



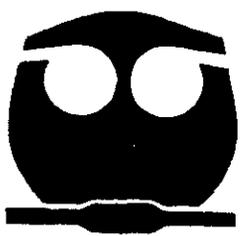
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

OPTIMIZACION DE UNA FORMA FARMACEUTICA SOLIDA MASTICABLE CONTENIENDO EN SU FORMULACION UN ANTIBIOTICO DE AMPLIO ESPECTRO (CLORHIDRATO DE OXITETRACICLINA)

T E S I S QUE PARA OBTENER EL TITULO EN: QUIMICA FARMACEUTICA B I O L O G A P R E S E N T A ESTRADA BERNI ALICIA

294717



MEXICO, D.F.

2001.



EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Prof. Guzman Martínez Gabriel Rene.

VOCAL: Prof. Robles García José Benjamin.

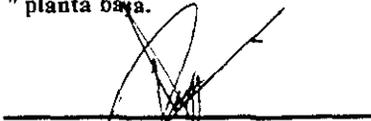
SECRETARIO: Prof. Peguero Zambrano Juan Manuel.

1 er SUPLENTE: Prof. Keller Wurtz Ana Ingrid.

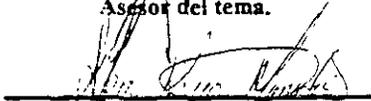
2do. SUPLENTE: Prof. Aguilar Contreras Liliana.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**Facultad de Química, UNAM, Laboratorio de Tecnología
Farmacéutica, Edificio "A" planta baja.**



Peguero Zambrano Juan Manuel.
Asesor del tema.



Alpizar Socorro.
Supervisor Técnico.



Estrada Berni Alicia.
Sustentente.

ESTA TESIS ESTÁ DEDICADA:

A MI PADRE CELESTAL Y JESUCRISTO:

Gracias por darme la oportunidad de estar en esta tierra, por la vida, salud, capacidad, inteligencia que me dieron para realizar este trabajo, por la oportunidad de aprender y progresar un poco más, por vivir en esta época tan maravillosa, por su amor, confianza, y paciencia que han depositado en mí, y por que se que nunca dan un mandamiento a los hijos de los hombres sin prepararles la vía para que puedan cumplir lo que les han mandado.

A MIS PADRES:

Gracias por su amor, paciencia, y confianza en mí, por su apoyo, y por que siempre creyeron en mí, y por que a pesar de los retos y desafíos que he tenido, siempre han estado ahí, gracias por haberme traído a esta tierra, y por darme la oportunidad de ser su hija.

Les quiero mucho

A MAMÁ:

Gracias por su gran amor, por la paciencia para conmigo, por su ejemplo de fe y de humildad, por estar siempre en los momentos más difíciles de mi vida.

Le quiero mucho.

A PAPÁ:

Gracias por todo su apoyo incondicional, por su gran ejemplo de lucha y perseverancia por la vida, gracias por su paciencia, y por estar siempre en los momentos más difíciles de mi vida.

Le quiero mucho

A MIS HERMANOS:

Gracias por su gran ayuda, cariño, paciencia, y por brindarme siempre su amistad, por su ejemplo, y por todos los momentos que hemos pasado juntos.

Les quiero mucho.

ESTA TESIS ESTÁ DEDICADA:

A mis amigas:

Gracias por darme la oportunidad de conocerles, por su hermosa amistad, y por su gran apoyo en la culminación de este trabajo. (Angélica y Zaira)

A mi asesor M.C Juan Manuel Peguero Zambrano:

Gracias por confiar en mí para la realización de este trabajo, por tu apoyo, animo, y por la paciencia, por la gran exigencia mostrada, prueba de tu gran experiencia y por tus grandes conocimientos.

Ami asesor técnico Ma. Socorro Ramos Alpizar:

Gracias por su apoyo, consejos, y animo brindado siempre en la realización de este trabajo.

Al laboratorio de Tecnología Farmacéutica:

Gracias por su apoyo, y todas las facilidades en la realización de este trabajo.

Al señor Daniel, Don José y Doña Vicky:

Gracias por su gran ayuda y paciencia para comenzar y terminar este trabajo.

CONTENIDO	PAGINAS
1.- OBJETIVOS	1
2.- GENERALIDADES	2
2.1 - FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS	2
2.2.- TABLETAS	3
DEFINICION	4
ANTECEDENTES	4
VENTAJAS	4
TIPOS	4
CLASIFICACIÓN EN BASE A SU PREPARACION	5
2.2.1.- COMPONENTES	8
DILUYENTE	9
AGLUTINANTE	9
LUBRICANTE	9
DESILIZANTE	10
DESINTEGRANTE	10
AGENTE COLORANTE	11
SABORIZANTE	11
EDULCORANTE	11
2.2.2.- CARACTERIZACIÓN	12
DIAMETRO Y GROSOR	13
DUREZA	13
FRIABILIDAD	14
UNIFORMIDAD DE PESO	14
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	15
DESINTEGRACION	15
DISOLUCION	16
2.2.3.- METODOS DE PREPARACION	17
GRANULACION VIA SECA	18
GRANULACION VIA HUMEDA	18
COMPRESION DIRECTA	19
2.2.4.- ALGUNAS FORMULACIONES DE TABLETAS MASTICABLES	20
2.3.- PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES	22
CLORHIDRATO DE OXITETRACICLINA	23
NOMBRE QUIMICO	24
SINONIMOS	24
FORMULA CONDENSADA	24
PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	24
ESTABILIDAD	26
FARMACOLOGIA	30
MECANISMO DE ACCION	31
FARMACOCINETICA	31
INTERACCION CON OTROS FARMACOS	32
TOXICIDAD	33

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH)	34
DESCRIPCION	34
GRADOS DEAVICEL Y PROPIEDADES FISICAS	34
APLICACIONES	35
ESTEARATO DE MAGNESIO	36
SINONIMOS	37
NOMBRES QUIMICOS	37
FORMULA EMPIRICA	37
PESO MOLECULAR	37
DESCRIPCION	37
PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	37
ESTABILIDAD	37
INCOMPATIBILIDADES	38
SEGURIDAD	38
SUCRALOSA	39
INTRODUCCION	40
CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS	40
ESTABILIDAD	42
SEGURIDAD	42
ESTADO REGULATORIO	43
ASPARTAME	44
INTRODUCCION	45
PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	45
TOXICOLOGIA	46
ESTABILIDAD	46
ESTADO REGULATORIO	48
TAMARINDO	49
INTRODUCCION	50
NOMBRE QUIMICO	50
BOTANICA Y ECOLOGIA	50
QUIMICA	51
FARMACOLOGIA	51
TOXICIDAD	51
PRODUCCION	52
APLICACIONES	54
3.- ESTABLECIMIENTO DE LA MATRIZ DE DISEÑO	57
4.- DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE FABRICACION DE TABLETAS MASTICABLES DE CLORHIDRATO DE OXITETRACICLINA USANDO COMO SABORIZANTE PULPA DE TAMARINDO	58
PROCESO DE SECADO Y OBTENCION DE LA MATERIA PRIMA SABORIZANTE	59
PESADO DE LOS COMPONENTES(B)	61
MEZCLADO(C)	62
EVALUACION REOLOGICA	63
SELECCIÓN DE LAS FORMULAS CON LAS MEJORES PROPIEDADES REOLOGICAS	78
PREPARACION DE LAS FORMULAS SELECCIONADAS(IGUAL Q' PASO B Y C)	
COMPRESION DIRECTA	79
CARACTERIZACION DE LAS TABLETAS	80
5.- ANALISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES	89
6.- BIBLIOGRAFIA	91

1.-OBJETIVO GENERAL

Uso de la pulpa de tamarindo para la aplicación en los métodos de compresión directa de tabletas masticables en la optimización del sabor de trocizcos con clorhidrato de oxitetraciclina.

2.-OBJETIVOS PARTICULARES

Uso de productos naturales como excipientes en los métodos de compresión directa de tabletas masticables

Aplicación de edulcorantes no calóricos en las formulaciones de tabletas masticables con sabor Tamarindo

Evaluación de diferentes tipos de avicel y su comportamiento en tabletas masticables con clorhidrato de oxitetraciclina

Discusión del uso de la pulpa de tamarindo como excipiente de tipo superaglutinante en formulaciones de tabletas masticables

2.-GENERALIDADES

2.1 FORMAS FARMACEUTICAS SÓLIDAS

Las drogas se administran con mayor frecuencia por vía oral mediante formas farmacéuticas sólidas como tabletas y cápsulas. Los métodos de producción en gran escala que se usan para su preparación, requieren la presencia de otros materiales, además de los componentes activos. También se pueden incluir en la formulación aditivos para mejorar el aspecto físico y la estabilidad y contribuir a la desintegración después de la administración. Estos componentes presuntamente inertes, así como los métodos de producción empleados, influyen en algunos casos sobre la liberación de las drogas. Esto obliga a proceder con cuidado en la selección y en la evaluación de aditivos y métodos de preparación, para asegurarse de que la disponibilidad fisiológica y la eficacia terapéutica del componente activo no disminuya.(2)

En una cantidad limitada de casos se comprobó que la solubilidad y otras características físicas de la droga influyeron sobre su disponibilidad fisiológica a partir de una forma farmacéutica sólida. Estas características comprenden el tamaño de sus partículas, si es amorfa o cristalina, si está o no solvatada y su forma polimórfica. Una vez que se obtienen formulaciones clínicamente eficaces, las variaciones entre las unidades posológicas de un lote en particular así como las diferencias de un lote a otro, se reducen a un mínimo introduciendo controles apropiados durante el proceso y realizando buenas prácticas de manufactura. El reconocimiento de la importancia que tiene el validar los equipos y procesos han acrecentado mucho la seguridad en la reproducción de las formulaciones. En estos aspectos sea progresado mucho al reconocerse que la producción en gran escala de un comprimido o cápsula satisfactoria no sólo depende de la disponibilidad de una formulación clínicamente eficaz, si no también de las materias primas, instalaciones, personal, procesos y equipos validados, envasado y controles que se usen durante la preparación.(2)

2.2 TABLETAS

DEFINICIÓN

ANTECEDENTES

VENTAJAS

TIPOS

CLASIFICACION EN BASE A LA PREPARACIÓN

DEFINICION

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas de dosificación que contienen drogas junto con diluyentes apropiados o sin ellos.(2)

ANTECEDENTES

Las tabletas se usan mucho desde fines del siglo XIX y su popularidad persiste. El término tableta comprimida habría sido utilizado por primera vez John Wyeth and Brother de Filadelfia. En ese mismo período se introdujeron las tabletas moldeadas para usar como tabletas "H.podérmicas" para preparación extemporánea de soluciones para inyección.(2)

VENTAJAS

Las tabletas continúan siendo una forma farmacéutica popular por las ventajas que ofrecen al fabricante (sencillez y economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, transportar y expedir) y al paciente (exactitud de la dosis, compactación, facilidad para llevar en el bolsillo, sabor suave y administración fácil).

Aunque el enfoque mecánico básico para producir tabletas no a variado, la tecnología de esta forma farmacéutica a mejorado mucho porque se desarrollan esfuerzos incesantes por elucidar mejor las características físicas de la compresión de las tabletas y los factores que inciden sobre la disponibilidad de la droga a partir de la forma farmacéutica tras la administración oral.(2)

TIPOS

Aun que la mayoría de las veces las tabletas son discoidales, también pueden ser redondas, ovales, oblongas, cilíndricas o triangulares. Pueden diferir mucho en tamaño y peso según la cantidad de principio activo que contienen y el método de administración. Se dividen en dos clases generales, según se las prepare mediante compresión o moldeado. Las tabletas comprimidas suelen prepararse en gran escala, en tanto que las tabletas moldeadas suelen hacerse en pequeña escala (2)

CLASIFICACION ENBASE A SU PREPARACION

A) TABLETAS COMPRIMIDAS

Estas tabletas se forman mediante compresión y no contienen revestimiento especiales. Consisten en materiales en polvo, cristalinos o granulares, solos o en combinación con cohesivos, desintegrantes, lubricantes, diluyentes y, en muchos casos, colorantes.(2)

Tabletas azucaradas (TA).- Estas son tabletas comprimidas que contienen una cubierta de azúcar. Estas cubiertas pueden ser coloreadas y son útiles para cubrir drogas de sabores u olores objetales, así como para proteger los materiales sensibles de la oxidación.(2)

Tabletas revestidas de película (TRP).- Son tabletas comprimidas cubiertas por una fina capa de película o material hidrosoluble. Se pueden usar diversas sustancias poliméricas que forman películas. El revestimiento con una película imparte las mismas características que la cubierta de azúcar, pero con la ventaja adicional de que la operación de recubrimiento es más breve.(2)

Tabletas con cubierta entérica (TCE).- Son tabletas comprimidas cubiertas con sustancias que resisten la disolución del líquido gástrico pero se desintegran en el intestino. Las cubiertas entéricas se pueden emplear para tabletas que contienen drogas que se inactivan o se destruyen en el estómago, para las que irritan la mucosa o como medio para obtener la liberación tardía de la medicación.(2)

Tabletas comprimidas múltiples (TCM) - Estas tabletas comprimidas pasan por más de un ciclo de compresión.(2)

Tabletas de liberación controlada - Las tabletas comprimidas se pueden formular para liberar el principio activo de una manera que se provea medicación durante un lapso prolongado. Existen diversos tipos que comprenden tabletas de acción tardía en que se evita la liberación de la droga por un tiempo después de su administración o hasta que existan ciertas condiciones fisiológicas; tabletas de acción repentina que liberan periódicamente una dosis completa de la droga en los líquidos gastrointestinales y las tabletas de liberación extendida o sostenida que liberan continuamente la droga hacia los líquidos gastrointestinales.(2)

Tabletas para disolver.- Las tabletas comprimidas que se usan para preparar soluciones o impartir determinadas características a las soluciones deben rotularse para que se sepa que no se deben deglutir. Son ejemplos de ellas las tabletas Halazone para solución y las tabletas de permanganato de potasio para solución.(2)

Tabletas efervescentes.- Además de la droga, contienen bicarbonato de sodio y un ácido orgánico como tartárico o cítrico. En presencia de agua, estos aditivos reaccionan y liberan dióxido de carbono el cual actúa como desintegrador y produce efervescencia. Con excepción de la presencia de pequeñas cantidades de lubricantes, las tabletas efervescentes son solubles (2)

Tabletas bucales y sublinguales.- Se trata de unas pequeñas tabletas planas y ovales. Las tabletas para administración bucal, que se dejan en la cavidad oral, se disuelven o deshacen con lentitud, de modo que se las formula y comprime a suficiente presión como para que la tableta sea dura. Se pueden administrar de esta manera tabletas de progesterona. Las tabletas sublinguales, como las que contienen nitroglicerina, clorhidrato de isoproterenol, tetranitrato de eritritilo, se colocan debajo de la lengua. Las tabletas sublinguales se disuelven rápidamente y las drogas son absorbidas con facilidad mediante esta forma de administración (2)

Tabletas masticables - La formulación de tabletas masticables requiere consideraciones adicionales más allá de las necesarias para tabletas convencionales, esto incluye sabor agradable fuera de un sabor amargo, buena masticación, firmeza, una sensación de frescura en la boca, ausencia de gomas que perjudiquen a dientes o la dentadura, atracción y uniformidad en la distribución del color, y adecuada dureza y friabilidad (3)

Sus posibles ventajas comparadas con las formas de dosificación sólidas: es mejorar la biodisponibilidad desviando la desintegración, aumentando la disolución, una conveniencia para el paciente es que no necesita agua para la deglución, posiblemente ha sido usada como un sustituto de formas de dosificación líquidas donde se requiere una rápida acción, mejor aceptación por el paciente con un sabor agradable (especialmente en pediátricos), y desde un punto de vista son productos distintos en el mercado.(3)

El uso de tabletas masticables tiene limitaciones, el mal sabor de las drogas y aquellas que tienen niveles altos de dosificación, presentan obstáculos significativos en la formulación. Las tabletas masticables representan el segmento más grande en el mercado de las formas de dosificación masticable, con gomitas y cuadros masticables en un porcentaje menor.(3)

B) TABLETAS MOLDEADAS O TRITURADAS (TT)

Las tabletas trituradas suelen hacerse con material húmedo usando un molde que les imparte la forma de sección de corte de cilindro. Estas tabletas deben disolverse por completo y rápidamente. El problema que surge en la compresión de estas tabletas es no encontrar un lubricante que sea por completo hidrosoluble.(2)

Tabletas para composición.- Estas tabletas proveen una cantidad de droga potente que se puede incorporar rápidamente en polvos y líquidos, evitando así la necesidad de pesar pequeñas cantidades. Estas tabletas se proveen principalmente para facilitar la composición extemporánea y jamás se deben expedir como forma farmacéutica.(2)

2.2.1 COMPONENTES

DILUYENTE

AGLUTINANTE

LUBRICANTE

DEZLISANTE

DESINTEGRANTE

AGENTE COLORANTE

SABORIZANTE

EDULCORANTES

DILUYENTE

Sustancia inerte para aumentar el volumen para que la tableta tenga un tamaño práctico para comprimirla.

Los diluyentes que se usan para este fin comprenden fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, como el manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están en cantidad suficiente, pueden impartir a algunas tabletas comprimidas propiedades que permiten su desintegración en la boca mediante masticación.

