

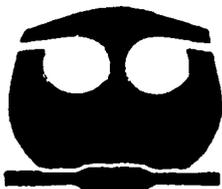


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**DESARROLLO EXPERIMENTAL PARA TABLETAS DE
METRONIDAZOL. COMPRESION DIRECTA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
ROSA ISABEL VALDOVINOS CARRASCO



MEXICO, D. F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

2002



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Basa Isabel

Valdovinos Carrasco

FECHA: 31/01/2002

FIRMA: [Signature]

NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

JURADO ASIGNADO.

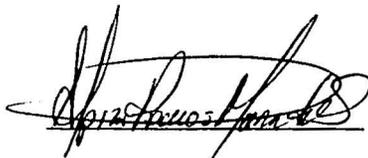
Presidente: Prof. Socorro Alpizar Ramos
Vocal: Prof. Francisco García Olivares.
Secretario: Prof. Samuel Enoch Estrada Soto.
1er. Suplente: Prof. Ernestina Hernández García
2º Suplente: Prof. Joaquín González Robledo

Sitio dónde se desarrollo el tema.

Lab. Tecnología Farmacéutica, Edif. A. Facultad de Química.

Asesor:

Prof. Socorro Alpizar Ramos.



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Socorro Alpizar Ramos', written over a horizontal line.

Sustentante:

Rosa Isabel Valdovinos Carrasco



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rosa Isabel Valdovinos Carrasco', written over a horizontal line.

INDICE

	Página
I. Objetivos	3
II. Introducción	4
III. Generalidades	
III.1 Tabletas	6
III.2 Monografía del fármaco	10
III.3 Monografía de excipientes	15
IV. Análisis comparativo entre Procesos de Fabricación..	29
IV.1 Diagrama de Flujo. Granulación Húmeda	31
IV.2 Diagrama de Flujo. Compresión Directa	32
V. Desarrollo Experimental y Resultados	34
V.1 Perfil Reológico del Metronidazol	35
V.2 Formulación para granulación húmeda	36
V.3 Formulaciones para compresión directa	
V.3.1 Formulación No. 1	39
V.3.2 Formulación No. 2	42
V.3.3 Formulación No. 3	44
V.3.4 Formulación No. 4	46
VI. Análisis de Resultados	49
VII. Conclusiones	60
VIII. Bibliografía	61

I. OBJETIVOS.

- ❖ Desarrollar una formulación de tabletas de metronidazol vía compresión directa.

- ❖ Comparar la formulación de tabletas vía húmeda vs. Compresión directa.

- ❖ Evaluar comparativamente las tabletas obtenidas por compresión directa y vía húmeda.

INTRODUCCIÓN.

Debido a que el Metronidazol es un fármaco ampliamente utilizado y el cuál es comercializado mediante su fabricación por el método de compresión por vía húmeda, en esta tesis se presentan diferentes formulaciones a partir de las cuáles se obtienen tabletas de Metronidazol siguiendo un procedimiento de compresión por vía directa.

El primer punto a desarrollar en esta investigación fue conocer las características reológicas del principio activo, las cuáles nos permitirían saber cuáles eran los factores a mejorar, por medio de la adición de diferentes excipientes.

Cada uno de los excipientes seleccionados proporciona cierta característica necesaria para que nuestro principio activo sea susceptible de fabricarse por el método de compresión directa y a su vez cumplir con las especificaciones necesarias para este producto.

Durante este estudio se evaluaron diferentes formulaciones, a partir de las cuáles fue posible seleccionar cuatro de ellas, las cuáles fueron las que arrojan mejores resultados en cuanto a las pruebas reológicas y físicas evaluadas en este ensayo. Todas estas características evaluadas, fueron comparadas con las ya reportadas actualmente para las tabletas fabricadas por granulación vía húmeda, a partir de esta referencia es que se logra determinar cuál de las formulaciones propuestas es la que proporciona un producto final dentro de límites de especificación registrados para este producto.

