



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

PREFORMULACION Y FORMULACION DE  
TABLETAS RECUBIERTAS DE CLORHIDRATO  
DE TETRACICLINA.

**T E S I S**

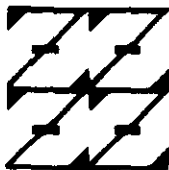
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A :**

**CATALINA GUZMAN LIBRADO**

U N A M  
F E S  
Z A R A G O Z A



LO HUMANO EJE  
DE NUESTRA REFLEXION

ASESOR: OFB. MA. ESTHER HERNANDEZ JIMENEZ

OFB. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTINEZ.

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1999.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

211052



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 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

## FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

### ESTIMADOS MAESTROS:

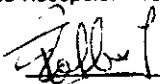
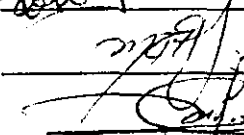
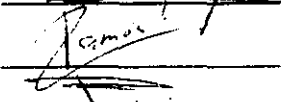
La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

**GUZMAN LIBRADO CATALINA**

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: Preformulación y Formulación de Tabletas Recubiertas de Clorhidrato de Tetraciclina.

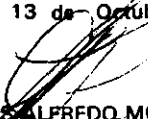
Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

|            |                                          |                                                                                      |
|------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| PRESIDENTE | Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ            |     |
| VOCAL      | Q.F.B. MA. ESTHER HERNANDEZ JIMENEZ      |    |
| SECRETARIO | Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTINEZ |   |
| SUPLENTE   | Q.F.B. RAMON SOTO VAZQUEZ                |   |
| SUPLENTE   | Q.F.B. ESPERANZA JIMENEZ CASTAÑEDA       |  |

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

México, D.F. a, 13 de Octubre de 1998.

  
Q.F.B. JOSE LUIS ALFREDO MORA GUEVARA  
JEFE DE LA CARRERA

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

---

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A MIS PADRES Y HERMANOS :**

Gracias por todo el apoyo que me han brindado en el transcurso de mi vida, por toda la ayuda recibida ya que han hecho más ligero mi camino, por las palabras de aliento escuchadas en los momentos más difíciles y ahora que hago realidad uno de mis más grandes anhelos, quiero agradecer todo el amor, paciencia y comprensión para conmigo.

### **A GRUPO INDUSTRIAL FARMEX :**

Por la oportunidad de permitirme realizar el presente trabajo en sus instalaciones y en especial a Esther, Laura Isabel y Adriana por toda la ayuda que me brindaron.

### **A TODOS MIS MAESTROS :**

Por los conocimientos que me han brindaron a lo largo de mi formación académica.

Gracias a *Nadia, Julieta, Luli, Tere y Sara* por ser mis amigas y por toda la amistad y el apoyo que me han dado durante el tiempo que hemos estado juntas.

---

---

## **TABLA DE CONTENIDO**

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| <b>I. Introducción</b>                              | i  |
| <b>II. Fundamentación</b>                           | 1  |
| 2.1. Preformulación de formas farmacéuticas sólidas | 1  |
| 2.1.1. Caracterización de polvos                    | 2  |
| 2.1.1.1. Angulo de reposo y velocidad de flujo      | 3  |
| 2.1.1.2. Densidad aparente                          | 3  |
| 2.1.1.3. Densidad compactada                        | 4  |
| 2.1.1.4. Índice de Carr                             | 4  |
| 2.1.1.5. Distribución del tamaño de partícula       | 4  |
| 2.1.2. Compatibilidad fármaco - excipiente          | 4  |
| 2.2. Formulación de formas farmacéuticas sólidas    | 5  |
| 2.3. Generalidades sobre tabletas                   | 6  |
| 2.3.1. Definición                                   | 6  |
| 2.3.2. Ventajas                                     | 6  |
| 2.3.3. Desventajas                                  | 6  |
| 2.3.4. Componentes                                  | 7  |
| 2.3.4.1. Diluyentes                                 | 7  |
| 2.3.4.2. Aglutinantes                               | 8  |
| 2.3.4.3. Desintegrantes                             | 9  |
| 2.3.4.4. Lubricantes                                | 9  |
| 2.3.4.5. Deslizantes                                | 10 |
| 2.3.4.6. Antiadherentes                             | 10 |
| 2.3.4.7. Colorantes                                 | 10 |
| 2.3.4.8. Saborizantes                               | 11 |
| 2.3.5. Métodos de fabricación                       | 11 |
| 2.3.5.1. Vía húmeda                                 | 11 |
| 2.3.5.2. Doble compresión                           | 11 |
| 2.3.5.3. Compresión directa                         | 12 |
| 2.3.6. Controles en proceso                         | 12 |
| 2.3.6.1. Reología de polvos                         | 12 |
| 2.3.6.2. Peso promedio                              | 14 |
| 2.3.6.3. Desintegración                             | 14 |
| 2.3.6.4. Dureza                                     | 14 |
| 2.3.6.5. Friabilidad                                | 14 |

---

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| 2.4. Recubrimiento de formas farmacéuticas | 14 |
| 2.4.1. Características de los núcleos      | 15 |
| 2.4.2. Técnicas de recubrimiento           | 16 |
| 2.4.2.1. Recubrimiento con azúcar          | 16 |
| 2.4.2.2. Recubrimiento con película        | 17 |
| 2.5. Clorhidrato de tetraciclina           | 19 |
| 2.5.1. Historia                            | 19 |
| 2.5.2. Estructura                          | 19 |
| 2.5.3. Nombre químico                      | 20 |
| 2.5.4. Descripción                         | 20 |
| 2.5.5. Propiedades físicas                 | 20 |
| 2.5.5.1. Solubilidad                       | 20 |
| 2.5.5.2. Constante de disociación          | 20 |
| 2.5.5.3. Rotación óptica                   | 21 |
| 2.5.5.4. Espectro UV                       | 21 |
| 2.5.6. Degradación y estabilidad           | 22 |
| 2.5.7. Métodos de análisis                 | 24 |
| 2.5.8. Propiedades farmacológicas          | 25 |
| 2.5.9. Farmacocinética                     | 26 |
| 2.5.10. Dosis                              | 27 |
| 2.5.11. Efectos adversos                   | 27 |
| <b>III. Planteamiento del problema</b>     | 28 |
| <b>IV. Objetivos</b>                       | 29 |
| <b>V. Hipótesis</b>                        | 30 |
| <b>VI. Metodología</b>                     | 31 |
| 6.1. Preformulación                        | 34 |
| 6.2. Formulación                           | 41 |
| 6.3. Ciclado térmico                       | 46 |
| <b>VII. Resultados y análisis</b>          | 47 |
| 7.1. Preformulación                        | 47 |
| 7.2. Formulación                           | 52 |
| 7.3. Ciclado térmico                       | 55 |
| <b>VIII. Conclusiones</b>                  | 57 |
| <b>IX. Sugerencias</b>                     | 58 |
| <b>X. Anexo A</b>                          | 59 |
| <b>XI. Referencias bibliográficas</b>      | 60 |

---

---

## I. INTRODUCCION

Debido a que el objetivo de cualquier laboratorio farmacéutico es producir medicamentos con una calidad prediseñada, cumpliendo con normas establecidas por organismos regulatorios como la FEUM y la Secretaría de Salud, al menor costo posible las etapas de preformulación y formulación son el primer paso en el desarrollo de una forma farmacéutica.

La preformulación se define como una investigación de las propiedades físicas y químicas del principio activo solo, y cuando está en contacto con excipientes, su principal objetivo es generar información útil al formulador para desarrollar una forma farmacéutica estable y biodisponible que pueda ser producida a gran escala.

La formulación se define como el proceso mediante el cual el formulador asegura que la cantidad correcta de principio activo en la forma farmacéutica apropiada es liberada al tiempo y a la velocidad correcta.

El principio activo motivo del presente estudio es el clorhidrato de tetraciclina, que en México se encuentra dentro del cuadro básico de medicamentos, debido a que es un antibiótico de amplio espectro utilizado preferentemente en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales y respiratorias, las cuales representan una de las principales causas de mortalidad en nuestro país.

En este trabajo se realizaron las etapas de preformulación y formulación del clorhidrato de tetraciclina, determinándose que la formulación propuesta es estable física y químicamente y se puede fabricar empleando el método de compresión directa. Las tabletas se recubrieron para proteger al principio activo de la luz solar y enmascarar el color desagradable que presenta.

---

---

## **II. FUNDAMENTACION**

### **2.1. Preformulación de formas farmacéuticas sólidas**

El desarrollo de los productos en la Industria Farmacéutica y de los sistemas de control de calidad, los cuales empezaron con el producto final y a contracorriente llegaron a las materias primas y al diseño de los productos, hicieron que la etapa conocida como preformulación, fuera una parte indispensable en el diseño de una forma farmacéutica.

La preformulación se define como los estudios que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de ayudar a establecer estándares de calidad.

Los estudios de preformulación son esenciales ya que cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada y permiten anticipar problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento.<sup>(1)</sup>

El Cuadro 1, muestra la información fisicoquímica típica que debe ser generada en un programa estructurado de preformulación para caracterizar al principio activo y presenta además un número importante de interrelaciones y objetivos.

La selección de la tecnología a emplear en la fabricación futura del producto está íntimamente relacionada con la forma farmacéutica y por tanto no debe basarse sólo en las necesidades de mercadeo, sino además en la identificación de los recursos operativos disponibles.

Ya que se ha elegido el producto básico que se desea obtener y su tecnología, se entra al detalle del proceso general a desarrollar.<sup>(2)</sup>

Cuadro 1. Programa estructurado para estudios de preformulación<sup>(2)</sup>

| <b>PRUEBAS/METODOS</b>                                                                | <b>OBJETIVO</b>                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>I. Fundamentales</i></b>                                                        |                                                                                                           |
| 1. Análisis (UV, IR, RMN, isomeria óptica, CCD, humedad, pH, titulación, descripción) | Identidad/pureza/potencia/calidad                                                                         |
| 2. Solubilidad (separación de fases)                                                  | Pureza/métodos/formulación                                                                                |
| 3. Punto de fusión (calorimetría)                                                     | Polimorfismo/hidratos/solvatos                                                                            |
| 4. Estabilidad en estado sólido y en solución (métodos analíticos específicos)        | Fotólisis/hidrólisis/pH/oxidación. Identificación y aislamiento de productos de degradación. Formulación. |
| <b><i>II Funcionales</i></b>                                                          |                                                                                                           |
| 1. Propiedades organolépticas                                                         | Formulación                                                                                               |
| 2. Microscopía                                                                        | Tamaño de partícula/morfología                                                                            |
| 3. Densidad real, aparente y compactación                                             | Formulación de productos sólidos                                                                          |
| 4. Velocidad de flujo y ángulo de reposo                                              | Formulación de productos sólidos                                                                          |
| 5. Compresibilidad                                                                    | Selección del proceso.                                                                                    |
| 6. Distribución del tamaño de partícula                                               | Homogeneidad y selección del proceso                                                                      |
| 7. Compatibilidad con excipientes (calorimetría)                                      | Selección de excipientes                                                                                  |

**2.1.1. Caracterización de polvos**

Es de vital importancia conocer las características de los polvos para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas en la etapa de preformulación, ya que los parámetros evaluados influyen directamente en la elección de la vía de fabricación, disminuyendo problemas durante el proceso.