La celulosa microcristalina (avicel) suele usarse como excipiente en las fórmulas para compresión directa.

Cuando las drogas son poco solubles en agua, se recomienda usar diluyentes hidrosolubles para evitar posibles problemas de desintegración y de biodisponibilidad.(2)

AGLUTINANTE

Los agentes para impartir cohesión al material en polvo se llaman aglutinantes. Imparten a la formulación de la tableta una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez mediante la formación de gránulos de dureza y tamaño que se desean.

Los materiales que suelen usar como cohesivos son almidón, gelatina y azúcares como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa. Entre las gomas naturales y sintéticas que se han utilizado figura acacia, algnato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona. Otros agentes que se pueden considerar como cohesivos en ciertas circunstancias son polietilenglicol, etilcelulosa, ceras, y mezclas agua/almidón o alcohol/PVP (polivinilpirrolidona).

La cantidad de agente cohesivo que se usa influye mucho sobre las características de las tabletas comprimidas.(2)

LUBRICANTE

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

Los lubricantes de uso común comprenden talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. La mayoría de los lubricantes, con excepción del talco, se usan en concentraciones menos del 1%. Cuando se le usa solo, el talco puede requerir concentraciones hasta del 5%. En la mayoría de los casos, los lubricantes son materiales hidrófobos. Su mala elección o las cantidades excesivas pueden hacer que las tabletas se "impermeabilicen", de modo que se desintegran mal y la droga no se disuelve bien.(2)

DESLIZANTE

Es toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos. Estos materiales se agregan en estado seco justo antes de la compresión (es decir, en el paso de la lubricación) (2)

El dióxido de silicio coloidal (cabosil) es el deslizante que más se usa, por lo general en concentraciones de 1% o menos. También se usa talco (libre de amianto), que puede servir tanto de lubricante como de deslizante al mismo tiempo.(2)

DESINTEGRANTE

Es toda sustancia o mezcla de sustancias que se añade a una tableta para facilitar su disgregación o desintegración después de administrarla. El constituyente activo debe liberarse de la matriz de la tableta con la mayor eficacia posible para permitir su rápida disolución. Los materiales que sirven como desintegrantes han sido clasificados como almidones, arcillas, celulosa, alginas, y polímeros con enlaces cruzados.(2)

Los desintegrantes, más antiguos, que siguen siendo los más populares, son el almidón de maíz y de papa bien seco y pulverizado. El almidón tiene gran afinidad por el agua y se hincha al humedecerlo por lo que facilita así la rotura de la matriz de la tableta (2)

Concentraciones recomendadas. 5-15%

Otros desintegrantes: croscarmelosa, y glicolato de sodio

Hay otros factores que influyen en el tiempo de desintegración de las tabletas como el aglutinante, la dureza de la tableta.

AGENTE COLORANTE

Los colores de las tabletas comprimidas cumplen otras funciones, además de mejorar el aspecto de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a mantener el control del producto durante su preparación y también sirve de identificación para el usuario.(2)

La amplia diversidad en el uso de colorantes para formas farmacéuticas sólidas permite emplear el color como una categoría importante en el código de identificación desarrollado para establecer la identidad de una tableta comprimida desconocida en situaciones de envenenamiento.(2)

Todos los colorantes que se usan en productos farmacéuticos deben ser aprobados y certificados por la FDA. Por varias décadas, los colorantes estuvieron sometidos a estrictas normas de toxicidad y como consecuencia de esto se proscribieron varios colorantes aprobados en la actualidad en Estados Unidos comprenden Rojo FD&CNo3, Rojo FD&CNo40, Amarillo FD&CNo.5, AmarilloFD&CNo6, Azul FD&CNo1, Azul FD&No2, Verde FD&No3, una limitada cantidad de colorantes D&C y los óxidos de hierro. Cada país tiene su lista de colorantes aprobados y los formuladores deben tener esto en cuenta al planificar productos para el mercado internacional. Para colorear tabletas pueden usarse cualquiera de los colorantes hidrosolubles FD&C aprobados y certificados, mezclas de éstos o sus lacas respectivas (2)

SABORIZANTE

Su función es la de conferir un sabor agradable, algunos sabores usados en tabletas son: limón, menta, naranja, lima, anís, y tamarindo.

EDULCORANTES

Además de la dulzura que puede conferir el diluyente de la tableta masticable, como manitol o lactosa, puede incluirse edulcorantes artificiales. Antes se usaban mucho los ciclamatos, solos o en combinación con sacarina, pero con la prohibición de los ciclamatos y en vista del estado incierto de la sacarina, se buscaron nuevos edulcorantes naturales El Aspartame, aparecido recientemente, podría hallar aplicaciones en formulaciones farmacéuticas. Los edulcorantes que no son azúcares tienen la ventaja de que reducen el volumen del producto, considerando la cantidad de sacarosa necesaria para producir el mismo grado de dulzura.(2)

2.2.2 CARACTERIZACIÓN DE TABLETAS

DIAMETRO Y GROSOR

DUREZA

FRIABILIDAD

UNIFORMIDAD DE PESO

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

DESINTEGRACIÓN

DISOLUCIÓN

DIAMETRO Y GROSOR

El diámetro y la forma dependen de la matriz y de los punzones elegidos para comprimir la tableta.

El espesor de la tableta se controla cuidadosamente en cada lote de producción.

El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de la granulación y en la presión aplicada sobre las tabletas, así como en la velocidad de compresión. No sólo el espesor de la tabletas es importante para reproducir tabletas de aspecto idéntico, si no también para asegurar que cada lote de producción se podrá usar con determinados componentes de envasado. Si las tabletas son más gruesas de lo especificado, puede ser que una cantidad dada ya no quepa en un determinado frasco. El espesor también es una característica importante para contar las tabletas con máquinas envasadoras. Si el espesor varía en el lote, habrá variación en la cuenta.

El espesor y diámetro de las tabletas se determinan con un calibrador (vernier), que indica el resultado en milímetros. Para el espesor puede tolerarse un 5% en más o en menos, según el tamaño de la tableta (2)

DUREZA

La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso, depende de la dureza. Una regla común dice que una tableta tiene una dureza apropiada si es lo suficiente firme como para romperse con un chasquido seco al quebrarla entre los dedos segundo y tercero sobre el pulgar como punto de apoyo, pero no se rompe si se pone al piso.

El equipo usado es el durometro de Monsanto o Stokes, este equipo mide la fuerza requerida para romper la tableta al aplicar diametralmente en ella la fuerza generada por un resorte. La fuerza se mide en kilogramos y cuando se usa en producción, se considera que la mínima para una tableta satisfactoria es una dureza de 4Kg.

Otros equipos usados: PFIZER (prnza común), SCHLEUNIGER (heberlein).

Durante el tableteado se hacen determinaciones de la dureza para ajustar la presión en la máquina tableteadora. Si la tableta es demasiado dura, puede ser que no se disgregue en el lapso establecido o que no satisfaga la especificación para la disolución, si es demasiado blanda, no soporta la manipulación del proceso (2)

FRIABILIDAD

En vez de medir la fuerza requerida para aplastar una tableta, este instrumento está diseñado para evaluar la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte. Se pesan varias tabletas y se las coloca en el aparato volteador, donde están expuestas a rodadas y a choques reiterados por caídas libres dentro del aparato. Luego de una cantidad dada de rotaciones se pesan las tabletas y la pérdida de peso indicada su capacidad para soportar este tipo de desgastes. La friabilidad puede ser medida con un aparato de Roche.(2)

UNIFORMIDAD DE PESO

El llenado volumétrico de la cavidad de la matriz determina el peso de la tableta comprimida. Al calibrar la máquina tableteadora se ajusta el llenado para obtener tabletas del peso que se desea. El peso de la tableta es la cantidad de granulación rotulada del componente terapéutico. Una vez que la máquina tableteadora entra en funcionamiento, el peso de las tabletas se verifica como rutina, a mano o electrónicamente, para tener la seguridad de que se producen tabletas de pesos correctos. La USP establece tolerancias para el peso medio de las tabletas comprimidas no revestidas. Estas tolerancias rigen cuando la tableta contiene 50mg o más de la droga o cuando ésta representa el 50% o más, en peso, de la forma farmacéutica. Se pesan individualmente 20 tabletas y se calcula el peso medio. La variación respecto del valor medio en el peso de no más de 2 de las tabletas no debe discrepar en porcentaje mayor que el que consigna a continuación y ninguna tableta debe diferir en más del doble de ese porcentaje. Las tabletas revestidas están extensas de estos requisitos pero deben satisfacer la prueba para la uniformidad del contenido, si es aplicable.(2)

Peso medio	Diferencia porcentual
130mg o menos	10
Más de 130 mg Hasta 324 mg	7.5
Más de 324 mg	5

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Para cerciorarse de que cada tableta contiene la cantidad de droga especificada y con escasa variación entre las tabletas de una tanda la USP establece la prueba de uniformidad del contenido para ciertas tabletas. Dada la mayor conciencia de la disponibilidad fisiológica, la prueba de la uniformidad de contenido se ha extendido a monografías sobre todas las tabletas revestidas y no revestidas y a todas las cápsulas para administración oral en que la gama de tamaños de la forma farmacéutica comprende 50 mg o menos, en cuyo caso la prueba debe hacerse para todos los tamaños (50 mg, más grandes y más pequeños) de esa tableta o cápsula.(2)

Esta prueba se puede hacer por 2 métodos:

- Variación de masa
- Uniformidad de contenido

Dependiendo de la forma farmacéutica, la Farmacopea indica si procede o no

Variación masa.

Variación de masa se aplica:

50 mg ó más de un principio activo único el cual constituye el 50% o más.

Consúltense los compendios oficiales para los detalles de la prueba

DESINTEGRACION

En general se reconoce que la prueba de la desintegración de tabletas in vitro no guarda necesariamente una relación con la acción in vivo de una forma farmacéutica sólida. Para absorberse, la droga debe estar en solución y la prueba de desintegración solo mide el tiempo requerido, en un juego dado de condiciones, para que un grupo de tabletas se desintegre en partículas.(2)

Se han establecido especificaciones exactas para el aparato de prueba porque toda modificación de éste puede introducir un cambio en los resultados de la prueba. El aparato consiste en un bastidor que contiene 6 tubos de plástico abiertos arriba y en el fondo: el fondo de los tubos ésta ocluido por un tamiz malla10. El bastidor se sumerge en un baño de un líquido apropiado y se lo mantiene a 37°, con preferencia en un vaso de precipitación de 1 litro. El bastidor sube y baja en el líquido con un ritmo específico.

El volumen del líquido es tal, que en la carrera ascendente la malla de alambre queda por lo menos 2.5cm debajo de la superficie del líquido y desciende hasta no menos de 2.5cm del fondo en la carrera descendente. Las tabletas se colocan en cada uno de los 6 cilindros junto con un disco de plástico sobre la tableta, a menos que la monografía indique otro modo. El punto final de la prueba ocurre cuando todo residuo remanente es una masa blanda sin un centro blando palpable. Los discos de plástico contribuyen a la tarea de hacer pasar por el tamiz toda la masa blanda que se forma.(2)

Para las tabletas comprimidas no revestidas, el líquido de prueba suele ser agua a 37° , pero en algunos casos las monografías especifican que debe usar líquido gástrico simulado TS. Si una o 2 tabletas no se desintegran, se repite la prueba con 12 tabletas. De las 18 tabletas ensayadas entonces, 16 tienen que haberse desintegrado en un lapso dado. Las condiciones de la prueba se modifican un poco para tabletas revestidas, tabletas bucales y tabletas sublinguales. Para la mayor parte de tabletas no revestidas, el periodo es de 30min, aunque en algunas de ellas la duración es muy diferente. Para las tabletas revestidas pueden requerirse hasta 2 horas, en tanto para las sublinguales, como las de clorhidrato de isoproterenol CT, el tiempo de desintegración en 3 min.(2)

DISOLUCION

Para ciertas tabletas, las monografías disponen el cumplimiento de límites de disolución y no de desintegración. Como la absorción y la disponibilidad fisiológica de la droga dependen de que la sustancia este disuelta, las características de disolución apropiadas son una propiedad importante de una tableta satisfactoria. Lo mismo que la prueba de desintegración, la prueba de disolución para medir el tiempo que un porcentaje dado de la droga de una tableta tarda en entrar en solución, es una prueba in vitro. Se hace con miras a evaluar la disponibilidad fisiológica de la sustancia, pero la manera en que se la describe en la actualidad no es para medir la inocuidad o eficacia de la tableta ensayada. La inocuidad y la eficacia de una forma farmacéutica en particular debe demostrarse de entrada realizando estudios in vivo apropiados, y evaluaciones clínicas. Lo mismo que la prueba de desintegración, la prueba de disolución ofrece un medio de control para tener la seguridad de que una determinada formulación de tabletas es la misma en lo tocante a la disolución, que la de la tanda de tabletas que había resultado ser eficaz al principio. Además provee un procedimiento de control in vitro para eliminar variaciones entre las tandas de producción.(2)

2.2.3 METODOS DE PREPARACION

GRANULACION VIA SECA

GRANULACION VIA HUMEDA

COMPRESIÓN DIRECTA

GRANUALCION VIA SECA

Se utiliza cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o no resistentes a altas temperaturas durante el secado y cuando los constituyentes de la tableta poseen suficientes propiedades cohesivas, intrínsecas, puede usarse la granulación vía seca.(2)

PROCESO

- 1) Surtido y pesado de materias primas
- 2) Mezclado
- 3) Tamizado en seco
- 4) Lubricación
- 5) Compresión

VENTAJAS

- Se requiere poco equipo y espacio
- Eliminación de aglutinantes y el proceso de secado
- Ayuda a mejorar la desintegración
- Es un método alternativo para principios activos sensibles a las altas temperaturas y a la humedad.

DESVENTAJAS

- El proceso tiene la posibilidad de obtener tabletas con mayor laminación.

GRANUALACION VIA HUMEDA

Método que consiste en la conversión de polvos en gránulos, que posean flujo y cohesión adecuada para el proceso de compresión.(2)

PROCESO

- 1) Surtido y pesado de materias primas
- 2) Mezclado
- 3) Granulación
- 4) Tamizado de la masa húmeda
- 5) Secado
- 6) Tamizado a seco
- 7) Lubricación
- 8) Compresión.

VENTAJAS

- Aumento en la cohesión de los polvos
- Mejora la distribución de los principios activos y colorantes
- Obtención de gránulos de tamaño homogéneo.
- Puede mejorar la disolución de un fármaco hidrofobo

DESVENTAJAS

- Costó alto debido a la mano de obra y equipo
- Proceso incompatible con fármacos que se degradan en presencia de agua o son sensibles al calor.

COMPRESIÓN DIRECTA

Consiste en obtener tabletas directamente a partir del material en polvo sin modificar la índole de este.(1)(2)

Los excipientes para compresión directa deben poseer excelente compresibilidad y deslizamiento. Ejemplo: Almidón, lactosa, sorbitol y manitol.

