TABLETAS EFERVESCENTES.

Además del fármaco, contienen bicarbonato de sodio y un ácido orgánico como tartárico o cítrico. En presencia de agua, estos aditivos reaccionan y liberan dióxido de carbono el cual actúa como desintegrador y produce efervescencia.

TABLETAS BUCALES Y SUBLINGUALES.

Se trata de pequeñas tabletas planas y ovales.

TABLETAS MOLDEADAS O TABLETAS TRITURADAS. (TT)

Las tabletas trituradas suelen hacerse con material húmedo usando un molde que les imparte la forma de la sección de corte de un cilindro.

Entre las características que deben tener el material para una forma farmacéutica sólida son : que sea cristalina o en polvo, posee ciertas características físicas. Estas características comprenden la aptitud para fluir libremente, cohesividad y lubricación.

1.2.2. COMPONENTES DE LAS TABLETAS

Además del componente activo o terapéutico, las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes (excipientes), los cuales se pueden clasificar de acuerdo con la función que cumplen en la tableta terminada.

Estos materiales son : (8,9,10,11)

EXCIPIENTES	FUNCIÓN
DILUYENTES	El objetivo es dar volumen, cuerpo o peso a la forma farmacéutica para poder manipular y comprimir. Los diluyentes que se usan para este fin comprenden: fosfato dicálcico, fosfatos de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, azúcar en polvo, etc.

EXCIPIENTES	FUNCIÓN
COHESIVOS	<p>Son agentes que imparten a la formulación de la tableta una cohesividad que asegura que se mantengan intactas después de comprimirlas y mejora las cualidades de fluidez mediante la formación de granulados con la dureza y tamaño que desea. Los materiales que se suelen usar como cohesivos son: almidón, gelatina y azúcares como sacarosa, glucosa, melaza y lactosa. Entre las gomas naturales y sintéticas que se han utilizado figuran acacia, alginato de sodio, goma guar.</p>
LUBRICANTE Y ANTIADHERENTES	<p>A) Impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones.</p> <p>B) Reduce la fricción entre las partículas.</p> <p>C) Facilita la expulsión de las tabletas de la cavidad de la matriz y puede mejorar la fluidez de la granulación de la tableta.</p> <p>Los lubricantes de uso común: Talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales La mayoría de los lubricantes, con excepción del talco(5%), se usa en 1%.</p>

<p>DESLIZANTES</p>	<p>Es toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos, reduce la fricción entre las partículas, por lo tanto hay mejor flujo entre partícula y partícula. Estos materiales siempre se agregan en estado seco justo antes de la compresión, en una proporción del 1-5 %.</p>
<p>DESINTEGRANTES</p>	<p>Es toda sustancia o mezcla de sustancias que se añaden a una tableta para facilitar su desintegración después de administrarla, se adiciona en la proporción del 5-20 %.</p> <p>Los materiales que sirven como desintegrantes han sido clasificados como almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros con enlaces cruzados.</p> <p>También existen superdesintegrantes, el nombre se debe a la escasa concentración (2 a 4 %) con que surte efecto, por ejemplo: la croscarmelosa, crospovidone y el glicolato sodico de almidón.</p>
<p>AGENTES COLORANTES</p>	<p>Los colorantes de las tabletas comprimidas cumplen otras funciones, además de mejorar el aspecto de la forma farmacéutica, el color ayuda al fabricante a mantener el control del producto durante su preparación y también sirve de identificación para el usuario.</p>
<p>AGENTES EDULCORANTES</p>	<p>Además de la dulzura que puede conferir el diluyente de la tableta masticable, como manitol o lactosa, puede incluirse edulcorantes artificiales.</p>

Tabla : III . Materiales inertes que componen a las tabletas.(8,9,10,11).

1.2.3. METODOS DE FABRICACIÓN

GRANULACION HÚMEDA :

El método más usado y más general para preparar tabletas es el de la granulación húmeda. Sus desventajas principales son la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y el trabajo necesario para realizar el procedimiento, en particular en gran escala. (11)

Los pasos del método son :

1. Pesado
2. Mezclado
3. Granulación
4. Tamizado de la masa húmeda
5. Secado
6. Tamizado a seco
7. Lubricante y
8. Comprensión.

La granulación húmeda es un método convencional que convierte a los polvos en aglomerados con propiedades cohesivas y de flujo adecuados para la compresión (Fig. :1)

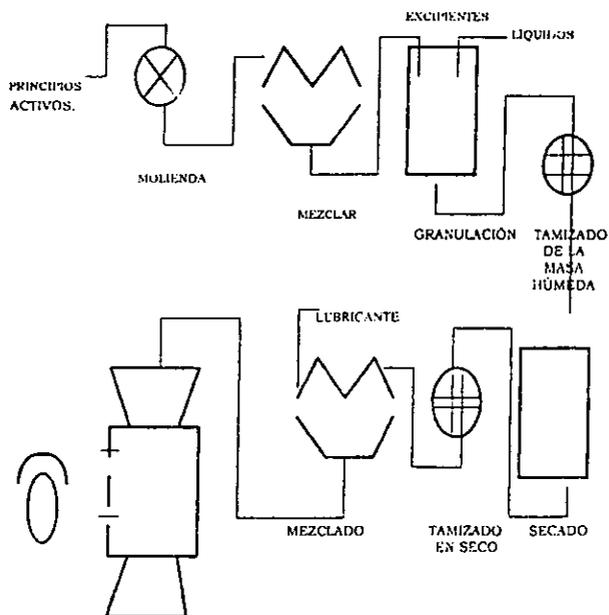


Fig : 1 OPERACIONES UNITARIAS EN EL PROCESO DE GRANULACION VIA HÚMEDA PARA LA FABRICACIÓN DE TABLETAS (11).

GRANULACION SECA :

Cuando los componentes de la tableta son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y los constituyentes de la tableta poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas, puede usarse el baleado para formar gránulos. (11)

Este método se conoce como granulación seca, precompresión o doble compresión. Aunque se eliminan varios pasos, todavía comprende :

1. Pesada
2. Mezclado
3. Baleado
4. Tamizado en seco
5. Lubricación y
6. Compresión.

COMPRESIÓN DIRECTA :

Consiste en comprimir los polvos directamente a partir del material en seco sin modificar la índole física de este. (Fig. :2)

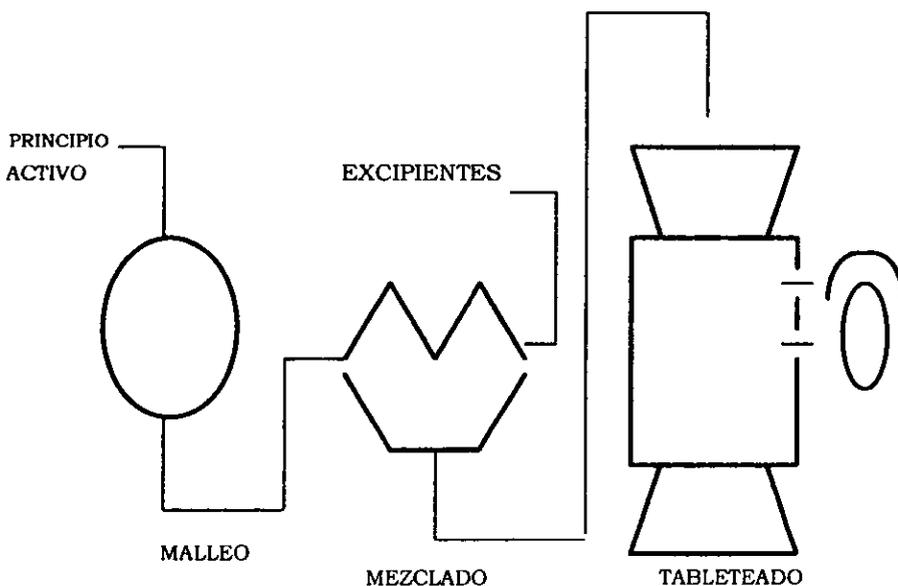


Fig. :2 OPERACIONES UNITARIAS INVOLUCRADAS EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN DIRECTA PARA LA FABRICACIÓN DE TABLETAS (11).