Durante la caracterización de polvos se evalúan parámetros de tipo reológicos tales como : densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo, distribución del tamaño de partícula y % de compresibilidad (índice de Carr); los cuales permiten evaluar físicamente las características macroscópicas, tanto del principio activo como de los excipientes.<sup>(2,3)</sup>

#### **2.1.1.1. Angulo de reposo y velocidad de flujo**

La habilidad de fluir se puede medir determinando el ángulo de reposo, ya que es una medida relativa de la fricción entre partículas de polvo, pero también es una medida de la cohesividad de partículas finas. El ángulo de reposo es afectado por los distintos tipos de fuerza que actúan entre las partículas del sólido y por la forma y tamaño de las partículas. El ángulo de reposo es expresado mediante la fórmula :

$$\tan \alpha = ( \text{altura del triángulo} / \text{radio del triángulo} )$$

Si el ángulo de reposo es mayor a 40° el flujo es malo y se habla de polvos cohesivos y si es menor de 30° el material fluye libremente y son partículas no cohesivas.<sup>(4,5)</sup>

La velocidad de flujo se define como la cantidad de polvo que cae por unidad de tiempo, generalmente se expresa como g/seg y se determina al mismo tiempo que el ángulo de reposo. Al agregar lubricante a un polvo, la velocidad de flujo aumenta y el ángulo de reposo disminuye.<sup>(4,5)</sup>

#### **2.1.1.2. Densidad aparente**

Se define como la masa del polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo incluye los espacios intra e interparticulares, depende de la distribución del tamaño de partícula, de la tendencia de adherirse unas con otras y de su forma.<sup>(3,5)</sup>

### **2.1.1.3. Densidad compactada**

Se define como la masa de las partículas dividida por el volumen total compactado, es decir, sin espacios de aire.<sup>(3,5)</sup>

### **2.1.1.4. Índice de Carr**

El índice de Carr o porcentaje de compresibilidad es un factor que determina la aptitud de un polvo para modificar su densidad por el efecto de compactación. Se determina empleando la siguiente fórmula :

$$[(\text{densidad compactada} - \text{densidad aparente}) / \text{densidad compactada}] \times 100$$

El valor ideal de este índice debe encontrarse entre 5 - 15 %.<sup>(6)</sup>

### **2.1.1.5. Distribución del tamaño de partícula**

La distribución del tamaño de partícula es de gran importancia debido a que afecta el flujo de polvos, la homogeneidad de las mezclas y sobre todo la biodisponibilidad del principio activo.

Existen varios métodos para determinar el tamaño de partícula, por ejemplo : tamizado, microscopía y sedimentación. El método más utilizado es el tamizado por ser un método rápido, sencillo y relativamente económico en relación a los demás.<sup>(7)</sup>

### **2.1.2. Compatibilidad fármaco - excipiente**

En la formulación de cualquier producto farmacéutico se debe tener la seguridad de que los componentes empleados son compatibles entre ellos. Las incompatibilidades pueden ocurrir entre el principio activo y los diferentes excipientes o entre los mismos excipientes.<sup>(8)</sup>

Estas incompatibilidades pueden ser, por ejemplo : el resultado de interacciones ácido - base o formación de complejos ocasionando con ello que el producto pierda su eficacia terapéutica y no sea estable. Debido a lo anterior es necesario evitar las incompatibilidades y esto se logra mediante la realización de estudios en los cuales se mezcla el principio activo con diferentes excipientes y se almacenan en condiciones exageradas de humedad, luz y temperatura. Las mezclas son examinadas físicamente y químicamente se pueden analizar mediante cromatografía en capa fina, aunque hay técnicas más sofisticadas como el análisis térmico diferencial.<sup>(8)</sup>

## **2.2. Formulación de formas farmacéuticas sólidas**

Los estudios de formulación son las pruebas que se realizan variando los porcentajes de las proporciones de excipientes para observar el efecto que tienen en la formulación hasta llegar a las concentraciones apropiadas para que la forma farmacéutica cumpla con todos los requerimientos establecidos.

En lo que se refiere a la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto, se basa en los resultados preliminares de la preformulación, el análisis de la capacidad tecnológica de la empresa y la función terapéutica y mercadotecnia del medicamento. La información conseguida permitirá elegir la forma farmacéutica adecuada.<sup>(2)</sup>

Debido a que los excipientes que forman parte de una forma farmacéutica deben ser inertes con el fin de evitar efectos indeseables en la estabilidad y biodisponibilidad de ésta, se debe poner especial atención en la selección e inclusión de cada aditivo. Los resultados obtenidos en los estudios de preformulación van a permitir seleccionar los excipientes más apropiados para tener una forma farmacéutica estable.<sup>(9)</sup>

A continuación se enlistan una serie de criterios a considerar para la selección de excipientes en el desarrollo de una formulación :

1. No deben ser tóxicos

2. El costo debe ser bajo
3. No deben ser contraindicados para la mayoría de la población
4. Deben ser fisiológicamente inertes
5. No deben alterar la biodisponibilidad del principio activo en el producto
6. Deben ser de proveedores disponibles y/o validados<sup>(9)</sup>

## **2.3. Generalidades sobre tabletas**

### **2.3.1. Definición**

Formas farmacéuticas sólidas que contienen una dosis por unidad de uno o más fármacos adicionados o no de aditivos y que se obtienen por compresión uniforme de las partículas o moldeo.<sup>(7)</sup>

### **2.3.2. Ventajas**

- La posología es inequívoca
- Enmascaran sabores y/o olores
- Atenúan o anulan el color
- Fácil administración
- Fácil transformación a otra forma farmacéutica
- Resistencia a contaminación microbiana
- Mayor estabilidad<sup>(7)</sup>

### **2.3.3. Desventajas**

- Los lactantes y pacientes en estado de coma, no las pueden ingerir
- Son de manufactura compleja<sup>(7)</sup>

### 2.3.4. Componentes de las tabletas

Además del componente activo o terapéutico, las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes, conocidos como aditivos, a los cuales se les clasifica de acuerdo con la función que cumplen en la tableta terminada. El primer grupo contiene los materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación. Estos materiales son : diluyentes, antiadherentes, deslizantes y lubricantes. El segundo grupo de sustancias contribuye a impartir características físicas deseables a la tableta terminada y comprende : desintegrantes, colorantes, saborizantes y agentes edulcorantes.<sup>(7,9)</sup>

#### 2.3.4.1. Diluyentes

Muchas veces la dosis única del compuesto activo es pequeña y se agrega una sustancia inerte para aumentar el peso para que se pueda comprimir adecuadamente. En la tabla I se dan algunas propiedades de los diluyentes más empleados.<sup>(7,9)</sup>

Tabla I. Propiedades comparativas de algunos diluyentes.\*

|                         | Función |   |   |   | Estabilidad |
|-------------------------|---------|---|---|---|-------------|
| Dextrosa                | 3       | 2 | 2 | 2 | 3           |
| Lactosa de flujo rápido | 4       | 4 | 4 | 2 | 4           |
| Lactosa anhidra         | 2       | 3 | 4 | 2 | 4           |
| Sacarosa                | 4       | 3 | 4 | 1 | 4           |
| Almidón                 | 2       | 1 | 4 | 3 | 3           |
| Almidón pregelatinizado | 3       | 2 | 4 | 2 | 4           |
| Fosfato de calcio       | 3       | 4 | 2 | 2 | 5           |
| Avicel                  | 5       | 2 | 2 | 4 | 5           |

\*Graduado sobre una escala de : 5 (excelente), 4 (muy bueno), 3(bueno), 2(regular), 1(pobre)

**2.3.4.2. Aglutinantes**

Imparten cohesión al material en polvo para asegurar que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez. En la tabla II, se dan algunos ejemplos de aglutinantes.

La cantidad de aglutinante que se usa influye sobre las características de las tabletas. Si se adiciona demasiado aglutinante, se produce una tableta dura que no desintegra con facilidad y desgasta demasiado a los punzones y matrices.<sup>(7,9)</sup>

Los aglutinantes se usan en solución y en forma seca, la misma cantidad de aglutinante en solución es más eficaz que si estuviese dispersa y se mojase con el disolvente.<sup>(7,9)</sup>

**Tabla II. Disolventes y aglutinantes comúnmente empleados en la granulación húmeda**

| Agua / Etanol         | ---   | Se aplican a materiales hidratables                          |
|-----------------------|-------|--------------------------------------------------------------|
| Acacia                | 10-20 | Produce gránulos friables de baja dureza                     |
| Tragacanto            | 10-20 | Produce gránulos friables de baja dureza                     |
| Solución de gretina   | 10-20 | Se forma un gel al enfriarse, por lo cual se emplea caliente |
| Pasta de almidón      | 5-10  | Uno de los más empleados                                     |
| Jarabe de glucosa     | 25-50 | Las tabletas se ablandan a altas temperaturas                |
| Polivinilpirrolidona  | 3-15  | Diferentes grados de peso molecular dan resultados variables |
| Derivados de celulosa | 5-10  | El más común es la hidroxipropilmetilcelulosa                |

**2.3.4.3. Desintegrantes**

Un desintegrante es toda sustancia o mezcla de sustancias que se añaden a una tableta para facilitar su disgregación después de administrarla, se adiciona a los componentes activos y diluyentes antes de la granulación, y en algunos casos se divide en dos porciones, una parte se agrega a la fórmula pulverizada antes de la granulación y el resto se mezcla con el lubricante y se añade antes de la compresión. En la Tabla III se dan las concentraciones óptimas de algunos de ellos.<sup>(7,9)</sup>

Tabla III. Desintegrantes comúnmente empleados en la fabricación de tabletas.

| Nombre químico                  | Concentración (%) | Nombre comercial |
|---------------------------------|-------------------|------------------|
| Almidón de maíz                 | 3-15              | *                |
| Almidón glicolato de sodio      | 1-8               | Primogel         |
| Almidón pregelatinizado         | 5-10              | Starch 1500      |
| Celulosa microcristalina        | 5-15              | Avicel           |
| Carboximetilcelulosa            | 2-6               | *                |
| Croscarmelosa sódica            | 1-5               | Ac-di-sol        |
| Carboximetilcelulosa de calcio  | 1-20              | ECG              |
| Crospovidona                    | 1-5               | Poliplasdone XL  |
| Silicato de aluminio y magnesio | 2-10              | Veegum           |

\*Estos materiales son obtenidos de diversos orígenes bajo una gran variedad de nombres.

**2.3.4.4. Lubricantes**

Los lubricantes cumplen varias funciones en la elaboración de las tabletas, impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación de las tabletas.

Una mala elección o cantidades excesivas pueden hacer que las tabletas se impermeabilicen ocasionando con ello una mala desintegración y por lo tanto el principio activo no puede ser liberado en forma adecuada.

Los lubricantes de uso común comprenden talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. La cantidad de lubricante varía, pues puede ser de sólo 0.25 a 5%.<sup>(7,9)</sup>

#### **2.3.4.5. Deslizantes**

Un deslizante es toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en estado seco justo antes de la compresión. El dióxido de silicio coloidal, es el deslizante que más se usa, por lo general en concentraciones del 1% o menos.<sup>(7,9)</sup>

#### **2.3.4.6. Antiadherentes**

Evitan el pegado del material a comprimir en la superficie de la matriz y en los punzones durante la compresión y expulsión. Algunos ejemplos de ellos son el talco, estearato de magnesio y lauril sulfato de sodio.<sup>(7,9)</sup>

#### **2.3.4.7. Colorantes**

Además de mejorar el aspecto de la tableta, ayudan al fabricante a mantener el control del producto durante su preparación y también sirve de identificación para el usuario. Todos los colorantes que se usen en productos farmacéuticos deben estar aprobados por la FDA.

Algunos de los colorantes aprobados en la actualidad en Estados Unidos comprenden : Rojo FDC #3, Rojo FDC #40, Amarillo FDC #5, Azul FDC #1, Azul FDC #2, Verde FDC #3.<sup>(7,9)</sup>

### **2.3.4.8. Saborizantes**

Además de la dulzura que puede conferir el diluyente a las tabletas, pueden incluirse edulcorantes artificiales, como por ejemplo el aspartame. Como se adicionan en pequeñas cantidades, no influyen demasiado sobre las características físicas de las tabletas.<sup>(7,9)</sup>

### **2.3.5. Métodos de fabricación de tabletas**

#### **2.3.5.1. Vía húmeda**

Es el método más usado y más general para preparar tabletas; debido a que es más probable que la granulación satisfaga todos los requisitos físicos para la compresión de buenas tabletas. Sus desventajas principales son la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y el trabajo necesarios para realizar el procedimiento, en particular a gran escala. Los pasos para realizar la compresión por el método húmedo se dan en la figura 1.

Las soluciones del agente aglutinante se agregan al polvo mediante agitación. La masa de polvo se humedece con la solución aglutinante hasta que adquiere la consistencia de tierra de siembra. Al realizar el secado conviene mantener una cantidad de humedad en la granulación, ya que se mantienen hidratados los diversos constituyentes y se reducen las cargas eléctricas estáticas de las partículas.

Después de secar, se reduce el tamaño de las partículas de la granulación pasándola por un tamiz de malla más pequeña. Después del tamizado en seco, el tamaño de los gránulos tiende a ser más uniforme.<sup>(7,9)</sup>

#### **2.3.5.2. Doble compresión**

Cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o no

soportan temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas, puede utilizarse el baleado para formar gránulos. Este método se conoce como granulación seca, precompresión o doble compresión. Los pasos se dan en la figura 1.