VENTAJAS

- Proceso rápido y económico (mezclado y compresión)
- Elimina el uso de agua y temperaturas altas

DESVENTAJAS

- Los principios activos deben ser muy compatibles

2.2.4 ALGUNAS FORMULACIONES DE TABLETAS MÁSTICABLES

Formulación 1(23)

Tabletas masticables de a.a.s (100mg)

Componente	P/ una tableta
Acido acetil salicilico	100.0mg
Lactosa	85.1
Avicel PH 101	41.1 (15% con respecto a la formula)
Sorbitol	43.7
F.D No. 5	0.67
Estearato de magnesio	1.5
Sacarina sódica	0.92 (0.33% con respecto a la formula)
Sabor limón	0.42 (0.15%)”

Formulación 2(23)

Componente	P/ una tableta
Ascorbato de sodio	50.9 mg
AC. ascórbico	84.0
Lactosa anhidra USP	252.6
Avicel PH 101	126.3 (19.4%)”
Sorbitol	127.0
Sabor limón	13.0 (0.2%)”
Estearato de magnesio	7.0
Sacarina sódica USP	3.4 (0.52%)”

Formulación 3(23)**Tabletas masticables Acetaminofen(granulación)**

Componente	P/ una tableta
Manitol USP	720.0 mg
Sacarina sódica	6.0
Acetaminofen N.F	120.0
Binder solución	21.6
Peper min oil	0.5
Syloid 244	0.5
Banana, Permaseal f-4932	2.0
Anise, Permaseal F-2837	2.0 (0.2%) ”
Sodium cloruro	6.0
Estearato de magnesio	27.4

Formulación 4(23)**Tabletas de vitamina “ C ” (compresión directa)**

Componente	P/ una tableta
Ascorbato de sodio	199.0 mg
Jet milled FD color lake	1.0
Silica Gel	4.0
Ac. ascorbico (90% C. Directa)	95.0
Flavor	7.4 (0.74%) ”
Vehiculo (eg-Di-Pac sugartab,emdex)	511.1
Sorbitol	120.0
Avicel PH 102	20.0
Ácido estearico	40.0
Estearato de magnesio	2.5

2.3 PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES

- **CLORHIDRATO DE OXITETRACICLINA**
- **AVICEL PH (CELULOSA MICROCRISTALINA)**
- **ESTEARATO DE MAGNESIO**
- **SUCRALOSA**
- **ASPARTAME**
- **TAMARINDO (SABORIZANTE)**

CLORHIDRATO DE OXITETRACICLINA

Nombre químico:

2-Naftacencarboxamida 4-(dimetilamino)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a, octahidro 3, 5, 6, 10, 12, 12a-hexahidroxi-6 metil-1,11-dioxo-14s-(4alfa,4aalfa, 5alfa,5aalfa,6B, 12Aa) 1 clorhidrato.(5)

Sinónimos:

Arcospectro, bio-micén, Geomicina, Gynamousse, Imperacín, Macocín, Oxricetín, Oxlopar, Oxibiociclina, Oxibiotic, Oxiciclina, Oxiject, Stecsolín y Tetratabline.(5)(38)

Formula condensada:

$C_{22}H_{24}N_2 \cdot HCl$

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

Peso molecular: 496.9 g/mol

Descripción: Es un polvo cristalino amarillo, higroscópico, con sabor amargo. Un gramo de oxitetraciclina base a 1.08 gramos de clorhidrato de oxitetraciclina.(8)(9)

Solubilidad: Una parte de clorhidrato de oxitetraciclina es soluble en 2 partes de agua, una en 45 partes de etanol, 1 en 45 de metanol, menos soluble en alcohol dihidratado, parcialmente insoluble en cloroformo y éter. (8)(9)

Espectro de absorción (U V):

- en solución acuosa ácida presenta máximos en 268nm, 352nm.
- en solución acuosa básica presenta máximos en 246nm, 269nm (9)

Constantes de acidez:

pKa 3.3, 7.3, 9.1 (25° C). (9)

Rotación óptica:

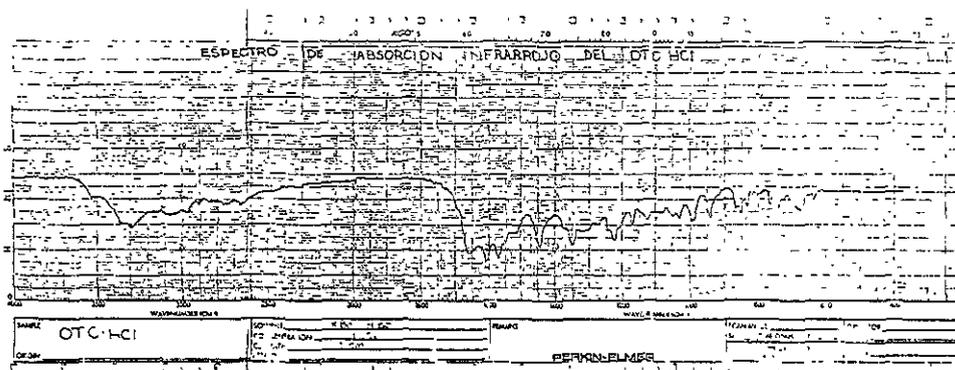
Las soluciones de clorhidrato de oxitetraciclina 0.1 N desvían el haz de luz polarizada, su valor de rotación óptica específica a 25° C es (α)_D -196.6°. (5)(38)

Temperatura de Fusión: Se descompone sin fundir a temperaturas mayores a 180°C.(5)

Espectro infrarrojo:

Los principales picos se encuentran en las longitudes de onda 1616, 1584, 1665, 1235, 1180,1138.

Espectro anexo.(9)



Estabilidad:

La oxitetraciclina base y su clorhidrato son estables durante dos años a temperatura ambiente protegidos de la humedad; sin embargo son muy sensibles a degradarse cuando se exponen directamente a la luz, cuando se somete a temperaturas altas, o bien en solución. Cuando la sal se disuelve en agua, la solución resultante tiende a enturbiarse debido a una hidrólisis en el clorhidrato en que se libera oxitetraciclina base. Su almacenamiento durante largos períodos a temperatura ambiente o superiores provoca que la oxitetraciclina base o su clorhidrato se degraden.

Entre los productos de degradación conocidos existen 2, que se sabe (5)(37) poseen actividad tóxica (toxicidad); la anhidrooxitetraciclina y la epianhidrooxitetraciclina (esquema).

Todas las tetracilinas poseen una gran capacidad de formación de complejos estables con cationes metálicos divalentes y trivalentes (5)(37). Esta formación de complejos conduce a una pérdida de actividad biológica; lo cual se presenta cuando se administra por vía oral debido a que el complejo formado en el tracto gastrointestinal no es absorbible. También se forman complejos estables con compuestos como fenoles, ácidos benzoicos, urea, ácidos nucleicos, vitamina B12, etc (5)(41)

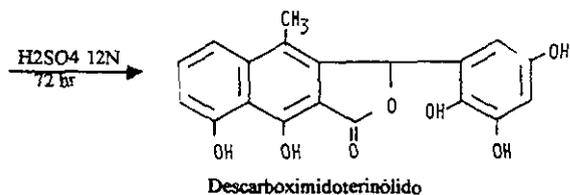
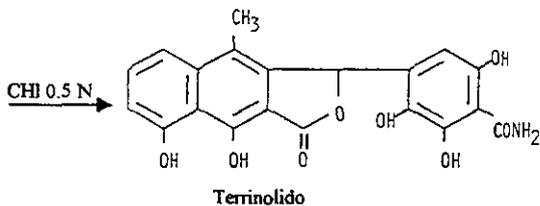
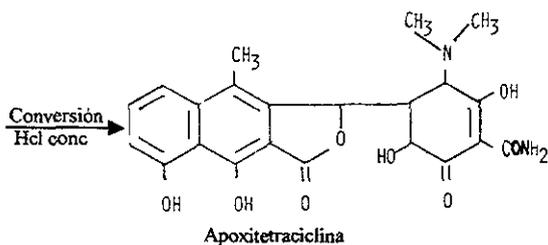
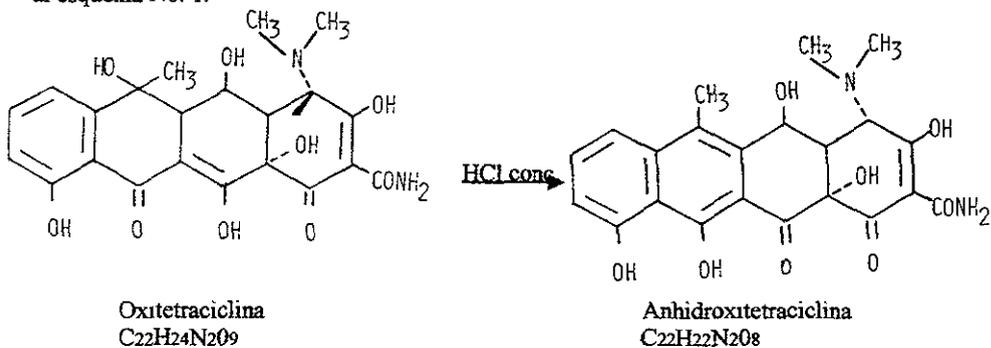
Se han reportado incompatibilidades químicas entre la oxitetraciclina y varios compuestos. Dicha incompatibilidad se manifiesta en una pérdida de propiedades químicas, biológicas y farmacológicas. Algunos compuestos incompatibles son: cloruro de sodio, gluconato de calcio, hidroxizina, tartrato de metaraminol, succinato sódico de metil prednisolona, proclorperazina, tiopetona sódica, etc. (5)(40)

Vías de degradación:

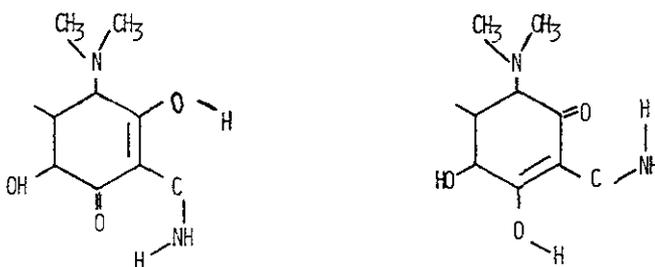
Aún cuando no está establecida la ruta de degradación natural de la oxitetraciclina, se conocen algunos de los productos de su degradación los cuales se producen dependiendo de las condiciones a que se somete la molécula.

Degradación en medio ácido:

La oxitetraciclina sometida a la acción química de ácidos fuertes se degrada de acuerdo al esquema No. 1.



De acuerdo a la serie de degradación en medio ácido, el primer compuesto formado es la anhidrooxitetraciclina, una sustancia muy lábil que en condiciones ácidas se convierte muy fácilmente a una mezcla de 2 compuestos: las A y B apooxitetraciclina, las que a su vez se convierten muy fácilmente entre sí en medio ácido o básico. Estos estereoisómeros tienen propiedades fisicoquímicas y químicas muy similares, tales como espectros de absorción de luz U.V, técnicas de valoración, etc. Además que su transformación a terrinólidos ocurre bajo condiciones químicas similares, y aunque poseen la misma estructura desarrollada difieren en la orientación del sistema enol-dicarbonílico y del grupo amida. (5)(39) (figuras 2 y 3)



Figuras 2 y 3. Formas estereoisoméricas que presenta la apooxitetraciclina.

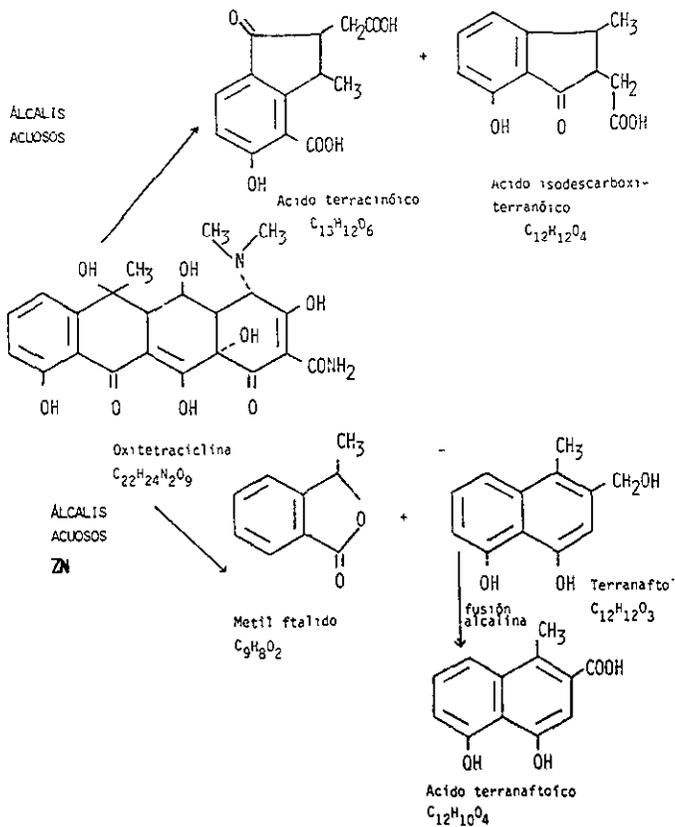
Degradación en medio básico:

La oxitetraciclina también es susceptible a degradarse cuando se somete a la acción de las bases. Los álcalis acuosos provocan la formación de la mezcla racémica de un compuesto: ácido terracinoico. (5)(39) Esquema No. 2

Cuando la oxitetraciclina se somete a la acción de los álcalis acuosos en presencia de zinc metálico se forman 2 compuestos: el metilftalido y el terranaftol. (5)(39)

Sometiendo este último a fusión alcalina se obtiene el ácido terranaftoico. (5)(39)

Fundiendo directamente la oxitetraciclina con bases fuertes como NaOH o KOH se obtienen como productos de la reacción: ácido acético, ácido succínico, ácido salicílico, ácido m- hidroxibenzoico y ácido 6-acetil salicílico. (5)(39)



FARMACOLOGIA

INDICACIONES.

Las tetraciclinas son antibióticos muy empleados en la práctica médica, especialmente para casos de infecciones causadas por bacterias Gram positivas(4). Se ha visto que este tipo de bacterias son más susceptibles a la acción antibiótica de las tetraciclinas que las Gram negativas, pero su uso se ha restringido debido a que presenta problemas de resistencia de los microorganismos al fármaco y a la existencia de agentes antimicrobianos más eficaces.

Particularmente la oxitetraciclina es muy utilizada para tratar infecciones causadas por Staphylococcus aureus. También se han reportado casos de uso en leptospirosis, acné, toxoplasmosis, tracoma, infecciones del tracto urinario y vaginitis causada por Gardnella vaginalis. Así mismo se usa para tratar pacientes, como antibiótico de elección, que son hipersensibles a la penicilina. (5)(40)

La oxitetraciclina se prescribe para administración oral y parenteral, debiendo evitarse la administración tópica excepto para uso oftálmico ya que existe un alto riesgo de hipersensibilización al fármaco.(5)(43)

La dosis recomendada es:

ORAL ADULTOS: 200 a 500 mg cada 6 horas, ORAL INFANTIL (niños mayores de 8 años) de 6.25 a 12.5 mg por Kg de peso corporal, cada 6 horas Por via INTRAMUSCULAR ADULTOS 100mg cada 8 horas, 150 mg cada 12 horas o hasta 250 mg una vez al día, INTRAMUSCULAR INFANTIL (para niños mayores de 8 años) de 5 a 8.3 por Kg de peso cada 12 horas. La dosis diaria máxima no debe exceder 250mg

El uso de oxitetraciclina o de clorhidrato de oxitetraciclina en la práctica médica acarrea ventajas y desventajas con respecto al uso de otras tetraciclinas. El factor, más importante es la susceptibilidad o sensibilidad del agente infeccioso a la acción de la oxitetraciclina. Como se mencionó anteriormente, existen casos como infecciones oftálmicas causadas por Staphylococcus aureus, infecciones vaginales causadas por G vaginalis en particularmente se recomienda el uso de oxitetraciclina. (5)(40)

La oxitetraciclina puede administrarse por vía oral o parenteral, la elección depende de varios factores inherentes a la vía de administración tales como tiempo de acción, naturaleza de la infección, etc. La intención de usar la sal es con el fin de incrementar la solubilidad en agua principalmente cuando se requiere de soluciones acuosas inyectables.

MECANISMO DE ACCION.

Los antibióticos pertenecientes a la familia de las tetraciclinas son agentes cuya acción bacteriostática puede ser explicada en función de una interferencia en la biosíntesis de proteínas en los ribosomas bacterianos, por lo que para poder ejercer su acción, es necesario penetrar a la célula y para esto se han propuesto dos mecanismos.(5)(42)

El antibiótico atraviesa primero la pared celular mediante un transporte pasivo, es decir sin gasto de energía, y después la membrana celular por medio de un transportador requiriendo de un gasto de energía y por consiguiente de un transporte activo. Una vez dentro, el antibiótico se sitúa en el ribosoma e impide la unión del RNAt (RNA de transferencia) ligado al aminoácido 8-amino-acil RNAt) al sitio aceptor del complejo RNAm (RNA mensajero) ribosomal, conduciendo a una inhibición en la capacidad bacteriana de biosintetizar sus propias proteínas, evitando la reproducción celular.

FARMACOCINETICA.

La ABSORCIÓN tanto de la oxitetraciclina como de su clorhidrato cuando se administra por vía oral ocurre en el tracto gastrointestinal, principalmente en el estómago y duodeno. Esta absorción aún cuando es adecuada porque permite alcanzar niveles plásmaticos terapéuticos, es incompleta (5)(42), se absorbe un 58% (5)(43), recomendándose que cuando se administren tetraciclinas por vía oral se ingieran con agua suficiente para evitar ulceración en el esófago y disminuir la irritación gastrointestinal. Además estos fármacos preferentemente deben administrarse cuando el estómago esté vacío (1 hora antes o 2 después de los alimentos) para obtener concentraciones plasmáticas óptimas. (5)(43)

El volumen de DISTRIBUCION de los fármacos es de 0.9 a 1.9 litros por Kg. de peso, difunde libremente hacia la mayoría de los tejidos, fluidos y cavidades, tendiendo a localizarse en huesos, hígado, bazo, tumores y dientes. Atraviesan la barrera placentaria entre 20 y 40 % se une a proteínas.

El TIEMPO DE VIDA MEDIA es de 6 a 10 horas (6) en el caso de pacientes normales y de 47 a 66 horas en el caso de pacientes aúricos.

La EXCRECION ocurre por vía renal mediante filtración glomerular. Se informa que también se excreta por vía fecal y en el caso de madres lactantes, en la leche materna. (5)(6)(43)

INTERACCIONES CON OTROS FARMACOS.

Existe la información bibliográfica (5)(43) que afirma que la oxitetraciclina interacciona "in vivo" con otros fármacos, algunos de éstos son:

1.- Fármacos conteniendo iones metálicos, tales como aminosalicilato de calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio, salicilato de colina, salicilato de magnesio, fármacos con hierro, etc. La administración simultánea de este tipo de fármacos y de oxitetraciclina, conduce a la formación de complejos no absorbibles en el tracto gastrointestinal, por lo que el efecto farmacológico no se presenta puesto que el fármaco está ausente en la sangre.

2.- Fármacos antiácidos. Los fármacos antiácidos, hidróxidos de aluminio y magnesio principalmente, además de formar complejos no absorbibles ocasionan un aumento del pH gástrico provocando así, una disminución en la velocidad y cantidad de fármaco absorbido.