Los excipientes para compresión directa tiene que poseer buenas características de flujo y compresibilidad. Estas propiedades se les imparten con un paso previo como la granulación en seco, baleado, secado al rocío, esferonización (3, 8,9,10)

Como se puede apreciar los métodos de fabricación más utilizados en la producción de tabletas son granulación húmeda y compresión directa: La siguiente tabla : IV . Nos muestra el análisis comparativo entre los métodos mencionados.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE PROCESOS DE GRANULACION HÚMEDA VS COMPRESIÓN DIRECTA (11).	
GRANULACION HÚMEDA	COMPRESIÓN DIRECTA
COMPRESIBILIDAD : Dureza alta aún con materias primas de escasa compresibilidad.	Problemas potenciales con fármacos de alta dosificación.
FLUIDEZ : Excelente.	Puede requerir un agente deslizante.
TAMAÑO DE PARTÍCULA : Grueso, especificaciones en rangos amplios.	Fino, con especificaciones en rangos reducidos.
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO : Amasado y secado inducido.	Puede ocurrir segregación durante el transporte de masa, en la tolva y en los canales de alimentación.
LUBRICACIÓN : Menos susceptibles de sobremezclado o disminución en compatibilidad.	Se requiere un mezclado mínimo con Estearato de Magnesio.
DESINTEGRACIÓN : Problemas frecuentes con los gránulos.	Se requiere bajas concentraciones de desintegrantes.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE PROCESOS DE GRANULACION HÚMEDA VS COMPRESIÓN DIRECTA (11).

GRANULACION HÚMEDA	COMPRESIÓN DIRECTA
<p align="center">DISOLUCIÓN :</p> <p>1.- Hidratación del fármaco durante el proceso.</p> <p>2.- La disolución desde los gránulos puede ser problema.</p> <p>3.- Generalmente menor que en compresión directa.</p>	<p>1.- Muy poca hidratación. Frecuentemente se requiere agentes tensoactivos.</p> <p>2.- La disolución puede disminuir si se parte de principios activos en cristales grandes.</p> <p>3.- Generalmente más rápida que en granulación húmeda.</p>
<p align="center">COSTOS :</p> <p>Mayor en equipo, mano de obra, tiempo, validación de procesos y energía.</p>	<p>Mayor en materias primas y en su análisis.</p>
<p align="center">FLEXIBILIDAD DE FORMULACION :</p> <p>La granulación cubre los defectos de materias primas.</p>	<p>Las propiedades de materias primas deben ser cuidadosamente definidas.</p>
<p align="center">ESTABILIDAD :</p> <p>1.- Problemas con calor o humedad.</p> <p>2.- La velocidad de disolución puede disminuir con el paso del tiempo.</p>	<p>1.- No se sujetan los principios activos a calor ni humedad.</p> <p>2.- La velocidad de disolución muy raramente cambia.</p>
<p>ACTITUD DE LOS FABRICANTES DE EQUIPO : Positiva.</p>	<p>Muy negativa.</p>

ANÁLISIS COMPARATIVO DE PROCESOS DE GRANULACION HÚMEDA VS COMPRESIÓN DIRECTA (11).	
GRANULACION HÚMEDA.	COMPRESIÓN DIRECTA.
VELOCIDAD DE TABLETEADO : Alta.	Puede requerir baja velocidad.
PRESENCIA DE POLVOS : Escaso.	Abundante.
COLORES A UTILIZAR: Fuerte o pastel. (lacas o colores solubles).	Solo colores pastel. (únicamente lacas).

Tabla IV. Análisis comparativo entre métodos de fabricación.

Durante el proceso de tableteado se pueden presentar ciertos problemas, los cuales se enlistan a continuación:(12)

PROBLEMA	SOLUCIÓN.
DESCABEZADO: Separación de la superficie ya sea en la parte superior o inferior de la tableta.	<ul style="list-style-type: none"> • Pulir, restaurar o reemplazar punzones y matriz. • Ajustar los punzones con la superficie de la matriz.
LAMINACIÓN: Es la separación en dos o más capas.	<ul style="list-style-type: none"> • Adicionar Aglutinante. • Comprimir a baja o moderada presión. • Usar Avicel PH-101 o PVP (5-10%) como aglutinante auxiliar. • Reducir tamaño de partícula del granulo. • Reducir la cantidad de lubricante, mezclar solamente 5-10 minutos.

<p>VARIACIÓN DE LA DUREZA:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Selección de la presión óptima. • Incrementar la cantidad de lubricante; no sobre-lubricar o sobre mezclar. • Mezclar el lubricante 5- 10 minutos en la mezcla final. • Reemplazar estearatos metálicos por ácido esteárico. • Establecer la humedad óptima del granulado. • Adicionar lactosa, Avicel PH-101, PH-102 (10-20°).
<p>RAYADO:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pulir, restaurar o reemplazar punzones y matriz.
<p>PICADO:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar el tamaño del gránulo. • Disminuir el tamaño del gránulo. • Pulir, restaurar o reemplazar punzones y matriz.
<p>PEGADO:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pulir la superficie del punzón. • Incrementar la cantidad del lubricante. • Usar Avicel como auxiliar del lubricante. • Establecer los límites de humedad. • Usar adsorbentes de humedad. Ejemplo: Silicato de calcio.
<p>VARIACIÓN DE PESO:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar el exceso de finos. • Establecer el rango del tamaño del partícula. • Establecer el diámetro óptimo de los punzones. • Limpiar y pulir los punzones.
<p>FRIABILIDAD:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementar la cantidad del aglutinante o cambiar a aglutinante. • Adicionar Avicel PH-101 o PH-102 (10% o más).

<p>DESINTEGRACIÓN:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustar la presión durante la compresión. • Reducir la cantidad de lubricante, mezclar solamente 5-10 minutos, en la mezcla final. • Reemplazar estearatos metálicos por ácido estearico. <ul style="list-style-type: none"> • Reducir la presión de la máquina, para obtener tabletas aceptables. • Incluir Avicel MCC en la formulación. • Reducir la cantidad de lubricante, mezclar solamente 5-10 minutos.
------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla V. Problemas y solución durante el proceso de tableteo.(12)

1.3. MONOGRAFÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Nombre genérico :

ACICLOVIR

Nombre químico :

9 - (2 - hidroxietoximetil) - guanina

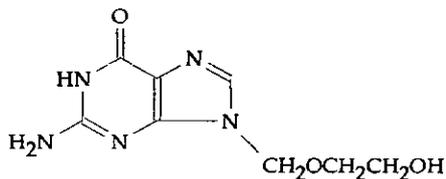
2 - amino - 1, 9 - dihidro - 9 - ((2 - hidroxietoxi)metil) - 6 - H purin - 6 - ona

Acicloguanosina.

Formula condensada :

$C_8H_{11}N_5O_3$

Formula estructural :



Peso molecular :

225.1

Descripción :

- Polvo cristalino blanco
- Solubilidad máxima en agua : 2.5 mg/ml a 37 °C
- Insoluble en disolventes orgánicos
- Se disuelve en NaOH y en aceites minerales
- Es estable en soluciones alcalinas

Punto de fusión :

256.5 - 257 °C

Espectro ultravioleta :

En solución acuosa alcalina : λ max. = 255 nm

Condiciones de almacenamiento : en lugar seco, proteger del calor.

(13,14,15,16,17,18,19)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente el desarrollo de medicamentos útiles para la profilaxia y la terapéutica de la enfermedad viral (herpes simple tipo I, tipo II y varicela - zoster), ha ido en aumento.

La industria farmacéutica Nacional se ha dado a la tarea de obtener productos con la mejor terapéutica y calidad, para poder ser competitivo en el mercado.

Entre las consideraciones que se deben tomar en cuenta en la formulación del medicamento, es que sea accesible al público consumidor.

El objetivo de este trabajo es el desarrollo de una formulación contra enfermedad del Herpes simple tipo I, tipo II y varicela-zoster. Dicho estudio es con el objeto de tener un producto que compita en el mercado.

El producto es Aciclovir. Este principio activo se eligió debido a que la enfermedad del Herpes, está en aumento de incidencia, así como también se ha visto que se está utilizando en conjunto con medicamentos utilizados contra el SIDA.

Otro de los objetivos primordiales (del laboratorio) es obtener una formulación estable y de calidad similar o superior a las formulaciones existentes en el mercado.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Obtener una formulación tentativa de tabletas de Aciclovir.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Realizar la revisión bibliográfica sobre el principio activo y sobre el tema en general (tabletas).
- Realizar la caracterización del principio activo (Aciclovir).
- Realizar los estudios de estabilidad del fármaco a las condiciones : Hidrólisis ácida, hidrólisis básica, humedad, oxidación, temperatura y luz.
- Realizar los estudios de compatibilidad fármaco-excipientes a diferentes condiciones de humedad, temperatura y luz.
- Establecer formulaciones tentativas en las que se varían las concentraciones de los excipientes, con este estudio establecer la mejor formulación y proceso de fabricación de tabletas.
- Establecer los controles del proceso de fabricación (tiempo de mezclado, velocidad de mezclado, tiempo de secado etc.).
- Realizar pruebas de ciclados con las formulaciones propuestas para seleccionar la formulación más estable.