En este proceso se mezclan el componente activo, el diluyente y antes de la compresión se adiciona el lubricante. El material en polvo contiene una cantidad considerable de aire y al comprimirlo, este aire se expulsa y se forma una masa bastante densa. Cuanto más tiempo se deja que este aire escape, mejor será la tableta. Cuando se hace el baleado, las tabletas grandes se forman como balas porque los polvos finos escurren mejor dentro de las cavidades grandes y esto acorta el tiempo de producción.<sup>(7,9)</sup>

### **2.3.5.3. Compresión directa**

Como su nombre lo indica, la compresión directa consiste en comprimir directamente la mezcla de polvos sin modificar su índole física. Se necesita de materiales compresibles y de buena fluidez ya sea del principio activo o de los excipientes.<sup>(7,9)</sup>

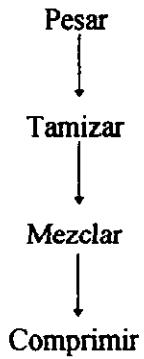
## **2.3.6. Controles en proceso en la fabricación de tabletas**

### **2.3.6.1. Reología de polvos**

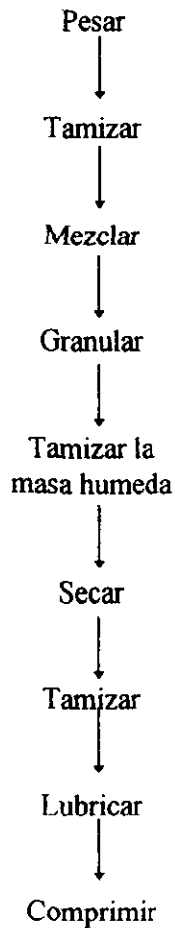
En esta etapa se realiza la caracterización de la mezcla de polvos o granulado evaluándose los parámetros de densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo y % de compresibilidad (índice de Carr), lo que nos indica como será el comportamiento del polvo al momento de tabletear.<sup>(8)</sup>

Figura 1. Métodos generales para la fabricación de tabletas.

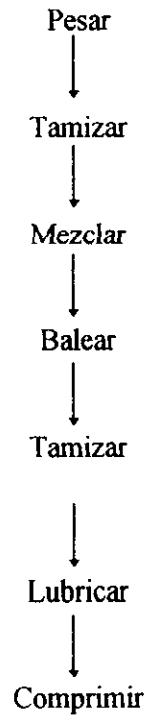
COMPRESION  
DIRECTA



VIA HUMEDA



DOBLE COMPRESION



#### **2.3.6.2. Peso promedio**

El contenido de una forma farmacéutica es la cantidad de principio activo más excipientes y el peso de ellas debe de encontrarse dentro de ciertos límites para que la dosificación sea la adecuada.<sup>(10)</sup>

#### **2.3.6.3. Desintegración**

Es el tiempo necesario para que las tabletas, en un medio adecuado se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro; no implica la solubilización completa de las tabletas.<sup>(11)</sup>

#### **2.3.6.4. Dureza**

Es la resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso. Una regla común dice que una tableta tiene una dureza adecuada si es lo suficientemente firme como para romperse con un chasquido seco al quebrarla entre los dedos, pero no se rompe si se pone al piso.<sup>(7)</sup>

#### **2.3.6.5. Friabilidad**

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta, en lugar de medir la fuerza requerida para aplastar una tableta, se evalúa la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte.<sup>(10)</sup>

### **2.4. Recubrimiento de formas farmacéuticas**

El recubrimiento es el proceso mediante el cual una capa de determinado

espesor de diversos materiales se coloca sobre la superficie de un núcleo y se emplea para :

1. Proteger al principio activo del medio ambiente, en particular del aire, humedad y luz para mejorar su estabilidad.
2. Enmascarar olores y sabores desagradables.
3. Facilitar la ingestión del producto por el paciente.
4. Mejorar la identidad del producto desde la planta manufacturera hasta el paciente, pasando por los intermediarios.
5. Facilitar la manipulación, en particular en las líneas de envasados y empaçado de alta velocidad y los recuentos automáticos en las farmacias, donde el revestimiento reduce a un mínimo la contaminación cruzada por emisión de polvo.
6. Mejorar el aspecto del producto, en particular cuando existe una diferencia perceptible en el centro de la tableta de un lote a otro.
7. Reducir el riesgo de interacciones entre componentes incompatibles.
8. Mejorar la integridad mecánica del producto.
9. Modificar la liberación del principio activo.<sup>(5,7,12)</sup>

#### **2.4.1. Características de los núcleos**

La tableta o comprimido de que se parte pierde su categoría propia para transformarse en núcleo, como se le llama. Esto implica que no cualquier comprimido se emplea para la operación. Las características geométricas como forma y tamaño; físicas como densidad y friabilidad son de importancia determinantes.

El núcleo debe reunir las siguientes características para que pueda ser recubierto :

**Biconvexo** : Esta forma permite que los núcleos rueden con facilidad como cuerpos independientes. Deben tener el máximo diámetro que permita el peso, así el borde se reducirá al mínimo y esto facilitará su rápido recubrimiento. Cuando se trata de tabletas con bordes más gruesos y curvatura más grande, se requieren cantidades mayores de recubrimiento para que los bordes sean estéticos.

**Dureza** : Para que puedan resistir el proceso de recubrimiento se requiere usar tabletas con una dureza mínima de 5 Kg.

**Friabilidad** : Deberá ser la mínima.

**Aspecto de la tableta** : Libre de polvo y de superficie lisa sin astillas o láminas; sin un gran contenido de humedad. <sup>(5,7)</sup>

## **2.4.2. Técnicas de recubrimiento**

En esencia, existen cuatro técnicas principales para aplicar el recubrimiento a las formas farmacéuticas sólidas : recubrimiento con azúcar, recubrimiento con película, microencapsulación y recubrimiento por compresión. <sup>(7)</sup>

A continuación se dan las características del recubrimiento con azúcar y con película.

### **2.4.2.1. Recubrimiento con azúcar**

Al recubrimiento con azúcar se le considera el método más antiguo y consiste en el depósito a partir de una solución acuosa, de coberturas basadas en su mayor parte en sacarosa como materia prima.

La gran cantidad de recubrimiento que se aplica y la pericia que deben tener los operarios, se combinan para que el proceso sea largo y tedioso. Las etapas del recubrimiento con azúcar son : sellado, engrosamiento, alisado, coloración, pulido e impresión.

**Sellado** : La cubierta sellante se aplica directamente sobre el centro de la tableta con el fin primordial de separar a éste, de los principios activos que contiene y de las soluciones acuosas que se habrán de usar en el proceso.

**Engrosamiento** : Da forma y redondea los bordes. Produce un aumento en peso del 50 al 100 %.

**Alisado** : Corrige las deficiencias de la etapa anterior y deja la superficie dura y lisa para pasar a la siguiente etapa.

**Coloración** : Permite identificar al producto y le da una presentación elegante.

**Pulido** : Se aplican mezclas de cera para impartir brillo al producto final.

**Impresión** : Se emplea para identificar al producto y se utilizan tintas farmacéuticas por medio del proceso que se llama rotograbado offset.<sup>(5,7)</sup>

#### **2.4.2.2. Recubrimiento con película**

Consiste en el depósito de resinas como una fina membrana sobre el núcleo a partir de soluciones que al principio tenían como base un disolvente orgánico pero que cada vez dependen más del agua como disolvente primario. Este proceso fue introducido a principios de 1950 para cubrir las fallas del recubrimiento con azúcar.

El recubrimiento con película se puede aplicar a productos farmacéuticos para modificar la liberación del principio activo, este recubrimiento suele conocerse como entérico.<sup>(5,7,13)</sup>

**Ventajas :**

Aumento mínimo del peso, del 2 al 3%, del peso del núcleo.  
Considerable reducción del tiempo del proceso.  
Mayor eficiencia y rendimiento del proceso.  
Mayor flexibilidad en las formulaciones.  
Mayor resistencia al astillado de la tableta.  
Gran volatilidad del disolvente orgánico.

**Desventajas :**

Peligros por inflamabilidad.  
Peligros por toxicidad.  
Costos

Los componentes principales de toda forma de película para recubrimiento consisten en polímero, plastificante, colorante y disolvente. Un requisito primordial del polímero es que se disuelva en una amplia gama de disolventes para dar flexibilidad a la formulación, los principales polímeros que se usan son los éteres de celulosa, en particular hidroxipropilcelulosa.

La incorporación de un plastificante en la fórmula imparte flexibilidad a la película para que soporte mejor los esfuerzos, entre los plastificantes típicos figuran glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y estéres de citrato y ftalato. Para mejorar la presentación del producto y para facilitar su identificación se suelen emplear pigmentos, en particular las lacas de aluminio.<sup>(5,7)</sup>

Lo mismo que con la cubierta de azúcar, pueden surgir dificultades durante o después del proceso. Puede suceder que las tabletas tiendan a laminarse por tener una alta friabilidad, sufran de picado como consecuencia de un suministro de líquido mayor que la capacidad de secado del proceso, de modo que las tabletas se adhieren entre ellas y después se pican al separarse y la piel de naranja o aspereza, debido al secado prematuro de gotitas atomizadas de solución.<sup>(5,7)</sup>

## 2.5. Clorhidrato de Tetraciclina

### 2.5.1. Historia

La obtención de las tetraciclinas fue el resultado de la búsqueda sistemática en muestras de tierra, obtenida de diversas partes del mundo, para detectar microorganismos que produjeran antibióticos. El primer compuesto de esta familia introducido en clínica en 1948 fue la clortetraciclina, elaborada por *Streptomyces aureofaciens*.<sup>(14)</sup>

Al determinar la estructura de la clortetraciclina se observó que su hidrogenación producía un compuesto que conservaba la misma actividad antibiótica. Así la tetraciclina representa el primer antibiótico clínicamente exitoso producido en forma sintética.<sup>(14,15)</sup>

### 2.5.2. Estructura

La tetraciclina está formada por un esqueleto octahidronaftaceno, sistema formado por cuatro anillos de seis miembros fusionados nombrados de la A a la D de derecha a izquierda. La estructura presenta 5 centros quirales en los átomos de carbono 4, 4a, 5, 5a y 12a. En la figura 2 se da la estructura de la tetraciclina.<sup>(14)</sup>

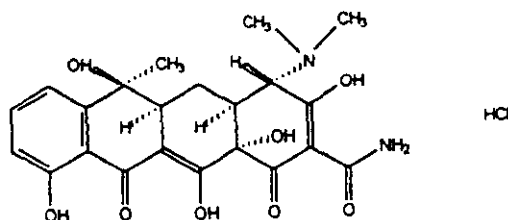
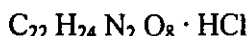


Figura 2. Estructura del clorhidrato de tetraciclina

### **2.5.3. Nombre Químico, Fórmula Condensada y Peso Molecular**

Clorhidrato de 4,β-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a,-octahidro-3,6,α,10,12,12a,β-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxonaftacen-2-carboxamida



480.91<sup>(16-18)</sup>

### **2.5.4. Descripción**

Polvo amarillo cristalino, inodoro, moderadamente higroscópico. Estable al aire pero una larga exposición a la luz solar fuerte y al aire húmedo lo oscurecen.<sup>(11,17,18)</sup>

### **2.5.5. Propiedades Físicas**

#### **2.5.5.1. Solubilidad**

Soluble en agua y en soluciones de hidróxidos alcalinos y carbonatos; ligeramente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en varios disolventes orgánicos. Su solubilidad se da en la Tabla IV.<sup>(11,17,18)</sup>

#### **2.5.5.2. Constante de disociación**

El clorhidrato de tetraciclina presenta 4 constantes de disociación en agua a 25 °C. Un pka de 3.30 debido al sistema β-tricarbonílico del anillo A. El pka de 7.68 se asocia con el sistema β-dicarbonílico del anillo B. Presenta un pka de 9.69 debido a la función protonada dimetilamino del C<sub>4</sub>. Un cuarto valor de pka de 10.7 se atribuye al grupo fenólico del C<sub>10</sub>.<sup>(16)</sup>

Tabla IV. Solubilidad del clorhidrato de tetraciclina a 28 °C.

| Disolvente              | Solubilidad<br>(mg/mL) |
|-------------------------|------------------------|
| Metanol                 | +20                    |
| Etanol                  | 7.9                    |
| Benceno                 | 0.3                    |
| Eter de petróleo        | 0.0                    |
| Tetracloruro de carbono | 0.1                    |
| Acetato de etilo        | 0.8                    |
| Acetona                 | 0.8                    |
| Eter                    | 0.6                    |
| Cloruro de etileno      | 0.8                    |
| Dioxano                 | 7.7                    |
| Cloroformo              | 2.9                    |
| Piridina                | +20                    |
| Alcohol Bencílico       | 10.8                   |