Además del desarrollo de diversas formulaciones, durante este estudio se compara las dos vías de fabricación de la forma farmacéutica (granulación vía húmeda y compresión directa). Este análisis comparativo incluye ventajas y desventajas de ambas metodologías de fabricación, así como la comparación de los diferentes equipos a utilizar y el tiempo empleado en cada una de las etapas de las dos diferentes tecnologías. Llegando a la conclusión de que la fabricación por compresión directa nos proporciona beneficios en cuánto ahorro de tiempo y equipo a utilizar, y por lo tanto un ahorro inherente en recursos económicos que recaen sobre el costo de fabricación de la forma farmacéutica.

III. GENERALIDADES.

III.2 TABLETAS.

La decisión de desarrollar una formulación en una forma farmacéutica sólida, como son las tabletas, es debido a que este tipo de dosificación es de muy sencilla fabricación además de que puede ser administrada fácilmente por el mismo paciente, ya que no requiere de personal especializado para este fin, el paciente puede tomar la dosis necesaria cuando esta sea requerida, además de que proporciona una mayor estabilidad para el principio activo, el costo de fabricación es relativamente bajo en comparación con una forma farmacéutica parenteral u otras formas farmacéuticas orales.

Las tabletas por definición son formas farmacéuticas sólidas preparadas por el método de compresión; existen diferentes usos que se pueden dar a estas formas farmacéuticas, como son: las tabletas masticables, las sublinguales, efervescentes o las más comunes como en nuestro caso las que involucran la deglución, las cuales son desintegradas y liberadas a través del tracto gastrointestinal.

El proceso de fabricación de las tabletas involucra la preparación de una mezcla de sustancias, las cuáles presenten la característica de tener buenas propiedades de compactación, esta mezcla de polvos es colocada en medio de dos punzones los cuáles ejercerán una fuerza de compresión apropiada para dar como resultado la forma farmacéutica sólida con las características de dureza, friabilidad y tiempo de desintegración deseados.

Para todo proceso de compresión es necesario que las materias primas a ser utilizadas presenten ciertas características que las hagan susceptibles de su utilización en este tipo de proceso, las características deseables en una materia prima son:

Tamaño de partícula, el cuál debe mantener una distribución muy similar, es decir, que el rango de tamaño de partícula encontrada en cada material debe ser mínimo, además de mantener un tamaño de partícula óptimo ($< 50\mu\text{m}$).

Uniformidad de la mezcla; debe de haber la uniformidad adecuada para obtener las características de compactación deseadas.

Forma cristalina; es importante debido a la influencia sobre la biodisponibilidad del principio activo y sobre la compresibilidad de nuestra mezcla.

Compatibilidad; no debe de existir ninguna interacción entre los excipientes y el principio activo.*4

Estas formas farmacéuticas pueden presentarse de diferentes formas y pesos. De acuerdo con el método de elaboración se dividen en dos clases, los obtenidos por compresión y los obtenidos por moldeo. Además existen diferentes tipos, que son:

- ❖ Comprimidos recubiertos con azúcar
- ❖ Comprimidos recubiertos con películas.
- ❖ Comprimidos con cubiertas entéricas.
- ❖ Comprimidos por compresiones múltiples.
- ❖ Comprimidos de liberación controlada.
- ❖ Comprimidos por disolver.
- ❖ Comprimidos efervescentes.
- ❖ Supositorios por compresión.
- ❖ Comprimidos bucales y sublinguales.

Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipientes. Aunque el término inerte ha sido aplicado a estos materiales, es cada vez más evidente que hay una importante relación entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen. Los estudios de preformulación demuestran su influencia sobre la estabilidad, la biodisponibilidad y el proceso de preparación de las formas farmacéuticas.⁵⁵

Los diferentes grupos de excipientes existentes son los siguientes:

Diluyentes. Este tipo de excipiente es necesario ya que con frecuencia la dosis única del componente activo es pequeña, por lo que el propósito de que el comprimido tenga un tamaño práctico para el proceso de compresión es suplementado con este tipo de componente.

Aglutinantes. Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo se denominan aglutinantes o granuladores. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que éstos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos de la dureza y el tamaño deseados. El uso en demasía de un aglutinante muy fuerte produce un comprimido duro, que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y las matrices.

Lubricantes. Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de los comprimidos. Evitan la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido.