IV. HIPÓTESIS

Si se realizan en forma adecuada los estudios de preformulación para conocer al fármaco, tomando en cuenta sus propiedades fisicoquímicas, químicas, físicas, y se plantean adecuadamente formulaciones tentativas, en el estudio de formulación, y si se optimiza el proceso de fabricación de tabletas, entonces se obtendrá un producto que cumpla con las características de calidad, estabilidad, seguridad y eficacia requeridas.

V. MATERIAL Y MÉTODO.

Degradación del principio activo (Aciclovir) :

MATERIAL :

- Frascos viales transparentes y ámbar de 10 ml Marca : MERCK
- Cámara cromatográfica Marca :MERCK
- Pipetas graduadas Marca :KIMAX
- Placas de sílica gel F254 Marca :MERCK
- Microjeringa Hamilton de 10 mcl

EQUIPO:

- Estufa BLUEM 30°C, 45°C y 65°C.
- Cámara climática HOTPACK

INSTRUMENTO:

- Balanza analítica LIBROR - L-1600TP Shimadza.

REACTIVOS :

- NaOH 10%
- HCl 10%
- H₂ O₂
- Agua desmineralizada

PROCEDIMIENTO :

HIDRÓLISIS ÁCIDA:

Colocar 100 mg de Aciclovir en tubos de ensayo, más 5 ml de HCl 10% , someterlo a reflujo (en baño María) a la temperatura de 70 °C., por tres horas.

HIDRÓLISIS BÁSICA

Colocar 100 mg de Aciclovir en tubos de ensayo, más 5 ml de NaOH al 10%, someterlo a reflujo (en baño María) a la temperatura de 70 °C, durante tres horas.

OXIDACIÓN

Pesar 100 mg de Aciclovir, colocarlos en frascos viales transparentes, adicionar H₂ O₂ hasta humedecer y colocarla a la temperatura de 30 °C. durante 3, 6 y 15 días.

HUMEDAD

Colocar 100 mg de Aciclovir, en frascos viales transparentes, adicionar agua hasta humedecer, someterlos a la temperatura ambiente y a 65°C. durante 3, 6 y 15 días.

LUZ

Colocar 100 mg de Aciclovir, someterlo a la luz ambiente durante 3, 6 y 15 días.

Realizar el seguimiento de la degradación por medio de C.C.F. utilizando como :

- FASE MÓVIL : Alcohol etílico + NH₄ OH (70 :30)
- FASE ESTACIONARIA : Sílica gel GF 254 y disolver 10 mg de principio activo (materia prima) en la fase móvil, aplicar en la placa.
Revelar la placa bajo luz U.V.

Compatibilidad Aciclovir-Excipiente:

MATERIAL

- Frascos viales transparentes y ámbar de 10 ml : MERCK
- Cámara cromatográfica Marca: MERCK
- Pipetas graduadas Marca : KIMAX
- Placas de sílica gel F254 Marca: MERCK
- Microjeringa Hamilton de 10 mcl.

EQUIPO:

- Estufa BLUEM 30°, 45°, 65 °C.
- Cámara climática HOTPACK.

INSTRUMENTOS:

- Balanza analítica LIBROR-L-1600TP Shimadza.

PROCEDIMIENTO:

Colocar 100 mg de Aciclovir en frascos viales transparentes o ámbar, adicionar las siguientes cantidades de los excipientes escogidos para la formulación:

Diluyentes 300 mg.

Desintegrantes 200 mg.

Aglutinante 200 mg.

Lubricantes y deslizantes 100 mg.

Mezclar el principio activo con los excipientes, adicionar 1 ml de agua y someterlo a las temperaturas de 45, 65 °C y temperatura ambiente (Luz ambiente).

Realizar el seguimiento de la compatibilidad por medio de C.C.F. utilizando como :

- FASE MÓVIL : Alcohol etílico + NH₄ OH (70 :30)
- FASE ESTACIONARIA : Sílica gel GF 254 y disolver 10 mg de principio activo (materia prima) en la fase móvil, aplicar en la placa.
Revelar la placa bajo luz U.V.

PRUEBA	CRITERIO
Descripción	<ul style="list-style-type: none"> • Polvo cristalino blanco . • Solubilidad máxima en agua : 2.5 mg/ml a 37 ° C. • Insoluble en disolventes orgánicos. • Se disuelve en NaOH y en aceites minerales. • Estable en soluciones alcalinas.
ENSAYOS DE IDENTIDAD: a)	El espectro de U.V concuerda con el espectro de referencia de Aciclovir.
b) Guanina	La mancha principal en el cromatograma obtenido con la solución (a) es similar en la posición, color y tamaño que la del cromatograma obtenido en la solución.
c) Valoración	98.5 % al 101.0 %
d) Color de la solución	La solución Y7, es mas intensa en el color que la solución 1% de Aciclovir en NaOH al 0.1 N.
e) Sustancias relacionadas	Algunas manchas secundarias obtenidas en el cromatograma con la solución (a), con un valor de Rf mayor que la mancha principal no es mas intenso que la solución (b).
f) Cenizas sulfatadas	No mas del 0.1 %
g) Contenido de agua	No mas del 6 %

CARACTERÍSTICAS REOLOGIA	FLUJO Y COMPRESIBILIDAD
% DE COMPRESIBILIDAD (% C)	5-15 Excelente.
	12-16 Bueno.
	18-21 Regular.
	23-35 Pobre.
	33-38 Muy pobre.
	mayor 40 Pésimo.
ÁNGULO DE REPOSO θ	θ FLUJO.
	25 Excelente.
	25-30 Bueno.
	30-40 Regular.
	Mayor 40 Muy pobre

Tabla: VI CARACTERIZACION DEL PRINCIPIO ACTIVO (ACICLOVIR)(14,15)

1. IDENTIFICACIÓN :

- El espectro de U.V concuerda con el espectro de referencia de Aciclovir
- En la prueba de guanina, la mancha principal en el cromatograma obtenido con la solución (a) es similar en posición, color y tamaño que la del cromatograma obtenido en la solución (d).

2. VALORACIÓN :

MATERIAL

Matraz volumétrico marca : KIMAX de 100 ml
 Matraz volumétrico marca : KIMAX de 50 ml
 Pipeta volumétrica marca : KIMAX de 2 ml

REACTIVOS

NaOH 0.1N
 HCl 0.1 N

INSTRUMENTO:

Espectrofotómetro SPECTRONIC 200 BAUSH LOMB
 Celdas para el espectrofotómetro
 Balanza Analítica LIBROR-L-1600TP Shimadza.

Pesar aproximadamente 22.5 mg de Aciclovir (materia prima), transferirlos al matraz de 100 ml, disolver y aforar con NaOH 0.1 N, tomar una alícuota de 2 ml, transferirlo a un matraz de 50 ml y aforar con HCl 0.1 N. Leer la absorbancia de las soluciones a la longitud de onda 255 nm, y calcular el contenido de $C_8H_{11}N_5O_3$ (15).

3. COLOR DE SOLUCIÓN :

MATERIAL	REACTIVOS
Pipeta graduada marca : KIMAX 10 ml	Solución amarilla primaria
Tubos Nessler	Solución roja primaria
Gradilla	HCl al 1% p/v.
	NaOH 0.1 M

Preparación de la solución Y (referencia).

Mezclar la solución amarilla, con la solución roja más HCl 1%.

Preparación de la solución Y7.

Tomar 5ml de la solución Y y diluir a 100 ml con 95 ml de HCl al 1%.

Preparación de la muestra.

Pesar 1g de Aciclovir (materia prima) y disolver en la solución de NaOH 0.1N

Criterio.

La solución Y7, es mas intensa en color que la solución 1% de Aciclovir

4. PRUEBA DE GUANINA :

MATERIAL	REACTIVOS
Placa de celulosa F 254	Fase móvil :
Cámara de elución.	- Sulfato de amonio al 5% p/v.
Probeta KIMAX de 100 ml	- Amoniac 13.5 M
Pipeta graduada KIMAX de 10 ml	- Propan - 1 - ol.
Microjeringa Hamilton de 10 mcl	Solución NaOH 0.1 M

Aplicar separadamente en la placa 10 mcl de las siguientes soluciones :

- Solución 1% w/v de la sustancia a examinar, disuelta en amoniaco 13.5 M
- Solución 0.1% disuelta en amoniaco 13.5 M de Aciclovir.
- Solución 0.1% w/v de Aciclovir (std) disuelto en amoniaco 13.5 M
- Solución 0.007% w/v de guanina disuelta en NaOH 0.1 M

Correr la placa, que el disolvente recorra una distancia de 12 cm, del punto de aplicación.
Secar bajo una corriente de aire, revelar bajo luz U.V.