### 2.5.5.3. Rotación óptica

Entre -239 a -258°, determinada en una solución al 1% m/v de la muestra en solución 0.1 M de ácido clorhídrico. <sup>(11,16)</sup>

### 2.5.5.4. Espectro UV

El C<sub>12</sub> separa a los grupos cromóforos del clorhidrato de tetraciclina en dos regiones. El sistema β-tricarbonílico del anillo A contribuye a la absorción cerca de los 260 nm mientras que el anillo aromático D conjugado con la β-dicetona del anillo B y C produce que se absorba a 360 nm. En la figura 3 se observa el espectro UV. <sup>(11,16)</sup>

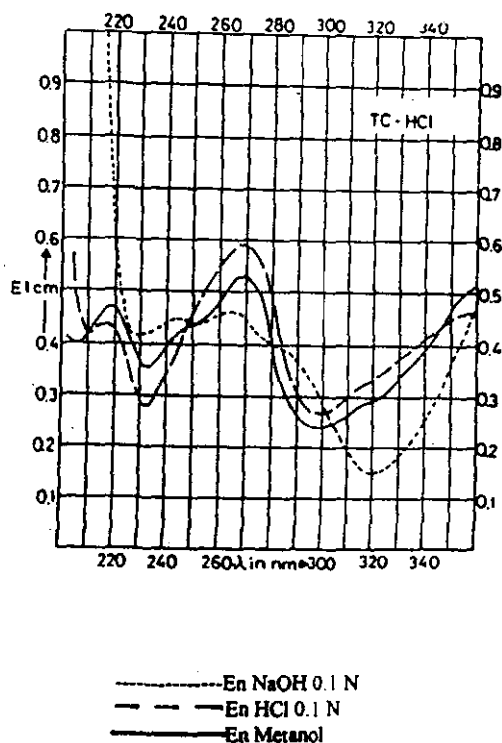


Fig. 3. Espectro UV del clorhidrato de tetraciclina.

### 2.5.6. Degradación y Estabilidad

El grupo dimetilamina del clorhidrato de tetraciclina (TC) sufre epimerización en condiciones ácidas produciendo la 4-epitetraciclina (4-ETC), la cual no posee actividad antibacteriana significativa. Esta reacción toma lugar más rápidamente a pH entre 2-6 y es una reacción reversible de primer orden. La epimerización ocurre también con grupos como fosfato, citrato y urea; la reacción es catalizada por luz, pH y temperatura.<sup>(16)</sup>

La TC sufre una reacción de eliminación de segundo orden, debido a que el grupo OH del C<sub>6</sub> es axial y antiperiplanar al H del C<sub>5a</sub> por lo cual es estéricamente ideal. El producto que se forma es la anhidrotetraciclina (ATC), esta reacción es catalizada por la temperatura y por un pH menor a 2. La ATC posee actividad "in vitro" pero no tiene aplicación clínica.

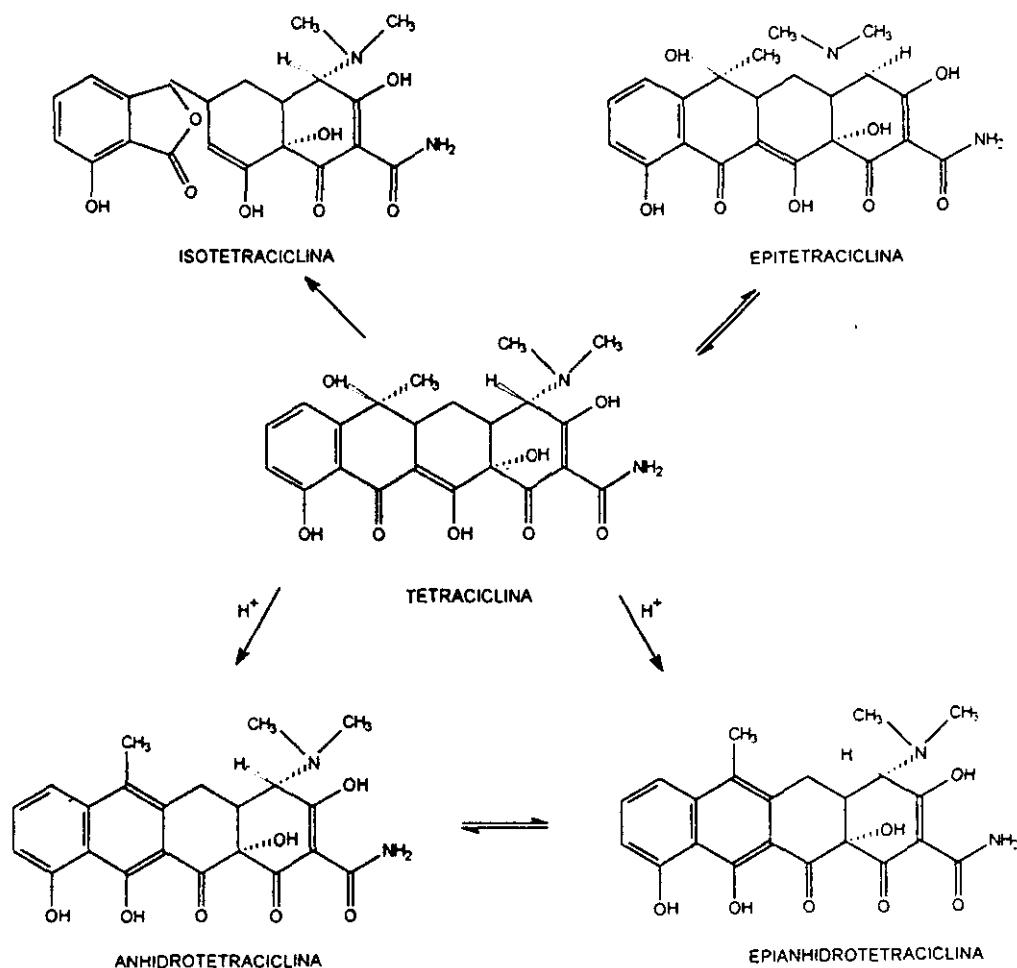


Figura 4. Productos de degradación de la tetraciclina

Los productos formados por las reacciones anteriores presentan degradación, siendo la epimerización de la ATC más rápida y la deshidratación de la 4-ETC más lenta comparadas con la TC. En medio alcalino se forman isoderivados. La TC es estable en soluciones neutras o ligeramente ácidas. Las estructuras de los productos mencionados se dan en la Figura 4. <sup>(14,16)</sup>

La TC pierde el 10% de su potencia cuando se almacena por 2 meses a 37 °C y 66% de HR formándose 4-ETC y ATC. La presencia de ácido cítrico incrementa esta degradación. Las soluciones acuosas de TC muestran una degradación máxima por aire y luz en presencia de riboflavina. La presencia de ácido ascórbico suprime la degradación de la tetraciclina por riboflavina.

La TC en solución intravenosa con pH de 3 a 5 es químicamente estable durante 6 horas pero pierde del 8-12% de su potencia en 24 horas a temperatura ambiente. La TC al 1% pierde el 50% de su actividad en solución de glucosa después de 14 días a 25 °C.

Los cationes divalentes y trivalentes tales como magnesio, calcio, manganeso, cobre, níquel, hierro y aluminio forman quelatos con la TC provocando su inactivación.

Muestras sólidas de TC fueron estudiadas a 37 y 70 °C por un período de 27 meses y a 50 °C durante 16 meses, del estudio se determinó que la TC es estable con HR baja a 20 °C al menos durante 50 años. <sup>(16)</sup>

## **2.5.7. Métodos de análisis**

### **2.5.7.1. Espectrofotometría UV-Visible**

La TC se disuelve en hidróxido de sodio 0.25 N y la solución amarilla presenta una  $\lambda$  máx a 380 nm. La adición de cloruro férrico a una solución ácida de TC produce una solución naranja que presenta una  $\lambda$  máx a 490 nm. El método más simple consiste en medir la absorbancia de la TC directamente a 355 nm en solución 0.01 N de ácido clorhídrico. <sup>(16)</sup>

### 2.5.7.2. Métodos microbiológicos

Los métodos microbiológicos son empleados debido a su sensibilidad y se basan en la comparación de la inhibición del crecimiento bacteriano debido a las concentraciones de un estándar y la inhibición producida por la muestra a examinar. <sup>(11,16)</sup>

### 2.5.7.3. Métodos cromatográficos

En la siguiente tabla se dan las condiciones que pueden ser empleadas para desarrollar la identificación de la TC. <sup>(16)</sup>

Tabla V. Condiciones para el análisis de TC mediante cromatografía en capa fina

|                                                               |                                                            | R <sub>F</sub>                               |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Sílica Gel G                                                  | n-butanol-ácido oxálico-agua<br>(100:6:100)                | 0.38 TC                                      |
| Celulosa microcristalina                                      | Solución acuosa 0.25 M<br>de Cloruro de magnesio           | 0.72 TC<br>0.68 ETC<br>0.29 ATC<br>0.16 EATC |
| Sílica Gel G impregnada<br>con EDTA+PEG<br>400+glicerina      | metiletilcetona saturada con buffer<br>de Mellvaine pH 4.7 | 0.53 TC<br>0.20 ETC<br>0.93 ATC<br>0.47 EATC |
| Sílica Gel G impregnada<br>con EDTA aq al 5%<br>pH 9 con NaOH | acetona-agua<br>(10:1)                                     | 0.69 TC<br>0.29 ETC<br>0.84 ATC<br>0.55 EATC |

### 2.5.8. Propiedades farmacológicas

La TC inhibe la síntesis de proteínas de la bacteria al ligarse al ribosoma

bacteriano 30S y evitar la llegada del aminoácilRNA al sitio aceptor en el complejo mRNA-ribosoma; debido a ello está indicada en las infecciones de las vías respiratorias, digestivas, genitourinarias y otros sistemas orgánicos causadas por los siguientes microorganismos sensibles :<sup>(15,19,20)</sup>

- *Rickettsias*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia sp.*
- Gramnegativos : *Haemophilus ducreyi*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Bacteroides*, *Vibrio comma*, *Vibrio fetus*, *Brucella sp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Shigella sp.*, *Mima sp.*, *Herellea sp.*, *Haemophilus influenzae* y *Klebsiella sp.*
- Grampositivos : *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*.

Cuando la penicilina está contraindicada la tetraciclina es el fármaco alternativo en infecciones causadas por :

- *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* y *pertenue*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium sp.*, *Bacillus anthracis*, *Fusobacterium fusiforme* y *Actinomyces sp.*

### **2.5.9. Farmacocinética**

La TC se absorbe en un 70% en vías gastrointestinales después de una dosis oral. Gran parte de la absorción, se lleva a cabo en estómago, duodeno y yeyuno, y es mayor con el sujeto en ayunas. La absorción disminuye por la ingestión concomitante de productos lácteos; geles de hidróxido de aluminio, sales de calcio, magnesio, hierro o zinc. El mecanismo que explica la menor absorción al parecer es la quelación.

La TC se distribuye en forma amplia en todo el cuerpo, en tejidos y secreciones, incluidos orina y líquido prostático; este fármaco se acumula en células reticuloendoteliales de hígado, bazo y médula ósea, y en huesos, dentina y esmalte de dientes que aún no brotan. La TC cruza la placenta y llega a la circulación fetal y al líquido amniótico. En la leche materna, también aparecen cantidades relativamente grandes de TC.

La vía principal de eliminación de la TC es el riñón, si bien se concentra en hígado, y es excretada en bilis; de ahí pasa a los intestinos, donde pueden ser resorbidas y así incorporarse a la recirculación enterohepática. La eliminación por vías intestinales se produce incluso si el fármaco se aplica por vía parenteral, como consecuencia de excreción por la bilis.