Deslizantes. Un deslizante es una sustancia que mejora las características del flujo de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en el estado seco justo antes de la compresión (es decir, durante el paso de lubricación). Es especialmente importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales con el objeto de maximizar su efecto y asegurar que su influencia sobre el (los) lubricante(s) sea mínima.

Desintegrantes. Un desintegrante es una sustancia, o una mezcla de ellas, agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Los componentes activos deben liberarse de la matriz del comprimido, tan eficientemente como sea posible para permitir su rápida disolución. Los materiales conocidos como superdesintegrantes han ganado popularidad como desintegrantes. El nombre proviene de los bajos niveles (2-4%) a los que son completamente efectivos. El desintegrante por lo general se mezcla con los ingredientes activos y los diluyentes previamente a la granulación. *6

La compresión por método de granulación via húmeda es el método más utilizado debido a la mayor probabilidad de que en la granulación pueda hallarse todos los requerimientos físicos convenientes para la obtención de buenos comprimidos.

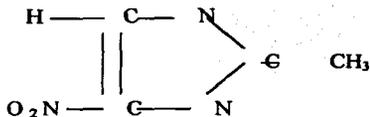
Proceso por compresión directa. Aunque es un método en el que se reduce demasiado el tiempo de fabricación, este no ha sido ampliamente utilizado, debido a que no todos los principios activos cumplen con las características necesarias para poder ser elaborados por este método, además de ser difícil el encontrar los excipientes que proporcionen a nuestra mezcla cada una de las especificaciones deseadas.

En la actualidad este término es utilizado para definir el proceso por el cual las tabletas son comprimidas directamente a partir de mezclas de polvo de principio activo y excipientes (aglutinantes, desintegrantes y lubricantes). Por lo que al no involucrarse como pasos anteriores la granulación, el proceso es llamado "Compresión directa".

Es difícil de forma general desarrollar formulaciones por compresión directa, ya que la mayoría de los principios activos no presentan las características necesarias para poder realizar este proceso. Actualmente con el desarrollo de nueva maquinaria y excipientes, es posible en algunos casos optar por este método.

En este tipo de compresión es posible detectar 2 tipos de formulaciones, una de ellas es en la cual el principio activo se encuentra en una mayor proporción dentro de la formulación, y la segunda en la que el activo representa solo una pequeña porción de la mezcla (< 10% del peso total), estas dos dependerán de las propiedades que presenta el ingrediente activo. La mayoría de las formulaciones que actualmente se encuentran en el mercado pertenecen a la segunda de estas categorías.¹⁷

III.2 MONOGRAFÍA DEL FÁRMACO.



Características fisicoquímicas.

El Metronidazol puede encontrarse en forma de polvo o cristales de color crema a amarillo, presenta un sabor amargo intenso.

Solubilidad. Presenta una solubilidad de 1 en 100 partes de agua, 1 en 200 partes de etanol y 1 en 250 partes de cloroformo, además de ser ligeramente soluble en éter.

Su constante de disociación es: pK_a 2.7

El coeficiente de partición. Logp (octanol/pH 7.4), -0.1

Prueba de color. Hidróxido de potasio metanólico, presenta una coloración rojiza.

Cromatografía de capa fina: $R_f = 58$ en sistema TA, $R_f = 02$ en sistema TB; $R_f = 36$ en sistema TC. (Da positivo en una solución de permanganato de potasio acidificada)

Espectro UV. Ácido acuoso 277nm ($A_1^1 = 377$ a); Base acuosa 319 nm ($A_1^1 = 520$ b).

Espectro infrarrojo Principales picos a unas longitudes de onda de: 1187, 1535, 1070, 1265, 745, 1160

Espectro de masas. Principales picos a m/z 81, 124, 54, 53, 125, 171, 45, 42.