3 -Metoxifluorano. El uso concurrente de éste y oxitetraciclina incrementa el potencial de nefrotoxicidad de esta última.

4.- Penicilinas. Cuando se administran penicilinas concomitantemente con antibióticos de efecto bacteriostático, como es el caso de tetraciclinas, ocurre una interacción, entre ambos provocando una interferencia en el efecto bactericida de las penicilinas por lo que se recomienda evitar la administración simultánea de estos tipos de antibióticos.

5.- Bicarbonato de sodio. Este compuesto al igual que los fármacos antiácidos, provocan un aumento del pH gastrointestinal con la consecuente disminución de la absorción de oxitetraciclina.

TOXICIDAD.

En la sección correspondiente a estabilidad se mencionó que existen 2 productos de degradación de oxitetraciclina con actividad tóxica potencial, la Anhidrooxitetraciclina y la Epianhidrooxitetraciclina. Estos compuestos producen efectos tóxicos con sintomatología similar a la que se presenta en el síndrome de Fanconi: Glicosuria, aminoaciduria, acidosis, náuseas, etc. Y se presenta cuando se ingiere oxitetraciclina ya degradada. (5)(37)

Para evitar complicaciones tóxicas en el uso de medicamentos conteniendo oxitetraciclina deben considerarse las siguientes precauciones. (5)(43)

- 1.- Sensibilidad cruzada. Pacientes hipersensibles a alguna de las tetraciclinas pueden presentar hipersensibilidad a otros miembros de las tetraciclinas.
- 2.- Embarazo Las tetraciclinas atraviesan la placenta, por lo que su uso no se recomienda durante la última mitad del embarazo. Durante la etapa de gestación las tetraciclinas tienden a depositarse en huesos, provocando una inhibición en el crecimiento esquelético del feto.
- 3.- Madres lactantes. Las tetraciclinas se excretan en leche materna y aunque forman complejos con calcio, no se recomienda su uso durante la etapa de lactancia debido a la posibilidad de causar decoloración permanente en los dientes, inhibición del crecimiento esquelético en niños, reacciones de fotosensibilidad y úlcera bucal.
- 4.- Pediatría. En niños menores de 8 años las tetraciclinas pueden causar los mismos problemas mencionados en el punto anterior, por lo que su uso en niños, se recomienda solo cuando no se pueden utilizar otros antibióticos.

EXCIPIENTES.

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 112, 113, 302)

DESCRIPCIÓN.

Avicel PH celulosa microcristalina (MCC) es purificado, particularmente de la alfa despolimerización de celulosa derivada de grados especiales de purificación. Este es inodoro, insípido, relativamente libre de flujo, es virtualmente libre de contaminantes orgánicos e inorgánicos. Es insoluble en agua, se diluye en ácidos, y en más solventes orgánicos; prácticamente insoluble en una solución de hidróxido de sodio (1 en 20). (10)(15)

GRADOS DE AVICEL Y PROPIEDADES FISICAS.

Grades of Avicel PH MCC and Typical Physical Properties				
Type	Typical Average Particle Size(mc)	Bulk Density (g/cc)	Degree of Polymerization	Loss on Drying (%)
PH 101	50	0.29	230	4
PH102	90	0.3	230	4
PH103	50	0.28	230	2
PH105	20	0.25	230	4
PH112	90	0.30	230	1
PH113	50	0.30	230	1
PH200	180	0.32	230	4
PH301	50	0.42	155	4
PH302	90	0.44	155	4

Original: PH101 Y PH102

Baja humedad: PH103, PH112, Y PH113

Particula grande: PH200

Alta densidad: PH301 Y PH302

APLICACIONES DE AVICEL PH

TABLETEO

Avicel PH celulosa microcristalina (MCC) es un producto diseñado primariamente para usarse en formas farmacéuticas sólidas. Este es apropiado para la operación de tableteo esto ha sido demostrado por el número y la variedad de funciones que puede llevar acabo, indicando así su multifuncionalidad.

Así avicel PH puede ser usada en todos los métodos de tableteo, este es más efectivo al usarse en compresión directa. Este es químicamente puro y bajo en contenido de humedad, mejora químicamente, y estabiliza el color de las tabletas.(15)

COMPRESIÓN DIRECTA

- Cohesivo
- Desintegrante
- Deslizante
- Llenado

GRANULACIÓN (TABLETAS)

- Cohesividad
- Permite la rápida adición del fluido en la granulación.

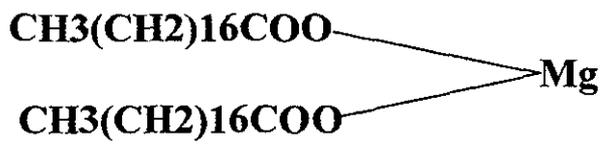
COMPACTACIÓN (GRANULACIÓN)

- Cohesividad
- Reduce el tamaño de las partículas en la granulación

ENCAPSULACIÓN

La nueva tecnología para la manufactura de formas de dosificación en cápsulas ha creado otra área para la aplicación de avicel. Las propiedades impartidas para una formulación por Avicel son ideales para el proceso, ya que habilita el llenado y aumenta la velocidad. Como un cohesivo, Avicel es especialmente usado en formulaciones las cuales son comprimidas antes de la inserción dentro de la cápsula de gelatina dura.(15)

ESTEARATO DE MAGNESIO.



SINONIMOS: Estearato Metálico; Sal de magnesio.(11)

NOMBRES QUIMICOS

Ácido octadecanoico; Sal de magnesio estearato de magnesio.(11)

FORMULA EMPIRICA

$C_{36}H_{70}MgO_4$

PESO MOLECULAR

591.3 g/mol

DESCRIPCION

Polvo fino, blanco, precipitado, baja densidad aparente, olor y sabor ligeros pero característico, y realmente adherente a la piel.(11)

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Densidad: 1.03-1.08 g/cm³

Volumen aparente: 3.0-8.4 ml/g

Volumen compactado: 2.5-6.2 ml/g

Punto de fusión: 88.5 °C

Solubilidad: Insoluble en agua, alcohol y éter. Ligeramente soluble en alcohol caliente y benceno (11)

Ignición: Monóxido de carbono, dióxido de carbono y óxido de magnesio.(11)

Área superficial:

2.45-7.93 m²/g

2.45-16.0 m²/g

Formas polimorfas: Un trihidrato forma acicular y un dihidrato forma laminar, esta posee el mejor poder lubricante.(11)

Fluidez: Flujo pobre, poder cohesivo.

ESTABILIDAD Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Estable, no polimerizable por si mismo, almacenamiento en un lugar frío, seco, y en un contenedor cerrado.(11)

INCOMPATIBILIDADES:

Substancias ácidas; Substancias alcalinas; Sales de hierro, mezclado con substancias oxidantes fuertes. Se usa con precaución con drogas las cuales son incompatibles con álcalis.(11)

SEGURIDAD:

El estearato de magnesio es descrito como inerte. Clasificado como no peligroso por la FDA. Generalmente considerado como no riesgoso para la salud bajo condiciones normales de uso. OSHA han adoptado limites de 15 mg/m³ por el polvo total y 5 mg/m³ para la fracción respirable. El polvo obscuro de estearato de magnesio puede ser explosivo.(11)

SUCRALOSA

INTRODUCCION

CARACTERISTICAS FISICOQUÍMICAS

ESTABILIDAD

SEGURIDAD

ESTADO REGULATORIO

INTRODUCCIÓN

Durante los 1970s Tate & Lyle comenzaron con la investigación de un programa para desarrollar nuevas entidades químicas del azúcar. Esta investigación se encargo de aumentar el valor económico de este abundante material. Este programa incluye la evaluación de la funcionalidad de la halogenación de la molécula de sacarosa, resultado en el descubrimiento, la intensificación de la dulzura de sacarosa por la halogenación selectiva (1-3). Del largo programa de investigación resultó un componente, SUCRALOSA(1,6-dicloro 1,6-Dideoxi-b-D-FructoFuranosil-1,4-dicloro-4 deoxi-a-D- galactopiranosido el cuál fue seleccionado para desarrollo y comercialización como edulcorante no calórico

La selectiva cloración de la molécula de sacarosa produce notables cambios en la intensidad de la dulzura y estabilidad de sacarosa, sin comprometer la calidad del sabor. El edulcorante resultante tiene un sabor dulce agradable similar a la sacarosa y no tiene resabio desagradable. Sucralosa es un sólido blanco cristalino, no higroscópico el cuál altamente soluble en agua, etanol y metanol, además tiene un enlace glicosídico significativamente más resistente a ácidos ó hidrólisis enzimática que la sacarosa.

Sucralosa es no calórica por lo tanto no contribuye con calorías cuando es adicionada a alimentos. Por último, sucralosa a demostrado ser no cariogénica, su fabricación es benéfica para el uso en aplicaciones no cariogénicas tales cómo gomas de mascar. (16)(17)

CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS

Las características físicoquímicas de sucralosa tienen particular importancia para la utilidad potencial de este edulcorante en alimentos y bebidas, tales propiedades físicoquímicas cómo solubilidad son importantes para entender el efecto de este edulcorante como ingrediente de alimentos y que además pueda ser usado en el ambiente de la manufactura de éstos.(16)(17)(18)

SOLUBILIDAD

La solubilidad fue medida en un termostato controlado wheaton jacketed glass vessel. El rango de temperatura estudiado fue de 20-60 oC.

La sucralosa resulto ser libremente soluble en agua y en etanol, la solubilidad de sucralosa aumenta en cada uno de los solventes conforme la temperatura se incrementa, la solubilidad de sucralosa en agua está en el rango de 28.3 g/ 100ml a 20 oC y 66g/100ml a 60oC. La solubilidad de sucralosa en etanol se encontró en el rango de 9.5g/100ml a 20 oC y 18.9g/100ml a 60 oC. Estos datos demuestran que la Sucralosa podrá ser fácilmente usada en operaciones de alimentos, además de que no tendrán que ser desarrolladas técnicas especiales para solubilizar el edulcorante.(16)(17)

VISCOSIDAD DINAMICA

La viscosidad dinámica en solución acuosa de sucralosa fue medida de 20-60 oC y del 10 al 50% P/P dentro de las concentraciones del rango de solubilidad. El viscosímetro usado fue Rheomat 30 y éste fue capacitado con una cabeza cilíndrica concéntrica conveniente para soluciones de baja viscosidad.(16)(17)

TENSIÓN SUPERFICIAL

La tensión superficial de soluciones acuosas de sucralosa a 20 oC fue medida con un tensiómetro modelo K8600 usando el método del anillo. La tensión superficial de soluciones diluidas de sucralosa 0.1% y 1% tiene una disminución insignificante de las tensiones superficiales. La reducción fue de 0.8 milinewtons por metro (MN/m) a 3.1 MN/m respectivamente. Esta reducción insignificante de la tensión superficial, implica que la sucralosa no es un surfactante y por lo tanto no debería causar espuma en productos líquidos. (16)(17)(18)

INDICE DE REFRACCIÓN

Si bien, es válido y preciso el alto desempeño de los métodos analíticos como cromatografía líquida (HPLC) y cromatografía de gases para la determinación de sucralosa, algunas técnicas más rápidas y simples pueden ser útiles para manufactura de alimentos y propósitos de calidad.

El uso del índice de refracción como simple medio de la determinación de la concentración de sucralosa en solución acuosa simple fue evaluada con el uso del refractómetro de abbe Bellingham y Stanley modelo 60/95. La solución acuosa de sucralosa fue preparada a 5, 10,15,20, y 25% y aprobada a 20 oC.

El índice de refracción de las soluciones de sucralosa resultó lineal con respecto a la concentración sobre el rango de las concentraciones estudiadas. Estos datos demuestran el uso potencial de la medición del índice de refracción para la determinación de la concentración de sucralosa en soluciones simples.

(16)(17)(18)

ESTABILIDAD DE SUCRALOSA SECA

La estabilidad de sucralosa ha sido medida a varias temperaturas para evaluar la vida media y las condiciones requeridas para almacenar apropiadamente y distribuir de esta forma el ingrediente. La primera indicación de la descomposición de sucralosa seca, es el desarrollo de una suave decoloración rosada, la cuál es acompañada por una pequeña liberación de ácido clorhídrico. El desarrollo del color ocurre antes de una detección de pérdida de sucralosa por análisis HPLC. La suave decoloración es consecuencia de la calidad y almacenamiento apropiado de sucralosa seca que es necesaria para asegurar que la sucralosa tendrá la calidad apropiada para la incorporación en productos alimenticios.(16)(17)(18)(20)

SEGURIDAD

Cientos de estudios científicos han conducido a establecer la seguridad de sucralosa para consumo humano, por lo tanto, no hay evidencia de que la sucralosa ó sus derivados causen algún efecto desfavorable.

Sucralosa es no tóxica y no se hidroliza ó dechlorina después de su ingestión, los estudios en animales demuestran claramente la seguridad general de sucralosa bajo cada condición de prueba. Los estudios incluyen la evaluación de animales que fueron expuestos a sucralosa desde la concepción y también animales expuestos con cantidades que exceden el probablemente máximo consumo humano.

Estudios de metabolismo indican que el perro, rata, conejo y el hombre metabolizan sucralosa similarmente, por lo tanto los resultados de los estudios de seguridad llevados a cabo sobre sucralosa en animales puede ser extrapolada hacia el hombre con confianza.

Sucralosa se determinó ser no tóxica seguida de una exposición aguda en roedores arriba de 16000mg/Kg de peso corporal, esto representa cerca de 16000 veces el promedio sugerido para el consumo de sucralosa ó el consumo de aproximada mente 4000 galones de bebidas carbonatadas gaseosas por día.

Sucralosa y sus productos de descomposición no demostraron tener actividad carcinógena, así fue demostrado en 3 estudios de vida en animales, 2 de estos estudios, un estudio en ratones y un estudio en ratas usando dosis arriba de 3% de la dieta con sucralosa. No se observaron efectos adversos en ratas ó ratones a dosis equivalentes a 1500mg/Kg peso corporal ó aproximadamente 1500 veces el promedio sugerido para consumo humano.

En los estudios de la segunda generación de reproducción en ratas y teratología y toxicidad genética, demostraron que la sucralosa y los productos de hidrólisis no tienen efecto sobre la fertilidad o reproducción y no hay efectos teratológicos. Estudios específicos en ratas y monos a dosis cientos de veces la máxima cantidad de consumo humano esperado han demostrado que la sucralosa y los productos de hidrólisis no tuvieron efecto sobre el sistema nervioso. La seguridad de sucralosa en el hombre ha sido evaluada en numerosos estudios clínicos. En un estudio dosis diarias de 500 mg el cuál es equivalente en edulcorante a dos terceras libras de azúcar al día fueron administradas a 77 voluntarios y no se observaron cambios físicos, bioquímicos ó hematológicos en los voluntarios en este estudio ó algunos de los otros estudios clínicos llevados a cabo. En adición, sucralosa se encontró no tener efecto sobre glucosa en sangre, fructosa en sangre y/o secreción de insulina en la salud de los animales

Finalmente un panel de 16 reconocidos expertos científicos solicitaron, una revisión de la base de datos de la toxicología de la sucralosa y surgieron datos para la ingesta humana. Ellos suministraron una revisión detallada sobre los adecuados datos toxicológicos y evaluaron la seguridad de sucralosa para consumo humano. El panel incluye expertos en toxicología, oncogenia, toxicología clínica, toxicología genética, metabolismo, bioquímica toxicológica reproductiva, psicología nutrición, hematología, pediatría, neurotoxicología e inmunología. El panel concluyó sobre sucralosa basándose en la evaluación de los datos presentados por ellos y agencias regulatorias, además de las discusiones y deliberaciones del panel entero que “*Sucralosa es segura para el objetivo de uso*”. (16)(17)(18)(19)

ESTADO REGULATORIO

Peticiones para recibir la aprobación regulatoria de sucralosa para el uso en una variedad de aplicaciones en alimentos han sido archivadas individualmente en: los ESTADOS UNIDOS, CANADA, LA COMUNIDAD ECONOMICA EUROPEA, AUSTRALIA, y con la junta de comité sobre aditivos de alimentos (JECFA). En junio de 1990, la JECFA asignó una permanente ADI para sucralosa de 15mg/Kg peso corporal por día. (16)(17)(19)

ASPARTAME

INTRODUCCION

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

TOXICOLOGIA

ESTABILIDAD

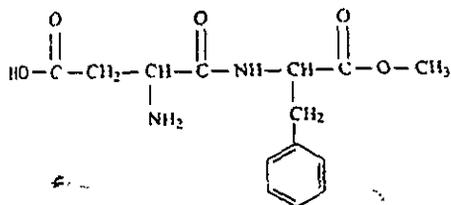
ESTADO REGULATORIO

INTRODUCCION

Durante esta década, los alimentos ligeros y bebidas bajos en calorías han tenido un mayor crecimiento en el mercado. En la industria de alimentos con la reciente disponibilidad de Aspartame, este mercado tiene el potencial para un mayor crecimiento. Este crecimiento deberá limitarse sólo a la creatividad de ingenio de manufactura de alimentos y tecnología de alimentos. La disponibilidad de Aspartame se extiende a la opción de agentes edulcorantes para la manufactura. La elección del edulcorante (ambos calórico y no calórico) para productos alimenticios ó bebidas depende de una variedad de factores, incluyendo limitaciones regulatorias, la calidad de el producto formulado, y la necesidad para agentes de volumen. La dulzura de Aspartame hace de éste un edulcorante muy deseable, sin embargo, las propiedades tecnológicas de Aspartame hacen que la formulación de nuevos productos incluya más que una simple sustitución de un edulcorante por otro o su nuevo uso en ellos, requiere de una reformulación y preformulación, así cómo una evaluación objetiva antes de que nuevos productos salgan al mercado. Por lo tanto, antes de intentar formular nuevos productos, el profesional farmacéutico debe tomar en cuenta las características del Aspartame que podrían afectar el desarrollo de productos farmacéuticos endulzados con Aspartame.(21)

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

La estructura de Aspartame (N-Laspartil-L-Fenilalanina-1-Metil éster) es mostrada en la fig. No. 1.