Criterio :

La mancha correspondiente a guanina en el cromatograma con la solución (a), no es mas intensa que la mancha en el cromatograma de la solución (d).

5. SUSTANCIAS RELACIONADAS :

MATERIAL	REACTIVOS
Placa de sílica gel GF 254 Cámara de elución. Probeta KIMAX de 100 ml	Fase móvil : Alcohol etílico. NH ₄ OH

Aplicar separadamente 2mcl de cada una de las soluciones recientemente preparadas en dimetil sulfóxido conteniendo :

- 2.5% p/v de la sustancia a examinar.
- 0.0125% p/v de aciclovir (std).

Correr la placa y dejar secar bajo una corriente de aire, revelar bajo luz U.V.

Criterio :

Algunas manchas secundarias obtenidas en el cromatograma con la solución (a), con un valor de R_f mayor que la mancha principal no es más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma con la solución (b).

6. CENIZAS SULFATADAS :

MATERIAL	REACTIVOS
Mechero Crisol Triángulo de porcelana Pinzas para crisol Desecador	H ₂ SO ₄ 0.1 M Solución de carbonato de amonio al 15.8 %

EQUIPO:

Mufla
Campana de extracción.

Calentar el crisol de porcelana durante 30 min, enfriarlo en el desecador y pesarlo, colocar 1g de Aciclovir (materia prima), adicionar 2ml de H₂SO₄, calentar a la flama (calcinar), después colocar el crisol en la mufla a la temperatura de 600°C (incinerar) por 4 horas. Al termino de este tiempo, se deja enfriar y adicionar unas gotas de H₂SO₄, calcinar nuevamente.

Adicionar unas gotas de la solución de carbonato de amonio al 15.8% p/v. Evaporar hasta sequedad, dejar enfriar y pesar. Repite la misma secuencia hasta peso constante.

Criterio :

No más del 0.1% de cenizas sulfatadas.

7. CONTENIDO DE AGUA :

INSTRUMENTOS

Beckman Karl Fisher (Acuómetro)
Balanza analítica SHIMADZU 1600 TP

REACTIVOS

Reactivo de Karl Fisher
Metanol Anhídrido
Aciclovir (m.p.)

Adicionar 10 ml de metanol anhidro al vaso de titulación y titular hasta el punto final amperometricamente con el reactivo de Karl Fisher SV. Agregar 0.5 g de la sustancia a analizar (Aciclovir) seguida de la cantidad suficiente de reactivo de Karl Fisher SV, exactamente medida, dar un exceso de cerca de 1 ml o el volumen descrito en la monografía. A menos que se describa otra cosa, dejar reposar el vaso por 1 min., protegiéndolo de la luz, agitando ocasionalmente.

Titular el exceso de reactivo de Karl Fisher SV con metanol anhidro el cual puede ser agregado en cantidades medidas exactamente de agua, calcular el contenido de agua presente en la muestra.

Criterio :

No más del 6% de agua.

**DETERMINACIONES DE LAS CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS
DE POLVOS Y GRANULADOS (8)**

A) Determinación de la distribución del tamaño de partícula.(8)

MATERIAL :

Tamices (mallas) No.200, 150, 100, 80, 60, 40.
Plato.

EQUIPO :

Ro-Tap.

PROCEDIMIENTO :

Pesar los tamices y el plato. Registrar los pesos iniciales (Pi) armar el equipo Ro-Tap en el orden siguiente: plato, mallas 200, 150, 100, 80, 60 y 40. Pesar 20g de la muestra de interés y colocarlos sobre la malla 40 (m) peso inicial.

Colocar la tapa sobre la pila de mallas, asegurarla con los tornillos correspondientes y accionar el interruptor para sacudir (15 min.).

Separar y pesar individualmente los tamices (Pf) para determinar la cantidad de polvo retenido sobre los tamices por diferencia de peso : Pf - Pi = cantidad de la muestra retenida.

Registrar todos los datos. Graficar el % acumulado contra la abertura de la malla, en el papel milimétrico.

$$\% \text{ Retenido} = \frac{P_f - P_i}{m} \times 100$$

B) Determinación de la densidad aparente.(8)

MATERIAL

Probeta graduada KIMAX de 50 ml
Soporte universal

EQUIPO :

Balanza granataria OHAUS

PROCEDIMIENTO :

Pesar la probeta de 50 ml, vacía, en una balanza granataria. Registrar el peso (P1).
Vaciarse materia prima o granulado hasta el nivel de 20 ml. Registrar el volumen exacto (V).
Pesar la probeta con la materia prima o el granulado. Registrar el peso (P2). Calcular la densidad aparente (da).

$$da = \frac{P2 - P1}{v}$$

v

C) Determinación de la densidad compactada.(8)

PROCEDIMIENTO :

Tapar la probeta del punto anterior. Sostener la probeta con el polvo a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa (sobre una base) y dejarla caer 25, 50, 75, 100, 125 veces, determinando el volumen cada 25 veces hasta que este permanezca constante. Registrar los datos.

Calcular la densidad compactada (dc) :

$$dc = \frac{P2 - P1}{V \text{ constante}}$$

P1 = Peso inicial

P2 = Peso final

V = Volumen constante

D) Determinación del índice de Carr (% de compresibilidad) (8).

PROCEDIMIENTO :

Tomar los datos de densidad aparente (da) y densidad compactada (dc), y calcular el % de compresibilidad (%C) :

$$\%C = \frac{dc - da}{dc} \times 100$$

Comparar el valor obtenido con el siguiente criterio :

% C	Flujo y Compresibilidad.
5 - 15	Excelente.
12 - 16	Bueno.
*18 - 21	Regular.
*23 - 35	Pobre.
33 - 38	Muy pobre.
Mayor 40	Pésimo.

- Podría mejorar por adición de un deslizante.

E) Determinación de la velocidad de flujo(8).

MATERIAL :

Embudo de plástico para sólidos
Soporte universal
Medidor de altura
Papel milimétrico

INSTRUMENTOS :

Balanza granataria OHAUS
Cronómetro HAN HART

PROCEDIMIENTO :

Colocar el embudo de plástico en un soporte universal con anillo metálico aproximadamente a 5 cm de altura de la base.

Colocar como base una tapa de plástico invertida, centrada de bajo del embudo.

Colocar un trozo de papel aluminio tapando la salida del embudo. Transferir 20 g de polvo o granulado dentro del embudo. Retirar el trozo de papel y simultáneamente, con el cronómetro, tomar el tiempo de flujo del polvo, en segundos (t). Detener el cronómetro cuando todo el polvo haya pasado a través del embudo.

Determinar la velocidad de flujo (V_f) :

$$V_f = \frac{g}{t}$$

g = gramos de polvo
t = tiempo.

Realizar la prueba al menos tres veces.

F) Determinación del ángulo de reposo.(8)

PROCEDIMIENTO :

Medir la altura del montón de polvo, (en cm) del punto anterior (h). Medir el radio (r) en cm de la circunferencia ocupada por el polvo. Calcular el ángulo de reposo :

$$\tan \theta = \frac{h}{r}$$

Evaluar el valor obtenido con el siguiente criterio :

θ	Flujo
< 25	Excelente
25 - 30	Bueno
*30 - 40	Regular
mayor 40	Muy pobre

- Podría mejorar por adición de un deslizante

MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA EL PRODUCTO TERMINADO

A) VALORACIÓN :

MATERIAL	REACTIVOS
Matraz volumétrico KIMAX 100 ml	NaOH 0.1 N
Matraz volumétrico KIMAX 50 ml	HCl 0.1 N
Pipeta volumétrica KIMAX 2 ml	Tabletas de Aciclovir
Embudo de plástico	
Papel filtro WHATMAN No. 41	

INSTRUMENTOS:

Espectrofotómetro SPECTRONIC 200 BAUSH & LOMB
Balanza Analítica LIBROR L-1600 TP SHIMADZU

PROCEDIMIENTO :

Preparación de la muestra :

Pesar 20 tabletas de Aciclovir, moler hasta obtener polvo fino. Pesar una cantidad equivalente a 22.5 mg de Aciclovir (polvo), colocarlos en un matraz de 100 ml, disolver y aforar con la solución de NaOH 0.1 N. Filtrar y desechar los primeros ml.