La depuración del compuesto por los riñones se hace mediante filtración glomerular y por ello su excreción es modificada en grado significativo por medio de la función renal de cada enfermo. Se ha observado que de una dosis intravenosa de 0.5 g de TC, del 20 al 60 % se excreta por la orina en las primeras 24 horas; y del 20 al 55 % de una dosis oral se elimina por dicha vía.<sup>(15,19,20)</sup>

#### **2.5.10. Dosis**

La dosis adecuada de TC oral es de 1 a 2 g/día en adultos. Los niños mayores de 8 años deben recibir de 25 a 50 mg/Kg/día en dos a cuatro fracciones. En la sífilis de 30 a 40 g en dosis divididas iguales durante un periodo de 10 a 15 días; mientras que en la gonorrea se administran 9 g en total, con una dosis inicial de 1.5 g seguida de 500 mg cada 6 horas durante 4 días.<sup>(19)</sup>

#### **2.5.11. Efectos adversos**

La TC irrita las vías gastrointestinales. Las molestias gastrointestinales, náuseas y vómito pueden llevarse al mínimo mediante la administración de la TC con alimentos, pero no con productos lácteos. En personas que ingieren tetraciclina degradada se ha observado un síndrome clínico caracterizado por náuseas, vómito, poliuria, polidipsia, proteinuria, acidosis, y aminoaciduria macroscópica, es decir, una forma del síndrome de Fanconi.<sup>(15,19,21)</sup>

---

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las formas farmacéuticas sólidas son incuestionablemente el método preferido de administración oral de fármacos, pues desde el punto de vista del paciente son económicas, compactas, manejables, fáciles de transportar y presentan la mayor flexibilidad de que la dosificación exacta esté garantizada y no habrá rechazo por un determinado sabor u otra inconveniencia, además son de la forma y tamaño adecuado para facilitar su ingestión, es por ello que la Industria Farmacéutica requiere de formulaciones estables de formas farmacéuticas sólidas, para poder competir dentro del mercado.

Para obtener formulaciones estables se deben realizar diversas etapas y la fundamental es el estudio de preformulación, ya que en ella se obtiene la información necesaria que nos ayudará a prevenir problemas, durante la formulación antes de que se haya invertido tiempo y esfuerzo, de manera inefectiva en el desarrollo de un producto.

Debido a lo anterior, en este trabajo se desarrollarán las etapas de preformulación y formulación de tabletas recubiertas de Clorhidrato de Tetraciclina, para después en otro trabajo mediante el escalamiento y un estudio de estabilidad acelerada registrar el producto ante la Secretaría de Salud.

Se requiere que las tabletas sean recubiertas para proteger al principio activo del medio ambiente y enmascarar el color desagradable que presenta.

Aún cuando la formulación ya existe en el mercado, la empresa no cuenta con ella y por ello se pretende obtener una formulación estable que pueda competir con las ya existentes para así lograr el crecimiento de la empresa.

---

## **IV. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo general :**

Obtener una formulación estable de tabletas recubiertas de clorhidrato de tetraciclina que tengan el efecto terapéutico deseado y cumplan con los controles de calidad especificados en la FEUM 6ª edición.

### **4.2. Objetivos particulares :**

#### **4.2.1. Realizar los estudios de preformulación**

4.2.1.1. Caracterizar al principio activo

4.2.1.2. Realizar la compatibilidad fármaco-excipientes

#### **4.2.2. Realizar la formulación de tabletas recubiertas de clorhidrato de tetraciclina.**

#### **4.2.3. Mediante pruebas de ciclado térmico determinar la estabilidad de la formulación en el material de empaque elegido.**

---

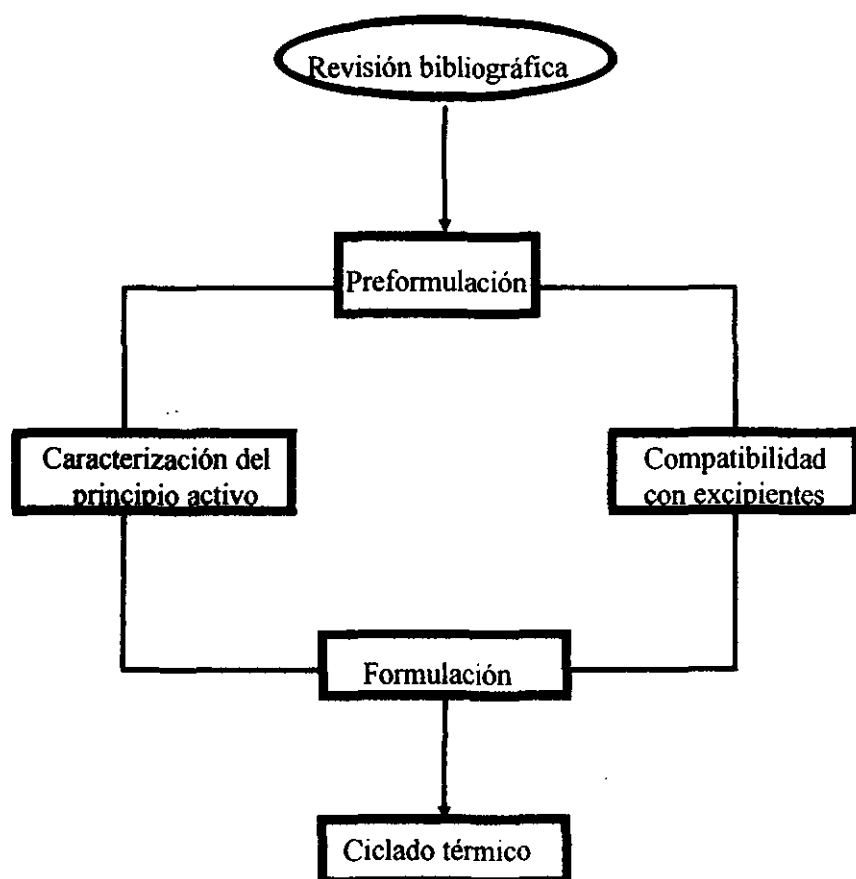
## **V. HIPOTESIS**

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de preformulación se seleccionará adecuadamente la vía de fabricación así como los excipientes y sus concentraciones óptimas para obtener una formulación de tabletas recubiertas de clorhidrato de tetraciclina que cumpla con los controles de calidad especificados y sea estable.

---

## VI. METODOLOGIA

Figura 5. Diagrama de flujo de la metodología a seguir para realizar la formulación de tabletas de clorhidrato de tetraciclina



## **\* MATERIALES**

### **1. Material :**

Matraces aforados Pyrex de 1000, 100, 50, 25 y 10 mL  
Pipetas volumétricas Pyrex de 10, 5, 2 y 1 mL  
Pipetas graduadas Pyrex de 10, 5, 2 y 1 mL  
Vasos de precipitados Pyrex de 250, 100 y 50 mL  
Matraces Erlenmeyer Kimax de 250 mL  
Tubos de Ensayo Pyrex  
Placas de sílica gel G  
Microjeringa de 50 mL Hamilton  
Cámara de elución MERCK  
Frascos viales de 5 ml  
Tubos Nessler  
Triángulo de porcelana  
Papel filtro No. 41

### **2. Instrumentos :**

Disolutor, ELECSA  
Potenciómetro, CORNING 130  
Balanza semianalítica, METTLER BB240  
Balanza granataria, OHAUS  
Polarímetro, ERMA 1710  
Espectrofotómetro, UV SPECTRONIC 200 BAUSH LOMB  
Balanza analítica, LIBROR-L-1600 TP SHIMADZU

### **3. Equipo :**

Desintegrador, ELECSA DSE30  
Friabilizador, ELECSA FE30  
Durómetro, STOKES

Campana de flujo laminar  
Estufa de 30 y 45 °C, BLUE M  
Estufa de 37 y 60 °C, THELCO  
Estufa de 100 °C, LLHARRY  
Mufla, LINNDBERG  
Cámara climática, HOTPACK  
Lámpara de luz UV, CC20  
Rotap, FD1346  
Mallas 60 y 120, MONT  
Mallas 20, 40 y 80 FIICSA  
Autoclave C 96541602  
Mezclador, ERWEKA  
Tableteadora, MARQUET E10

#### **4. Materias Primas :**

Clorhidrato de Tetraciclina, Retecma  
Lactosa DCL-11, Helm de México  
Avicel, Helm de México  
Dextrosa, Helm de México  
Fosfato dicálcico, Cedrosa  
Almidón 1500, Helm de México  
PVP XL 10, Helm de México  
Primogel, Helm de México  
Croscarmelosa sódica, Industrias Ragar  
Lauril sulfato de sodio, Vitradrog  
Acido esteárico, Cedrosa  
Opadry amarillo y azul, Grupo Terra  
Eudragit E y L 12.5, Helm de México  
Estearato de magnesio, Química del centro  
Medio de cultivo No. 1 y 3, y agar Bioxon  
SRef de Clortetraciclina HCl, USP  
SRef de Tetraciclina HCl, USP  
SRef de Epitetraciclina HCl, USP

## **5. Disolventes y reactivos :**

Alcohol etílico JT Baker analyzed  
Cloroformo JT Baker analyzed  
Eter JT Baker analyzed  
Diclorometano JT Baker analyzed  
Alcohol metílico JT Baker analyzed  
Agua desionizada  
Hidróxido de amonio JT Baker analyzed  
Acido sulfúrico  
Acido nítrico  
Acido clorhídrico  
Nitrato de plata  
Cloruro de sodio  
EDTA  
Sanitizante USSAN, CUATAM 3X y SAN-S-PINE

## **B) METODOS**

### **6.1. Preformulación**

#### **Caracterización del Principio Activo**

##### **1. Control de Calidad del Principio Activo<sup>(11)</sup>**

**a ) Descripción :** Evaluar mediante un análisis visual del principio activo sus características organolépticas.

**b) Solubilidad :** Verificar su solubilidad en agua, metanol, etanol, cloroformo, éter, hidróxidos alcalinos y carbonatos.

**c) Ensayos de Identidad :**

**1. Espectro de Absorción UV :** Pesar con precisión aproximadamente 10 mg de la muestra, y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y aforar con solución de hidróxido de sodio 0.25 N. Transferir una alícuota de 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con hidróxido de sodio. Obtener el espectro de absorción en la región UV de la muestra y el de una solución de la SRef preparada de manera similar que contenga 10 µg/mL, en celdas de 1 cm empleando agua como blanco de ajuste.

**2)** A 500 mg de la muestra adicionar 2 mL de ácido sulfúrico.

**3)** MGA 0511. Realizar la prueba de identificación de cloruros.

**d) pH ( MGA 0701 ) :** Determinar en una solución que contenga 10 mg / mL de muestra

**e) Pérdida por Secado ( MGA 671 ) :** Secar 2 g a 60°C durante 3 horas.

**f) Residuo de Ignición ( MGA 0751 ) :** Realizar la prueba empleando 2 g de muestra.

**g) Rotación Óptica ( MGA 0771 ) :** Determinar en una solución al 1% m/v de la muestra en solución 0.1 M de ácido clorhídrico.

**h) Cristalinidad ( MGA 0231 ) :** Colocar unas cuantas partículas de la muestra sobre un portaobjetos y observar al microscopio.

**i) Sustancias Relacionadas CCF ( MGA 0241 ) :**

**Soporte :** Kieselguhr G capa de 0.25 mm de espesor.

Impregnar el soporte con una solución al 10% m/v de EDTA ajustada previamente a pH 7.5 con una solución 5 M de hidróxido de sodio dejar secar a

temperatura ambiente durante una hora y calentar en estufa a 100 °C durante una hora.

**Fase móvil :** Diclorometano : Metanol : Agua ( 65:35:9 )

Preparar en metanol las siguientes soluciones :

- 1) Solución al 0.5 % m/v de la muestra
- 2) Solución al 0.005 % m/v de la muestra
- 3) Solución al 0.020 % m/v de SRef de Clorhidrato de epitetraciclina
- 4) Solución al 0.010 % m/v de SRef de Clorhidrato de clortetraciclina
- 5) Solución al 0.005 % m/v de SRef de Clorhidrato de tetraciclina
- 6) Mezcla de las soluciones de referencia en las mismas concentraciones especificadas para las soluciones 3 a 5.

**Procedimiento :** Aplicar a la cromatoplaqa por separado 1 µL de cada una de las muestras, desarrollar el cromatograma en la fase móvil hasta que ésta avance  $\frac{3}{4}$  partes de la placa. Retirar la cromatoplaqa de la cámara de elución y dejar secar. Examinar bajo lámpara de luz UV. Ninguna mancha obtenida en el cromatograma con la solución 1 diferente de la mancha principal, debe ser más intensa que las manchas correspondientes obtenidas con las soluciones 3 y 4. La prueba sólo es válida si el cromatograma obtenido con la solución 6 muestra 3 manchas claramente separadas.

**j) Valoración ( MGA 0100 ) :** Para la realización de la prueba esterilizar el material de vidrio no volumétrico mediante calor húmedo y el material volumétrico sanitizarlo con alcohol al 70 % para evitar que pierda su calibración. Realizar el análisis en condiciones asépticas.