Cuantificación, se realiza con HPLC en plasma, suero, saliva, sangre u orina, detectando el metronidazol y sus metabolitos.¹

La disponibilidad comercial del metronidazol es:

Orales	tabletas 250 mg y 500 mg
Inyecciones	Viales 500 mg Bolsas 5mg/mL
Tópicas	Gel 0.75%
Vaginales	Gel 0.75%

El Metronidazol es un tricomonocida de acción directa. Las cepas de *T. Vaginalis* sensibles mueren con una concentración de $<0.05 \mu\text{g/mL}$ del fármaco en condiciones de anaerobiosis; se necesitan concentraciones mayores en presencia de 1% de oxígeno o en cepas provenientes de pacientes que presenten una respuesta terapéutica deficiente al metronidazol. El fármaco también es activo contra la *E. Histolytica* en condiciones de xénico o axénico. Los trofozoitos de la *G. Lamblia* probablemente también son afectados in vitro en forma directa por el metronidazol en concentraciones de 1 a $50 \mu\text{g/mL}$.

El Metronidazol también posee actividad antibacteriana contra todos los cocos anaerobios y también contra los bacilos anaerobios gramnegativos, incluyendo especies de *Bacteroides* y bacilos grampositivos no esporulados resistentes, así como las bacterias aerobias y anaerobias facultativas.

El Metronidazol es clínicamente efectivo en las tricomoniasis, la amebiasis y la giardiasis, así como en una variedad de infecciones producidas por bacterias anaerobias obligadas, incluyendo *Bacteroides fragilis*. Otros efectos de los nitroimidazoles incluyen supresión de la inmunidad celular, mutagénesis, carcinogénesis y sensibilización a la radicación de células hipóxicas.

El mecanismo de acción de los nitroimidazoles se refleja en una toxicidad selectiva para los microorganismos anaerobios o microaerófilos y para células anóxicas e hipóxicas.

Farmacodinamia. La acción bactericida, amebicida y tricomonicida, es debida al grupo nitro del metronidazol, el cuál se reduce en el interior del microorganismo infectante, este producto de reducción desorganiza el DNA e inhibe la síntesis de ácido nucleico. El grupo nitro del metronidazol actúa como aceptor de electrones provenientes de proteínas para el transporte de electrones, como las flavoproteínas en las células de mamíferos y las ferredoxinas o su equivalente en las bacterias y los desvía de su vía normal productora de energía. En el primer caso, una nitrorreductasa cataliza la reacción del radical flavino con el compuesto nitro; en el último caso, la reducción está catalizada por complejos hierro-azufre. La fuente de electrones para la reducción puede ser un grupo de sustratos endógenos reducidos como la nicotinamida adenina fosfato dinucleótido (NADPH) o sulfato dinucleótido. Se piensa que las formas químicamente reactivas reducidas del fármaco conducen a la formación de productos citotóxicos que destruyen la célula. Aunque trabajos previos establecieron que inhibe la síntesis del DNA en la *T. Vaginalis* y el *Clostridium bifermentans* causando la degradación del DNA existente en este último microorganismo.

Estudios posteriores efectuados con DNA de mamíferos indicaron que el metronidazol reducido produce una pérdida de la estructura helicoidal del DNA y ruptura de la cadena, acompañada de alteraciones de su función. Estos hallazgos son consistentes con los efectos antimicrobianos y mutagénicos del metronidazol y de su capacidad para potenciar los efectos de la irradiación en células tumorales hipóxicas. El fármaco es activo en sitios intestinales y extra intestinales. Es activo contra la mayor parte de bacterias anaerobias y protozoarios, incluyendo *Bacteroides fragilis*, *B. meningenicus*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Entamoeba histolytica*, *Tricomona vaginalis*, *Giardia lamblia* y *Balantidium coli*.

Farmacocinética. Absorción: Se absorbe casi 80% de una dosis bucal, y las concentraciones máximas en el suero ocurren en 1 hora, la comida retarda las concentraciones máximas a aproximadamente 2 horas.

Distribución. El Metronidazol se distribuye en la mayor parte de los tejidos y líquidos del cuerpo, incluyendo líquido cefalorraquídeo, huesos, bilis, saliva, líquidos pleural y peritoneal, secreciones vaginales, líquido seminal, líquido del oído medio, abscesos hepáticos y cerebrales, además de que cruza la placenta con facilidad.

Metabolismo. El Metronidazol se metaboliza a un metabolito 2-hidroximetil activo y también a otros metabolitos.