Descripción: Es un polvo blanco cristalino inodoro, teniendo un sabor dulce.

Solubilidad: Es escasamente soluble en agua (cerca del 1.05 a 25 oC) y soluble en alcohol.

Aspartame no es soluble en grasas y aceites.

Constantes de disociación: 3.1 y 7.9 a 25 oC.

Punto isoeléctrico: 5.2. (16)(21)(22)

Perdida por secado: NMT 4.5%

Metales pesados: NMT 10 ppm

TOXICOLOGIA

ESTUDIOS DE LARGO PLAZO Y CARCINOGENICIDAD

Algunos alimentos endulzados con Aspartame pueden contener el derivado dicetopiperazina(KDP) a niveles arriba del 5% de la cantidad de Aspartame adicionada. Por lo tanto DKP ha estado sujeta también a intensas pruebas toxicológicas, varios datos han reportado la confirmación de la seguridad de Aspartame. Los estudios de mutagenicidad y reproducción no indican algún efecto adverso, estudios de datos obtenidos de ratones con una alimentación crónica fueron negativos.

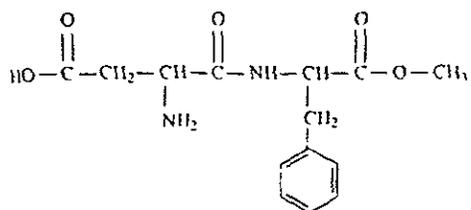
Los resultados de un estudio con ratas a largo-plazo con Aspartame fueron consistentes con un incremento de la incidencia de neoplasmas intracraneales en los animales tratados. Por lo tanto, el incremento no fue relacionado a la dosis ó al sexo, y la incidencia en general fue dentro de los límites que previamente fue observada en animales no tratados de la misma raza. Por lo tanto, tal incremento no fue visto en 2 subsecuentes estudios a largo plazo con Aspartame los resultados de DKP fueron negativos. (16)(21)

ESTABILIDAD

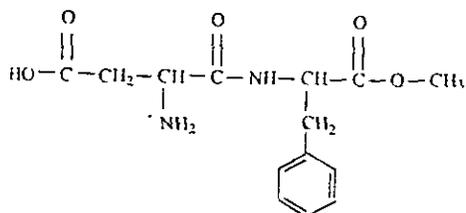
Aspartame es un O-metil éster. Bajo ciertas condiciones de humedad, temperatura y pH, el enlace éster es hidrolizado, formando el dipéptido Aspartilfenilalanina y metanol. Alternativamente metanol puede ser eliminado por la ciclización de Aspartame a la forma dicetopiperazina, la dicetopiperazina puede regresar a ser hidrolizada a la forma aspartilfenilalanina. Ultimamente aspartilfenilalanina puede ser hidrolizada a aminoácidos individuales cómo aspartato y Fenilalanina.

AspartilFenilalanina, aspartato, fenilalanina y la dicetopiperazina no son dulces, cuando estos compuestos son formados en productos alimenticios, se percibe una pérdida de la dulzura. Las reacciones primarias involucradas son mostradas en la Fig. 2.(16)(21)(23)

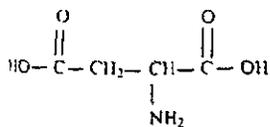
FIG. No.2 DESCOMPOSICION DE ASPARTAME DEBIDO A HIDRÓLISIS



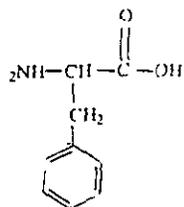
ASPARTAME



ASPARTILFENILALANINA



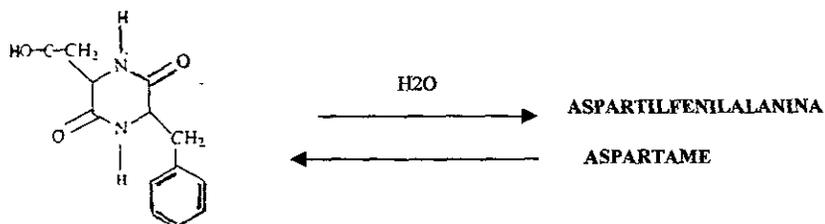
ÁCIDO ASPARTICO



FENILALANINA

CONT. FIG.No.2 DESCOMPOSICION DE ASPARTAME DEBIDO A HIDRÓLISIS.

DICETOPIPERAZINA



ESTABILIDAD EN SECO

La estabilidad de Aspartame en productos en seco es buena cuando éste es utilizado en aplicaciones en seco.

ESTADO REGULATORIO

La FAO/WHO JOINT EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA) ha recomendado una aceptable ingesta diaria de 40 mg/Kg. de peso corporal para humanos de Aspartame, simultáneamente un valor de ADI de 7.5 mg/Kg. de peso corporal fue dado para Diketopiperazina . En 1983 Aspartame fue aprobado para uso en bebidas y muchos otros alimentos. Aspartame a sido aprobado para su uso en muchas ciudades europeas, en los E.E.U.U. y en Canadá y es considerado para ser aprobado en otros países.(21)

SABORIZANTE (TAMARINDO)

INTRODUCCION

NOMBRE QUIMICO

BOTANICA Y ECOLOGIA

QUIMICA

FARMACOLOGIA

TOXICIDAD

PRODUCCION

APLICACIONES

INTRODUCCION

Desde épocas muy remotas el hombre ha utilizado los diferentes recursos naturales; entre ellos con cierta preferencia el de las plantas, que han sido una fuente alimenticia básica, que en el transcurso del tiempo determinó marcadamente dependencia del hombre por los vegetales. Así que para mejorar su aprovechamiento como factor alimentario, ecológico, medicinal, etc., las plantas han sido objeto de diversos estudios para aumentar y acelerar su propagación y mejorar las especies.

La familia de las leguminosas es un grupo bastante amplio dentro del reino vegetal; incluye especies como Tamarindus indica L. comúnmente denominado “tamarindo”, planta de gran relevancia dentro de la industria, la medicina, la alimentación e incluso como planta de ornato, la que sin embargo, al igual que muchas especies no se le han prestado la atención debida, siendo por ello pocos los estudios realizados hasta la fecha, que den noticias y bases para obtener rendimientos máximos de frutos.(14)

NOMBRE QUÍMICO

Tamarindus indica L.

Leguminosa

Dátil de la India, palo de tamarindo. Oaxaca. tamarín, tzontennto (amuzgo). QuintanaRoo: pahch'ukuk. (Maya). Yucatán: paj ch'ujuk.(12)

BOTÁNICA Y ECOLOGIA

Árbol de hasta de 15m. de altura con muchas ramas, de corteza café y áspera. Tiene las hojas en forma de plumas; con flores que están agrupadas, de color amarillo con manchas rojas y llamativas. Los frutos son vainas café que contienen semillas rojizas envueltas en una pulpa ácida y dulce.

Originario de Asia tropical, probablemente de la India y sureste de Asia, y Africa tropical; Habita en climas cálidos y semicálido desde los 8 hasta los 1554 para su cultivo, siendo ornamental de zonas urbanas; Asociado a bosques tropicales caducifolio, subcaducifolio y perennifolio. (12)

QUIMICA

En las hojas se han identificado los flavonoides orientín, isoorientín, saponaretn y vitexín, y los ácidos orgánicos alfa oxo-glutárico, glioxélico, oxaloacético y oxalosuccínico, estos últimos componentes también están presentes en las flores y el fruto. El fruto además contiene los ácidos acético, cítrico, málico, succínico, y tartárico, En las semillas se han detectado pectinas y un aceite fijo en el que están presentes ácidos grasos comunes en otros aceites comestibles.(12)

Como ya se menciona el fruto contiene algunos ácidos, de los cuales proviene su acidez, estos ácidos son considerados débiles como lo muestra su pKa, Ác. acético $P_k=4.2$, Ác. cítrico $pK_a=3.12, 4.76, 6.39$, Ác. tartárico $pK_a=3.11$

FARMACOLOGIA

Se ha demostrado que el extracto etanólico del fruto ejerce una actividad antibiótica contra *Bacillus cereus*, *B. Megaterium*, *B. Subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *S. Typhosa*, *Staphylococcus albus*, *S. Aureus* y *Vibrio cholerae*. El extracto acuoso del fruto provocó una fuerte acción diurética en rata, cuando se le administró por vía nasogástrica, a una dosis de 1g/kg, y un efecto nocivo sobre *Schistosoma mansoni* a la concentración de 100 ppm, el fruto incluido en la dieta (2.5 mg/100g), provocó en la rata la inhibición de oxidasa en la función hepática. El extracto acuoso de la planta inhibió necrosis de células de hepatocitos aislados de rata, intoxicados con hidróperóxido terbutílico.

Los extractos acuosos y etanólico de las hojas presentaron un efecto espasmolítico en el íleon de cuyo, y el último extracto mencionada tiene un efecto vasodilatador en rata. Los extractos acuosos de la corteza del tallo y alcohólico-acuoso de la flor poseen actividad antigripal.

Se describe en la literatura que la pulpa del fruto presenta una acción laxante e inhibe la cristalización del oxalato de calcio en la orina.(12)

TOXICIDAD

Estudios de toxicidad aguda en ratón mostraron que la máxima dosis tolerada de un extracto etanólico-acuoso de las flores fue de 1g/kg. Se describe que el polvo de una muestra comercial del fruto al ser aplicado externamente en el hombre en una prueba del parche, provocó una ligera acción alérgica.(12)

PRODUCCION

El tamarindo tiene gran distribución en las zonas tropicales y subtropicales de México, próspera en terrenos áridos con poca atención técnica, realzándose su multiplicación generalmente por semilla, ya que presenta la ventaja de tener un porcentaje alto de germinación.(13)(26)(27)

El tamarindo se encuentra en lugares con clima tropical semiárido y en clima tropical, si el suelo está drenado. También próspera en clima cálido húmedo, sin estación seca bien definida y sin estación invernal. El clima seco es importante durante el período de desarrollo de la fruta, que cuando es joven es muy sensible al frío, por el contrario en estado adulto soporta sin daños temperaturas de 2 oC (13)(24). Además este fruto evoluciona bien en terrenos profundos con buen drenaje, de textura migajón arcillo-arenoso y pH de 6.5 a 7.5, puede sin embargo vegetar en suelos relativamente pobre y crecer en terrenos calcáreos siempre y cuando se le de una buena fertilización y se cuente con agua para riego en periodos de sequia (13)(27). A este respecto el riesgo debe proporcionarse cuando menos durante los dos primeros años de vida de las plantas. En el caso de cultivo a base de riego permanente, debe tenerse en cuenta que el tamarindo es un árbol de hoja perenne o siempre verde y que entre este tipo de vegetales, es el menos exigente de agua.(13)(26)

En la actualidad, debido a la introducción al país del nuevo sistema de riego por goteo, las posibilidades económicas del cultivo se amplían considerablemente por varios conceptos:

- a) La oportunidad de establecer huertos de tamarindo en zonas de tipo desértico donde el abastecimiento de agua es muy reducido, puesto que las cantidades de líquido necesarias para el riego se producen enormemente.
- b) Es posible proporcionar a los tamarindos los fertilizantes en disolución a través de las líneas de riego, con el máximo aprovechamiento de los mismos.
- c) Con el riego por goteo se elevan considerablemente los rendimientos de los árboles, la calidad del producto final y con una cantidad mínima de agua, puede quintuplicarse el área de plantación, si comparamos el nuevo sistema de riego con los que se emplean hasta ahora: gravedad y aspersión.(13)(24)

Para establecer un criterio sobre las posibilidades de plantación es necesario observar su desarrollo en las zonas aptas para su cultivo. En terrenos con topografías irregulares deben efectuarse las plantaciones en curvas de nivel.

En terrenos planos es conveniente hacer un barbecho profundo y un rastreado para desmenuzar los terrenos y tener un suelo más parejo. En plantaciones tecnificadas se utilizan sistemas de marco real o tres bolillos, dependiendo éstos de la disponibilidad del terreno. La distancia común entre plantas varía de 8 a 15 metros, siendo su polinización entomófila.(13)(28)

Es recomendable realizar un análisis del suelo para determinar las formulaciones de fertilizantes propias para cada huerto.(13)(25)

Es necesario obtener datos del pH del suelo con el objeto de tratar de mantenerlo alrededor de 7.5, ya que el árbol es ávido de calcio.(13)(24)

En plantaciones nuevas durante los primeros años debe aplicarse nitrógeno y fósforo en dosis apropiadas, esto ocurre cuando el árbol tiene una edad de 8 a 10 años. Las deficiencias de elementos menores pueden cubrirse con aspersiones foliares.(13)(24)

Como lo muestra el cuadro, en el país los estados de mayor producción son Guerrero, Chiapas, Oaxaca, Colima y Veracruz donde las superficies de cultivo de tamarindo se incrementan año con año.

PRODUCCION NACIONAL DE TAMARINDO

AÑO	SUPERFICIE (Ha).	PRODUCCION (TON)
1974	2738	25257
1975	3146	27859
1976	3746	32674
1977	3831	33165
1978	4137	35344
1979	4443	37524
1980	7887	46715
1981	7485*	38540*
1982	7320*	53436*

(*) Estimaciones anuales de producción

Fuente: Datos obtenidos en el Departamento de Desarrollo Comercial de la Comisión Nacional de Fruticultura.

APLICACIONES

Aún en México solo se consume el tamarindo como fruta fresca, en helados, paletas y bebidas refrescantes, en otros países tiene usos tanto alimenticios como medicinales e industriales.

Son varios los usos del tamarindo como alimento. Las semillas, las hojas y las flores pueden ser utilizadas como bases para salsas, curries, en saladas o sopas.(13)(24)

Las hojas son un buen recurso de proteínas, minerales y vitaminas, además de contener un cierto sabor a menta y se emplean como masticatorio.(13)(29)(30)

Los polisacáridos de las semillas de tamarindo tienen aplicaciones alimenticias: Mejoran la textura de los helados, mermeladas, ates y pastas de pescado; Estabilizan cremas, mayonesas y quesos.(13)(31)

Las semillas cocidas y pulverizadas se emplean como comestibles, solos o mezclados con harinas o cereales para alimentar el ganado.

Se observa que el 50% de las semillas en el forraje aumentan con satisfacción el crecimiento del ganado vacuno porque retienen agua y aumentan el aprovechamiento de nitratos.(13)(32)

De las semillas se extrae un aceite que se menciona como aceptables y de adecuadas propiedades culinarias.(13)(33)

En cuestión de dietética la fruta es la que juega el papel más importante y singular.

De la pulpa se hacen una gran variedad de productos. La pulpa azucarada o salada con frecuencia se utiliza como postre y para este propósito es conveniente separar la pulpa de la semilla sin usar agua. El refresco de tamarindo es muy popular en el trópico.(13)(24)(25)

La pulpa molida de fruta de tamarindo con la consistencia similar al puré de manzana puede conservarse en refrigeración para emplearse en la reelaboración de refrescos o helados, salsa para carnes (aves), pasteles y budines (13)(26)

El jarabe de pulpa se embotella para el uso casero o se vende con hielo picado. Así mismo se puede desarrollar una jalea agrídulce y en la actualidad se enlata una mermelada de pulpa de tamarindo.(13)(24)(26)

Buscando nuevos usos comerciales para la pulpa de tamarindo, se estudia como una futura fuente de:

- ácido tartárico
- alcohol (12% admitido)
y pectina (2.5% permitido).(13)(26)

En la medicina primitiva y en la moderna, el tamarindo es importante ya que es un producto oficial en varias farmacopeas del mundo.

El tamarindo es un fruto muy apreciado desde el punto de vista comestible, es también poseedor de cualidades culinarias medicinales, que son aplicadas para aliviar diversas enfermedades, principalmente para bajar la calentura o fiebre, en los estados como Oaxaca y Veracruz.(12)

En casos de diabetes, se emplea la pulpa disuelta en agua sin azúcar, durante el día o la semilla sancochada, en infusión o macerada en fresco, la vaina verde o seca, molida y colada, se emplea como agua de uso.

Cuando hay vómito, es útil el cocimiento de las semillas ingerido varias veces el día hasta que se corte.(12)

En mordeduras de serpiente se pone la corteza hecha polvo. La hoja molida con aceite de marrano o simplemente la hoja sobre las quemaduras.