1. Preparación del inóculo: ( Cepa *Staphylococcus aureus* )

a) Preparación de la suspensión concentrada del microorganismo : Lavar con 3 ml de solución salina estéril el desarrollo de un cultivo de 24 horas en tubo inclinado y distribuirlo en la superficie de un frasco de Roux que contenga 250 mL del medio de cultivo para antibióticos 1 e incubar el frasco a 37° C.

b) Recoger el desarrollo de la superficie de agar a las 24 horas con 50 mL de solución salina estéril.

c) Estandarización de la suspensión : Transferir 1 mL de la suspensión concentrada a un frasco lechero que contenga 50 ml de solución salina estéril y obtener su transmitancia a 580 nm empleando como blanco solución salina; si la transmitancia no es del 25 % proceder a adicionarle más suspensión concentrada, hasta obtener la lectura. Adicionar 1.5 mL de esta suspensión por cada 100 mL del caldo que se emplee en la prueba. Las suspensiones se conservan en refrigeración.

2. Preparación de la curva estándar : Pesar una cantidad de SRef equivalente a 10 mg de clorhidrato de tetraciclina, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y aforar con solución 0.1 N de HCl. Transferir una alícuota de 4 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con agua. Tomar las siguientes alícuotas y colocarlas en matraces volumétricos de 100 mL y aforar con agua : 4.8, 5.4, 6.0, 6.7 y 7.5 mL.

3. Preparación de la muestra : Preparar de manera similar al punto medio de la curva estándar.

4. Procedimiento : Añadir 1 mL de cada dilución a cada uno de tres tubos y adicionar 9 mL del inóculo, incluir un blanco negativo y uno positivo. Agitar los tubos en un vortex e incubar a 37 °C durante 4 horas. Inactivar con 0.5 mL de formaldeído al 12 % v/v. Obtener su transmitancia a 530 nm ajustando con el blanco negativo. Con los resultados obtenidos determinar el punto alto y el punto bajo de la línea dosis - respuesta y en ella interpolar el valor del problema y multiplicar por el factor de dilución para encontrar la potencia de la muestra.

## **2. Reología de polvos**

a) **Densidad aparente** : Pesar una probeta de 50 mL vacía en una balanza granataria. Registrar el peso (P1), adicionar el polvo hasta la altura de 20 mL y

registrar el volumen exacto, pesar la probeta con el polvo y el peso registrado es P2. Calcular la densidad aparente por medio de la siguiente fórmula:

$$da = m/v$$

Donde :

da = densidad aparente

m = peso de la muestra en gramos (P2-P1)

v = volumen ocupado por la muestra en mL

**b) Densidad compactada :** Tapar la probeta del punto anterior y dejarla caer verticalmente sobre una superficie plana a una altura de 3 cm hasta que el volumen de la muestra se mantenga constante. Calcular la densidad compactada por medio de la siguiente formula :

$$dc = m/v$$

Donde :

dc= densidad compactada

m = peso de la muestra en gramos

v = volumen compactado ocupado por la muestra en mL

**c) Indice de Carr :** Calcularlo empleando la siguiente fórmula :

$$[(\text{densidad compactada} - \text{densidad aparente})/\text{densidad compactada}] \times 100$$

**d) Angulo de reposo :** Sostener en un soporte universal un embudo de acero inoxidable a 10 cm de la superficie, tapar su orificio de salida, adicionar 20 g de polvo, quitar la tapa de su orificio de salida para que fluya el polvo. Calcular el ángulo de reposo mediante la siguiente fórmula:

$$\tan \alpha = h/r$$

Donde :

$\alpha$  = ángulo de reposo

h = altura formada por el polvo

r = radio de la base formada por el polvo

**e) Velocidad de flujo :** Tomar el tiempo que tarda en caer el polvo en la determinación anterior. Calcular la velocidad de flujo mediante la siguiente fórmula :

$$V = m/t$$

Donde :

V = velocidad de flujo

m = cantidad de muestra en gramos

t = tiempo que tarda en fluir la muestra en segundos

**f) Distribución del tamaño de partícula :** Pesar los tamices y el plato, armar el equipo en el siguiente orden ascendente : el plato y las mallas 250, 200, 150, 100, 80, 60 y 40, colocar 20 g del polvo y la tapa, accionar el equipo durante 15 minutos. Separar y pesar individualmente los tamices para determinar la cantidad de polvo retenido sobre ellos mediante la diferencia de pesos.

### **3. Estabilidad del principio activo en estado sólido :**

Colocar en frascos transparentes, dentro de una caja de cartón, 100 mg del principio activo y someter las muestras a las siguientes condiciones :

- a) Luz solar
- b) 45 ° C
- c) 60 ° C

Muestrear dos veces por semana durante 3 meses, analizando las muestras mediante cromatografía en capa fina, comparando contra un estándar preparado el día de análisis.

### **4. Degradación del principio activo :**

Colocar en frascos transparentes, dentro de una caja de cartón, 100 mg del principio activo y adicionar 2 ml de las siguientes soluciones :

- a) Hidróxido de sodio 2N
- b) Acido clorhídrico 2N
- c) Agua desionizada
- d) Peróxido de hidrógeno al 30 %

Colocar las muestras a temperatura ambiente. Muestrear a las 2, 4, 6, 8, 24 y 36 horas analizando las muestras mediante cromatografía en capa fina, comparando contra un estándar preparado al momento de analizar.

### **B. Compatibilidad con excipientes :**

Colocar en frascos transparentes, dentro de una caja de cartón, 100 mg del principio activo y adicionar los excipientes del cuadro 2 en una proporción 1:1. Colocar las muestras a 45 °C, muestrear dos veces por semana durante tres meses, analizando las muestras mediante cromatografía en capa fina, comparando contra un estándar preparado el día de análisis.

**Cuadro 2. Excipientes para el estudio de compatibilidad**

| EXCIPIENTES             |
|-------------------------|
| Lactsa DCL-11           |
| Avicel PH 102           |
| Dextrosa                |
| Fosfato Dicálcico       |
| Almidón 1500            |
| PVP XL 10               |
| Croscarmelosa sódica    |
| Primogel                |
| Lauril sulfato de sodio |
| Acido esteárico         |
| Estearato de magnesio   |
| Eudragit E 12.5         |
| Eudragit L 12.5         |
| Opadry amarillo         |
| Opadry rojo             |

## 6.2. Formulación :

Fabricar lotes de 100 g de las formulaciones de las tablas VI-VIII y cuando se obtenga la formulación que cumpla con las especificaciones requeridas fabricar un lote de 1500 g de acuerdo al siguiente procedimiento.

### A. Procedimiento general para la fabricación de los núcleos :

1. Sanitizar el área de trabajo con etanol al 70 % v/v.
2. Pesar e identificar las materias primas.
3. Tamizar por malla 20 el principio activo, el diluyente y el desintegrante y por malla 30 el agente lubricante.
4. Mezclar a 30 rpm el principio activo, el diluyente y el desintegrante por 15 minutos.
5. Adicionar el lubricante y mezclar por 3 minutos.
6. Realizar la reología del polvo.
7. Comprimir empleando punzones biconvexos de 10 mm controlando peso y dureza.

Tabla VI. Formulaciones propuestas para la elección del agente lubricante.

| COMPONENTES      | FORMULACIONES |        |        |        |
|------------------|---------------|--------|--------|--------|
|                  | A             | B      | C      | D      |
| Tetraciclina HCl | 62.5 %        | 62.5 % | 62.5 % | 62.5 % |
| Diluyente 1      | 32.0 %        | 32.0 % | 31.5 % | 31.5 % |
| Diluyente 2      | 5.0 %         | 5.0 %  | 5.0 %  | 5.0 %  |
| Lubricante 1     | 0.5 %         | ---    | 1.0 %  | ---    |
| Lubricante 2     | ---           | 0.5 %  | ---    | 1.0 %  |

Tabla VII. Formulaciones propuestas para la elección del agente diluyente.

| COMPONENTES      | FORMULACIONES |        |
|------------------|---------------|--------|
|                  | E             | F      |
| Tetraciclina HCl | 62.5 %        | 62.5 % |
| Lubricante 1     | 1.0 %         | 1.0 %  |
| Diluyente 1      | 16.5 %        | ---    |
| Diluyente 2      | 20.0 %        | 36.5 % |

Tabla VIII. Formulaciones propuestas para la elección del agente desintegrante.

| COMPONENTES      | FORMULACIONES |         |
|------------------|---------------|---------|
|                  | G             | H       |
| Tetraciclina HCl | 62.50 %       | 62.50 % |
| Lubricante 1     | 1.00 %        | 1.00 %  |
| Diluyente 2      | 36.25 %       | 36.25 % |
| Desintegrante 1  | 0.25 %        | ---     |
| Desintegrante 2  | ---           | 0.25 %  |

## B. Control de calidad de los núcleos : <sup>(10,11)</sup>

a) **Dureza** : Determinar la dureza de 10 núcleos empleando un durómetro marca Stokes.

b) **Friabilidad** : Colocar en el friabilizador 20 núcleos libres de polvo previamente pesados y accionar el equipo durante 5 minutos a 20 rpm, después pesar nuevamente los núcleos libres de polvo y calcular el % de friabilidad por medio de la siguiente fórmula :

$$\% F = [ (\text{peso inicial} - \text{peso final}) / \text{peso inicial} ] \times 100$$

**c) Desintegración ( MGA 0261 ):** Emplear agua en la realización de la prueba.

**C. Recubrimiento de los núcleos :**

Cuando los núcleos cumplan con las especificaciones requeridas proceder a recubrirlos con una suspensión de opadry amarillo al 12% m/v en una mezcla de etanol : agua (40:60), empleando una temperatura de aproximadamente 60 °C en el bombo.

**D. Control de calidad de las tabletas recubiertas :<sup>(11)</sup>**

**a) Apariencia :** Mediante un análisis visual evaluar sus características organolépticas.

**b) Ensayos de identidad :**

**1. Espectro de Absorción UV ( MGA 0361 ) :**

**Preparación del patrón de referencia :** Pesar con precisión aproximadamente 10 mg de SRef de clorhidrato de tetraciclina, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y aforar con agua. Transferir una alícuota de 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con agua. Esta solución contiene 10 µg/mL aproximadamente de clorhidrato de tetraciclina.

**Preparación de la muestra :** Pesar 10 tabletas, triturarlas hasta polvo fino y pesar con precisión una cantidad del polvo equivalente a 10 mg de clorhidrato de tetraciclina, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y aforar con agua, mezclar y filtrar. Transferir una alícuota de 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con agua.

**Procedimiento :** Obtener el espectro de absorción en la región UV tanto del patrón de referencia como de la muestra en celdas de 1 cm empleando agua como blanco de ajuste.

**2. Cloruros ( MGA 0511) :** Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas, pesar una cantidad del polvo equivalente a 25 mg de clorhidrato de tetraciclina, extraer con 25 mL de metanol durante 20 minutos, filtrar y el filtrado evaporarlo a sequedad. Disolver el residuo en 25 mL de agua y adicionar un mL de ácido nítrico y un mL de SR de nitrato de plata debe observarse un precipitado blanco grumoso. Emplear agua como blanco.

**c) Peso promedio :** Pesar 20 tabletas en forma individual y calcular el peso promedio.

**d) Pérdida por secado ( MGA 0671) :** Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas. Pesar con precisión aproximadamente 2 g de polvo y colocarlo en un pesafiltro previamente tarado el cual se coloca en una estufa a 60 °C por tres horas. La muestra no debe perder más del 3 % de su peso.

**e) Disolución ( MGA 0291 ) :**

**Preparación del patrón de referencia :**

Pesar con precisión aproximadamente 11 mg de SRef de clorhidrato de tetraciclina, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y aforar con agua. Transferir una alícuota de 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con agua. Esta solución contiene 11 µg/mL aproximadamente de clorhidrato de tetraciclina.

**Procedimiento :** Colocar cada tableta en el aparato No. 2, con 900 mL de agua como medio de disolución y accionar a 75 rpm durante 60 minutos, filtrar inmediatamente una porción del medio de disolución. Transferir una alícuota de 4 mL a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con agua. Determinar la absorbancia del patrón de referencia y de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 276 nm aproximadamente, en celdas de 1 cm empleando agua como blanco de ajuste.

