



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

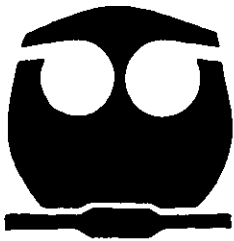
FACULTAD DE QUIMICA

ESTAMPADO

"FORMULACION DE TABLETAS DE UN FARMACO ANTIEMETICO (CLORHIDRATO DE ONDANSETRON)"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
LEONEL CARCAMO CARBAJAL

2013/10/20



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

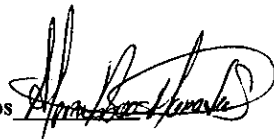
Presidente	Prof. Gabriel René Guzmán Martínez
Vocal	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos
Secretario	Prof. Honoria Fuentes Sixtos
1er sup.	Prof. Rafael Salinas Cervantes
2do sup.	Prof. Esteban Quintanar García

Sitio donde se desarrolló el tema:

Corporación Farmacéutica S.A. de C.V.

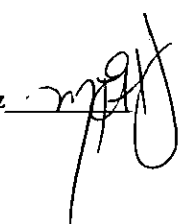
Nombre y firma del Director de tesis:

Q.F.B. María del Socorro Alpizar Ramos



Nombre y firma del Supervisor técnico:

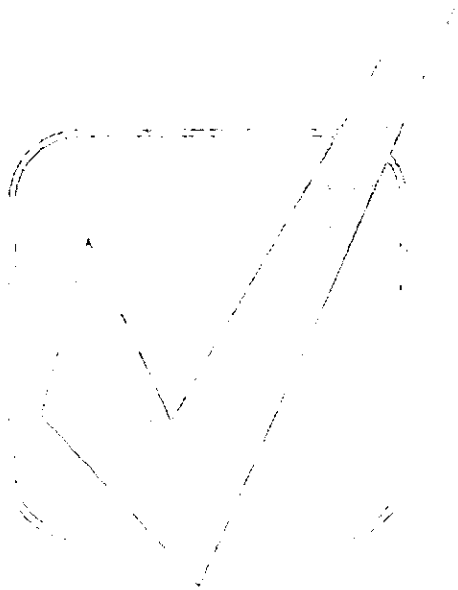
Q.F.B. María Esther Hernández Jiménez



Nombre y firma del sustentante:

Leonel Cárcamo Carbajal





DEDICATORIAS

A MI MADRE

Quien un día me dio la vida, me cargo en sus brazos y me dijo cachito
Quien me enseñó que no se necesitan manjares para alimentar a un hijo.
 Quien me enseñó a caminar, a correr y a jugar.
 Quien un día decidió que no tener esposo era mejor para sus hijos
 Quien aprendió a ser Padre y Madre.
Quien por mucho tiempo laboró de noche para no descuidar a sus hijos de día
 Quien me llevó a conocer el mar y admirar su belleza
 Quien se reía de mis travesuras
 Quien me enseñó a respetar y querer
Quien me enseñó a valorar lo que se tiene y a luchar por lo que se quiere
 Quien me enseñó a decir lo que se siente
 Quien me enseñó a distinguir, lo bueno de lo malo.
 Quien me corrigió cuando fue necesario
 Quien soportó con firmeza mis equivocaciones
 Quien festejó conmigo mis triunfos
 Quien hizo menos dolorosas mis derrotas
Quien me enseñó a extender los brazos para ayudar a mis hermanos
 Quien me enseñó a entregar, sin recibir
 Quien me enseñó a escuchar y ser paciente
Quien me daba un chocolate por cada diez de calificación
 Quien respetó mis ideas y mis creencias
 Quien soportó mis necesidades
 Quien se mortificaba por mis desvelos de estudiante
 Quien siempre confió en mi
 Quien siempre me alentó a seguir adelante
Quien se sentía orgullosa de que su hijo fuera universitario

¡ GRACIAS MADRE MIA POR DARME TODO,
PORQUE NO SERIA NADA SIN TI ¡

A MIS PRIMOS

Javier, Ricardo y Juanis:

Quienes compartieron conmigo la casa, la niñez
los juegos, los retos, las peleas y quienes siempre
me alentaron a seguir adelante.

A MIS TÍOS

Alejandra, Silvia, Beatriz y Alberto:

Que siempre estuvieron conmigo desde niño
brindándome apoyo, comprensión, cariño y
uno que otro regaño.

PARA ALFREDO

A mi amigo quien siempre durante la carrera
estuvo a mi lado, con quien formé un dúo excelente
quien me escuchaba, quien me apoyaba, quien me
daba consejos, con quien comía siempre, con quien
muchas veces me desvelé estudiando, con quien
nunca competí, quien se emborrachó conmigo, con
quien siempre pensaba qué será del mañana cuando
terminemos la carrera

PARA ALEJANDRO

Al que conocí en el laboratorio de microbiología
con el que pude hacer una gran amistad, y que con
el paso del tiempo descubrí que era la persona más
noble que había conocido

A MI ABUE

A quien siempre admiraré y respetaré
ella me enseñó a valorar a mi madre
me enseñó la responsabilidad de ser varón
me enseñó el concepto de la mujer
me enseñó a coser con aguja e hilo
me enseñó que la ortografía es importante
y me enseñó que una madre daría todo por sus hijos

A MIS HERMANAS

Leticia:

Quien soportó conmigo la separación
de mis padres, los malos tratos de la tía
la ausencia de mi Madre y la vida con mi Padre.
¡ Gracias por crecer conmigo ¡

Luz María (Sanguijuela):

A quien siempre intenté proteger por sobre todo
a quien evité que viviera lo que yo había vivido
a quien intenté dar y llevar a la cima sin conseguirlo.

A MI TÍO MEMO

Quien siempre me apoyó desde niño,
quien me llevó a nadar en múltiples ocasiones,
a quien le agradezco un día de reyes, un regalo
de cumpleaños, un compás, artículos de papelería
unas cervezas, uno que otro regaño y mucha
comprensión.

A VERÓNICA

La mejor amiga que alguien pueda tener, a la que conocí un poco tarde pero a la que llegué a apreciar muy rápido.

A LILIA

A quien conocí al comienzo de este trabajo, y que me permitió ser su amigo.

A MIS AMIGOS

Cesar, Graciela, Santiago, Maricela y Rocio a quienes conocí al ingresar a la carrera, con quien compartí buenos momentos, buenos partidos, buenas fiestas buenas borracheras y con quien sé que puedo contar.

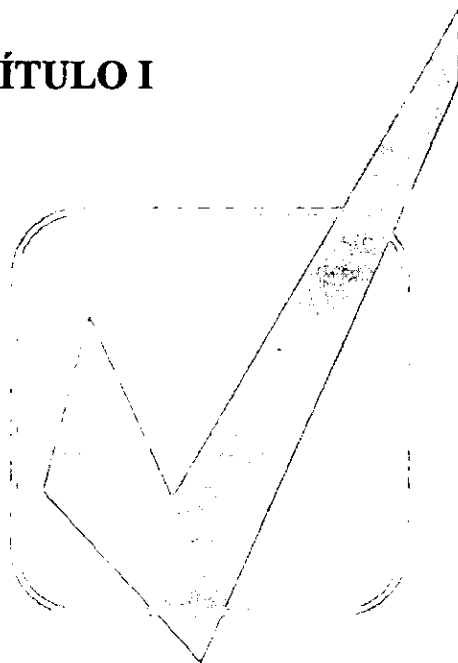
A DON CARLOS

Por haber pensado siempre que no terminaría mi carrera.

¡ Gracias por haberse equivocado ¡

	Pagina
III. Monografía del principio activo	
3.1. Propiedades fisicoquímicas -----	21
3.2 Farmacología -----	22
3.2.1. Indicaciones terapéuticas -----	22
3.2.2. Farmacocinética -----	22
3.2.3. Farmacodinamia -----	22
3.3. Dosis y vía de administración -----	24
3.3.1. Quimioterapia -----	24
3.3.2. Radioterapia -----	25
3.3.3. Nausea y vómito postoperatorios -----	25
3.4. Sobredosificación o ingesta accidental: manifestaciones y manejo (antídotos) -----	25
IV. Parte experimental	
4.1 Material -----	26
4.1.1. Material de laboratorio -----	26
4.1.2. Reactivos -----	27
4.1.3. Equipos e instrumentos -----	27
4.2. Métodos -----	29
4.2.1. Preformulación -----	29
4.2.2. Desarrollo de la formulación -----	36
4.2.2. Criterio de la evaluación de las formulaciones -----	36
V. Resultados y análisis	
5.1. Preformulación -----	38
5.1.1. Reología del principio activo -----	38
5.1.2 Estabilidad del principio activo -----	40
5.1.3 Compatibilidad del principio activo con los excipientes -----	42
5.2 Formulación -----	44
5.3 Ciclado térmico -----	48
VI. Conclusiones -----	49
VII. Bibliografía -----	50

CAPÍTULO I



INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

I) INTRODUCCIÓN

La compresión directa es una tecnología que se ha desarrollado desde los años 60. Debido al extenso desarrollo en maquinaria para compresión y el desarrollo de nuevos excipientes, en las últimas tres décadas, la compresión directa se ha convertido en una interesante alternativa para la fabricación de tabletas, ya que reduce el número de operaciones unitarias (de alrededor de seis a dos), con el consecuente beneficio económico.

La compresión directa ofrece muchas ventajas comparadas con técnicas tales como la precompresión o granulación húmeda en términos de estabilidad del producto y consistencia en los resultados del proceso.

Las propiedades importantes que requieren los excipientes para compresión directa son: alta fluidez, buena capacidad acarreadora para los polvos del fármaco (típicamente está limitada a 25% del fármaco en la mezcla) habilidad para formar y mantener uniones interparticulares bajo presión y durante la expulsión de la máquina tableteadora.

La baja fluidez de las mezclas de polvos, la dilución limitada de los excipientes disponibles y la posible segregación del fármaco (con los consiguientes problemas en la uniformidad de contenido) son los mayores problemas de la compresión directa que se pueden presentar.