Tomar una alícuota de 2 ml, colocarlos en un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con la solución de HCl 0.1 N.

Preparación de la solución de referencia :

Pesar 22.5 mg de Aciclovir (Sust. Ref.) colocarlos en un matraz aforado de 100 ml, disolver y aforar con NaOH 0.1 N. Tomar una alícuota de 2 ml, transferirlos a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con HCl 0.1 N. Leer las absorbancias a la longitud de onda de 255 nm.

Calcular la cantidad de Aciclovir.

B) TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN :

MATERIAL

Vaso de precipitado de 1000 ml

REACTIVOS

Agua desmineralizada
Tabletas de Aciclovir

EQUIPO

Cronómetro HAN HART
Desintegrador ELECSA

PROCEDIMIENTO :

Introducir una tableta en cada tubo y adicionar un disco a cada tubo. Suspender la canastilla sobre el contenedor de agua (37°C) y poner en funcionamiento el aparato por 15 min. Retirar la canastilla del líquido. Las tabletas pasan la prueba si todas se desintegraron.

C) FRIABILIDAD :

EQUIPO:

Friabilizador ELECSA

INSTRUMENTO:

Balanza analítica LIBROR L-1600 TP SHIMADZA

PROCEDIMIENTO :

Pesar 10 tabletas (Pi) y colocarlas en el tambor del fragilizador, poner en funcionamiento el fragilizador, (100 vueltas) al término de número de vueltas, retirar y limpiar las tabletas.

Pesar tabletas (Pf) y calcular la friabilidad por medio de la siguiente Ec. :

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

D) DUREZA :

INSTRUMENTO:

Durómetro PEMMALT STOKES

Determinar la dureza de 5 tabletas usando el durómetro de prueba.

E) SUSTANCIAS RELACIONADAS :

MATERIAL	REACTIVOS
Placas de sílica gel GF 254	NH ₄ OH
Cámara cromatográfica	Alcohol etílico
Microjeringa HAMILTON de 10 mcl	

PROCEDIMIENTO :

Fase móvil : Alcohol etílico + NH₄OH (70 :30)
Fase estacionaria : Placa de sílica gel GF 254

Aplicar separadamente 2 mcl de cada una de las siguientes dos soluciones recientemente preparadas :

SOLUCIÓN (1).

Pesar una cantidad de el polvo que contenga 0.25 g de Aciclovir, disolver en 10 ml de dimetil sulfóxido, dejar reposar 15 min. y filtrar.

SOLUCIÓN (2).

Preparar una solución que contenga 0.0175 % p/v de Aciclovir BPCRS
Correr la placa, dejando que recorra el disolvente 12 cm, a partir del punto de aplicación, dejar secar bajo una corriente de aire, revelar bajo luz U.V.

F) GUANINA :

MATERIAL	REACTIVOS
Placa de celulosa F 254	Propan-1-ol
Cámara cromatográfica	Amoniacó 13.5 M
Microgeringa HAMILTON 10 mcl	Sulfato de amonio al 5%.
	NaOH 0.1 N

PROCEDIMIENTO :

Por medio del método C.C.F., utilizando como fase estacionaria celulosa F 254, como fase móvil :

10 vol. de propan-1-ol
30 vol. de amoniaco 13.5 M
60 vol. de sulfato de amonio al 5%.

Permitir que el disolvente recorra 12 cm, a partir del punto de aplicación. Aplicar separadamente en la placa 10 mcl de cada una de las siguientes soluciones :

SOLUCIÓN (1).

Pesar una cantidad de el polvo de tableta, equivalente a 0.25 g de Aciclovir disolver en NaOH 0.1 N (12 ml) ; con ayuda de ultrasonido durante 10 min., adicionar la suficiente cantidad de NaOH para producir 50 ml. Dejar reposar, para dejar sedimentar las partículas.

SOLUCIÓN (2).

Disolver 1 ml de la solución (1) con 10 ml de NaOH

SOLUCIÓN (3).

Disolver 5 mg de Aciclovir BPCRS en 10 ml de NaOH

SOLUCIÓN (4).

Disolver 5 mg de Guanina en 10 ml de NaOH.

Correr la placa, secar bajo una corriente de aire y revelar bajo luz U.V. (254 nm).

G) DISOLUCIÓN MGA 0291 Emplear el aparato 2.

EQUIPO:

Disolutor ELECSA
Vasos de disolutor.

REACTIVOS:

NaOH 0.1N
HCl 0.1N

INSTRUMENTO:

Balanza Analítica LIBROR L-1600 TP SHIMADZU

Colocar cada tableta en el aparato con 900 ml de la solución HCl (37°C) como medio de disolución y accionar a 50 r.p.m. durante 30 min. Filtrar una porción del medio de disolución a través de un filtro inerte y pasar una alicuota de 4 ml a un matraz aforado de 100 ml.

Preparación de la solución de referencia :

Pesar 22.5 mg de Aciclovir (Sust. Ref.) colocarlos en un matraz aforado de 100 ml, disolver y aforar con NaOH 0.1 N. Tomar una alicuota de 2 ml, transferirlos a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con HCl 0.1 N. Leer las absorbancias a la longitud de onda de 255 nm. Usar como blanco HCl 0.1 N.

Calcular la Q= 75% mínimo.

VI. RESULTADOS

ESTUDIOS DE PREFORMULACION:

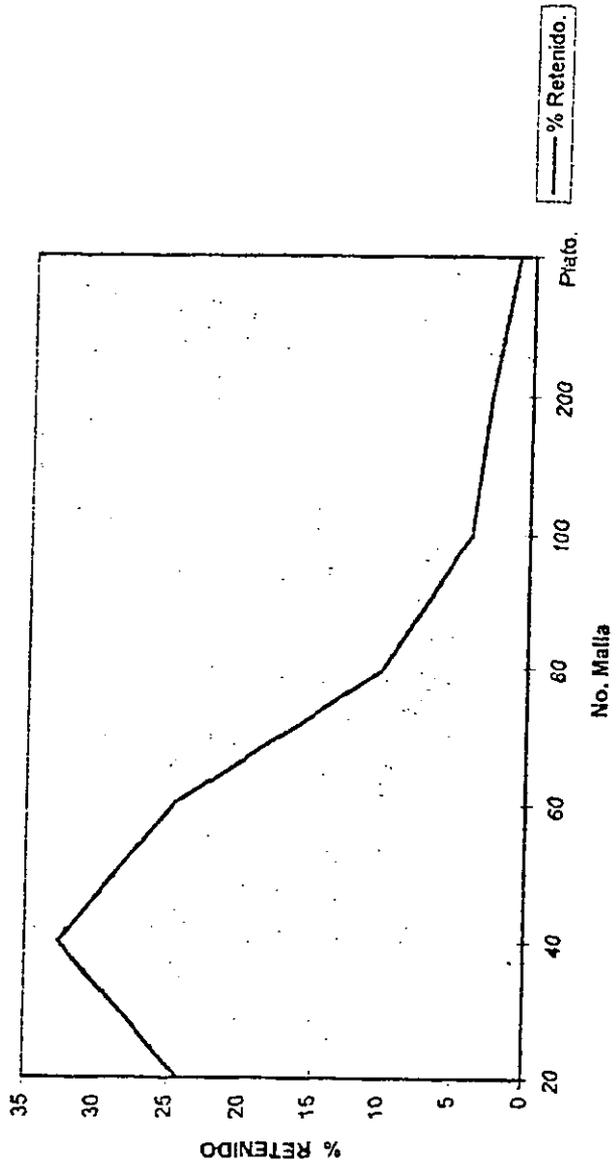
PRUEBA	RESULTADOS
Velocidad de Flujo (g / seg.)	Nulo
Ángulo de Reposo (° “)	Nulo
Densidad Aparente (g / ml)	0.3226
Densidad Compactada (g / ml)	0.43486
% de Compresibilidad.	25.8129

Tabla : VII Estudios Reologicos de Aciclovir.

No. De Malla.	Peso Retenido en la Malla (g)	% Retenido
20	4.8554	24.277
40	6.5316	32.658
60	4.9710	24.855
80	2.0230	10.115
100	0.8092	4.046
200	0.5780	2.890
Plato.	0.2312	1.156

Tabla : VIII Distribución de tamaño de partícula a los 15 minutos.