El fármaco en general es absorbido en forma completa y rápida después de su administración oral, alcanzando concentraciones en el plasma de alrededor de 10 µg/mL aproximadamente una hora después de una dosis única de 500 mg (Las concentraciones efectivas medias del compuesto son 8 µg/mL o menores para la mayoría de los protozoarios y bacterias susceptibles) Casi 60 a 80% de la dosis se excreta como el compuesto de origen o sus metabolitos. Un 20% de la dosis de metronidazol se excreta sin cambios por la orina; un 6 a 15% se excreta por heces. La vida media del metronidazol es de 6 a 8 horas en adultos con función renal normal; la vida media puede prolongarse en pacientes con deterioro de la función hepática, además se secreta hacia la leche materna, secreciones vaginales, líquido seminal y saliva.

Contraindicaciones. Está contraindicado en hipersensibilidad a los derivados del nitroimidazol, durante el primer trimestre del embarazo y se empleará con precaución en pacientes con antecedentes de discrasia sanguínea, ya que puede causar leucopenia; en los que reciben corticoides, y en aquellos con edema, por el contenido de sodio en la inyección. Se usará con precaución extrema en casos de deterioro hepático avanzado, porque el metronidazol y sus metabolitos se acumulan en el plasma. Este fármaco no se usará en forma indiscriminada porque los estudios en animales sugieren carcinogénesis después de dosis altas y prolongadas; también es mutagénico para bacterias, Más aun la actividad mutagénica está asociada con el metronidazol y con varios de sus metabolitos, los que se encuentran en la orina de pacientes tratados con dosis terapéuticas.*²

Toxicidad e interacciones medicamentosas. Sus efectos colaterales rara vez son tan graves como para causar la interrupción del tratamiento. Los más comunes son cefalea náuseas, sequedad de la mucosa oral y sabor metálico. Ocasionalmente se presentan vómitos diarrea y malestar abdominal, lengua saburral, glositis y estomatitis pueden ocurrir durante el tratamiento y se asocian con una intensificación abrupta de moniliasis. También se han observado efectos neurotóxicos por el metronidazol. Pueden presentarse mareos, vértigos y muy rara vez encefalopatía, convulsiones y ataxia. Ocasionalmente ocurren hipoestesia o parestesias de una extremidad; cuando esto sucede, debe discontinuarse. También se ha informado la aparición de urticaria, flushing, prurito, disuria, cistitis y una sensación de presión pélvica.

El Metronidazol tiene un efecto similar al Disulfiran, de modo que algunos pacientes experimentan dolor abdominal, vómitos, flushing o cefaleas cuando ingieren bebidas alcohólicas durante el tratamiento. También pueden ocurrir estados confusionales y psicóticos durante la administración conjunta de Metronidazol y Disulfiran. Aunque algunos compuestos químicos relacionados han producido discrasias sanguínea, con el metronidazol sólo se ha observado una neutropenia temporaria que se revierte después de la terapia. El tratamiento debe discontinuarse rápidamente cuando se produce ataxia, convulsiones o cualquier otro síntoma que indique un compromiso del sistema nervioso central. En pacientes que padecen enfermedad hepática obstructiva grave, cirrosis alcohólica o disfunción renal grave debe reducirse la posología.³

III.3 MONOGRAFÍA DE LOS EXCIPIENTES.

A continuación se presentan las monografías de los excipientes utilizados en este desarrollo:

Almidón de Maíz.

Nombres comunes: Almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de papa.

Sinónimos amido, amilo, amilum, Fluftex W, Melojel, Paygel 55, Pure-Dent; Purity 21, Blanco Tableta.

Nombre químico: Almidón (9005-25-8)

Fórmula empírica y Peso Molecular: $(C_6H_{10}O_5)_n$ donde $n = 300 - 1000$.

El almidón consiste de amilosa y amilopectina, dos polisacáridos.