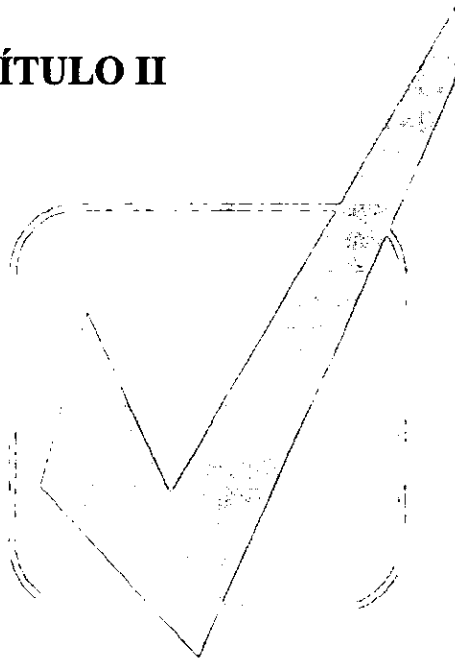
El objetivo de este trabajo es proponer una formulación, por compresión directa de un fármaco antiemético, optimizando recursos materiales y métodos. El trabajo esta dividido en 2 partes, la primera corresponde a la etapa de preformulación en donde comenzamos con una búsqueda bibliográfica, seguido de estudios encaminados a caracterizar física y químicamente al fármaco. También se realizó un estudio de compatibilidad del principio con los diferentes excipientes propuestos para la formulación

La segunda parte corresponde a la etapa de formulación en donde se propusieron diferentes formulaciones y la adaptación de un proceso de producción. Finalmente elegimos la formulación que basada en los resultados experimentales cumpliera con los objetivos planteados.

OBJETIVOS:

- ◇ Desarrollar una formulación de tabletas de Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado, por medio de una compresión directa, optimizando recursos, materiales y procesos.

CAPÍTULO II



**CONCEPTOS
TEÓRICOS**

II) CONCEPTOS TEÓRICOS

2.1 TABLETAS

2.1.1 Definición

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas de dosificación que contienen principios activos junto con excipientes y que se preparan mediante compresión o moldeo. Lieberman H., (9)

La tableta es la forma de dosificación farmacéutica más usada por un gran número de razones. Son fáciles de administrar, en algunos casos de menor costo de producción en comparación con otras formas farmacéuticas, generalmente liberan la dosis propuesta del fármaco con un alto grado de exactitud, y en general presentan mayor estabilidad, en comparación con otras formas farmacéuticas. Lachman I., (8)

TIPOS DE TABLETAS	DISEÑADAS PARA...
Bucales	Disolverse lentamente en la boca.
Deglutibles	Disolverse en el estómago.
Sublinguales	Disolverse rápidamente debajo de la lengua
Masticables	Ser masticadas en vez de ser deglutidas.
Efervescentes	Disolverse en agua con efervescencia
En capas	Hacer posible la separación de ingredientes incompatibles. Para hacer productos de liberación sostenida.

TABLA I. TIPOS DE TABLETAS..

2.1.2 PROPIEDADES DE LAS TABLETAS.

Los parámetros esenciales de calidad de una tableta se enlistan a continuación. Lieberman H., (9)

Físicos.

- Aspecto
- Dureza
- Desintegración
- Uniformidad de peso
- Friabilidad
- Dimensiones

Químicos

- Identificación
- Ensayo
- Uniformidad de contenido
- Estabilidad

Farmacocinéticos

- Disolución
- Biodisponibilidad

Factibilidad técnica

- Producción libre de problemas y en diferentes tamaños de lote
- Proceso no dañino para el medio ambiente
- Sin problema para el acondicionamiento

Consumidor

- Efectividad
- Fácil de administrar
- Aspecto agradable
- Seguridad y comodidad del empaque

1. La tableta debe ser suficientemente dura y resistente a la abrasión; para soportar el manejo durante la manufactura, acondicionamiento, transportación, y uso. Esta propiedad es medida por dos pruebas: dureza y friabilidad.

2. El fármaco debe ser biodisponible. Esta propiedad depende de la interacción entre el organismo y el fármaco, y está influenciada generalmente por las características fisicoquímicas del fármaco, y por los aspectos tecnológicos de la manufactura de la tableta. Esta propiedad es monitoreada "in vitro " por la prueba de disolución y es comprobada por estudios de biodisponibilidad, de modo que se obtenga una correlación " in vivo - in vitro " para predecir el comportamiento del Fármaco en el organismo.

3. Las tabletas deben ser uniformes en el peso y en el contenido individual del fármaco. Esto es medido por la prueba de variación de peso y la prueba de uniformidad de contenido respectivamente.

4. Las tabletas deben tener el color , la forma, y otras características para identificar el producto.

5. Las tabletas deben retener todos los atributos funcionales, los cuales incluyen estabilidad y eficacia.

2.1.3 PROCESOS UNITARIOS

Las propiedades de las tabletas dependen de la formulación , y del método de manufactura. La formulación debe ser diseñada de acuerdo a las necesidades, ventajas, y limitaciones del método de manufactura y equipo usado.

Los procesos unitarios involucrados en la manufactura de tabletas se indican en el siguiente cuadro. Lieberman H., (9)

GRANULACIÓN HÚMEDA	GRANULACIÓN SECA	COMPRESIÓN DIRECTA
1. Pesado de fármacos y excipientes.	1. Pesado de fármacos y excipientes.	1. Pesado de fármacos y excipientes.
2. Molienda y tamizado de fármacos y excipientes.	2. Molienda y tamizado de fármacos y excipientes.	2. Molienda y tamizado de fármacos y excipientes.
3. Mezclado de polvos.	3. Mezclado de polvos.	3. Mezclado de polvos y adición de lubricantes.
4. Preparación de la solución aglutinante.	4. Compresión de la mezcla de polvos para obtener tabletas.	4. Compresión de la mezcla de polvos.
5. Mezclado de la solución aglutinante con la mezcla de polvos para formar una masa húmeda.	5. Fraccionamiento de las tabletas y tamizado para obtener gránulos.	
6. Disminución del tamaño de partícula de la masa húmeda usando malla # 6 a # 12	6. Mezclado del granulado obtenido con lubricantes y agentes desintegrantes.	
7. Secado del gránulo húmedo.	7. Compresión final del granulado.	
8. Tamizado del granulado seco a través de malla # 14 a # 20.		
9. Mezclado del granulado con lubricantes y desintegrantes.		
10. Compresión del granulado.		

TABLA II.MÉTODOS DE MANUFACTURA DE TABLETAS.

2.1.3.1 GRANULACIÓN HÚMEDA

La granulación húmeda es el método más antiguo, y es todavía el más usado para la producción de tabletas. Es un método laborioso, involucra considerable manejo de material; así como también varias etapas del proceso, y por lo tanto es costoso. El propósito de la granulación es aumentar y homogeneizar el tamaño de partícula de un polvo, el cual fluiría libremente a través de la tolva alimentadora hacia las matrices de la tableteadora. Remington, (11)

Los objetivos de la granulación son los siguientes.

1. Incrementar el tamaño de partícula.
2. Incrementar el flujo de los polvos.
3. Incrementar la compresibilidad.
4. Producción de partículas que tienden a una forma esférica.
5. Obtención de partículas de tamaño uniforme.
6. Distribución homogénea del principio activo.

Hay algunas razones para el cernido del granulado en húmedo, las cuales son:

1. Incrementar el área de superficie del material para obtener un mejor secado.
2. Mejorar la uniformidad del tamaño de partícula.
3. Evitar partículas grandes las cuales producirán finos en el tamizado seco.
4. Formación de gránulos.

Ventajas de la granulación húmeda

a) Se mejora la cohesividad y compresibilidad de los polvos, debido a la adición de aglutinantes, los cuales cubren las partículas del polvo, causándoles adherencia a otras partículas, por lo que ellas pueden formar aglomerados más grandes, llamados gránulos.

b) A los fármacos que se utilizan en altas dosis, y que tienen flujo y propiedades de compresión pobres, se les mejora el flujo y la cohesión entre partículas.

c) Se obtiene una buena distribución y uniformidad de contenido para fármacos y aditivos de color solubles en agua.

d) La granulación húmeda puede prevenir de la segregación de componentes de una mezcla homogénea durante el proceso, la transferencia y el manejo del material.

e) El grado de disolución de un fármaco hidrofóbico puede ser mejorado por granulación húmeda con la selección adecuada de un solvente y de un aglutinante que lo haga más hidrofílico.

Limitaciones de la granulación húmeda.

La desventaja más grande de la granulación húmeda es su costo en tiempo principalmente. Es un proceso costoso a causa del trabajo, tiempo, equipo, energía y requerimientos de espacio. Lachman L.,(8)

El uso de colorantes solubles en la granulación húmeda frecuentemente causa migración de los colorantes durante el ciclo de secado. Cualquier incompatibilidad entre componentes de la formulación es aumentada por el solvente de la granulación, generalmente agua, este proceso no se recomienda si el fármaco es sensible a la humedad.

2.1.3.2 COMPRESIÓN DIRECTA

El término compresión directa es usado para definir el proceso mediante el cual se obtienen las tabletas a partir de la compresión de una mezcla de polvos. dicha mezcla contiene los principios activos y los excipientes adecuados (incluyendo diluentes, desintegrantes, y lubricantes) para obtener un flujo uniforme en la cavidad o matriz y formar un comprimido con las características requeridas. Remington., (11)

Ventajas de la compresión directa.

Las ventajas de la compresión directa son:

1. Economía. los ahorros se traducen en un gran número de áreas, incluyendo reducción del tiempo de proceso y por lo tanto reducción de costos de trabajo, pocas etapas de fabricación, menos necesidad de espacio, y poco consumo de energía eléctrica.

2. Eliminación de calor y humedad. Se elimina la exposición del principio activo a la humedad y al calor, que puede traer consigo problemas de estabilidad.

3. Optimización de la desintegración. Probablemente una de las ventajas menos reconocidas de la compresión directa es la optimización de la desintegración de la tableta, en la cual cada partícula del fármaco es liberada de la tableta y queda disponible inmediatamente para la disolución en la mayoría de los casos.

4. Disolución. los cambios en el perfil de disolución son menores en las tabletas hechas por compresión directa que en tabletas hechas por granulación húmeda.

Limitaciones de la granulación directa.

Las limitaciones tecnológicas se refieren principalmente al flujo y aglomeración de partículas para formar un comprimido fuerte. los vehículos con capacidad aglomerante para compresión directa deben poseer fluidez y compresibilidad. Los fármacos presentes en dosis altas generalmente traen problemas de poca compresibilidad y pobre fluidez.