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTICULA PARA ACICLOVIR



PRUEBA.	ESPECIFICACIONES.	RESULTADOS.
DESCRIPCIÓN.	<ul style="list-style-type: none"> • Polvo cristalino blanco. • Solubilidad máxima en agua 2.5 mg / ml a 37 ° C. • Insoluble en disolventes orgánicos. • Se disuelve en NaOH y en aceites minerales. • Estable en soluciones alcalinas. • Punto de fusión = 256.5-257°C 	<p>Conforme.</p> <p>256.6-256.9</p>
Ensayos de identidad:		
a)	El espectro de U.V. concuerda con el espectro de referencia.	a) conforme.
b) Guanina.	La mancha principal en el cromatograma obtenido con la solución (a) es similar en la posición, color y tamaño que la del cromatograma obtenido en la solución.	b) conforme.
c) Valoración.	98.5 al 101.0 %	100.53 %
d) Color de la solución.	La solución Y 7, es más intensa en el color que la solución al 1% de Aciclovir en NaOH al 0.1N.	d) Conforme.
e) Sustancias relacionadas.	Algunas manchas secundarias obtenidas en el cromatograma con la solución (a), con un valor de Rf mayor que la mancha principal no es más intenso que la solución (b).	e) Conforme.
f) Cenizas sulfatadas.	No más del 0.1%	f) 0.070%
g) Contenido de agua.	No más del 6 %.	g) 4.87 %

Tabla : IX Resultados del Análisis del Aciclovir.

MUESTRA	No. DE MANCHAS	DEGRADACION
STD.	1	-
a) Hidrólisis ácida (HCl).	1	-
b) Hidrólisis básica (NaOH).	1	-
c) En frascos transparentes.		
Humedad.	1	-
Oxidación (H ₂ O ₂) Temperatura de 30 ° C.	1	-
d) Luz solar.		
Material de envase:		
Ámbar.	1	-
Transparente.	1	-
e) Luz + humedad.		
Material de envase:		
Ámbar.	1	-
Transparente.	1	-

Tabla : X Degradación de Aciclovir. El estudio bajo las condiciones se siguió durante 3, 6 y 15 días.

- (-) No presenta degradación.
- (+) Presenta degradación física.
- (++) Presenta degradación química.

ACICLOVIR- EXCIPIENTES	45 °C	65 °C	TEMPERATURA AMBIENTE	LUZ SOLAR
• Almidón de Maíz.	-	-	-	-
• Celulosa Microcristalina (Avicel PH-101).	-	-	-	-
• Fosfato de Calcio.	++	++	+	+
• Lactosa.	+	+	-	-
• Goma Acacia.	-	-	-	-
• Povidona K-30	-	-	-	-
• Gelatina.	+	++	-	-
• Etil Celulosa N.F.	-	-	-	-
• Primogel.	-	-	-	-
• Alginato de Sodio.	+	++	-	-
• Veegum.	-	-	-	-
• Ac-Di-Sol.	+	+	+	+
• Estearato de Magnesio.	-	-	-	-
• Ácido Estearico.	++	++	++	++
• Talco.	-	-	-	-
• Aerosil.	-	-	-	-
• Lauril Sulfato de Sodio.	-	-	-	-

Tabla : XI Compatibilidad Aciclovir- Excipientes durante 7 y 15 días a los cuales fueron sometidos.

- (-) La mezcla de polvos no presenta incompatibilidad.
- (+) La mezcla de polvos presenta incompatibilidad física.
- (++) La mezcla de polvos presenta incompatibilidad química.

DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN.

A. Selección del Diluyente.

Formulación : 1

Aciclovir 200 mg.
Excipiente A 156 mg.

Formulación: 2

Aciclovir 200 mg.
Excipiente A 166 mg.

Formulación: 3

Aciclovir 200 mg.
Excipiente A 176 mg.

Formulación : 4

Aciclovir 200 mg.
Excipiente B 156 mg.

Formulación : 5

Aciclovir 200 mg.
Excipiente B 166 mg.

Formulación : 6

Aciclovir 200 mg.
Excipiente B 176 mg.

F O R M U L A C I O N

ESPECIFICACIÓN	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	F-6
Velocidad de Flujo (g / seg.)	9.14	8.86	9.07	10.60	12.90	10.07
Ángulo de Reposo (° ")	27° 38"	29° 24"	27° 48"	17° 43"	15° 81"	14° 53"
Densidad Aparente (g / ml)	0.449	0.477	0.463	0.445	0.505	0.475
Densidad Compactada (g / ml)	0.543	0.575	0.560	0.556	0.561	0.543
% de Compresibilidad.	17.311	17.043	17.321	19.964	9.982	12.523

Tabla : XII Propiedades Reologicas para selección del diluyente.

B. Selección del Aglutinante.

Formulación: 7

Aciclovir 200 mg.
Diluyente 166 mg.
Excipiente A 40 mg

Formulación: 10

Aciclovir 200 mg.
Diluyente 166 mg.
Excipiente B 40 mg

Formulación: 13

Aciclovir 200 mg.
Diluyente 166 mg.
Excipiente C 40 mg.

Formulación: 8

Aciclovir 200 mg.
Diluyente 166 mg.
Excipiente A 30 mg

Formulación: 11

Aciclovir 200 mg.
Diluyente 166 mg.
Excipiente B 30 mg.

Formulación: 14

Aciclovir 200 mg.
Diluyente 166 mg.
Excipiente C 30 mg.

Formulación: 9

Aciclovir 200 mg.
Diluyente 166 mg.
Excipiente A 20 mg.

Formulación: 12

Aciclovir 200 mg.
Diluyente 166 mg.
Excipiente B 20 mg.

Formulación: 15

Aciclovir 200 mg.
Diluyente 166 mg.
Excipiente C 20 mg.

FORMULACION	FRIABILIDAD (%)	DUREZA (Kg.)	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (minutos)
F-7	0.560	13.00-15.00	mayor 15
F-8	0.540	12.00-13.50	mayor 15
F-9	0.530	11.00-12.50	mayor 15
F-10	0.420	9.00-12.00	mayor 15
F-11	0.410	9.00-12.00	mayor 15
F-12	0.315	10.50-11.00	mayor 15
F-13	0.680	10.00-12.00	mayor 15
F-14	0.690	10.00-12.00	mayor 15
F-15	0.680	10.00-12.00	mayor 15

Tabla : XIII selección de aglutinante.

C. Selección del desintegrante.

Formulación: 16

Aciclovir 200 mg.
 Diluyente 166 mg.
 Aglutinante 20 mg.
 Excipiente A 4 mg.

Formulación: 19

Aciclovir 200 mg.
 Diluyente 166 mg.
 Aglutinante 20 mg.
 Excipiente B 4 mg.

Formulación: 17

Aciclovir 200 mg.
 Diluyente 166 mg.
 Aglutinante 20 mg.
 Excipiente A 8 mg.

Formulación: 20

Aciclovir 200 mg.
 Diluyente 166 mg.
 Aglutinante 20 mg.
 Excipiente B 8 mg.

Formulación: 18

Aciclovir 200 mg.
 Diluyente 166 mg.
 Aglutinante 20 mg.
 Excipiente A 12 mg.

Formulación: 21

Aciclovir 200 mg.
 Diluyente 166 mg.
 Aglutinante 20 mg.
 Excipiente B 12 mg.

FORMULACION	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (MINUTOS)
F-16	6
F-17	6
F-18	5
F-19	12
F-20	12
F-21	10

Tabla : XIV Selección del desintegrante.

D. Selección del lubricante.

Formulación: 22

Aciclovir 200 mg.
 Diluyente 166 mg.
 Aglutinante 20 mg.
 Desintegrante 12 mg.
 Excipiente A 1 mg.

Formulación: 25

Aciclovir 200 mg.
 Diluyente 166 mg.
 Aglutinante 20 mg.
 Desintegrante 12 mg.
 Excipiente B 1 mg.

Formulación: 23

Aciclovir 200 mg.
 Diluyente 166 mg.
 Aglutinante 20 mg.
 Desintegrante 12 mg.
 Excipiente A 2 mg.

Formulación: 26

Aciclovir 200 mg.
 Diluyente 166 mg.
 Aglutinante 20 mg.
 Desintegrante 12 mg.
 Excipiente B 2 mg.

Formulación: 24

Aciclovir 200 mg.
 Diluyente 164 mg.
 Aglutinante 20 mg.
 Desintegrante 12 mg.
 Excipiente A 4 mg.