Otros padecimientos en los que se emplea son: disenteria, dolor de estómago, espinilla, estreñimiento, sarampión y úlceras estomacales o intestinales, al igual contra ácaris. Como diurético y laxante.(12)

El extracto de hojas de tamarindo se pueden emplear como tinte en las fábricas de seda, lana y curtidos, sirve para blanquear.(13)(30)

La testa de las semillas contienen de 38 a 40% de sólidos solubles, de los cuáles el 80% es una mezcla de sustancias tánicas y agentes colorantes que dan la posibilidad que se utilice en tintes, curtidos y adhesivos.(13)(34)

La semilla sin testa de tamarindo pulverizada se valoriza mejor en la industria textil como sustituto de almidón ya que es más eficiente y económico(13).

Otros usos industriales incluyen su empleo en impresiones de color en textiles, encoladura de papeles, tratamiento de cuerpo, manufactura de plástico estructural y pegamento para madera. Con frecuencia se usa para aderezar (almidonar) mantas. Debido a su carácter hidrofílico y su capacidad para formar soluciones de alta viscosidad, el polvo de semilla sirve como un excelente agente cremosos para la concentración de goma látex, actúa como estabilizador de suelos y puede usarse en composiciones de ladrillos.(13)(34)(35)

La madera por durable y resistente es muy apreciada para hacer muebles e instrumentos. La madera es valiosa como combustible y produce carbón para la elaboración de pólvora.(13)(30)(36)

3.- ESTABLECIMIENTO DE LA MATRIZ DE DISEÑO

TAMARINDO 1 (1% HUMEDAD)

	A1	A2	A3
E1	A1E1	A2E1	A3E1
E2	A1E2	A2E2	A3E2

A1= Avicel PH 112
A2= Avicel PH 113
A3= Avicel PH 302

E1= Sucralosa
E2= Aspartame

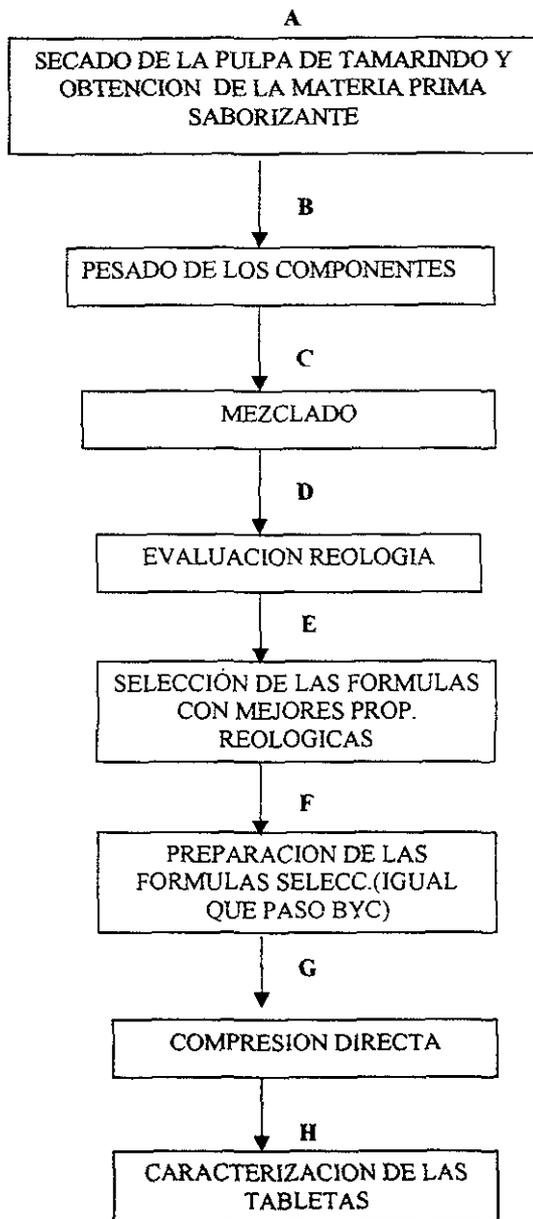
TAMARINDO 2 (2% HUMEDAD)

	A1	A2	A3
E1	A1E1	A2E1	A3E1
E2	A1E2	A2E2	A3E2

A1= Avicel PH 112
A2= Avicel PH 113
A3= Avicel PH 302

E1= Sucralosa
E2= Aspartame

4.-DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE FABRICACION DE TABLETAS MASTICABLES CON CLORHIDRATO DE OXITETRACICLINA USANDO COMO SABORIZANTE PULPA DE TAMARINDO



A.-SECADO DE LA PULPA DE TAMARINDO Y OBTENCION DE LA MATERIA PRIMA SABORIZANTE.

- 1.- Se compró 5 kg de tamarindo de una plantación de tamarindo en Tecuhanapa estado de Guerrero.
- 2.- Quitar cascara y semilla del tamarindo.(1kg)
- 3.- Calentar 1L de agua destilada. (70-80oC)
- 4.- Agregar el agua destilada al tamarindo, ya pelado y deshuesado.
- 5.-Colocar el tamarindo en un vaso deprecipitado de 2L.
- 6.-Agitar* aproximadamente durante 30min.
- 7.-Vaciar la pulpa en un refractario.
- 8.- Secar en la estufa** por 3 semanas. (54-55oC)
- 9.- Sacar el tamarindo.
- 10.- Determinar la humedad*** del tamarindo. (40oC,1g, 60min)
R= 3%
- 11.- Secar nuevamente durante 2 semanas. (54-55oC)
- 12.- Determinar la humedad.*** (40oC,1g, 60min)
R= 2%
- 13.- Dividir el tamarindo en 2 partes, una parte se queda con un 2% de humedad denominándose tamarindo 2
- 14.- La otra parte se somete a un proceso de secado durante 46 horas más. (55-56oC)
- 15 - Determinar la humedad.*** (40oC, 1g, 60min)
R=1%
- 16.- El tamarindo con 1% de humedad se denomina tamarindo 1
 - El siguiente tratamiento se hizo a cada tamarindo por separado
- 17.- Moler el tamarindo en una licuadora ****
- 18.- Pasar por malla No. 8. (Malla de madera del Laboratorio de Tecnología F.)
- 19.- Lo que queda en la malla molerlo nuevamente y pasar por malla No 8.
- 20.- El tamarindo resultante, pasarlo por malla No. 16.
- 21.- Lo que queda en la malla molerlo nuevamente y pasar por malla No. 16.
- 22.- Pesar el polvo resultante.
- 23.- Determinar humedad.***(40oC, 1g, 60min)

- * Agitador Caframo , WARTON ONT,STIRRER TYPE R2,Volts 115, 826393, (Lab. T.F).
- ** Estufa, Volt220, AMPS 9X FASE,1737390,(Lab. T.F).
- *** Termo Balanza (OHAUS), MB20,107781, (Lab. D T.A).
- **** Licuadora, Osterizer, 1140700, (Lab. T. F).

B.- PESADO DE LOS COMPONENTES

Formulación	p/una tableta	p/ 4g. mezcla
Clorhidrato de oxitetraciclina	250.0 mg	2.666 g
Avicel	71.25	0.8999
Estearato de magnesio	3.5	0.0373
Edulcorante	15.0	0.0208
Saborizante	35.25	0.376
Total	375 0 mg	4.0 g

- _ Clorhidrato de Oxitetraciclina NO.LOTE(70925), donado por ATLANTIS, S.A. DE C.V.
- _ Avicel PH 112 N0 LOTE(9744C), PH113(4612C), PH302(970C) donado por Lab.T. F.
- _ Estearato de magnesio N0. Análisis(190697), donado por Lab. T.F.
- _ Edulcorante (S/N0.LOTE) donado por JOHNSON-JOHNSON S.A. DE C.V.
- _ Saborizante se obtuvo por compra a un fabricante de dulces.

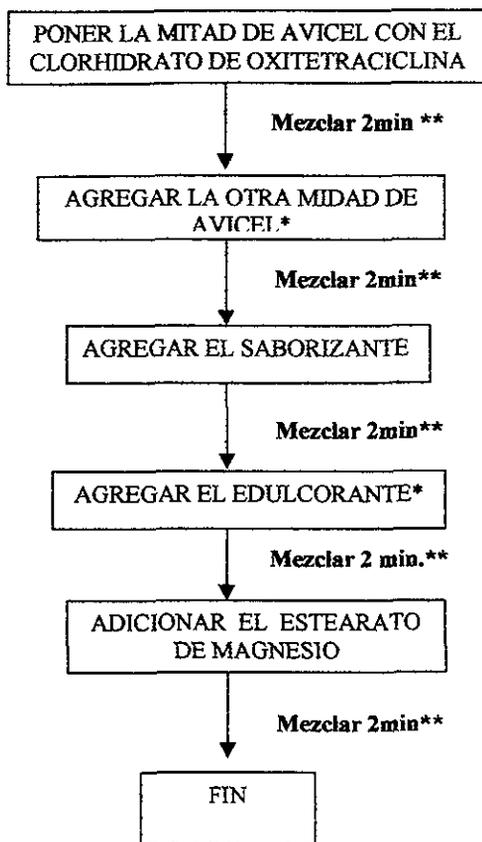
* Material y equipo

- _ Espátula de acero inoxidable
- _ Balanza analítica (SARTORIUS), BP310P,1470329, MAX 310g, MIN 0.005g.

PROCEDIMIENTO

- _ Surtido y pesado de materias primas.
 - Verificar el orden y la limpieza de la central de pesado.
 - Verificar la identidad de c/u de los contenedores de las materias primas requeridas.
 - Verificar que las materias primas que va a emplear estén aprobadas.
 - Verificar la pesada de c/u de las materias primas requeridas.
 - Identificar c/u de las materias primas pesadas.
 - Trasladar las materia primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura asignado.
 - Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido.

C.- METODO DE MEZCLADO



* Dependiendo de la formulación es el tipo de Avicel y Edulcorante utilizado.

** El mezclado se hizo en bolsas de plástico para cada formulación.

D.- EVALUACION REOLOGIA

TEGNOLOGIA FARMACEUTICA

EVALUACION REOLOGICA DE MEZCLAS PARA COMPRESION DIRECTA CON PULPA DE TAMARINDO.			PEO:TFTV-001	pag:03 de07
Escrita por: ESTRADA ALICIA	Revisada por Q.F.B.SOCORRO ALPIZAR.	Aprobada por: Q.F.B.J MANUEL PEGUERO Z	En vigor: Enero, 1997	
			Sustituye A Nuevo	
<p>5.2.- DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA En éste método se determina el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los intersticios entre partículas, así como la porosidad entre las mismas</p> <p>EQUIPO _ Balanza analítica _ Probeta de vidrio de 10ml calibrada _ Soporte universal y anillo (diámetro interno 6 cm) _ Vernier</p> <p>METODOLOGIA. A) Verificar el orden y la limpieza del cubículo y del equipo a emplear B) Identificar el cubículo asignado. C) Pesar exactamente alrededor de 4gramos de muestra (la determinación se hará por triplicado) D) Vaciar la muestra a la probeta, teniendo el cuidado de no golpearla y medir el volumen que ocupa la muestra E) Determinar la densidad aparente de la siguiente manera.</p> <p>DENSIDAD APARENTE = PESO DE LA MUESTRA / VOLUMEN. F) Para determinar la densidad compactada, se debe colocar el anillo en el soporte a una distancia de 5cm desde la base de la probeta, hasta la superficie plana. Colocar la probeta dentro del anillo y dejar caer sobre la superficie plana 10, 20, 30, 50, 80, 100, 150, 200, 300 y 400 veces en cada etapa ** Se debe dejar caer la probeta teniendo como limite el anillo G) La densidad compactada se calcula DENSIDAD COMPACTADA = PESO DE LA MUESTRA / VOLUMEN CONSTANTE. H) El % de Compresibilidad se calcula. $\%C = ((\text{DENSIDAD APARENTE} - \text{DENSIDAD COMPACTADA}) / \text{DENSIDAD APARENTE}) \times 100.$</p>				

TEGNOLOGIA FARMACEUTICA

EVALUACION REOLOGICA DE MEZCLAS PARA COMPRESION DIRECTA CON PULPA DE TAMARINDO.			PEO:TFTV-001	pag:03 de07														
Escrita por: ESTRADA ALICIA	Revisada por Q F B SOCORRO ALPIZAR	Aprobada por: Q F B J MANUEL PEGUERO Z	En vigor. Enero, 1997															
			Sustituye A: Nuevo															
<p>INTRPRETACION DEL % DE COMPRESIBILIDAD.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">%</th> <th style="text-align: center;">FLUJO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">5-15</td> <td style="text-align: center;">EXCELENTE</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">12-16</td> <td style="text-align: center;">BUENO</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">* 18-21</td> <td style="text-align: center;">REGULAR</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">* 23-35</td> <td style="text-align: center;">POBRE</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">33-38</td> <td style="text-align: center;">MUY POBRE</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">MAYOR A 40</td> <td style="text-align: center;">PESIMO</td> </tr> </tbody> </table> <p>• Adicionar un 0.2% de deslhzante para mejorar el flujo.</p> <p>5.3.- DENSIDAD VERDADERA</p> <p>Esta determinación se basa en el volumen ocupado por una masa conocida, compactada, incluyendo los intersticios, así como la porosidad entre ellas. La porosidad nos indica el espacio vacío disponible a mayor compresibilidad.</p> <p>EQUIPO</p> <ul style="list-style-type: none"> _ Balanza analítica _ 02 picnómetros de 25 ml _ Papel absorbente. _ Vaselina líquida _ Agua purificada. <p>METODOLOGÍA</p> <p>A) Verificar el orden y limpieza del cubículo a emplear. Rectificar la integridad y limpieza del picnómetro.</p> <p>B) Pesar el picnómetro vacío (P1)</p>					%	FLUJO	5-15	EXCELENTE	12-16	BUENO	* 18-21	REGULAR	* 23-35	POBRE	33-38	MUY POBRE	MAYOR A 40	PESIMO
%	FLUJO																	
5-15	EXCELENTE																	
12-16	BUENO																	
* 18-21	REGULAR																	
* 23-35	POBRE																	
33-38	MUY POBRE																	
MAYOR A 40	PESIMO																	

TEGNOLOGIA FARMACEUTICA

EVALUACION REOLOGICA DE MEZCLAS PARA COMPRESION DIRECTA CON PULPA DE TAMARINDO.			PEO:TFTV-001	pag:03 de07
Escrita por: ESTRADA ALICIA	Revisada por Q.F.B SOCORRO ALPIZAR	Aprobada por: Q.F.B J MANUEL EGUERO Z	En vigor. Enero, 1997	
			Sustituye A Nuevo	
<p>C) Dosificar en el picnómetro vaselina líquida hasta el aforo, y pesar (P3)</p> <p>D) Vaciar la vaselina y adicionar aproximadamente 3 5gramos de la muestra</p> <p>E) Pesar el picnómetro con la muestra (P4).</p> <p>F) Dosificar en el picnómetro vaselina líquida hasta la mitad. Dejar reposar durante 10 minutos. Posteriormente aforar con vaselina líquida y pesar (P5)</p> <p>G) Vaciar el contenido del picnómetro (vaselina + muestra). Lavar y secar el picnometro Dosificar en el picnómetro hasta el aforo agua purificada (P2)</p> <p>DENSIDAD VERDADERA = $(PV) \times 8P4 - P1 / P4 + (P3 - P1) - P5$ Donde: PV = Peso específico de la vaselina PV = $P3 - P1 / P2 - P1$</p> <p>POROSIDAD= $E = 1 - Dap/Dv$</p>				

D.1 RESULTADOS DE LA EVALUACION REOLOGICA

* DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA (g/ml)

TAMARINDO 1 (1% HUMEDAD)

TABLA1

FORMULA	M (g)	M X (g)	VA (ml)	VAX (ml)	VC (ml)	VCX (ml)
A1E1	4.050, 4.165	4.107	8,8,8.6	8.7	5.6,5.8	5.7
A1E2	4.152,4.141	4.146	9,4,9.5	9.45	6.0,6.0	6.0
A2E1	4.19,4.168	4.179	9.5,9.4	9.45	6.0,5.95	5.97
A2E2	4.216,4.156	4.186	9.2,9.5	9.35	5.9,5.9	5.9
A3E1	4.183,4.108	4.145	8.8,9.1	8.95	5.7,5.6	5.65
A3E2	4.171,4.165	4.168	9.0,8.9	8.9	5.6,5.7	5.65

M= masa
X= promedio

VA= volumen aparente

VC= volumen compactado

** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

D.1 RESULTADOS DE LA EVALUACION REOLOGICA

* DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA (g/ml)

TAMARINDO 1 (1% HUMEDAD)

TABLA 2

FORMULA	DA (g/ml)	DAX (g/ml)	CV (%)	DC (g/ml)	DC X (g/ml)	CV %
A1E1	0.46,0.484	0.472	3.59	0.723,0.718	0.720	0.50
A1E2	0.441,0.435	0.438	0.96	0.692,0.690	0.691	0.20
A2E1	0.441,0.445	0.443	0.71	0.698,0.700	0.699	0.20
A2E2	0.458,0.437	0.447	3.32	0.714,0.704	0.709	0.99
A3E1	0.475,0.451	0.463	3.66	0.733,0.733	0.733	0.0
A3E2	0.463,0.467	0.465	0.60	0.744,0.730	0.737	1.34

D= densidad
X= promedio

A= aparente
CV= Coeficiente de variación

C= compactada

** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

D.1 RESULTADOS DE LA EVALUACION REOLOGICA

* DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA (g/ml)

TAMARINDO 2 (2% HUMEDAD)

TABLA 3

FORMULA	M (g)	MX (g)	VA (ml)	VAX (ml)	VC (ml)	VCX (ml)
A1E1	4.171,4.165	4.168	9,6,9,2	9.4	6,0,5,9	5.95
A1E2	3.856,4.418	4.137	9,4,9,3	9.35	5,8,5,9	5.85
A2E1	4.159,4.142	4.150	9,3,9,4	9.35	6,0,5,9	5.95
A2E2	4.232,4.227	4.229	9,5,9,8	9.65	5,8,6,0	5.9
A3E1	4.184,4.207	4.195	9,2,10,0	9.6	5,7,5,8	5.75
A3E2	4.172,4.229	4.200	9,4,9,2	9.3	5,6,5,6	5.6

M= masa
X= promedio

VA= volumen aparente

VC= volumen compactado

** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

D.1 RESULTADOS DE LA EVALUACION REOLOGICA

* DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA (g/ml)

TAMARINDO 2 (2% HUMEDAD)

TABLA 4

FORMULA	DA (g/ml)	DAX (g/ml)	CV (%)	DC (g/ml)	DC X (g/ml)	CV (%)
A1E1	0.435,0.448	0.441	2.09	0.697,0.699	0.698	0.20
A1E2	0.410,0.475	0.442	10.39	0.664,0.748	0.706	8.41
A2E1	0.447,0.440	0.443	1.12	0.693,0.702	0.697	0.91
A2E2	0.445,0.431	0.438	2.26	0.729,0.704	0.716	2.47
A3E1	0.454,0.420	0.437	5.50	0.734,0.725	0.729	0.87
A3E2	0.443,0.459	0.451	1.77	0.745,0.755	0.75	0.94

D= densidad
X= promedio

A= aparente
CV= Coeficiente de variación

C= compactada

** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

D.1 RESULTADOS DE LA EVALUACION REOLOGICA

* % COMPRESIBILIDAD

TAMARINDO 1 (1% HUMEDAD)

TABLA 5

FORMULA	% C	% CX	CV (%)
A1E1*	57.1,48.3	52.7	11.8
A1E2	56.9,58.3	57.6	1.71
A2E1	58.2,57.3	57.7	1.10
A2E2	55.8,61.0	58.4	6.29
A3E1*	54.3,62.5	58.4	9.92
A3E2	60.6,56.3	58.45	5.20

% C = porcentaje de compresibilidad
CV= Coeficiente de Variación

X= promedio
*Formulas seleccionadas.

** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

D.1 RESULTADOS DE LA EVALUACION REOLOGICA

* % COMPRESIBILIDAD

TAMARINDO 2 (2% HUMEDAD)

TABLA 6

FORMULA	% C	% CX	CV (%)
A1E1	60.2,56.0	58.1	5.11
A1E2	61.9,57.4	59.65	5.33
A2E1*	55.0,59.5	57.25	5.33
A2E2	63.8,63.3	63.55	0.55
A3E1*	61.6,72.6	67.1	11.59
A3E2	68.1,64.4	66.25	3.94

% C = porcentaje de compresibilidad
CV = Coeficiente de variación

X = promedio
* Formulas seleccionadas

** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

D.1 RESULTADOS DE LA EVALUACION REOLOGICA

* DETERMINACION DE LA DENSIDAD VERDADERA (g/ml)

TAMARINDO 1 (1% HUMEDAD)

TABLA 7

FORMULA	M (g)	P 1 (g)	P 1X (g)	P 3 (g)	P 3X (g)	P 4 (g)	P 4X (g)	P 5 (g)	P 5X (g)	P 2 (g)	P 2X (g)
A1E1		20.332		41.776		24.255		42.430		45.205	
A1E2	3.5	20.231, 20.232	20.23	41.777, 41.733	41.75	24.296, 24.012	24.15	42.838, 42.752	42.79	46.210, 45.199	45.70
A2E1	3.5	20.232, 20.341	20.28	41.773, 42.988	42.38	24.191, 24.232	24.21	42.757, 43.140	42.94	45.207, 45.468	45.33
A2E2	3.5	20.233, 20.232	20.23	41.715, 41.736	41.72	24.357, 24.283	24.32	42.688, 42.750	42.71	45.199, 45.201	45.2
A3E1	3.5	20.342, 20.342	20.34	41.478, 42.001	41.73	24.478, 24.418	24.44	43.061, 43.08	43.07	45.468, 45.470	45.46
A3E2	3.5	20.231, 20.340	20.28	42.039, 42.298	42.16	24.308	24.34	43.095, 43.342	43.21	45.202, 45.474	45.33

M= masa

P4= P1 + muestra

X= promedio

P1= peso del picnómetro

P5= P1 + muestra + vaselina

P3= P1 + vaselina

P2= P1+ agua

**Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

D.1 RESULTADOS DE LA EVALUACION REOLOGICA

* DETERMINACION DE LA DENSIDAD VERDADERA (g/ml)

TAMARINDO 2 (2% HUMEDAD)

TABLA 8

FORMULA	M (g)	P1 (g)	P1X (g)	P3 (g)	P3X (g)	P4 (g)	P4X (g)	P5 (g)	P5X (g)	P2 (g)	P2X (g)
A1E1		20.3323, 20.342	20.28	42.059, 42.320	42.18	23.829, 24.302	24.06	43.061 43.332	43.96	45.200, 45.473	45.33
A1E2	3.5	20.232, 20.343	20.28	42.066, 42.317	42.19	24.164, 24.073	24.11	43.047, 43.321	43.18	45.198, 45.473	45.33
A2E1	3.5	20.076, 21.048	20.56	41.720, 42.823	42.27	23.945, 25.177	24.56	42.775, 43.861	43.31	45.216, 46.309	45.75
A2E2	3.5	22.548, 20.498	20.52	43.937, 41.961	42.94	26.555, 24.499	25.52	44.796, 43.001	43.89	47.450, 45.440	46.44
A3E1	3.5	20.074, 21.048	20.56	41.705, 42.833	42.26	23.749, 25.162	24.45	42.805, 44.046	43.42	45.220, 46.320	45.77
A3E2	3.5	22.543, 20.496	21.51	44.184, 42.184	43.18	24.524, 26.615	25.56	45.093, 43.095	44.09	47.452, 45.444	46.44

M= masa

P4= P1 + muestra

X= promedio

P1= peso del picnómetro

P5= P1+ muestra + vaselina

P3= P1 + vaselina

P2= P1 + agua

** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

D.1 RESULTADOS DE LA EVALUACION REOLOGICA

* DETERMINACION DE LA DENSIDAD VERDADERA (g/ml)

TAMARINDO 1 (1 % HUMEDAD)

TABLA 9

FORMULA	PV	PVX	CV (%)	DV (g/ml)	DV X (g/ml)	CV (%)
A1E1						
A1E2	0.862,0.860	0.861	0.16	1.177,1.167	1.172	0.60
A2E1	0.862,0.861	0.8615	0.082	1.223,1.146	1.184	4.54
A2E2	0.860,0.861	0.8605	0.082	1.148,1.125	1.136	1.43
A3E1	0.860,0.861	0.8605	0.082	1.171,1.165	1.168	0.36
A3E2	0.873,0.873	0.873	0.0	1.176,1.178	1.177	0.12

PV= peso especifico de la vaselina
X= promedio

DV= densidad verdadera
CV= Coeficiente de variación

** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

D.1 RESULTADOS DE LA EVALUACION REOLOGICA

* DETERMINACION DE LA DENSIDAD VERDADERA (g/ml)

TAMARINDO 2 (2 % HUMEDAD)

TABLA 10

FORMULA	PV	PVX	CV (%)	DV (g/ml)	DV X (g/ml)	CV (%)
A1E1	0.874,0.874	0.874	0.0	1.174,1.211	1.192	2.19
A1E2	0.874,0.874	0.874	0.0	1.195,1.163	1.179	1.91
A2E1	0.860,0.862	0.861	0.16	1.151,1.182	1.166	1.87
A2E2	0.860,0.860	0.860	0.0	1.161,1.082	1.121	4.98
A3E1	0.860,0.862	0.861	0.16	1.222,1.227	1.224	0.29
A3E2	0.868,0.869	0.8685	0.08	1.122,1.117	1.119	0.32

PV= peso específico de la vaselina
X= promedio

DV= densidad verdadera
CV= Coeficiente de variación

** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

D.1 RESULTADOS DE LA EVALUACION REOLOGICA

* POROSIDAD (E)
($E = 1 - DA/DV$)

TAMARINDO 1 (1 % HUMEDAD)

TABLA 11

FORMULA	DA/DV	DA _X /DV _X	CV (%)	E	EX	CV (%)
A1E1*						
A1E2	0.378,0.370	0.374	1.51	0.621,0.629	0.625	0.90
A2E1	0.384,0.364	0.374	3.78	0.635,0.615	0.625	2.26
A2E2	0.407,0.380	4.86	4.86	0.593,0.62	0.579	7.48
A3E1*	0.407,0.385	3.92	3.92	0.615,0.593	0.604	2.57
A3E2	0.393,0.397	0.71	0.71	0.603,0.607	0.605	0.46

DA= densidad aparente

E= porosidad

*Formulas seleccionadas

DV= densidad verdadera

X= promedio

DA/DV =Cociente

CV= Coeficiente de variación

** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

D.1 RESULTADOS DE LA EVALUACION REOLOGICA

* POROSIDAD (E)
($E= 1-DA/DV$)

TAMARINDO 2 (2 % HUMEDAD)

TABLA 12

FORMULA	DA/DV	DAX/DVX	CV (%)	E	EX	CV (%)
A1E1	0.359,0.381	0.37	4.2	0.618,0.641	0.629	2.58
A1E2	0.352,0.397	0.374	8.51	0.603,0.647	0.625	4.97
A2E1*	0.378,0.382	0.38	0.74	0.618,0.622	0.620	0.45
A2E2	0.411,0.431	0.421	3.35	0.629,0.589	0.609	4.64
A3E1*	0.370,0.343	0.356	5.3	0.657,0.630	0.643	2.97
A3E2	0.397,0.409	0.403	2.10	0.591,0.604	0.597	2.58

DA= densidad aparente

E= porosidad

*Formulas seleccionadas

DV= densidad verdadera

X= promedio

DA/DV=Cociente

CV= Coeficiente de variación

** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

E.- SELECCIÓN DE LAS FORMULAS CON LAS MEJORE PROPIEDADES REOLOGICAS.

Deacuerdo a los resultados de la Evaluación Reológica, se seleccionaron 4 experimentos o formulas de la Matriz de Diseño, basándonos en los resultados de %C y E (porosidad) ya que estos parámetros nos indican como será el flujo durante la compresión, y es importante que sepamos el comportamiento de los polvos durante dicho proceso:

Las formulas seleccionadas son:

- 1.- A1E1 T1 2.- A3E1 T1
3.- A2E1 T2 4.- A3E1 T2

INTRPRETACION DEL % DE COMPRESIBILIDAD.

%	FLUJO
5-15	EXCELENTE
12-16	BUENO
* 18-21	REGULAR
* 23-35	POBRE
33-38	MUY POBRE
MAYOR A 40	PESIMO

La tabla nos ayudó en la interpretación de los resultados y en la selección de las formulaciones.

Las formulas 1,2,3, fueron seleccionadas por que 1 de sus dos valores presentó el porcentaje más bajo de compresibilidad, comparando con los valores de las otras formulaciones, y aun cuando estos valores no están dentro de los rangos que muestra la tabla, son los valores más cercanos, el por que de estos resultados, es posible se deba a que uno de los excipientes usado, la pulpa de tamarindo, tiene muchos azucares, mucilagos, etc., compuestos que lo caracterizan con un gran poder aglutinante, razón por la cual podría no haber una buena fluidez en los polvos, además tambien el tamaño de partícula de dicho excipiente, no se controló en un 100% , debido a que se trabajo con mallas de madera del Lab. T.F., obteniéndose un tamaño de partícula podriamos decir uniforme, pero tomando en cuenta que los demás componentes de la formulación poseen características que favorecen la compresión directa, los resultados no excelentes podrian ser buenos, tambien se escogió la formula 4, con un valor muy alto de % de compresibilidad para observar los resultados y compararlos con los resultados de las formulas con un % de compresibilidad bajo.

G.- COMPRESION DIRECTA (PROCEDIMIENTO)

- A) Verificar limpieza de área y equipo.

- B) Identificar el cubículo asignado.

- C) Ajustar la tableteadora asignada empleando punzones de 9mm de diámetro.

- D) Comprimir con las siguientes especificaciones:

Dureza: 10-15 KP

Friabilidad: máxima 3-4%**

* Equipo usado; Tableteadora Killian, Typekw, 705030-214.

** Las características de friabilidad son las reportadas en la literatura para tabletas masticables.

***La dureza se determino experimentalmente con productos comerciales(trocizcos de terramicina) de la marca Pfizer.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

H.- CARACTERIZACION DE TABLETAS

PESO PROMEDIO (10 TABLETAS)*

DIAMETRO (10 TABLETAS)*

GROSOR (10 TABLETAS)*

DUREZA (10 TABLETAS)*

FRIABILIDAD (5 TABLETAS)*

*Para saber en que consiste la prueba ver cap. (2.2.2)

H.1 RESULTADOS DE LA CARACTERIZACION DE TABLETAS MASTICABLES PARA NIÑOS (250 mg) DE CLORHIDRATO DE OXITETRACICLINA.

*** PESO PROMEDIO (g)
(PRUEBA C/ 10 TABLETAS)**

TABLA 13

NO. TABLETA	A1E1 (1)	A3E1 (1)	A2E1 (2)	A3E1 (2)
1	0.354	0.385	0.391	0.360
2	0.371	0.378	0.377	0.363
3	0.360	0.383	0.383	0.370
4	0.364	0.379	0.367	0.384
5	0.362	0.361	0.370	0.383
6	0.384	0.369	0.355	0.357
7	0.374	0.380	0.369	0.388
8	0.390	0.365	0.377	0.387
9	0.356	0.376	0.376	0.387
10	0.350	0.391	0.389	0.393
X	0.366	0.376	0.375	0.377
S	0.013	0.012	0.010	0.013
%CV	3.551	3.219	2.666	3.448

X= promedio
(1)= tamarindo 1

S= desviación
(2)= tamarindo 2

%CV= coeficiente de variación

* Equipo: Balanza analítica SARTORIUS, BP130P, 1470329

** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

H.1 RESULTADOS DE LA CARACTERIZACION DE TABLETAS MASTICABLES PARA NIÑOS (250 mg) DE CLORHIDRATO DE OXITETRACICLINA.

*** DIAMETRO (mm)
(PRUEBA C/ 10 TABLETAS)**

TABLA 14

NO. TABLETA	A1E1 (1)	A3E1 (1)	A2E1 (2)	A3E1 (2)
1	9.04	9.04	9.04	9.08
2	9.03	9.01	9.04	9.06
3	9.05	9.02	9.05	9.18
4	9.05	9.04	9.02	9.05
5	9.04	9.03	9.05	9.03
6	9.04	9.04	9.05	9.04
7	9.05	9.06	9.05	9.05
8	9.04	9.05	9.06	9.06
9	9.04	9.03	9.05	9.04
10	9.07	9.03	9.03	9.05
X	9.04	9.03	9.04	9.06
S	0.01	0.01	0.01	.04
%CV	0.11	0.15	0.12	0.47

**X= promedio
(1)= tamarindo 1**

**S= desviación
(2)= tamarindo 2**

%CV= coeficiente de variación

*** Material: Vernier, LAB.T.F.**

**** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.**

II.1 RESULTADOS DE LA CARACTERIZACION DE TABLETAS MASTICABLES PARA NIÑOS (250 mg) DE CLORHIDRATO DE OXITETRACICLINA.

*** GROSOR (mm)
(PRUEBA C/ 10 TABLETAS)**

TABLA 15

NO. TABLETA	A1E1 (1)	A3E1 (1)	A2E1 (2)	A3E1 (2)
1	4.64	4.88	5.02	5.0
2	4.7	4.81	4.9	4.82
3	4.56	4.87	4.86	4.89
4	4.7	4.94	4.76	4.96
5	4.62	4.69	4.87	4.98
6	4.94	4.74	4.71	4.88
7	4.76	4.87	4.88	5.06
8	4.94	4.75	4.84	4.97
9	4.67	4.81	4.83	5.0
10	4.8	4.90	4.99	5.04
X	4.73	4.82	4.86	4.96
S	0.128	0.080	0.093	0.070
%CV	2.706	1.659	1.913	1.411

X= promedio

(1)= tamarindo 1

S= desviación

(2)= tamarindo 2

%CV= coeficiente de variación

*** Material: Vernier, LAB.T.F.**

**** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.**

H.1 RESULTADOS DE LA CARACTERIZACION DE TABLETAS MASTICABLES PARA NIÑOS (250 mg) DE CLORHIDRATO DE OXITETRACICLINA.