Los problemas encontrados en compresión directa de fármacos presentes en dosis bajas se refieren a la uniformidad del contenido del fármaco y el posible demezclado durante las etapas de mezclado y compresión, principalmente por falta de humedad en la mezcla, la cual podría dar lugar a cargas electrostáticas; las diferencias en el tamaño de partícula y/o densidad entre fármaco y excipiente; así como el manejo excesivo de la mezcla.

Los problemas como demezclado pueden ser resueltos de dos maneras. La aproximación tradicional involucra el tratar de mantener el tamaño de partícula o la densidad uniformes, idealmente el vehículo mismo debería incorporar un rango de tamaño de partícula correspondiente al tamaño de partícula de los principios activos, tan cerca como sea posible.

También se puede modificar el orden de mezclado, realizando la mezcla de ingredientes en un orden específico más que a colocar todos los ingredientes en la mezcladora al mismo tiempo.

Otra desventaja técnica de la compresión directa, es la limitación en la obtención de un color homogéneo, lo cual se puede solucionar con el uso de lacas altamente pulverizadas para obtener tabletas con ligero color pastel.

Factores que afectan el desarrollo de la formulación.

Más que cualquier otro tipo de tabletas, las tabletas por compresión directa dependen de una cuidadosa consideración de las propiedades de los excipientes y de la optimización de la compresibilidad, fluidez, y lubricación de la mezcla de polvos.

1. COMPRESIBILIDAD.

La formulación debe ser dirigida a optimizar la dureza de la tableta sin aplicar una fuerza de compresión excesiva, mientras al mismo tiempo asegurar una desintegración rápida de la tableta y disolución del fármaco.

En relación al principio activo es importante determinar el efecto de la forma cristalina y el efecto del tamaño de partícula en la compresibilidad, así como considerar la posible granulación del principio activo para mejorar la compresibilidad e incrementar la densidad.

2. FLUIDEZ.

La fluidez del granulado o mezcla de polvos, no es solo importante en el efecto directo de la uniformidad de llenado de la matriz, y por lo tanto en la uniformidad de peso de la tableta sino también en el mezclado y homogeneidad del polvo.

Hay dos formas básicas para incrementar la eficiencia de la alimentación de la matriz en la tableteadora: 1) forzar el material para que fluya a la cavidad de la matriz 2) mejorar las propiedades de flujo del material.

Es importante que las especificaciones de fluidez sean determinadas en todas las sustancias, principio activo, y diluentes los cuales participan con más del 5% de la formulación final de la tableta. Cuando el fármaco participa con grandes proporciones del peso de la tableta, es necesario el uso de deslizantes, en adición a una selección cuidadosa de diluentes de la tabletas. Los deslizantes más efectivos son las sílicas micronizadas tales como el Syloid, Aerosil y Cab-O-Sil.

La mayoría de los diluentes para compresión directa son diseñados para dar buenas propiedades de flujo. La mezcla de polvos altamente fluidos facilitan el demezclado. el rango estrecho de tamaño de partícula de todos los componentes y la igualdad de densidades de las partículas, evitan el demezclado o segregación. es importante notar que es la densidad de partícula y no la densidad del granulado la que influye en la segregación.

3. LUBRICACIÓN

La lubricación de polvos para compresión directa, es más complicada que en la granulación húmeda. En general los problemas asociados con la lubricación de mezclas para compresión directa puede ser dividida en dos categorías: 1) el tipo y la cantidad necesaria para producir una lubricación adecuada; 2) los efectos de ablandamiento los cuales resultan de la lubricación. Hay mucho más superficies cubiertas con lubricantes en mezclas para compresión directa. aunque todas las superficies de la granulación son cubiertas por una capa de lubricante, durante la compresión se forman superficies significativamente limpias.

2.1.3.3 GRANULACIÓN EN SECO

La granulación en seco se refiere a la granulación de una mezcla de polvos por compresión y sin el uso de calor y solventes. La granulación en seco se convierte en el único método accesible cuando la compresión directa no es posible debido a las propiedades y dosis del fármaco, y la granulación húmeda no puede ser usada porque el fármaco es sensible a la humedad y al calor. El procedimiento básico es formar un comprimido del material y luego moler el comprimido para obtener un granulado. Se usan dos métodos para la granulación en seco. El más ampliamente usado es el método de formar pequeños trozos, donde el polvo es precomprimido en una tableteadora, y las tabletas resultantes son molidas para producir la granulación. El otro método es precomprimir el polvo con rodillos usando una máquina especial tal como el compactador Chilsonator o el Hutt. Lachman L., (8)

Las ventajas de la granulación en seco son que se usa menos equipo y espacio en comparación con la granulación húmeda. Esto elimina la necesidad de equipo para la preparación de soluciones aglutinantes, y el consumo de tiempo de la etapa de secado requerida para la granulación húmeda.

La granulación en seco puede ser usada en las siguientes situaciones.

1. Para materiales sensibles al calor y a la humedad.
2. Para mejorar la desintegración dado que las partículas no son aglomeradas por un aglutinante.
3. Para mejorar la solubilidad, como en materiales anhidros solubles que tienden a endurecerse cuando son humedecidos.
4. Para mejorar el mezclado, dado que no hay migración de principios activos como podría ocurrir durante el secado de una granulación húmeda.

Algunas de las desventajas de la granulación en seco son las siguientes.

1. Se requiere equipo especializado.
2. No permite distribución uniforme de color tal y como puede ser alcanzada con la granulación húmeda.
3. Una máquina de rodillos tal como el Chilsonator no se usa en fármacos insolubles dado que podría retardar el grado de disolución.

2.1.3.4 PROBLEMAS EN LA MANUFACTURA DE TABLETAS.

La producción de tabletas que tienen ciertos defectos notables provoca el rechazo del producto, así como el aumento del costo de la manufactura. Esto indica la falta de una formulación adecuada o dificultades con una o más etapas del proceso, especialmente en los procesos unitarios de manufactura o condiciones de compresión u operación incorrecta. Lieberman H., (9)

A. Adherencia. La adherencia se debe a una lubricación insuficiente. es la resistencia de la tableta a ser expulsada, a causa de la adherencia del granulado en la pared de la matriz:

Las tabletas comprimidas con suficiente lubricación tienen lados lisos y brillantes. Cuando la lubricación es insuficiente, las tabletas tienen lados ásperos o terminaciones con rasgaduras verticales o marcas causadas por la abrasión en la expulsión.

B. Pegado. El pegado es consecuencia de un secado incompleto, de granulaciones lubricadas impropriadamente o a la naturaleza fisicoquímica de algunos de los materiales. Cualquiera de esas causas provocará que la granulación se pegue a la cara de los punzones. El pegado podría también ser causado por las caras dañadas o marcadas del punzón y de punzones del tipo con muesca o mella, especialmente con punzones biselados, con letras o diseños bastantes marcado, o con una concavidad bastante profunda.

C. "Capping" y Laminación. "Capping" es el defecto en el cual el segmento superior o inferior de la tableta se quiebra o se separa como una tapa. la causa principal es el aire entrampado en la matriz, el cual se comprime y luego se expande cuando la presión es liberada. Esto sucede frecuentemente con granulaciones que tienen un alto porcentaje de polvos finos. los punzones y las matrices nuevas tienden a causar "Capping" debido a la cercanía entre el punzón y la pared de la matriz.

Laminación. es causada por los mismos factores que el "Capping" pero por condiciones exageradas de alta velocidad de la tableteadora. Difiere del "Capping" en que la tableta se divide o se rompe en los lados por la expansión del aire cuando la presión es liberada, causando que la tableta, se separe en capas cuando es expulsada. Los gránulos elásticos, pobremente cohesivos, o aceitosos también causan laminación.

D. Fractura y astillado. El astillado se refiere al defecto en el cual la tableta se fragmenta. esto sucede en las caras y en los bordes, por el pegado o por punzones dañados o incorrectamente colocados en la tableteadora.

La fractura se refiere a las tabletas que son quebradas en cualquier parte, pero frecuentemente en el centro de la parte superior.

E. Expansión de la tableta. La expansión de la tableta varía notablemente con diferentes tipos de materiales. La expulsión de la tableta se lleva a cabo a través de un orificio cuyo diámetro es más pequeño que la tableta misma, causando posteriormente la expansión.

2.2 EXCIPIENTES PARA TABLETAS

Los principales tipos de excipientes usados para preparar una tableta son: diluentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes, los cuales están presentes en casi todas las formulaciones de tabletas. Otros excipientes son usados para propósitos específicos como los colorantes, deslizantes, antiadherentes, edulcorantes y saborizantes. Cada excipiente es seleccionado de acuerdo a las condiciones de manufactura y uso del producto. Remington., (11)

2.2.1 DILUENTES

Los diluentes son usados para incrementar el volumen de la tableta así como para obtener una formulación adecuada para la compresión.

2.2.1.1 PROPIEDADES IDEALES DE UN DILUENTE

Las siguientes propiedades son deseables para cualquier excipiente de tabletas no importando el método de manufactura usado. Lieberman H., (9)

1. El material debe tener buena fluidez y compresibilidad, y tener la capacidad de poder ser reprocesado en caso necesario, sin pérdida de flujo o compresibilidad.
2. Debe ser fisiológicamente inerte y no interferir con la biodisponibilidad del principio activo.
3. No debe reaccionar con el principio activo.
4. Debe ser estable al aire, humedad, y calor.
5. Debe tener un gran potencial de carga, el cual es definido como la capacidad de un vehículo para compresión directa de aceptar otros materiales en la formulación incluyendo principio activo, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, etc. y retener una compresibilidad y flujo aceptables.
6. Debe aceptar coloración uniforme.
7. Debe ser relativamente barato.
8. Debe poseer una agradable sensación en la boca, producida cuando el material es usado en tabletas masticables.
9. Debe tener tamaño de partícula entre el rango de la mayoría de los excipientes.
10. Debe tener un buen perfil de fuerza de compresión-dureza.