Formulación: 27

Aciclovir 200 mg.
 Diluyente 164 mg.
 Aglutinante 20 mg.
 Desintegrante 12 mg.
 Excipiente B 4 mg.

F O R M U L A C I O N

ESPECIFICACIÓN:	F-22	F-23	F-24	F-25	F-26	F-27
Velocidad de Flujo (g / seg.).	9.07	10.50	10.90	9.06	9.14	9.55
Ángulo de Reposo (" ")	31° 08"	30° 59"	29° 09"	35° 01"	35° 55"	35° 56"
Densidad Aparente (g / ml)	0.446	0.462	0.486	0.405	0.430	0.435
Densidad Compactada (g / ml)	0.510	0.525	0.540	0.510	0.540	0.544
% de Compresibilidad.	12.54	12.00	10.00	20.58	20.37	20.03

Tabla : XV Propiedades Reológicas para la selección de lubricante.

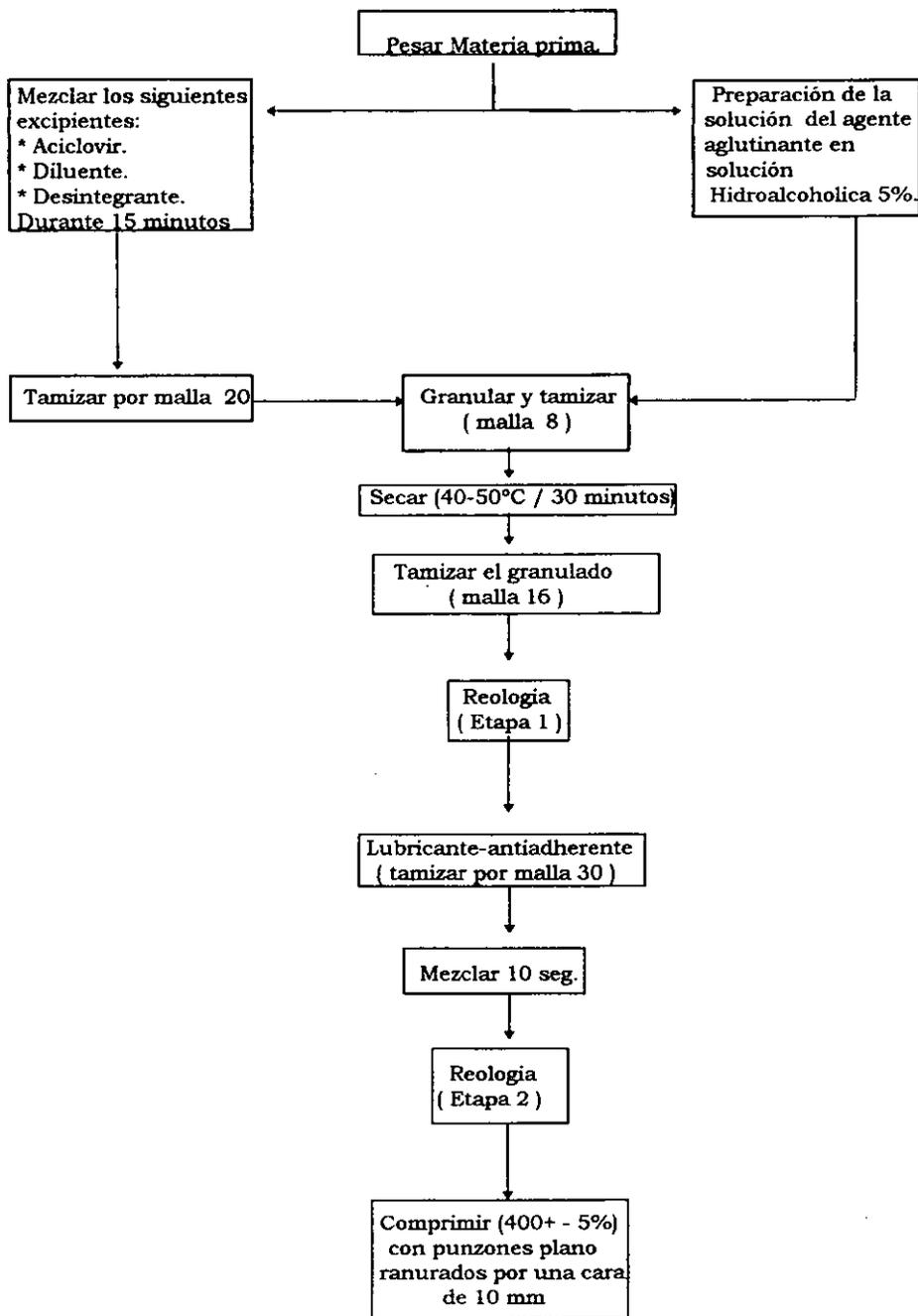


Figura : 3 Método de fabricación de tabletas.

COMPONENTES	POR UNIDAD (mg)	PORCIENTO EN LA FORMULACION (%)
Aciclovir	200.00	50.00
Diluyente	164.00	41.00
Desintegrante	12.00	3.00
Aglutinante	20.00	5.00
Lubricante.	4.00	1.00
Agua Desmineralizada.	c.b.p.	
Alcohol 96°	c.b.p.	
Total:	400.00	100.00

Tabla: XVI Formula obtenida por medio del estudio de preformulación y formulación.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
% FRIABILIDAD	Menos del 1 %.	0.315
DESINTEGRACIÓN	Menos de 15 minutos.	5 minutos
DUREZA	8.00-12.00 Kg.	10.50-11.00
DISOLUCIÓN	Q= 75%	100.165 %
VALORACIÓN	95.00-105.00% 190.00-210.00 mg.	99.72 % 199.44 mg
DESCRIPCIÓN	Circulares, ranuradas de color blanco.	Conforme.
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Algunas manchas secundarias obtenidas en el cromatograma con la solución (a), con un valor de Rf mayor que la mancha principal no es más intenso que la solución (b).	Conforme
GUANINA	La mancha principal en el cromatograma obtenido con la solución (a) es similar en la posición, color y tamaño que la del cromatograma obtenido en la solución.	Conforme

Tabla : XVII Controles para el producto terminado.

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Preformulación.

Analizando los resultados obtenidos experimentalmente, se observa:

- * Al analizar los estudios reológicos del Aciclovir (tabla: VII), se apreció que sus características son malas, debido a que carece de velocidad de flujo, ángulo de reposo y el porcentaje de compresibilidad se encuentra en la categoría o criterio de pobre. Además que durante la prueba de distribución de tamaño de partícula (tabla: VIII) se apreció la formación de cargas electrostáticas, debido a que el tamaño de las partículas es muy pequeño (el principio activo utilizado está micronizado).
- * Revisando los resultados de Análisis de Aciclovir, se observa que es un polvo blanco, soluble en agua a 37 °C y estable en soluciones alcalinas presentando un punto de fusión alto, lo que permite su empleo en el proceso de tableteado.
- * En cuanto al análisis físico químico (tabla: IX) cumple con las especificaciones de la monografía.
- * En el estudio de degradación del Aciclovir bajo las condiciones de hidrólisis ácida, básica, humedad, oxidación (temperatura 30 °C), luz solar y luz más humedad (tabla: X). Se observa que no presenta degradación bajo las condiciones mencionadas. El estudio fue evaluado por medio del método cromatografía en capa fina (durante 3,6 y 15 días). No se apreció cambio de color o manchas ajenas al Aciclovir que indiquen degradación . Aunque teóricamente la molécula de Aciclovir es capaz de sufrir oxidación (presenta tautómeros, debido a la resonancia de la molécula).
- * En el estudio de compatibilidad de Aciclovir-Excipientes, se escogió una lista de 17 excipientes, con los cuales se realizaron mezclas que fueron sometidas a las condiciones de 45°C, 65°C y temperatura ambiente. Tomando como blanco de referencia el análisis a la temperatura ambiente y se realizó el monitoreo a los 7 y 15 días, evaluando por medio del método en cromatografía en capa fina. Al término del cual se observa que seis de los excipientes escogidos muestran incompatibilidad con el Aciclovir (tabla: XI), esto manifestado por degradación física (cambio de color) y químico, presencia de manchas secundarias en la placa cromatográfica .
- * Tomando en cuenta las características del Aciclovir se recomienda realizar el estudio de fabricación por granulación húmeda.
- * En relación a los excipientes probados se escogió la lista de excipientes con los cuales es compatible el Aciclovir para realizar el desarrollo de la formulación.

DESARROLLO DE FORMULACION.