Calcular el porcentaje de clorhidrato de tetraciclina por medio de la siguiente fórmula:

$$9 C ( Au/As )$$

Donde :

C = concentración en  $\mu\text{g/mL}$  del patrón de referencia

Au = absorbancia de la muestra

As = absorbancia del patrón de referencia

**f) Sustancias relacionadas ( MGA 0241 ) :** Emplear el soporte y la fase móvil de la materia prima.

**Preparación del patrón de referencia :** Pesar con precisión 10 mg de SRef de clorhidrato de tetraciclina y transferir a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y aforar con metanol. Esta solución contiene 1 mg/mL aproximadamente de clorhidrato de tetraciclina. Tomar una alícuota de 2 mL y aforar a 50 mL con metanol.

**Preparación de la muestra :** Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas y pesar con precisión una cantidad del polvo equivalente a 100 mg de clorhidrato de tetraciclina, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y aforar con metanol, mezclar y filtrar. Emplear el filtrado en la prueba.

**Procedimiento :** Aplicar a la cromatoplaça por separado 2  $\mu\text{L}$  de las muestras, desarrollar el cromatograma en la fase móvil hasta que avance  $\frac{3}{4}$  partes de la placa. Retirar la cromatoplaça de la cámara de elución y dejar secar para examinarla bajo lámpara de luz UV. Ninguna mancha obtenida en el cromatograma con la solución de la muestra diferente de la mancha principal, debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la dilución del estándar.

**g) Valoración ( MGA 0100 ) :**

**Preparación de la muestra :** Triturar en un mortero las tabletas equivalentes a 1000 mg de clorhidrato de tetraciclina con 100 mL de solución 0.1 N de ácido

clorhídrico, transferir cuantitativamente la mezcla a un matraz volumétrico de 1000 mL, lavar el mortero y aforar con agua. De esta solución transferir una alícuota de 3 mL a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con agua. Transferir una alícuota de 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con agua.

Realizar la prueba conforme a las especificaciones dadas para la valoración del principio activo.

### **6.3. Ciclado térmico :**

La formulación que cumpla con los controles de calidad requeridos debe ser emblistada empleando una película de cloruro de polivinilo/aluminio y se debe someter a las siguientes condiciones :

|               |                              |
|---------------|------------------------------|
| Temperatura : | 37° C y Temperatura Ambiente |
| Tiempo :      | 24 X 24 horas                |
| Periodo :     | 3 semanas                    |

Muestrear cada tercer día analizando mediante cromatografía en capa fina, comparando las muestras contra un estándar preparado el día de análisis.

## VII. RESULTADOS Y ANALISIS

### 7.1. Preformulación

#### Caracterización del principio activo

Tabla IX. Control de calidad del clorhidrato de tetraciclina

| DETERMINACIÓN              | ESPECIFICACIÓN                                                                                                                                                                                                                                                    | RESULTADO                        |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 1. Descripción             | Polvo amarillo cristalino, inodoro, moderadamente higroscópico. Estable al aire pero la exposición a la luz solar fuerte y al aire húmedo lo oscurecen. Pierde potencia en soluciones a pH inferior a 2 y se destruye por soluciones de pH alcalinos rápidamente. | SATISFACE                        |
| 2. Solubilidad             | Soluble en agua y en soluciones de hidróxidos alcalinos y carbonatos; ligeramente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter y cloroformo.                                                                                                               | SATISFACE                        |
| 3. Ensayos de Identidad    | a) UV conforme al estándar<br>b) Se produce un color rojo púrpura con ácido sulfúrico.<br>c) Positivo a cloruros.                                                                                                                                                 | POSITIVO<br>POSITIVO<br>POSITIVO |
| 4. pH                      | 1.8 - 2.8                                                                                                                                                                                                                                                         | 2.8                              |
| 5. Pérdida por secado      | No más del 2 %                                                                                                                                                                                                                                                    | 0.45 %                           |
| 6. Residuo de ignición     | No más del 0.5 %                                                                                                                                                                                                                                                  | 0.29 %                           |
| 7. Rotación óptica         | -239 a -258 °                                                                                                                                                                                                                                                     | -243 °                           |
| 8. Cristalinidad           | Es cristalino                                                                                                                                                                                                                                                     | SATISFACE                        |
| 9. Sustancias relacionadas | No más del 3 %                                                                                                                                                                                                                                                    | Menos del 3 %                    |
| 10. Ensayo microbiológico  | No menos de 900 µg/mg                                                                                                                                                                                                                                             | 962.52 µg/mg                     |

**A. Control de calidad del clorhidrato de tetraciclina**

De acuerdo a los resultados de la tabla IX se determinó que la materia prima con que se contaba cumplía con todos los controles de calidad especificados por la FEUM 6ª edición, por lo cual se podía emplear en el estudio.

Al realizar la prueba de sustancias relacionadas se encontró que el Rf del clorhidrato de tetraciclina es de 0.47, por lo cual la fase móvil empleada fue la adecuada.

**B. Reología del Clorhidrato de tetraciclina**

Tabla X. Reología del clorhidrato de tetraciclina

| PARAMETRO REOLOGICO | RESULTADO     |
|---------------------|---------------|
| Densidad aparente   | 0.5533 g / mL |
| Densidad compactada | 0.6466 g / mL |
| Angulo de reposo    | 10.16 °       |
| Velocidad de flujo  | 29 g / seg    |
| Indice de Carr      | 14.42 %       |

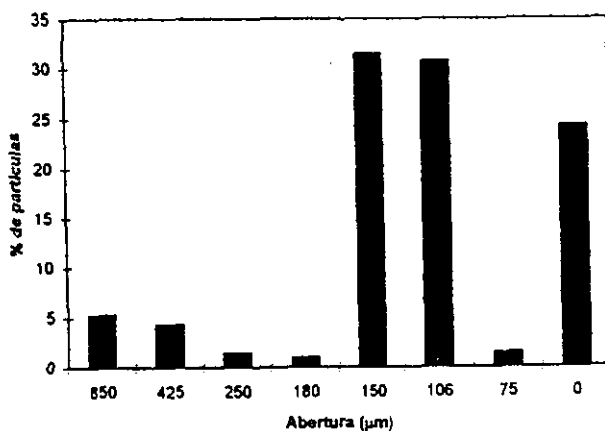
Los resultados obtenidos al realizar la distribución del tamaño de partícula se dan en la gráfica I y en la tabla XI.

De acuerdo a los datos obtenidos al realizar la reología del principio activo se determinó fabricar los núcleos empleando el método de compresión directa, esto se decidió principalmente por la capacidad del polvo para poder fluir y al excelente índice de Carr que presentó.

Tabla XI. Distribución del tamaño de partícula del clorhidrato de tetraciclina.

| MALLA | ABERTURA<br>( $\mu$ m) | % RETENIDO |
|-------|------------------------|------------|
| 20    | 850                    | 5.23       |
| 40    | 425                    | 4.28       |
| 60    | 250                    | 1.50       |
| 80    | 180                    | 1.00       |
| 100   | 150                    | 31.50      |
| 150   | 106                    | 30.75      |
| 200   | 75                     | 1.50       |
| Plato | ---                    | 24.24      |

Gráfica 1. Distribución del tamaño de partícula del clorhidrato de tetraciclina.



**C. Estabilidad del clorhidrato de tetraciclina en estado sólido**

Tabla XII. Estabilidad del TC HCl en estado sólido.

| CONDICION | 1º MES | 2º MES | 3º MES |
|-----------|--------|--------|--------|
| Luz solar | --     | --     | +      |
| 45 ° C    | --     | --     | +      |
| 60° C     | --     | --     | +      |

-- No presentan cambio fisico o químico

+ Presentan cambio fisico

El cambio observado en las muestras fue sólo fisico ya que fueron tornándose oscuras, no se presentó ningún cambio químico debido a que al realizar el análisis mediante cromatografia en capa fina las manchas no presentaron ninguna alteración con respecto al estándar de referencia de la TC.

**D. Degradación del clorhidrato de tetraciclina**

Tabla XIII. Degradación del TC HCl a temperatura ambiente

| CONDICION                     | Rf   | TIEMPO (horas) |    |    |    |    |
|-------------------------------|------|----------------|----|----|----|----|
|                               |      | 2              | 4  | 8  | 24 | 36 |
| NaOH                          | 0.36 | +              | +  | +  | +  | +  |
| HCl                           | 0.78 | +              | +  | +  | +  | +  |
| H <sub>2</sub> O              | 0.25 | --             | -- | -- | +  | +  |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 0.29 | +              | +  | +  | +  | +  |

+ Con cambio fisico y químico

-- Sin cambio fisico o químico

\* Rf de las manchas diferentes al estándar

Al realizar la degradación del principio activo el cambio experimentado por las muestras fue físico y químico. Físicamente las soluciones se fueron tornando negras conforme pasaba el tiempo. Existió también un cambio químico ya que al realizar el análisis mediante cromatografía en capa fina aparecían manchas diferentes al estándar.

Lo anterior se debe a que la tetraciclina en condiciones básicas se degrada a isotetraciclina, en condiciones ácidas experimenta epimerización, en agua se transforma lentamente en epitetraciclina ya que presenta un pH ácido de 2.8 y también sufre oxidación debido a los grupos OH que presenta la molécula.

#### **E. Compatibilidad del clorhidrato de tetraciclina con excipientes.**

Tabla XIV . Compatibilidad del TC HCl con diferentes excipientes.

| EXCIPIENTE / TIEMPO     | 1º MES | 2º MES | 3º MES |
|-------------------------|--------|--------|--------|
| Lactosa DCL-11          | --     | --     | --     |
| Avicel PH 102           | --     | --     | --     |
| Dextrosa                | --     | --     | --     |
| Fosfato Dicalcico       | +      | +      | +      |
| Almidón 1500            | --     | --     | --     |
| PVP XL-10               | --     | --     | --     |
| Primogel                | --     | --     | --     |
| Croscarmelosa sódica    | --     | --     | --     |
| Lauril sulfato de sodio | --     | --     | --     |
| Acido esteárico         | --     | --     | --     |
| Estearato de magnesio   | --     | --     | --     |
| Eudragit E 12.5         | --     | --     | --     |
| Eudragit L 12.5         | +      | +      | +      |
| Opadry amarillo         | --     | --     | --     |
| Opadry rojo             | --     | --     | --     |

+ Presenta cambio

-- No presenta cambio

Como se observa en la tabla XIV el clorhidrato de tetraciclina fue estable con los diversos excipientes a excepción del fosfato dicálcico y el Eudragit L 12.5; esto ocurrió debido a que la tetraciclina se degrada en contacto con productos básicos. Físicamente las muestras cambiaron a color negro.

## 7.2. Formulación

La variable de respuesta para la elección del agente lubricante fue la friabilidad, los resultados obtenidos con las formulaciones propuestas se dan en la tabla XV, como se observa ninguna formulación cumple con el criterio de especificación marcado por el laboratorio. Sin embargo se eligió la formulación C que contiene el lubricante 1 al 1%, debido a que las demás formulaciones provocaban que los núcleos se laminaran ya que eran expulsados de la matriz con una gran presión y con la formulación D que contenía el lubricante 2 al 1 % los núcleos se rompían. Debido a lo anterior no fue posible determinar los parámetros de dureza y friabilidad de las formulaciones A, B y D.

Tabla XV. Controles de calidad de las formulaciones propuestas para la elección del agente lubricante

| Controles           | Especificación | FORMULACIONES |        |        |        |
|---------------------|----------------|---------------|--------|--------|--------|
|                     |                | A             | B      | C      | D      |
| Densidad aparente   | *S / E (g/mL)  | 0.5587        | 0.5660 | 0.5639 | 0.5593 |
| Densidad compactada | *S / E (g/mL)  | 0.6772        | 0.6690 | 0.6586 | 0.6880 |
| Indice de Carr      | 5-21 %         | 17.49         | 15.39  | 14.37  | 18.70  |
| Angulo de reposo    | 5-30 °         | 16.82         | 18.56  | 16.32  | 18.27  |
| Dureza              | 8-12 Kg        | ----          | ----   | 10.00  | ----   |
| Friabilidad         | Menor de 0.4%  | ----          | ----   | 0.99   | ----   |

\* S / E = Sin especificación

Debido a que la formulación C presentaba todavía un alto porcentaje de friabilidad se decidió aumentar la cantidad del diluyente 2 a la concentración del 20% la cual es recomendada en la literatura, cuando se presentan problemas de friabilidad.<sup>(22)</sup>

Como se observa en la tabla XVI la formulación E todavía no cumplía con la especificación de friabilidad. Se determinó que el problema de friabilidad se debía a que el diluyente 1 presentaba un tamaño de partícula más fino que el principio activo, ya que más del 46 % de él no era retenido por la malla 200 y entonces se tenía un exceso de finos. Al no incluir el diluyente 1 la formulación F cumplía con todas las especificaciones marcadas, como se observa en la tabla XVI.