2.2.1.2 DILUENTES COMÚNMENTE USADOS EN TABLETAS

DILUENTES PARA GRANULACIÓN HÚMEDA. INSOLUBLES	DILUENTES PARA GRANULACIÓN HÚMEDA. SOLUBLES	DILUENTES-AGLOMERANTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA
Sulfato de calcio NF	Lactosa	Lactosa Spray-dried
Fosfato dibásico de calcio NF	Sucrosa	Lactosa Fast Flo
Sulfato tribásico de calcio NF	Manitol	Lactosa anhidra
Almidón	sorbitol	Dextrosa(Emdex)
Carbonato de calcio	Dextrosa	Di-Pac
Celulosa microcristalina		Nu-Tab
Almidones modificados		Avicel pH 101 y pH 102
		Almidón Sta-Rx 1500

TABLA III. DILUENTES USADOS EN TABLETAS.

2.2.2 AGLUTINANTES

La granulación depende del aglutinante seleccionado, ya que según el aglutinante usado se obtiene la uniformidad de tamaño de partícula del granulado, dureza adecuada, facilidad de compresión, desintegración y con esto la calidad general de la tableta. Los aglutinantes son azúcares o materiales poliméricos los cuales podemos dividir en dos clases. 1) Polímeros naturales tales como los almidones y goma, incluyendo acacia y tragacanto; y 2) Polímeros sintéticos tales como la polivinilpirrolidona (PVP), la etilcelulosa y la metilcelulosa (MC). Los aglutinantes de ambos tipos pueden ser adicionados en seco a la mezcla de polvos y humedecer la mezcla posteriormente con agua, alcohol etílico, o mezcla alcohol etílico-agua. También el aglutinante puede ser puesto en solución en el solvente y luego adicionando a la mezcla de polvos. Usando la solución del aglutinante se requiere mucho menos del material aglutinante para alcanzar la misma dureza si se adiciona en seco.

2.2.2.1 AGLUTINANTES COMÚNMENTE USADOS EN GRANULACIÓN HÚMEDA

AGLUTINANTE	FORMA EN QUE SE USA
Almidón	Pasta acuosa 5-10% w/v
Almidón pregelatinizado	Adición en seco a la mezcla de polvos 5-10%
Gelatina	Solución acuosa 2-10% o 2% en pasta se almidón
Polivinilpirrolidona (PVP)	Solución alcohólica o acuosa 5-20%
Metilcelulosa (varios grados de viscosidad)	Solución acuosa 5-20%
Carboximetilcelulosa sódica (bajo grado de viscosidad)	Solución acuosa 2-10%
Etilcelulosa (varios grados de viscosidad)	Solución alcohólica o hidroalcohólica 5-105

TABLA IV. AGLUTINANTES Y SUS CONCENTRACIONES USUALES.

2.2.3 LUBRICANTES

Los lubricantes se usan en la formulación para facilitar la expulsión de la tableta y para evitar el exceso de humedad en las matrices y punzones y así evitar el pegado de las tabletas a los mismos. Dos de los factores que son críticos para usar lubricantes son el tamaño de partícula del lubricante y el tipo y duración de mezclado. Lachman L., (8)

Los lubricantes pueden ser divididos en dos categorías: 1) Los lubricantes de tipo hidrofóbico tales como las grasas y aceites, que son los más ampliamente usados; y 2) Los lubricantes solubles, los cuales son usados para las tabletas que se disuelven por efervescencia. Los lubricantes de tipo hidrofóbico son los más efectivos, pero su excesivo uso resulta en convertir hidrofóbica a la tableta, y retarda la desintegración y la disolución del fármaco. La adición del lubricante puede ser directamente a la granulación en el mezclador, sólo que éste no es un método eficiente ya que la dispersión del lubricante podría no ser completa o podría ocurrir demezclado o estratificación. otro método es remover algunos polvos finos por tamizado de una porción del granulado a través de una malla #60, mezclar el lubricante con los polvos finos, y luego adicionar la mezcla de polvos finos y el lubricante al granulado con mezclado apropiado.

2.2.3.1 LUBRICANTES COMÚNMENTE USADOS EN TABLETAS

HIDROFÓBICOS	HIDROFÍLICOS
Estearato de magnesio	Polietilenglicol 4000
Estearato de calcio	Polietilenglicol 6000
Estearato de Zinc	Benzoato de sodio
Aceites hidrogenados vegetales	lauril sulfato de sodio
Sterotex	Lauril sulfato de magnesio
Talco	Aceite mineral ligero

TABLA V. LUBRICANTES USADOS EN TABLETAS.

El estearato de magnesio y el de calcio son los más usados como lubricantes, ellos se encuentran en tamaño de partícula mucho más pequeño que el ácido esteárico, y por lo tanto se requiere menor cantidad de estearatos, ya que resultan mejores propiedades de recubrimiento con tamaños de partícula más pequeño. De los dos, el estearato de magnesio es considerado el lubricante más eficiente y el más ampliamente usado.

2.2.4 DESINTEGRANTES

Los desintegrantes son sustancias que se adicionan a la granulación con el propósito de causar el rompimiento de la tableta cuando es colocada en un medio ambiente acuoso. La función del desintegrante es contrarrestar la acción del aglutinante y de las fuerzas físicas de compresión necesarias para formar la tableta. Idealmente debería causar el rompimiento de la tableta no sólo en gránulos de los cuales fue comprimido, sino también en partículas de las cuales el gránulo fue preparado. a mayor efecto del agente granulante mas eficiente debe ser el agente desintegrante para liberar el ingrediente activo en el tracto gastrointestinal.

Hay dos métodos usados para incorporar los agentes desintegrantes en las tabletas. Estos métodos son adición externa y adición interna. el método más común es la adición externa en el cual el desintegrante es adicionado con mezclado al granulado justo antes de la compresión.

En la adición interna, el desintegrante es mezclado con otros polvos antes de humedecer a la mezcla de polvos con la solución granulante. por lo que el desintegrante es incorporado dentro del granulado. cuando se utiliza este método, parte del desintegrante es adicionado internamente y parte por adición externa. Esto provee rompimiento inmediato de la tableta en gránulos y una posterior erosión de los gránulos a causa del desintegrante dentro del gránulo.

2.2.4.1 DESINTEGRANTES COMÚNMENTE USADOS EN TABLETAS

DESINTEGRANTE	Concentración en la granulación (% w/v)
Almidón USP	5-20
Sta-Rx 1500	5-15
Avicel	5-20
Solka-floc BW 40	5-15
Acido alginico	5-10
Explotab	5-15
Kaolin	5-15
Veegum	5-15
Bentonita	5-15

TABLA VI. DESINTEGRANTES USADOS EN TABLETAS.

2.2.5 DESLIZANTES

Los deslizantes son sustancias que se adicionan a mezclas de polvos cohesivos y granulaciones para mejorar sus propiedades de flujo por reducción de la fricción interpartícula. los efectos producidos por diferentes deslizantes dependen de: 1) Su naturaleza química en relación a la del polvo o granulado (por ejem; en la presencia de insaturaciones, enlaces iónicos o puentes de hidrógeno en sus respectivas superficies las cuales podrían interactuar químicamente); y 2) factores físicos incluyendo la distribución del tamaño y forma de la partículas del deslizante y otros componentes de la formulación contenido de humedad, y temperatura. Lieberman H.,(9)

En general, deslizantes hidrofílicos tienden a ser más efectivos en polvos hidrofílicos que en polvos hidrofóbicos, y lo opuesto sucede con los deslizantes hidrofóbicos. Hay una concentración óptima para el buen funcionamiento del deslizante después de la cual el deslizante podría comenzar a actuar como un antideslizante. este óptimo depende, entre otras cosas, en el nivel de humedad en la muestra. algunos de los deslizantes más usuales y su concentración óptima se muestran en la siguiente tabla.

2.2.5.1 DESLIZANTES COMÚNMENTE USADOS EN TABLETAS

DESLIZANTES	Concentración para un flujo óptimo (% w/v)
Almidón	2-5
Talco	0.3-10
Estearato de Magnesio	0.2-2
Estearato de Calcio	0.25-3
Estearato de Zinc	0.2-2
Fosfato dibásico de calcio	1-3
Carbonato de Magnesio	0.25-2.5
Oxido de magnesio	0.5-2.5
Silicato de Calcio	0.5-1
Aerogels de sílica	0.1-0.5

TABLA VII. DESLIZANTES USADOS EN TABLETAS.

Los deslizantes tipo sílice son los mas eficientes a causa de su pequeño tamaño de partícula. los hay en dos tipos, ambos insolubles: las sílicas pirogénicas preparadas por la combustión de tetracloruro de silicio y el tipo precipitado preparado por la precipitación de silicatos solubles. las sílicas pirogénicas como regla, tienen partículas más pequeñas, las cuales tienden a ser de figura esférica. Las sílicas pirogénicas están disponibles en formas hidrofílicas e hidrofóbicas.

2.2.6 ADITIVOS DE COLOR

La coloración de tabletas, en adición a su valor estético, sirve para distinguir un producto de otro durante la manufactura. también sirve para identificar la dosificación para el paciente. Los colorantes usados en productos farmacéuticos son limitados a los certificados por la FDA (Food and Drug Administration) como colorantes FD&C (Food, Drug and Cosmetics) colorantes D&C (Drug and Cosmetics); o colorantes Ext.D&C (External Drug and Cosmetics). los colorantes que son FD&C o D&C son adecuados para uso externo e interno. estos son lacas, y ciertos colorantes naturales o sus derivados. las lacas son colorantes adsorbidos generalmente en hidróxido de aluminio; están disponibles en estado regular (conteniendo 15 a 25% de colorante adsorbido) o concentrado (con 32 a 40% de colorante adsorbido). Las lacas son casi insolubles en agua pero pueden pintar ligeramente. Una regla general para el uso de colorantes es limitar la cantidad adicionada a un máximo de 0.05% de colorantes solubles en cualquier producto.

Dado que los colorantes son usados en concentraciones muy bajas, son frecuentemente tratados como materiales inertes, y su reactividad química potencial es ignorada. Un método conveniente de incorporación de colorantes es la granulación húmeda, por disolución o dispersión del colorante o laca en la solución aglutinante. Este método proporciona una distribución de color uniforme en el granulado. Los colorantes solubles disueltos en la solución aglutinante producirán una masa húmeda homogénea; pero en el secado ciertos colorantes solubles tienen una tendencia a migrar a la superficie del gránulo, produciendo tabletas moteadas en la compresión. Esto puede ser solucionado usando colorantes en laca y dispersandolos en la solución aglutinante con ayuda de mezclado a alta velocidad.