- * Selección del diluyente, se tomaron dos diluyentes diferentes y se varió la concentración (156,166 y 176 mg), manteniendo constante la cantidad de Aciclovir (200 mg). Se tomó como criterio la reología de polvos (tabla: XII), dichas propiedades se vieron mejoradas. De este estudio se seleccionó el diluyente B, de la formulación marcada con el No. 5, la cual presentó mejores propiedades reológicas (el porcentaje de compresibilidad (%C) dentro del criterio de excelente).

- Selección del aglutinante, de la lista de excipientes se evaluaron tres aglutinantes (A, B y C) en las siguientes concentraciones : 40, 30 y 20 mg. Se mantuvo constante: Aciclovir (200 mg), Diluyente (166 mg). Se tomo como variable de respuesta: friabilidad, dureza y tiempo de desintegración (tabla: XIII). En este estudio se escogió la formulación marcada con el No. 12, la cual contiene el aglutinante B (con una concentración 20 mg), la cual presento menor friabilidad y una dureza óptima, para todas las formulaciones probadas se observa que el tiempo de desintegración se encuentra por encima del marcado por la F.E.U.M.
- Se procedió a seleccionar un desintegrante. En este estudio se evaluaron dos desintegrantes A y B a las concentraciones: 4, 8 y 12 mg. En estas formulaciones se mantuvo constantes: Aciclovir (200 mg), diluyente (166 mg) y aglutinante (20 mg). Estas formulaciones se sometieron a la prueba de desintegración (tabla: XIV).De este estudio se escogió la formulación marcada con el No.18 (la cual contiene al desintegrante A) la cual presento un tiempo de desintegración menor a las otras formulaciones, dicha concentración es de 12 mg.
- Selección del lubricante: Se escogieron tres lubricantes , de estos se descarto uno debido a la concentración a utilizar es mayor a la de los otros dos lubricantes, las concentraciones de los lubricantes A y B : 1, 2 y 4 mg. Se mantuvo constante: Aciclovir (200mg), diluyente (166 mg), desintegrante (12 mg) y aglutinante (20 mg), para la concentración de lubricante de 4 mg, se ajusto el diluyente a 164 mg para dar formulaciones de 400 mg por unidad. Se tomo como variable de respuesta la reología del granulado (tabla: XV) . Se escogió de este estudio la formulación No. 24, la cual presenta: ángulo de reposo bueno, velocidad de flujo y por ciento de compresibilidad excelente (la formulación presenta 4 mg.).
- En base a los estudios realizados se llevo a la formulación Tabla: XVI, la cual fue sometida a los criterios para producto terminado Tabla XVII, se observa que la formulación cumple con los criterios marcados para la misma.
- Por última prueba se sometió a ciclados de 24 x 24 horas, a las temperaturas de 45, 65 °C con humedad relativa de 75%, durante 15 días, esta prueba fue evaluada por medio del método en cromatografía en capa fina, durante dicha prueba no se observó degradación física (cambio de color), ni incompatibilidad (degradación química presencia de manchas secundarias).

IX. CONCLUSIÓN:

- * Al realizar la revisión bibliográfica, se observó que existía muy poca información a cerca del principio activo (Aciclovir), pero con la información obtenida, se logró tener un panorama amplio en relación a sus características fisicoquímicas, físicas y químicas del mismo.
- * Al realizar la caracterización del principio activo (Aciclovir), marcados en su monografía, se observa que cumple con los criterios marcados para ser aprobados..
- * Durante las pruebas de estabilidad del Aciclovir a las diferentes condiciones: hidrólisis ácidas y básicas, humedad, oxidación , temperatura y luz, se observó que el Aciclovir es muy estable tanto física como químicamente (no se aprecia cambio de color que indique la degradación del Aciclovir).
- * Se realizó el estudio de compatibilidad Aciclovir-Excipiente, se sometió a las condiciones de humedad, temperatura y luz, observándose que la mezcla Aciclovir-Excipiente es estable con la mayoría de los excipientes, puesto que no sufre cambios de color que nos indique incompatibilidad con los excipientes (físicos y químicos).
- * Se plantearon diferentes formulaciones variando la concentración de excipientes presentes en la formulación, con la finalidad de ahorrar tiempo, logrando esto puesto que cada una de las mismas se mantuvo constante ciertos excipientes y el contenido de Aciclovir. Tomando como criterio de selección la función del excipiente en la formulación como fue: aglutinante, desintegrante, deslizante etc.
- * Todo este estudio fue con el objetivo de que cumpliera los controles para el producto terminado, lo cual se cumplió .
- * Se estableció los controles de fabricación , con la finalidad de evitar problemas como pueden ser el pegado del polvo en las matrices y punzones.

Entre dichos controles tenemos lo que se muestran en la figura : 3 como son tiempo de mezclado, No. de malla, contenido de humedad del granulado, tiempo de secado, cantidad óptima de solución aglutinante. Todo con la finalidad de realizar un escalamiento a gran escala, concluyéndose que se logro fijar dichos controles.

- * La prueba de ciclado se realizó para ver que tan estable es nuestra formulación, obteniéndose que es muy estable a los cambios bruscos de temperatura.
- * En base a todos estos estudios de preformulación y formulación se puede concluir que la formulación obtenida para Aciclovir, cumple con todas las características de calidad, estabilidad y eficacia requerida por la Secretaria de Salud para obtener el registro, para su venta al sector salud.

X. SUGERENCIAS:

- * Durante la fabricación de tabletas de Aciclovir, se debe controlar la cantidad de humedad antes de tableteado (evita que las tabletas se adhieran a la matriz), así como realizar la reología del granulado.
- * Realizar los estudios de compatibilidad con colorantes, con la finalidad de mejorar la apariencia del producto terminado (dar mayor estética al producto terminado).
- * Realizar estudios más profundos con excipientes para compresión directa, como una forma futura de fabricación de tabletas para este principio activo. Así como establecer los controles durante la fabricación y como para el producto terminado.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. H.P. Rang; M.M: Dale " Farmacología ". Edic. Churchill Livigstone. España 1992 (903-912).
2. Katzung G. B. " Farmacología Básica y Clínica " 5º edición. Edic. Manual Moderno, S.A de C.V. México 1994 (845-852).
3. Roman D. Fernando "Innovación y Desarrollo Farmacéutico" Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. México 1990 (272-289)
4. Villafuerte R.L. "Diseño de medicamentos". Edic. ENCB-IPN COSNET. México 1984 (1-4 y 297-318).
5. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Editado por la S.S.A. 6a. edic., México 1994 pp 16
6. Banker G. and Anderson "Tabletas". In theory and practices of industrial pharmacy. Lachman L., Liberman H.A and Kaning J.L. Eds. (Lea and Febiger Philadelphia, 3, 1986) pp 293-345.
7. Luna O.M.A. "Validación de un método analítico para la cuantificación de bezafibrato en tabletas por espectrofotometria" F.E.S. Zaragoza., México D.F. 1995 (35-39)
8. Remington "Farmacia" 17a. edic. Editorial Medicina Panamericana. México 1990 (2179-2211)
9. Helman J. "Farmacotecnia Teórica y Practica" Tomo VI, Edic. C.E.S.A. México 1982 (1686-1760)
10. Montejo V. "Tecnológico Farmacéutico, texto para el ingeniero farmacéutico", edic. Criba, Zaragoza (España) 1979 (301).
11. Material de apoyo del seminario :Procesos de formas farmacéuticas sólidas. UAM Unidad Iztapalapa. Octubre 1996.
12. Material de apoyo " Avicel-FMC Corporación Trademark " México 1984. FMC Corporación.
13. The Merk Index. 11 edic. Merk Co Inc. USA 1988
14. Physician's Desk Reference. 50 edition. Medicals economics data 1996, pp1219-1223.
15. British Pharmacopoeia. Vol. 1. London 1993
16. Gupta D.V. and Bethea C. "stability of aciclovir Sodium in Dextrose and Sodium Chloride Inyections". JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY AND THERAPEUTIC, Vol.14 (1989), pp451-456.
17. Chen .A.X., Zito. W.S., and Nash A.R. "Solubility Enhancement of Nucleosides and Structurally Related Compound by Complex Formation". PHARMACEUTICAL RESEARCH. Vol. 11 No. 3 (1994), pp 398-401.
18. Kristl. A. and Kosjek F. "The Ionisation Propierties of Acyclovir and Deoxyacyclovir". INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS Vol.99 (1993) ; 79-82
19. Kobe J. And Kozjek F. "Lipophilicity of Guanine Derivatives". INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS. Vol. 57, (1989) ; 229-234.