Tabla XVI. Controles de calidad de las formulaciones propuestas para la elección del agente diluyente.

| Control             | Especificación   | Formulación E | Formulación F |
|---------------------|------------------|---------------|---------------|
| Densidad aparente   | S / E (g/mL)     | 0.6141        | 0.6239        |
| Densidad compactada | S / E (g/mL)     | 0.6708        | 0.7032        |
| Índice de Carr      | 5-21 %           | 8.45          | 11.28         |
| Angulo de reposo    | 5-30 °           | 20.58         | 23.00         |
| Dureza              | 8-12 Kg          | 10.00         | 9.83          |
| Friabilidad         | Menor de 0.4 %   | 0.75          | 0.37          |
| Desintegración      | Menos de 15 min. | 10.00         | 12.00         |

Aunque la formulación F presentaba un tiempo de desintegración dentro de especificaciones, éste era un poco alto y podría aumentar al recubrir los núcleos y debido a la existencia de trabajos en la literatura<sup>(23,24)</sup> que nos marcan que la tetraciclina puede tener problemas de absorción se decidió adicionar un desintegrante a la formulación, para disminuir el tiempo de desintegración, los resultados se dan en la tabla XVII.

Tabla XVII. Controles de calidad de las formulaciones propuestas para la elección del agente desintegrante.

| Controles           | Especificación   | Formulación G | Formulación H |
|---------------------|------------------|---------------|---------------|
| Densidad aparente   | S / E (g/mL)     | 0.6312        | 0.6022        |
| Densidad compactada | S / E (g/mL)     | 0.7025        | 0.6994        |
| Indice de Carr      | 5-21 %           | 10.14         | 13.89         |
| Angulo de reposo    | 5-30 °           | 18.30         | 21.40         |
| Dureza              | 8-12 Kg          | 9.95          | 9.45          |
| Friabilidad         | Menor de 0.4 %   | 0.12          | 0.14          |
| Desintegración      | Menos de 15 min. | 5.00          | 9.00          |

Las formulaciones propuestas con los diferentes desintegrantes a la concentración del 0.25 % cumplieron con las especificaciones, como se observa en la tabla XVII, sin embargo se eligió la formulación G debido a que presenta un tiempo de desintegración menor y esto nos ayuda a que la forma farmacéutica no presente problemas de disolución y con ello su absorción sea la óptima para ejercer su efecto terapéutico.

#### **A. Recubrimiento de los núcleos**

El recubrimiento de las tabletas se realizó para fines de protección debido a que la exposición a la luz solar fuerte oscurece al principio activo, y aunque se puede emplear un blister de color para solucionar el problema el recubrimiento también se utilizó para enmascarar el color desagradable del principio activo.

En el recubrimiento se empleo un producto compuesto principalmente por hidroxipropilmetilcelulosa, el cual fue compatible con el principio activo y es de fácil preparación.

**B. Control de calidad de las tabletas recubiertas de TC HCl**

De acuerdo a los resultados de la tabla XVIII se determinó que las tabletas recubiertas cumplieran con todos los controles de calidad especificados por la FEUM 6ª ed., por lo cual se podían emplear en la prueba de ciclado térmico.

Tabla XVIII. Control de calidad de las tabletas recubiertas de TC HCl

| DETERMINACIÓN           | ESPECIFICACIÓN                                                       | RESULTADO             |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Apariencia              | Tabletas biconvexas de color amarillo libres de partículas extrañas. | SATISFACE             |
| Ensayos de Identidad    | a) UV Conforme al estándar<br>b) Positivo a cloruros                 | SATISFACE<br>POSITIVO |
| Peso promedio           | 380-420 mg                                                           | 406.4 mg              |
| Desintegración          | Menos de 15 minutos                                                  | 7 minutos             |
| Pérdida por secado      | No más del 3%                                                        | 1.71 %                |
| Disolución              | Q = 70 %                                                             | 99.72%                |
| Sustancias relacionadas | Menos de 3% de epitetraciclina                                       | Menos del 3%          |
| Valoración              | 225-312.5 mg/tableta                                                 | 248.67 mg/tableta     |

**7.3. Ciclado térmico**

Tabla XIX. Ciclado térmico de las tabletas recubiertas

| Determinación | Especificación                                                       | 1ª Semana | 2ª Semana | 3ª Semana |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Apariencia    | Tabletas biconvexas de color amarillo libres de partículas extrañas. | ----      | ----      | ----      |
| CCF           | Conforme al estándar                                                 | ----      | ----      | ----      |

---- Sin cambio físico o químico

De acuerdo a los resultados de la tabla XIX al someter a las tabletas recubiertas al ciclado térmico emblistadas en una película de cloruro de polivinilo-aluminio no presentaron cambios físicos ni químicos por lo cual se eligió la formulación de la tabla XX para la fabricación de las tabletas recubiertas de clorhidrato de tetraciclina y se determinó que el material de empaque era el adecuado.

**Tabla XX. Formulación propuesta para la fabricación mediante compresión directa de tabletas recubiertas de clorhidrato de tetraciclina**

| Componente       | Porcentaje |
|------------------|------------|
| Tetraciclina HCl | 62.50      |
| Diluyente 2      | 36.25      |
| Lubricante 1     | 1.00       |
| Desintegrante I  | 0.25       |

---

## VIII. CONCLUSIONES

1. En el estudio de preformulación, se determinó que el clorhidrato de tetraciclina cumplía con las especificaciones marcadas en la FEUM 6ª ed. para materia prima, en cuanto a su estabilidad se determinó que es inestable en medios alcalinos, debido a la formación de isotetraciclina, y en medios ácidos es susceptible a sufrir epimerización; en agua sufre epimerización de manera más lenta y también puede sufrir oxidación. Al realizar la compatibilidad se observó que fue compatible con todos los excipientes empleados a excepción del fosfato dicálcico y el Eudragit L 12.5 debido a las características básicas que presentan.
2. Con base en los resultados del estudio de reología del clorhidrato de tetraciclina se determinó que el mejor método de fabricación para las tabletas es emplear la compresión directa y debido a que son tabletas recubiertas uno de los principales parámetros que afecta su fabricación es la friabilidad la cual se mejoró eligiendo adecuadamente el diluyente. Otro factor que afecta a las tabletas es el tiempo de desintegración el cual se mejoró mediante la adición de un desintegrante.
3. La formulación propuesta fue estable física y químicamente en el material de empaque utilizado.

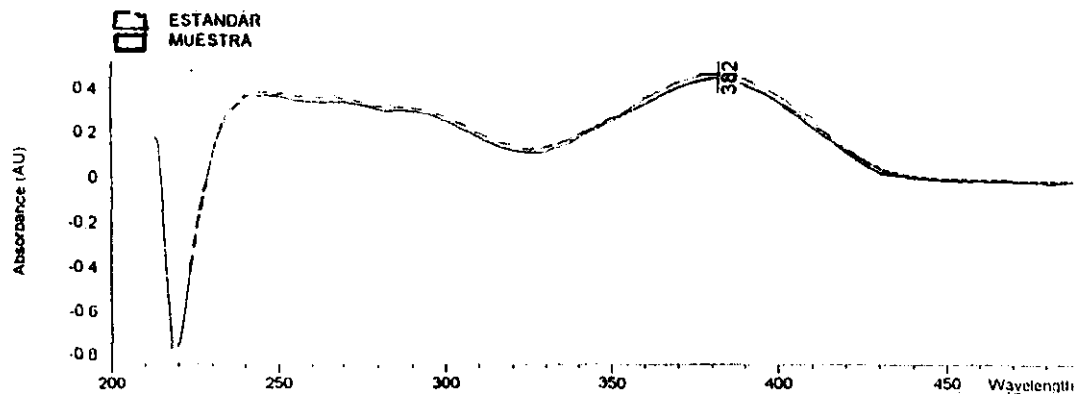
---

## **IX. SUGERENCIAS**

- 1. Realizar la validación del método microbiológico empleado en la cuantificación del principio activo.**
- 2. Realizar el estudio de estabilidad acelerada para determinar el periodo de caducidad del medicamento.**
- 3. Realizar el escalamiento de la formulación propuesta.**

## X. ANEXO A

Figura 6. Espectro UV del Clorhidrato de tetraciclina en NaOH 0.25 N



Absorbancia del estándar 0.470    Absorbancia de la muestra 0.447

---

## **XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Ramírez F, Villafuerte R. Caracterización de polvos para compresión. Rev Mex C Farm 1994; 25 : 19-24.
2. Roman F. Innovación y desarrollo farmacéutico. México : Ed. Panamericana, 1990 : 84-85, 270-285.
3. Swarbrick J, Boylan L. Encyclopedia of pharmaceutical technology. New York : Ed. Marcel Dekker Inc, 1994 : vol. 9 : 95-97.
4. Lieberman H, Lachman L. Pharmaceutical dosage forms : tablets, 2<sup>nd</sup> ed. New York : Ed. Marcel Dekker Inc, 1989 : vol. 3 : 304, 341-343, 538-540.
5. Lieberman H, Lachman L. Pharmaceutical dosage forms : tablets, 2<sup>nd</sup> ed. New York : Ed. Marcel Dekker Inc, 1989 : vol. 2 : 284-286, 298-306.
6. Lieberman H, Lachman L. The theory and practice of industrial pharmacy, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1986 : 184, 316-317.
7. Remington J. Farmacia. 17<sup>a</sup> ed. Buenos Aires : Ed. Panamericana, 1987 : vol. 2 : 2179-2188, 2223-2228.
8. Parikh D, comp. Handbook of pharmaceutical technology. New York : Marcel Dekker Inc, 1997 : 52-53, 430-434.
9. Lieberman H, Lachman L. Pharmaceutical dosage forms : tablets, 2<sup>nd</sup> ed. New York : Ed. Marcel Dekker Inc, 1989 : vol. 1 : 2-3, 5, 75-83, 110-119.
10. Colombo B. Control of physical properties in pharmaceutical forms. Milán : Ed. Organizzazione Medico Farmaceutica, 1988 : 179, 112, 126, 138.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

11. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6ª ed. México : Ed. Secretaría de Salud, 1994 : 806-807.
12. Cabrera L. Influencia de factores ambientales en la estabilidad de coloración de tabletas recubiertas. Rev Mex C Farm 1993; 12 : 19-23.
13. Alkan M, Groves J. Small-scale film coating of tablets, pellets, and granules. Pharm Technol 1988; 12 : 30-34.
14. Korolkovas A. Essentials of medicinal chemistry. 2<sup>nd</sup> ed. New York : John Wiley & Sons, 1988 : 797-804.
15. Goodman A. Las bases farmacéuticas de la terapéutica. 9ª ed. México : McGraw-Hill-Interamericana. 1996 : 1194-1197.
16. Florey K. Analytical profiles of drug substances. Londres : Academic Press, 1985 : vol. 13 : 597-653.
17. The Merck Index. 11<sup>st</sup> ed. New Jersey : Ed. Merck & Co., 1988 : 1316.
18. Martindale. The extra pharmacopoeia. 29<sup>th</sup> ed. London : The Pharmaceutical Press, 1989 : 313-314.
19. Vademecum Farmacéutico. 2ª ed. México : Rezza Editores, 1993 : 103-104.
20. Griffith H. Guía para el uso de medicamentos. México : McGraw-Hill-Interamericana, 1993 : 844-845.
21. Montoliu J, Carrera M, Darnell A. Lactic acidosis and Fanconi's syndrome due to degraded tetracycline. Br Med J 1981; 283 : 1576-1577.
22. Villafuerte L. Propiedades de fricción de tabletas de mezclas de celulosa microcristalina tipo 102 y fosfato de calcio dihidratado, Rev Mex C Farm 1995; 26 : 15-18.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

23. Jung H, Guevara A, García C. Biodisponibilidad de productos comerciales de clorhidrato de tetraciclina existentes en el mercado nacional. Rev Mex C Farm 1990; 21 : 15-18.
24. Jung H, Dorantes A. Disolución comparativa de formas farmacéuticas sólidas de clorhidrato de tetraciclina que se encuentran en el mercado farmacéutico mexicano. Rev Mex C Farm 1984; 15 : 27-31.
25. Micete C, Villafuerte L. Compactabilidad de materiales con diferente tamaño de partícula. Rev Mex C Farm 1993; 24 : 17-24.