2.2.7 SABORIZANTES Y MODIFICADORES DEL SABOR

El sabor influencia la aceptabilidad de todas las cosas que son probadas, ya sea comida, bebida o medicamentos. Es importante saber que una nota alta (primer sabor predominante) y una nota baja (sabor complementario) combinados dan un sabor completo. Los ácidos orgánicos (cítrico, málico, tartárico) y el cloruro de sodio se emplean más que como saborizantes directos, como potenciadores de los edulcorantes y aromatizantes. Remington., (11)

2.3 ETAPAS DEL DISEÑO DE FORMULACIONES

2.3.1 PREFORMULACIÓN

Son los estudios encaminados a caracterizar física y químicamente al fármaco en cuestión. Villafuente R., (13)

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importante para conseguir calidad durante el desarrollo de la formulación farmacéutica, es el entendimiento de las propiedades fisicoquímicas de el o los ingredientes activos. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento, pues cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para formular con los adyuvantes más apropiados, desarrollar los procesos correspondientes y encontrar las técnicas analíticas apropiadas para el control de el o los principios activos y del medicamento, además de que por supuesto, permiten anticipar problemas en la formulación.

Datos de solubilidad del fármaco, estabilidad en estado sólido y en condiciones de humedad, el flujo y tamaño de partícula, entre otros, nos darán la pauta para la elección de aditivos y procedimientos adecuados para la formulación.

La información generada en esta etapa es invaluable para la toma de decisiones que hagan eficientes a todas las áreas de investigación y desarrollo de la formulación.

Una adecuada búsqueda bibliográfica debe ser realizada con el fin de disminuir la experimentación innecesaria, por eso, antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al o a los ingredientes activos, al posible proceso y a los métodos de evaluación.

En esta etapa, además de la caracterización fisicoquímica del principio activo, ya sea por medio de la búsqueda bibliográfica o bien de la experimentación en el laboratorio, debe realizarse también un estudio de compatibilidad de el o los principios activos con diferentes aditivos propuestos para una formulación. Así, también por este medio es posible realizar una elección conveniente de los excipientes o componentes del vehículo a utilizar.

2.3.2 FORMULACIÓN

Es el estudio que involucra la proposición y elaboración de diferentes formulaciones farmacéuticas y la adaptación de un proceso de producción, mismas que por aproximaciones sucesivas de perfeccionamiento, dará la formulación definitiva. Lieberman H.,⁽⁹⁾

Refiriéndose a formas farmacéuticas sólidas, durante esta etapa se fabrican lotes de regular tamaño (basándose en los resultados del estudio de preformulación), en los que varían las concentraciones de los excipientes dentro de intervalos estrechos con el fin de mejorar los resultados esperados.

La selección general de excipientes que haga el formulador debe ser cuidadosa, de tal forma que considere para cada ingrediente su utilidad específica y la cantidad requerida para obtenerla, de manera que se reduzca la cantidad total y el número requerido.

Los ensayos dan oportunidad de hallar las dificultades inherentes a la preformulación con esta experiencia se optimizará la formulación, la que se tomará por definitiva cuando pasen todos los ensayos químicos y físicos.

CAPÍTULO III



MONOGRAFÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO

III) MONOGRAFÍA

3.1 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

NOMBRE GENÉRICO

Clorhidrato Dihidratado de Ondansetron

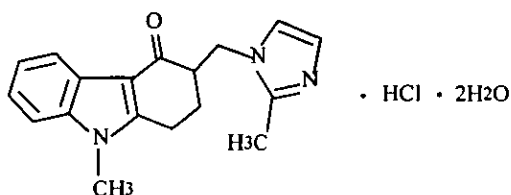
NOMBRE QUÍMICO

1,2,3,9-Tetrahidro-9-metil-3-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-4H-carbazol-4-ona

SINÓNIMOS

GR 38032F

ESTRUCTURA



FÓRMULA CONDENSADA

$C_{18}H_{24}N_3O_3Cl$

MASA MOLECULAR

365.86 g/mol

COMPOSICIÓN ELEMENTAL

C 59.0%, H 6.6%, N 11.5%, O 13.1%, CL 9.8%

DESCRIPCIÓN

Polvo blanco a ligeramente amarillo, libre de materia extraña

SOLUBILIDAD

Muy soluble en agua y solución de cloruro de sodio

PUNTO DE FUSIÓN

231-232°C

pH

Entre 3.3 y 4.0

3.2 FARMACOLOGÍA

3.2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Prevención y/o tratamiento de la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia y radioterapia citotóxicas.
- Prevención y/o tratamiento de la náusea y vómito postoperatorios.

3.2.2 FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de ondansetron ha sido estudiada en voluntarios sanos y también en pacientes.

Tras una sola dosis de 8 mg I.V., la máxima concentración plasmática de ondansetron se alcanza aproximadamente en 15 minutos; posterior a una sola dosis oral de 8 mg, las concentraciones máximas se alcanzan en una hora.

Con una posología normal, los niveles plasmáticos máximos son proporcionales a la dosis. La vida media de eliminación es de 3.2-3.7 horas.

La biodisponibilidad de ondansetron oral es aproximadamente del 60%.

La recuperación de fármaco intacto en la orina es inferior al 10%. La excreción del ondansetron metabolizado se produce por la orina y por las heces.

El ondansetron se une a las proteínas plasmáticas en 70-76% lo que no parece afectar al metabolismo o la excreción del mismo. No existen pruebas de que se produzca acumulación clínicamente significativa del fármaco.

3.2.3 FARMACODINÁMIA

El ondansetron es un antagonista selectivo de los receptores de la serotonina (5HT-3).

Es posible que los agentes quimioterapéuticos y la radioterapia, algunos agentes anestésicos y ciertos estímulos presentes en determinados procedimientos quirúrgicos ocasionen la liberación de serotonina (5HT) la cual, al unirse a los receptores 5 HT-3 será la responsable de originar el impulso al centro del vómito, vía nervio vago (mecanismo periférico) o bien, en forma directa estimulando el centro del vómito y/o zona gatillo quimiorreceptora (mecanismo central).

Por lo tanto, el efecto de ondansetron en la náusea y el vómito se debe al antagonismo de la serotonina en los receptores 5HT-3 localizados a nivel central y periférico.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No hay evidencia de efectos teratogénicos en animales.

No hay experiencia en seres humanos .

Igual que otros fármacos, no debe emplearse durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre a menos que se considere el beneficio previsto para la paciente sobre cualquier posible riesgo para el producto.

Las pruebas han demostrado que el ondansetron es excretado en la leche materna en ratas, el uso de ondansetron durante el embarazo y la lactancia queda bajo responsabilidad del médico.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Cefalea, sensación de bochorno o aumento de la temperatura, elevaciones ocasionales, transitorias y asintomáticas de las aminotransferasas. Se sabe que el ondansetron prolonga el tiempo de tránsito del intestino grueso y que puede ocasionar estreñimiento en algunos pacientes.

No se ha observado aumento significativo de efectos secundarios en pacientes tratados con dosis mayores a las recomendadas, ni después de posteriores ciclos de tratamiento con ondansetron.

Han habido reportes de reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces severas; se han reportado disturbios visuales transitorios durante la administración intravenosa rápida.

Reportes raros, sugestivos de movimientos involuntarios desordenados sin evidencia definitiva de secuelas clínicas persistentes.

Dolor torácico, arritmias, hipotensión y bradicardia.

En general, ondansetron ha demostrado en estudios clínicos ser bien tolerado y los efectos secundarios, cuando llegan a presentarse, suelen ser leves y transitorios.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Hasta el momento no se han reportado interacciones medicamentosas.

ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Ocasionales y transitorios incrementos de los niveles de aminotransferasas, que no han hecho necesario discontinuar el tratamiento.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Hasta el momento no se han reportado

3.3 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intravenosa y oral

3.3.1 QUIMIOTERAPIA

8 mg dosis única intravenosa, lenta en infusión, (15-30 minutos antes de la administración de la quimioterapia)

La terapia oral con ondansetron es recomendada para evitar la emesis prolongada o tardía los días posteriores a la quimioterapia, administrando 8 mg vía oral cada 12 horas, hasta por cinco días (dosis habitual)

Para pacientes que reciben quimioterapia altamente emetogénica (p. ej. dosis altas de ciplastino), se seleccionará la dosis en el rango de 8 hasta 32 mg intravenosos, dosis única (15-30 minutos antes de la quimioterapia)

Los días posteriores a la quimioterapia se administrará ondansetron vía oral, 8 mg cada 12 horas, hasta por cinco días (para evitar la emesis prolongada).

3.3.2 RADIOTERAPIA

8 mg I.V (15 a 30 minutos antes de la sesión de radioterapia) o bien 8 mg, vía oral (2 horas antes de la sesión)

Los días siguientes, 8 mg vía oral, dos veces al día.

Niños

La experiencia en la actualidad es limitada; en niños mayores de 4 años es eficaz y bien tolerado, si se administra a una dosis de 5 mg/m² durante 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia (o bien, 0.15 mg/kg/dosis), seguida de un tratamiento oral de 4mg dos veces al día hasta por cinco días.

Ancianos

La eficacia y tolerancia en pacientes mayores de 65 años son similares a las observadas en enfermos más jóvenes, lo que indica que no es necesario modificar la posología ni la administración.

3.3.3 NÁUSEA Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS

Adultos

4 mg I.V. dosis única, lenta, 15 a 30 minutos antes de la inducción de la anestesia (prevención), o bien 4 mg I.V., dosis única, cuando los episodios eméticos se han instaurado (tratamiento).

Niños

0.15 mg/kg I.V., dosis única, 15 a 30 minutos antes de la inducción de la anestesia

Ancianos

La experiencia en el manejo de la náusea y vómito postoperatorios en esta población es limitada, sin embargo, se ha observado que ondansetron es bien tolerado en pacientes mayores de 65 años que reciben quimioterapia y ondansetron.

3.4 SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS):

No se han reportado.

CAPÍTULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

4.1 MATERIAL

4.1.1 MATERIAL DE LABORATORIO

- Matraces volumétricos de 100, 50 y 10 mL Pyrex o Kimax
- Pipetas volumétricas de 10, 5 y 2 mL Pyrex o Kimax
- Pipetas graduadas de 10 y 5 mL Pyrex o Kimax
- Vasos de 250, 100 y 50 mL Pyrex o Kimax
- Probeta de 50 mL
- Viales transparentes y ambar de 15 mL Vitromex
- Frasco de vidrio de 50 mL Vitromex
- Embudo para pruebas reológicas
- Mortero de porcelana con pistilo Lofivitrex
- Embudos de tallo corto de plástico
- Cámara para CCF
- Mallas de acero inoxidable números 80, 100, 150, 200, 225, 250
- Piseta de plástico
- Espátula de acero inoxidable
- Soporte universal
- Anillo metálico
- Cromatofolios AL de sílica gel 60 F254 de 0.2mm de espesor de la capa
- Papel filtro Whatman No 41

4.1.2 REACTIVOS

- Clorhidrato de Ondansetron
Proveedor: Química USP
- Agua desmineralizada
Proveedor: Interno. Desmineralizador
- Metanol R.a
Proveedor: J.T. Baker
- Acido clorhídrico R.a
Proveedor: J.T. Baker
- Hidróxido de sodio
Proveedor: J.T. Baker
- Peróxido de hidrógeno R.a
Proveedor J.T. Baker
- Hidróxido de amonio
Proveedor: J.T. Baker
- Fosfato de sodio monohidratado
Proveedor: J.T. Baker

4.1.3 EQUIPOS E INSTRUMENTOS

- Espectrofotómetro con celdas de cuarzo
Espectronic 2000 de Bausch & Lomb
- Estufa de estabilidad a 65°C
J. Mortiz SIC DGE 774
- Estufa de estabilidad a 30°C
Blue M C-4008Q
- Lámpara de luz UV
Ultra-violet products Inc. Mod. CC-20
- Tableteadora Rotativa
Marquet E-10
- Friabilizador
Elecsa Mod. Fe 30
- Disolutor
Elecsa Mod DIE 25-250
- Desintegrador
Elecsa Mod. DSE 30
- Durómetro de Stokes
Pennwalt PA 18974
- Balanza analítica
OHAUS Barra 100043

- Mezclador Planetario
Erweka
- Ro-tap
Power Electric Mod. FD1346KRO
- Refrigerador
Kelvinator $5 \pm 2^{\circ}\text{C}$
- Parrilla
Barnstead Thermolyne Mod. SPA 1025b

4.2 MÉTODOS

4.2.1 PREFORMULACIÓN

Durante esta etapa se realiza la revisión bibliográfica con la finalidad de conseguir la mayor información acerca del principio activo, en lo que se refiere a su caracterización en el laboratorio debe seguirse la siguiente metodología.

ESTUDIO REOLÓGICO

I. DENSIDAD APARENTE

Utilizar una probeta de 25 mL de capacidad. Colocar en ésta 10g de la muestra de Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado y observar el volúmen que ocupa.

EVALUACIÓN:

$$Da = \frac{m}{v}$$

Donde:

Da = Densidad aparente expresada en g/ mL

m = Masa de la muestra expresada en g

v = Volumen que es ocupado por la muestra expresado en mL

II. DENSIDAD COMPACTADA

Emplear una probeta de 25 mL. Colocar en ella 10g de Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado, tapar y compactar el polvo golpeando la probeta contra una superficie plana, dejando caer la probeta a una altura aproximada de 3cm, hasta que el polvo no experimente cambio de volumen.

Registrar el volumen final que ocupa el polvo.

EVALUACIÓN:

$$D_c = \frac{m}{v_c}$$

Donde:

D_c = Densidad aparente compactada expresada en g/mL

m = Masa de la muestra expresada en g

v_c = Volumen compactado expresado en mL

III ÍNDICE DE CARR (% DE COMPRESIBILIDAD)

Se determina a partir de resultados de las pruebas anteriores (densidad aparente y densidad aparente compactada), mediante la siguiente fórmula:

$$\% C = \left[\frac{D_c - D_a}{D_c} \right] \times 100$$

Donde:

% C = Por ciento de compresibilidad

D_a = Densidad aparente expresada en g/mL

D_c = Densidad aparente compactada expresada en g/mL

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

% COMPRESIBILIDAD	FLUJO DEL POLVO
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Aceptable
23-25	Pobre
33-38	Muy pobre
> 40	Excesivamente pobre

TABLA VIII. COMPRESIBILIDAD Y FLUJO DE POLVOS Y GRANULADOS DE USO FARMACÉUTICO

IV. VELOCIDAD DE FLUJO

Colocar 20g de la muestra de Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado en un embudo para pruebas reológicas, cerrar su orificio de salida con un tapón de hule, colocar a 10cm de distancia de la superficie horizontal. Retirar el tapón de hule y permitir fluir libremente la mezcla; determinar el tiempo que tarda en fluir la mezcla.

EVALUACIÓN:

$$V = \frac{m}{t}$$

Donde:

V = Velocidad de flujo expresada en g/seg
 m = Masa de la muestra expresada en g
 t = Tiempo que tarda la muestra en fluir expresado en seg

V. ÁNGULO DE REPOSO

Utilizar un embudo para pruebas reológicas, cerrar su orificio de salida con un tapón de hule, colocar a 10cm de distancia de la superficie horizontal. Llenar el embudo, retirar el tapón para dejar que la muestra de Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado fluya libremente. Determinar la altura del cono formado y el radio de la base del cono.

EVALUACIÓN:

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

Donde:

θ = Ángulo de reposo
 h = altura del cono formado expresado en cm
 r = Radio de la base del cono expresado en cm

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

ÁNGULO DE REPOSO	FLUJO DEL POLVO
< 25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	regular
> 40	Muy pobre

TABLA IX. ÁNGULO DE REPOSO Y FLUJO DE POLVOS Y GRANULADOS DE USO FARMACÉUTICO

VI. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

Colocar 20g de polvo de Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado en el tamiz superior ajustando el aparato Ro-tap durante 15 min. Probar las mallas 80, 100, 150, 200,225 y 250.

EVALUACIÓN:

Se realiza una clasificación del polvo en base al número de malla donde existe un mayor porcentaje de retención, así mismo se determina el tamaño de partícula al relacionarlo con la abertura de la malla correspondiente, mediante la siguiente ecuación:

$$d_{\text{tam part}} = \left[\frac{(\sum(\% R) \times \text{A.M.R})}{100} \right]$$

Donde:

$d_{\text{tam part}}$ = Tamaño de partícula (diámetro)

$\sum(\% R)$ = Sumatoria del porcentaje retenido en cada malla

A.M.R = Abertura de la malla donde se retuvo el mayor porcentaje de polvo

CLASIFICACIÓN DEL POLVO	NÚMERO DE MALLA
Gruoso	20 a 40
Semigrueso	50 a 70
Fino	80 a 100
Muy fino	120 a 200

TABLA X. RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE POLVO DE USO FARMACÉUTICO Y EL NÚMERO DE MALLA RETENIDO

NÚMERO DE MALLA	ABERTURA (mm)
20	0.8400
40	0.4200
60	0.2500
80	0.1770
100	0.1490
120	0.1250
200	0.0740

TABLA XI. RELACIÓN ENTRE NÚMERO DE MALLA Y LA MEDIDA DE LA ABERTURA

ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Colocar en cada uno de 4 frascos viales, previamente rotulados, 500mg de Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado, adicionar 0.5 mL de:

- ⇒ Ácido clorhídrico 2N
- ⇒ Hidróxido de sodio 2N
- ⇒ Agua oxigenada
- ⇒ Agua desmineralizada

Dos viales con 500 mg de Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado se someten a las siguientes condiciones:

- ⇒ Luz solar
- ⇒ En estufa a 65°C

Las muestras con ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua desmineralizada se introducen en estufa de estabilidad a 65°C.

Las muestras con agua oxigenada se introduce en estufa de estabilidad a 30°C. Analizar las muestras cada tercer día mediante cromatografía en capa fina (C.C.F).

EVALUACIÓN:

Para observar si existe degradación química de las muestras se utiliza la técnica de cromatografía en capa fina, empleando cromatoplasacas de sílica gel 60 F254 de 0.2 mm de espesor como fase estacionaria y el sistema de elución NH₄OH : MeOH (1.5:5), como fase móvil. Utilizar una solución de referencia de Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado, preparada al momento, pesando una cantidad congruente con la cantidad de muestra a analizar y disolviéndola en el volumen adecuado con HCl 0.1N

Aplicar 10 µL de alicuota de muestras de estabilidad y de solución de referencia en la cromatoplasaca a una distancia de 1.5 cm de la base. Colocar dentro de la cámara cromatográfica (previamente saturada) para eluir y posteriormente observar con luz U.V a 254 nm.

La mancha de la referencia debe coincidir en color, tamaño y R.f. con la de las muestras de estabilidad, de no ser así, probablemente existe algún producto de degradación que tal vez también pueda detectarse por este método, ya sea con éste u otro sistema de elución. Evaluar también los cambios físicos.

COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EXCIPIENTES

De acuerdo con la tabla XII, pesar la cantidad correspondiente de Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado y de excipientes, realizando las siguientes combinaciones:

MUESTRA		PROPORCIÓN
Ondansetron ▲ + 	Desintegrante	15:1
	Diluyente	15:1
	Lubricante	15:0.1
	Desint. + Diluyente	75:12.5:12.5
	Diluyente + Lubricante	75:12.5:1

▲ Clorhidrato de ondansetron Dihidratado

TABLA XII. ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DE ONDANSETRON CON ALGUNOS POSIBLES EXCIPIENTES PARA LA FORMULACIÓN

Se introducen las muestras en una estufa de estabilidad a temperatura de 65°C, sometiéndolas también a condiciones de humedad, adicionando gotas de agua a una replica de cada vial.

EVALUACIÓN:

Analizar las muestras cada tercer día por C.C.F. Utilizar placas de sílica gel 60 F₂₅₄ de 0.2 mm de espesor como fase estacionaria, seguir la técnica descrita para la estabilidad del principio activo. Evaluar también los cambios físicos.

4.2.2 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN

De acuerdo a los resultados de la etapa anterior, se seleccionan los excipientes mas adecuados para la formulación de las tabletas, basándose en las propiedades de flujo del principio activo, por ejemplo, se proponen ciertos excipientes y si resultan compatibles con el activo y con los demás constituyentes de la formulación, pueden ser empleados, además haciendo caso de las características ideales de un excipiente.