*** DUREZA (KP)
(PRUEBA C/ 10 TABLETAS)**

TABLA 16

NO. TABLETA	A1E1 (1)	A3E1 (1)	A2E1 (2)	A3E1 (2)
1	19	19	13.4	18.3
2	18	15.4	9.2	19
3	13.8	12	14.8	17
4	17	16.5	19	15
5	12.8	9.6	13.2	10
6	20	10.2	10.5	11.6
7	15.3	11.4	20	18.7
8	14.3	15.3	20	9.5
9	14.3	8.6		19
10	14.3	15		18.4
X	15.88	13.27	15.01	15.65
S	2.45	3.41	4.25	3.86
%CV	15.43	25.70	28.36	24.72

X= promedio
(1)= tamarindo 1

S= desviación
(2)= tamarindo 2

%CV= coeficiente de variación

* Equipo: Durometro DATEL, SCHILEUNIGER, 402718, LAB.T.F.

** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.

H.2 PRUEBA Q PARA DUREZA

* Esta prueba se realizó para algunos valores sospechosos de dureza que posiblemente fueran descartados.

Explicación de la prueba-Q.

La prueba-Q, descrita por Dean y Dixon, es estadísticamente correcta y es muy fácil de aplicar. Cuando la prueba-Q exige que se descarte un resultado, existe una confianza elevada (90%) de que el resultado sospechoso estuvo sujeto en realidad a algún error en especial. Utilizando la prueba-Q para desechar algún valor, los errores de la primera clase son muy improbables. Sin embargo, cuando se aplica a series pequeñas de datos (digamos a 3 o 5 resultados), la prueba-Q permite descartar sólo los resultados que se desvían mucho, y por esto llevan con frecuencia a errores de la segunda clase (retención de resultados erróneos). De este modo, la prueba-Q provee una justificación excelente para descartar valores muy erróneos, pero no elimina el dilema al tratar con valores sospechosos pero menos desviados. La razón de esto es, por supuesto, que con pequeñas muestras sólo es posible hacer conjeturas imperfectas de la distribución verdadera de la población, y siendo así la estadística exacta de seguridad sólo a la exclusión de resultados muy divergentes. (44)

La prueba-Q se aplica como sigue:

- 1.- Calcular el rango de los resultados.
- 2.- Encontrar la diferencia entre el resultado sospechoso y su vecino más cercano.
- 3.- Dividir la diferencia obtenida en el paso 2 entre el rango del paso 1 para obtener el coeficiente de descartación Q.
- 4.- Consultar una tabla de valores Q. Si el valor calculado de Q es mayor que el valor de la tabla, el resultado se puede descartar con un 90% de confianza de que en realidad estuvo sujeto a algún factor que no actuó sobre los otros resultados. (44)

Algunos valores-Q se dan en la siguiente tabla.

TABLA (Valores del coeficiente de descartación, Q) (44)

No. OBSERVACIONES $Q_{0.90}$

3	0.94
4	0.76
5	0.64
6	0.56
7	0.51
8	0.47
9	0.44
10	0.41

A continuación se muestra un ejemplo de la aplicación de la prueba-Q.

a) Estos son los valores de dureza de la formulación A1E1.

1.- 19 KP

2.- 18 KP

3.- 13.8 KP

4.- 17 KP

5.- 12.8 KP

6.- 20 KP

7.- 15.3 KP

8.- 14.3 KP

9.- 14.3 KP

10.-14.3 KP

b) Se toma el valor 19 que es uno de los valores sospechoso para descartar.

c) Se calcula el rango de los resultados que es $(20 - 12.8) = 7.2$

d) Calcular la diferencia entre el resultado sospechoso y su vecino mas cercano es:

$$(19 - 18) = 1$$

e) Dividir la diferencia del paso d) entre el rango del paso c) obteniendo el coeficiente de descartación $Q = 0.138$

f) Consulta la tabla de valores Q.

$$Q_{tablas} = 0.41$$

$$Q_{calculada} = 0.138$$

j) Q_c menor que Q_t por lo tanto el valor 19 no se descarta.

*** Este mismo procedimiento se aplicó a los siguientes valores:**

A1E1 (19, 20, 18,17,15.3)

A3E1(19, 9.6, 10.2, 11.4, 8.6)

A2E1 (9.2, 20)

A3E1 (18.7,18.4, 9.5, 19)

Dando como resultada que ningún valor se descarte.

H.1 RESULTADOS DE LA CARACTERIZACION DE TABLETAS MASTICABLES PARA NIÑOS (250 mg) DE CLORHIDRATO DE OXITETRACICLINA.

*** FRIABILIDAD (%)
(PRUEBA C/ 5 TABLETAS)**

TABLA 17

FORMULA	Pi (g)	Pf (g)	# (g)	%
A1E1 (1)	1.820	1.812	0.008	0.44
A3E1 (1)	1.902	1.892	0.01	0.52
A2E1 (2)	1.915	1.906	0.009	0.47
A3E1 (2)	1.881	1.872	0.009	0.47

**Pi= peso inicial
= diferencia**

**Pf= peso final
%= porciento**

*** Equipo: Friabilizador ELECSA, 826386, LAB.T.F.**

**** Debido a la poca cantidad de principio activo, que los laboratorios ATLANTIS nos donaron, para la realización de este trabajo, solamente se pudieron hacer dos repeticiones por prueba.**

EL1 ANALISIS DE LA CARECTERIZACION

Después de la selección de las formulas, se llevó acabo la preparación de cada una para su compresión vía directa, obteniéndose así las tabletas para su posterior caracterización mediante algunas de las pruebas usadas comúnmente para tabletas.

Los resultados en cada prueba fueron confiables, tanto para el peso promedio como en el diámetro y el grosor, aunque podemos observar que hay algunas diferencias, si comparamos los resultados de X , S , CV , de cada formulación, esta diferencia no es muy grande, de hecho se puede ver que hay concordancia y semejanza en los resultados, esto quiere decir que las determinaciones y mediciones se hicieron lo más exactas posibles, claro que sigue habiendo diferencias que podemos atribuir a que las muestras que se trabajaron, fueron pequeñas, debido a la poca cantidad de principio activo que se nos fue donado, por lo que se trabajo muy limitadamente.

Para el caso de la prueba de dureza se puede observar según la media(X), que las formulaciones 1, 3, y 4 están un poco fuera de las especificaciones, por lo cual sus desviaciones y sus CV son un poco altos, y la formulación 2 aun cuando su media esta dentro del rango establecido, tambien presenta un CV alto, pero si tomamos en cuenta que el proceso de compresión fue manual, y las muestras con que se trabajaron pequeñas, podríamos decir que los resultados fueron buenos ya que pudieron haber dado variaciones mucho más altas.

La prueba de friabilidad nos da una indicación de la habilidad de las tabletas para resistir la fragmentación y la abrasión durante su manejo. Usualmente para tabletas convencionales los valores de friabilidad son hasta 1%, o menores; para tabletas masticables con una dureza baja los valores de friabilidad son hasta del 4%, pero observando los resultados de friabilidad, todas las formulaciones presentan valores de friabilidad menores del 1%, con lo que podemos decir que:

- No habrá problemas de abrasión y fragmentación, y que aun cuando hay algunas variaciones en los resultados de dureza, esto nos confirma que la dureza de las tabletas es edecuada.
- La selección juiciosa de los excipientes da como resultado, tabletas con valores bajos de friabilidad.

*Nota: La marca de la tableteadora usada es Killian, TYPEKW,705030-214

5.- ANALISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES.

Durante la obtención del saborizante (pulpa de tamarindo), se presentaron algunos problemas en el secado de la pulpa de tamarindo, debido a que el tamarindo tiene una gran cantidad de polisacáridos, la pulpa es muy pegajosa y se pego mucho en el recipiente adonde se puso a secar la primera vez, después se saco y se cambio de recipiente, de donde también fue difícil despegar, no igual que el material anterior, pero sí un poco; el secado no fue rápido, ya que se prolongo, y por fin se seco, posteriormente se procedió a la trituration de la pulpa, este proceso también fue difícil, ya que la pulpa no estaba 100% seca recordando que tenia un % de humedad, pero con ayuda de una licuadora se pudo mojar, después se paso por una malla, y nuevamente se molió y como el polvo obtenido aún tenia un tamaño grande de partícula se paso otra vez por una malla con menor tamaño de partícula, el polvo resultante se molió nuevamente y se paso por la malla, hasta obtener un tamaño de partícula adecuado para trabajar con los demás polvos.

Haciendo una análisis de los resultados de la Evaluación Reológica de cada experimento de la Matriz de Diseño, se seleccionaron 4 formulas o experimentos con los mejores resultados, obviamente estos se vieron influidos por 3 variables Tamarindo, Avicel, y Edulcorante, en un principio no se sabía cuál de los experimentos tendría las mejores propiedades para obtener resultados favorables tanto en la compresión y en las propiedades organolépticas, pero finalmente se pudo conocer que las formulas con A1E1 Y T1 fueron las mejores en dicha Evaluación, por lo que podemos decir que estas 3 variables presentan características que nos ayudaran a mejorar las propiedades de las tabletas, claro que para confirmar esto se tendría que hacer algunas pruebas más y trabajar con muestras más grandes ya que ello nos proporciona una mayor confiabilidad.

En cuanto al objetivo del presente trabajo podríamos decir que es aceptable, ya que el sabor del Clorhidrato de Oxitetraclina es muy fuerte y se enmascaro parcialmente, pero es factible de hacer. Se requiere, seguir experimentando con estas 3 variables A1, E1, Y T1, y llegar al punto de enmascarar por completo el sabor amargo del Clorhidrato de Oxitetraclina, con un diseño de análisis sensorial no paramétrico.

En general podemos decir también que los excipientes usados para lograr dicho objetivo u objetivos son excelentes debido a que:

_ Sucralosa y Aspartame son excelentes edulcorantes de tipo no calórico, los cuales poseen propiedades físicas, químicas, de estabilidad y seguridad necesarias para ser usados como excipientes.

_ Así también Avicel pH ha sido diseñado para usarse en formas farmacéuticas sólidas, y especialmente Avicel pH 112, 113, 302, que fueron empleados, poseen propiedades que dan ventajas como:

- Fluidez más rápida
- Menor variación de peso
- Posibilidad de reducción en el tamaño de los comprimidos.

Estas características favorecen la obtención de tabletas que cumplan con las características y especificaciones requeridas

_ La pulpa de tamarindo al usarse como un excipiente de tabletas cumple una excelente función como Agente aglutinante debido a la gran cantidad de polisacáridos, mucilagos etc., hacen que las partículas se mantengan unidas; además imparte sabor agradable cumpliendo así la función de Agente saborizante.

Por último podemos decir que el uso de productos naturales (pulpa de tamarindo), en la elaboración de formas farmacéuticas, es importante ya que a través del tiempo con la tecnología, cada vez se usan menos los productos naturales, sin saber que en ellos podemos encontrar las mismas características que en los compuestos sintéticos, o a veces hasta son mejores, y si consumimos medicamentos que contengan productos naturales, los efectos adversos serán en menor grado y haremos un mejor aprovechamiento de los recursos naturales.

6.- BIBLIOGRAFIAS

- 1.- James Swarbric, James C. Boylan
Encyclopedia of Pharmaceutical
Vol. 2
Macel Dekker, inc.
New York. Basel. Hong Kong
pp 397-415.
- 2.- Remington.
Farmacía.
Editorial panamericana
17ª Edición.
pp 2179-2205.
- 3.- James Swarbric, James C. Boylan
Enciclopedia of Pharmaceutical
Vol. 4
Marcel Dekker, inc.
New York. Basel. Hong Kong
pp 85-807.
- 4.- **Farmacopea de los Estados Unidos, (FEUM).**
6ª. Edición.
p.p 806-807, 1888-1889
- 5.- Gyves, Lopezlena Aurelio
“Desarrollo de un método analítico para la obtención de Clorhidrato de Oxitetraciclina en una formulación de uso veterinario”
001-00524-62-1988
pp 3-28
- 6.- Barbara Mc Van, RN.
Referencias Farmacéuticas.
Manual Moderno.
México, D.F.
pp 1238-1239.
- 7.- USP XX11
The United States Pharmacopeia.
1995, PP 998-1002
- 8.- **The Pharmaceutical Codex.**
12ª. Edición
pp 627-629.

- 9.- Clark's
Isolation and identification of Drugs.
 2ª Edition.
 pp 846,847.
- 10.- FMC.
 Corporation Pharmaceutical Codex.
 "Celulosa Microcristalina"
 NF, Ph Eur, JP, BP.
- 11.- **Pharmaceutical Excipients (Hand book).**
 American Pharmaceutical Association.
 Washington, DC 20037 USA.
- 12.- **Atlas de las Plantas de México.**
 pp 312-313
- 13 - Enrique, Jiménez Delgado
 "Industrialización del tamarindo"
 001-00529-JI-1983
 pp 4-9
- 14.- Araceli, Sosa Castillo
 "Efecto del Tratamiento con agua caliente a temperaturas constantes y Oscilantes sobre las Germinación de las Semillas de Tamarindo".
 001-00322-511-1987
 pp 1-10
- 15.- <http://WWW.FMC.COM>
- 16.- O' Brien Nabors, Robert C, Genlard
Alternative Sweetener 2ª. Edición.
 Editorial. Revand Expanded.
 New York , 1991.
 pp 11-26, 173,200
- 17.- Splenda.
Endulzante de Marca.
 Johnson- Johnson S.A de C.V.
 pp 11-12
- 18.- Splenda.
Endulzante de Marca, sabe a azúcar proviene del Azúcar.
 Johnson- Johnson S.A de C.V.
 pp 1-2

- 19.- Staff Report.
 Future of Ovift Meeting.
**Properties And Applications of Sucralosa, Isomalt cristaline Maltitol, and
 Cristaline Maltitol, and Cyclodextrins discussed by company spokesmen.**
FOOD TECHNOLOGY.
 January, 1988, pp 60-64.
- 20.- Richard L. Barndt and Graham Jackson.
Stability of Sucralose, in Baked Goods.
**Radiolabeling Study Using thin-layer Chromatograf Confirms The Stabilit
 of High-intensity sweetener during baking.**
FOOD TECHNOLOGY
 1990. PP 62-66
- 21.- **Properties and Applications of Sunett.**
 International Journal of Food Technology and Food
 Process Engineering.
 Erne Publikation Von Huthig.
 Pp 1-5.
- 22.- **The Sunett Multi- Sweetener Concep.**
 The sweet taste of success.
 Sunett R.
 Brand Sweetener.
 HOECHST.
 pp 1-11.
- 23.- Hebert, A. Lieberman, León Lachman.
Pharmaceutical Dosage Forms.
 Marcel Dekker, Inc,
 New york and Basel.
- 24.- **Anónimo, Recopilación bibliográfica del Tamarindo.**
 CONAFRUT, S.A.R.H, 1972-1979
- 25.- **Comisión Nacional de Fruticultura,**
 SARH, 1980-1989, INFORMAC. PERSONAL.
- 26.- Morton, J.F.,
The tamarind it's food, medical and industrial uses.
 Fla. Sta. Hort, SOC, 71:288
 1985.
- 27.- Parra, G.D.
"Propagación vegetativa del Tamarindo".
 Tesis profesional; Esc.Nac.de Agricultura.
 Chapingo, México.

- 28.- Lefevre, J.C.
Revue de la litterature Sur le tamarriner, Fruits.
 26(10):687, 1971.
- 29.- Girdhari, L.
Utilization of tamarind pulp, indian Food Packer.
 12(5):13, 1958.
- 30.- Lewis, Y.S.
Studies on tamarind.
 Food Sci, 20:43, 1951.
- 31.- Khan, N.A.
The polysaccharides in tamarind Seed.
 Kernel, Chew. Ind. 7:1413, 1959.
- 32.- Kehar, L
The Tamarind Seed.
 Sci. And Cul., 14(12): 534, 1949.
- 33.- Feed, H.R.
Tamarind Seed Powder.
 U.S Patent 5350246, Chew. Abstr, 68(4) 14630.
 1968.
- 34.- Narain, R
**Chemical Examination of the Seeds of Tamarindus indica,
 no pectin in tamarind seeds.**
 Indian J. Agric. Sci. 15:209, 1945.
- 35.- Bhat, S.G.
Studies on tamarind seeds.
 J. Sci, and, indus. Res, 16^a(12):563, 1957.
- 36.- Lewis, Y.S.
Utilization of tamarind.
 J. Sci, and indus. Res, 13^a:284, 1954.
- 37.- Osol A. Y Pratt. R.
The United States Dispensatory.
 Lippincott CO. 27 th E., Philadelphia.
- 38.- **Merck Index**
 9 th, Ed. Merck.

- 39.- Hochstein F.A., Stephens, C.R.,
Conover, L.H., Regna P.R., Pasternackr.,
Gadon P.M. y Pilgrim F.J., J. Am. Chew,
Soc. 75, 5455, 1953.
- 40.- Martindale.
The Extra Pharmacopeia.
28 th Ed. The Pharmaceutical Press.
London 1982.
- 41.- Gans E.H. Y Higuchi T.J.J. Am. Pharm.
Ass. Sci. Ed. 46.458, 1957.
- 42.- Goodman y Gilman.
Las bases farmacológicas de la terapéutica.
Edit. Médica Panamericana,
6ª. Ed., Buenos aires.
- 43.- USP.
Drug Information for Health care Provides.
Medical Economic Books,1984.
- 44.- R.A. DAY.JR., A.L. UNDERWOOD.
Química Analítica Cuantitativa.
5ª. Ed, PRENTICE – HALL HISPANOAMERICANA S.A.
pp 30-32.