4.2.3 CRITERIO DE LA EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES

El primer criterio a evaluar es el objetivo planteado, que se pretende al proponer posibles formulaciones. En nuestro caso particular, es desarrollar una formulación por compresión directa, ello implica el realizar un estudio comparativo tanto físico y químico de las formulaciones propuestas, optimizando recursos y procesos. Posteriormente nos inclinaremos por aquella formulación que en base a nuestros fines prácticos cumpla con dichos objetivos.

Se evalúan los atributos de calidad de la tableta, después de haber fabricado el lote y de que la reología haya sido favorable

- ◆ Para la apariencia se examina la repartición uniforme de color, ausencia de grietas, polvo suelto o partículas extrañas;
- ◆ Para la variación de peso deben pesarse individualmente 20 comprimidos y estar dentro de el peso establecido $\pm 0.5\%$;
- ◆ Para la dureza se utiliza un durómetro de Stokes, en donde se prueban 20 comprimidos, los cuales deben encontrarse dentro de 5-10 kgf ;
- ◆ Para la friabilidad se pesan e introducen dentro de un friabilizador 10 comprimidos (por un tiempo de 3min a 100 revoluciones) transcurrido este tiempo se vuelven a pesar, la friabilidad no debe ser mayor al 1% ;

- ◆ Para la desintegración se utilizan 6 unidades que son introducidas en un desintegrador, utilizando como medio agua desmineralizada a 37°C. La desintegración completa se define como el estado en el cual cualquier resto del comprimido remanente sobre la malla es una masa blanda que no tiene un núcleo firme palpable. El tiempo máximo establecido es de 15 minutos;
- ◆ Para la disolución se utiliza el aparato No 2 (de paletas) a 50 RPM, utilizando como medio de disolución buffer de fosfatos pH 5.4, la Q=80%;
- ◆ Para la valoración del principio activo se sigue el método establecido para la formulación anterior, los límites establecidos son del 90-110% de la dosis establecida;
- ◆ Para la determinación de la uniformidad de dosis, se realiza el método de uniformidad de contenido, basándose en que el producto contiene menos de 50 mg de principio activo y constituye menos del 50% de la masa total del preparado farmacéutico, por lo que se realiza la valoración individual de no menos de 10 comprimidos. Los valores obtenidos deben encontrarse entre 85.0-115.0% y el coeficiente de variación de estos datos debe ser menor o igual al 6.0%.

En siguiente término se evalúa la estabilidad de la formulación propuesta. Primeramente la o las formulaciones propuestas que hayan cumplido con los anteriores parámetros se someten a un estudio de ciclado térmico de 24 x 24 hrs a 45°C y a temperatura ambiente por un periodo de 15 días si las pruebas resultan satisfactorias, se prepararían lotes piloto de la formulación elegida, que represente por lo menos el 10% del volumen que se fabricará en el lote típico de la planta con lo que además se comprueba que el método desarrollado en la planta piloto puede reproducirse a una escala de mayor tamaño. Estos lotes se someten a una prueba de estabilidad acelerada, que para formas farmacéuticas sólidas se realizan a Temperatura ambiente, estufas de estabilidad de 30°C y 40°C con 75% de humedad relativa, durante tres meses, analizando los lotes cada cuatro semanas. Los parámetros que se evalúan en este periodo son : apariencia, variación de peso, desintegración, valoración de la sustancia activa, disolución y posibles productos de degradación por C.C.F.

CAPÍTULO V

RESULTADOS Y ANÁLISIS

5.1 PREFORMULACIÓN

5.1.1 REOLOGÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO

DENSIDAD APARENTE

- 0.57 g/mL

DENSIDAD APARENTE COMPACTADA

- 0.81 g/mL

ÍNDICE DE CARR (% DE COMPRESIBILIDAD)

- 29.60 %

VELOCIDAD DE FLUJO

- 25.40 g/s

ÁNGULO DE REPOSO

- 43.2°

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

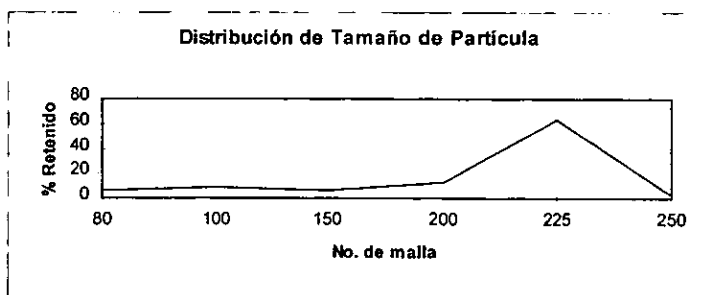
- $d_{\text{tam par}} = 0.058 \text{ mm}$

Se presenta en la siguiente tabla los resultados obtenidos en la determinación del tamaño de partícula:

No DE MALLA	ABERTURA (mm)	PESO RETENIDO (g)	% RETENIDO	% RETENIDO ACUMULADO
80	0.177	1.3	6.40	6.40
100	0.149	1.9	9.36	15.76
150	0.105	1.4	6.90	22.66
200	0.074	2.5	12.31	34.97
225	0.059	12.8	63.05	98.02
250	0.043	0.4	1.97	99.99

TABLA XIII. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DE CLORHIDRATO DE ONDANSETRON DIHIDRATADO

En la siguiente gráfica se muestra la distribución que siguió el Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado en las mallas utilizadas.



GRAFICA I. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

De acuerdo a los resultados anteriores el activo puede clasificarse como de flujo muy pobre y altamente cohesivo como a continuación se muestra:

- ◊ La velocidad de flujo y el ángulo de reposo son muy pobres (según el criterio de clasificación en *Métodos*) un polvo muy cohesivo y por lo tanto con un flujo muy pobre.
- ◊ El índice de Carr (29.6%), nos indica (según el criterio de clasificación mostrado en *Métodos*) que el flujo del activo es pobre.

Por estos motivos, debe realizarse una cuidadosa selección de los excipientes, para que estos mejoren sus propiedades de flujo.

5.1.2 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Se presenta a continuación (tabla XIV), un resumen de algunas de las características físicas trascendentales que se observaron durante el estudio de estabilidad; cabe recordar que el Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado es un polvo blanco a ligeramente amarillo:

CONDICIÓN	OBSERVACIONES
Acido Clorhídrico	Solución incolora †
Hidróxido de sodio	Ligeramente soluble color crema †
Peróxido de hidrógeno	Insoluble color amarillo óxido †
Agua desmineralizada	Solución incolora †
Luz solar	Sin cambios †
Temperatura 65°C	No presenta cambios †

† Esta observación se mantuvo desde el inicio hasta el final

TABLA XIV. CAMBIOS FÍSICOS PRESENTADOS DURANTE EL ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

A continuación se presenta la tabla XV. con los resultados de el análisis por cromatografía en capa fina:

MUESTRA/ CONDICIÓN	No DE MANCHAS	Rf
Ondansetron S.R. ♣	1	0.7
Acido clorhídrico	1	0.7
Hidróxido de sodio	1	0.7
Peróxido de hidrógeno	1	0.9
Agua desmineralizada	1	0.7
Luz solar	1	0.7
Temperatura 65°C	1	0.7

♣ Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado
Sustancia de referencia USP

TABLA XV. C.C.F. DE LA ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Basándose en estos resultados, se puede comentar lo siguiente:

- El Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado es inestable en condiciones drásticas de oxidación (Peróxido de hidrógeno 2N) y estable física y químicamente bajo las otras condiciones evaluadas.
- No hay formación de productos de degradación bajo las condiciones evaluadas (excepto condiciones de oxidación)

5.1.3 COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON LOS EXCIPIENTES

Las observaciones que se hicieron durante este estudio, se resumen en la tabla XVI:

MUESTRA SECA		OBSERVACIONES
O n d + a n *	Desintegrante	Mezcla homogénea lig. amarilla
	Diluyente	Mezcla homogénea lig. amarilla
	Lubricante	Mezcla homogénea lig. amarilla
	Desint. + Diluyente	Mezcla homogénea lig. amarilla
	Diluyente + Lubricante	Mezcla homogénea lig. amarilla
MUESTRA HÚMEDA		OBSERVACIONES
O n d + a n *	Desintegrante	Mezcla homogénea lig. amarilla
	Diluyente	Mezcla homogénea lig. amarilla
	Lubricante	Mezcla homogénea lig. amarilla
	Desint. + Diluyente	Mezcla homogénea lig. amarilla
	Diluyente + Lubricante	Mezcla homogénea lig. amarilla

* Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado

TABLA XVI. OBSERVACIONES FÍSICAS DEL ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DEL CLORHIDRATO DE ONDANSETRON DIHIDRATADO Y LOS EXCIPIENTES PROPUESTOS, EN CONDICIONES SECAS Y DE HUMEDAD.

En la tabla XVII, se presentan los resultados del análisis por cromatografía en capa fina, del estudio de compatibilidad del Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado con los excipientes propuestos para algunas formulaciones tentativas:

MUESTRA SECA		No DE MANCHAS	Rf
O n d + a n *	Desintegrante	1	0.7
	Diluyente	1	0.7
	Lubricante	1	0.7
	Desint. + Diluyente	1	0.7
	Diluyente + Lubricante	1	0.7
MUESTRA HÚMEDA		No DE MANCHAS	Rf
O n d + a n *	Desintegrante	1	0.7
	Diluyente	1	0.7
	Lubricante	1	0.7
	Desint. + Diluyente	1	0.7
	Diluyente + Lubricante	1	0.7

* Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado

TABLA XVII. C.C.F. DEL ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DEL CLORHIDRATO DE ONDANSETRON DIHIDRATADO CON LOS EXCIPIENTES PROPUESTOS.

De los resultados encontrados en el estudio de compatibilidad con excipientes se observa que:

- ⇒ El principio activo es compatible químicamente con todos los excipientes propuestos en todas las condiciones estudiadas, puesto que no hay cambio alguno al evaluarlo.

- ⇒ El principio activo es compatible físicamente con todos los excipientes en seco, puesto que no se observa ningún cambio al evaluar este parámetro.

- ⇒ El principio activo es compatible físicamente con los excipientes en condiciones de humedad puesto que no se observa ningún cambio al evaluar este parámetro.

5.2 FORMULACIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en la etapa anterior, todos los excipientes propuestos pueden ser utilizados.

A continuación se presentan las formulaciones propuestas, el método de fabricación y la evaluación correspondiente.

La formulación propuesta es la siguiente:

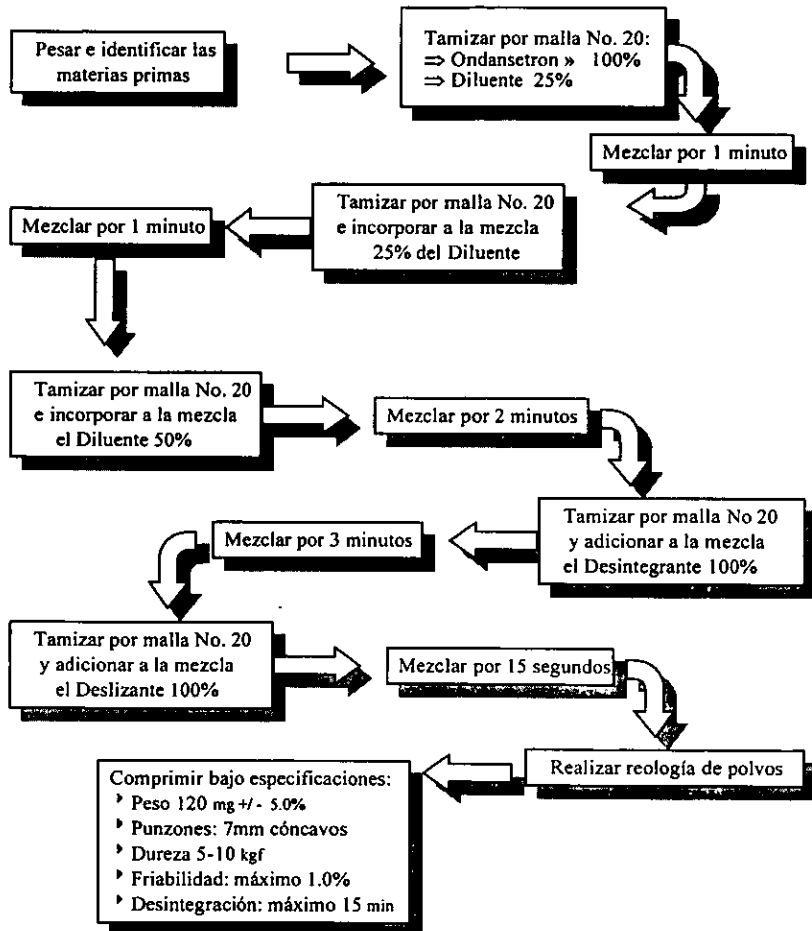
Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado.....10.0 mg
 Desintegrante.....de acuerdo a la matriz
 Diluyente.....de acuerdo a la matriz
 Lubricante.....0.6 mg
 TOTAL.....120.0 mg

Ondansetron 8.3% + Lubricante 0.5 %	Diluyente 82%	Diluyente 79%	Diluyente 76%	Diluyente 73%	Diluyente 70%
Desintegrante 9.2%	A				
Desintegrante 12.2%		B			
Desintegrante 15.2%			C		
Desintegrante 18.2%				D	
Desintegrante 21.2%					E

◆ Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado
 TABLA XVIII. MATRIZ DE TRABAJO PARA FORMULACIONES.

MÉTODO DE FABRICACIÓN

En la siguiente figura se presenta el método a seguir para la fabricación de las tabletas por compresión directa, para lotes de 100g



» Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado
 FIGURA I. FLUJOGRAMA DEL MÉTODO DE FABRICACIÓN
 PARA TABLETAS DE ONDANSETRON

EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES

Se presenta en la tabla XIX los resultados de las evaluaciones realizadas a lotes de las formulaciones propuestas, cabe mencionar que el resultado del estudio reológico para la mezcla de polvos en todas las formulaciones, indicó que su flujo va de bueno a excelente, a continuación se muestran los promedios de los resultados.

FÓRMULA	APARIENCIA	DUREZA (Kgf)	FRIAB.	DESINT. (min)	VALORAC. (%)	DISOLUCIÓN (%)
A	Cumple	7.3	0.3	5.3	99.9	91.0
B	Cumple	7.7	0.3	4.8	101.0	91.3
C	Cumple	7.9	0.2	4.2	99.8	92.6
D	Cumple	8.1	0.3	3.3	100.5	93.1
E	Cumple	7.4	0.2	2.2	102.6	94.1

NOTA: La variación de peso y la uniformidad de contenido se encontraron dentro de los límites

Friab.: Friabilidad, Desint.: Desintegración, Valorac.: Valoración

TABLA XIX. RESULTADOS DE LAS EVALUACIONES REALIZADAS A LAS FORMULACIONES PROPUESTAS.

Si recordamos los límites establecidos son los siguientes:

EVALUACIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Aspecto	Tabletas blancas de color uniforme libre de grietas y partículas extrañas
Variación de peso	$120 \pm 5.0 \% \text{ mg}$
Dureza	5.0-10.0 Kgf
Friabilidad	< 1.0%
Desintegración	Máximo 15.0 min
Valoración	90.0-110.0%
Uniformidad de contenido	$85.0-115.0\% / C.V \leq 6.0\%$
Disolución	$Q = 75\% + 5$

C.V.: Coeficiente de variación

TABLA XX. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LAS EVALUACIONES REALIZADAS.

De acuerdo a los resultados anteriores se deduce lo siguiente:

- ◇ Todas las formulaciones cumplen con los parámetros esenciales de calidad establecidos para tabletas.

- ◇ En los tiempos de desintegración aun y cuando los valores de la dureza son similares, el tiempo de desintegración aumenta conforme disminuye la concentración del desintegrante en las formulaciones.

- ◇ La disolución se comporta de manera similar al tiempo de desintegración es decir en cuanto más tarda la tableta en desintegrarse más tiempo tarda el principio activo en disolverse esta sería una ventaja de la formulación E.

- ◇ El método de fabricación; redujo tiempo en el proceso, reducción de costos, pocas etapas de fabricación, menos necesidad de espacio y poco consumo de energía poniendo de manifiesto las ventajas de la compresión directa.

5.3 CICLADO TÉRMICO

Como se comento anteriormente todas las formulaciones son idóneas para estudios posteriores sin embargo nos inclinamos por la formulación E; por ultimo esta formulación fue sometida a la prueba de ciclado térmico, cuyos resultados se muestran a continuación:

TIEMPO DE EXPOSICIÓN	CAMBIOS FÍSICOS	CAMBIOS QUÍMICOS
5 días	No	No
10 días	No	No
15 días	No	no

NOTA: Los cambios químicos fueron evaluados mediante C.C.F.
 TABLA XXI. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE ESTABILIDAD DE CICLADO TÉRMICO

- ◊ La prueba de ciclado térmico nos indica mediante cambios físicos o químicos si el producto no es estable, sin embargo la prueba no es definitiva para decidir que sí lo sea; para esto se recurre a otra prueba de estabilidad como la acelerada. Por lo tanto, esta determinación sólo da la pauta del comportamiento del medicamento, y en caso de no encontrar cambios de algún tipo, es probable que el producto sea estable.

Finalmente la etapa que comprobaría la estabilidad de nuestra formulación, que posteriormente se realizará es someter a una prueba de estabilidad acelerada, que para formas farmacéuticas sólidas se realizan a temperatura ambiente, estufas de estabilidad de 30°C y 40°C con 75% de humedad relativa, durante tres meses, analizando los lotes cada cuatro semanas de acuerdo a la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de medicamentos.

CONCLUSIONES GENERALES:

- ◇ El Clorhidrato de Ondansetron Dihidratado es susceptible de sufrir una oxidación, pero es estable física y químicamente bajo las condiciones evaluadas sin la formación de productos de degradación

- ◇ El Clorhidrato de Ondansetron es compatible física y químicamente con todos los excipientes propuestos en condiciones secas y de humedad.

- ◇ Todas las formulaciones propuestas cumplen con los parámetros de calidad esenciales establecidos para tabletas

CONCLUSIÓN FINAL:

- ◆ Fue posible desarrollar una formulación de tabletas de Clorhidrato de Ondansetron dihidratado por medio de una compresión directa optimizando recursos materiales y procesos.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Alon E & Himmelseher S: Ondansetron in the treatment of postoperative vomiting: a randomized, double-blind comparison with droperidol and metoclopramide. Anesth Analg 1992; 75:561-565.
- 2.- Andrews PLR, Rapeport WG & Sanger GJ: Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy. Trends Pharmacol Sci 1988; 9:334-341
- 3.- Beck TM, Ciociola AA, Jones SE et al: Efficacy of oral ondansetron in the prevention of emesis in outpatients receiving cyclophosphamide-based chemotherapy. Ann Intern Med 1993; 118:407-413.
- 4.- Beck TM: Efficacy of ondansetron tablets in the management of chemotherapy-induced emesis: review of clinical trials. Semin Oncol 1992; 19:20-25.
- 5.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6ª edición (1994) 113-118, 121-125, 1414-1416.
- 6.- Goodman L. y Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 8va edición. Editorial Panamericana México (1994) 433-440.
- 7.- Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain (eds), The Pharmaceutical Press, London-Washington D.C, USA (1986) 84-87, 280-282, 252-260.
- 8.- Lachman L., H.A. Lieberman. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3ª edición, Editorial Lea & Febiger Philadelphia (1986) 293-345
- 9.- Lieberman H. A, L. Lachman. Pharmaceutical Dosage Forms Tablets. 4ª edición, Editorial Marcel Dekker Inc. N.V. (1981)
- 10.- Patel N. K, Upadhyay A. H. Berum J. S., and Reier G.E., An evaluation of microcrystalline cellulose and lactose excipients using an instrumented single station tablets press. Int J. Pharm, 110 (1994) 203-210.
- 11.- Remington Farmacia 17ª Edición, Editorial Panamericana, Tomo 1 y 2 Argentina (1992) 892-345, 2178-2222.
- 12.- The United States Pharmacopeia. 23 va edición (1995). 1216-1221, 1790-1792.

13.- Villafuerte R.L. Diseño de medicamentos (En la industria farmacéutica) COSNET - ENCM - Instituto Politécnico Nacional (1984) 1-297.

14.- Wan L. S. C., and Prasad K. P. P. Uptake of watae by excipients in tablets. Int. J. Pharm, 50 (1989) 147-153.