Categoría funcional: El almidón de maíz es clasificado como diluyente en cápsulas y tabletas, desintegrante para tabletas y agente suspensor o para aumenta viscosidad. Se utiliza como agente suspensor en preparación de geles y es ampliamente utilizado en la industria alimenticia En la industria cosmética la celulosa microcristalina se utiliza como adsorbente, para evitar la formación de aglutinaciones de mezcla, estabilizador de emulsiones, agente opacante y como agente para incrementar viscosidad. Este compuesto también es utilizado para la preparación de membranas de hemodiálisis. Las concentraciones a las que se utiliza son:

Adsorbente	20 - 90 %
Anti-adherente	5 - 20 %
Diluyente en cápsulas	20 - 90 %
Desintegrante en Tabletetas	5 - 15 %
Diluyente en Tabletetas	20 - 90 %

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas. El almidón es ampliamente usado como un excipiente principal en dosificaciones de sólidos orales como aglutinante, diluyente y desintegrante. En formulaciones de tabletas, se utiliza una pasta de almidón como aglutinante a una concentración de 5 – 25 % w/w en el granulado. El almidón es uno de los desintegrantes más comúnmente utilizados a una concentración de 3 – 15 %.

Descripción: Se presenta como un polvo fino sin color, olor o sabor, se comprime en gránulos esféricos u oblongos pequeños de los cuáles su tipo y características son específicas para cada variedad botánica.

Propiedades Típicas: acidez/alcalinidad: pH=5.5 – 6.5 para una dispersión acuosa al 2% w/v, a 25°C.

Densidad: 1.478 g/cm³.

Densidad compactada: 0.462 g/cm³

Densidad aparente: 0.658 g/cm³

Fluidez: 10.8 – 11.7 g/s

Temperatura de gelatinización: 73°C

Contenido de la mezcla: Todos los almidones son higroscópicos y absorben rápidamente la mezcla atmosférica. Aproximadamente a 50% de humedad relativa contiene: 11% de almidón de maíz, 18% de almidón de papa, 14 % de almidón de arroz y 13% de almidón de Trigo.

Distribución de Tamaño de Partícula: 2 –32 µm para almidón de maíz; 10 –100 µm para almidón de papa, 2 – 45 µm par almidón de trigo.

Solubilidad: prácticamente insoluble en etanol fría (95%) y agua fría.

Viscosidad: 13.0 mPa (13.0 cP) para una dispersión acuosa al 2% w/v a 25°C.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento. Seco, a temperatura ambiente y protegido de extrema humedad. Cuando es utilizado en formas de dosificación sólidas como desintegrantes o diluyentes el almidón se considera inerte bajo condiciones normales de almacenamiento.

Método de Fabricación: El almidón se extrae a partir de plaitas en una secuencia de diferentes pasos los cuáles incluyen molienda, lavados repetidos, tamizado y separación por centrifugación.

Seguridad: El almidón es ampliamente utilizado como un excipiente en formulaciones farmacéuticas, particularmente en tabletas. Generalmente se considera como no tóxico y no irritante, sin embargo el consumo masivo puede ser peligroso debido a la formación de cálculos de almidón los cuáles provocan obstrucción intestinal. El almidón puede causar reacciones granulomatosas cuando es aplicado en el peritoneo o las meninges. Contaminación de heridas quirúrgicas con el almidón presente en los guantes da como resultado lesiones granulomatosas. Reacciones alérgicas al almidón se presentan raramente y los individuos alérgicos a cierto tipo de almidón no presentan ningún efecto con almidones provenientes de otras fuentes. LD₅₀ (ratones, IP): 6.6 g/Kg.

Precauciones de manejo: Protección en los ojos, mascarilla antipolvo. Debe evitarse la generación excesiva de polvo para evitar cualquier riesgo de explosión, en Inglaterra el límite de exposición prolongada es: 10mg/m³ para un total de polvo inhalado de 5mg/m³ *⁸

Lactosa.

Nombre común: Lactosa monohidratada, Lactosum.

Sinónimos: Fast-Flo, 4(β-D galactosido)-D-glucosa, Lactochem, Microtosa, azúcar de leche, Pharmatose, saccharum lactis, Tablettosa, Zeparox.

Nombre químico: O- β-D-galactopiranosil-(1→4)-α-D glucopiranososa anhidra.
O β-D-Galactopiranosil-(1→4)- α-D Glucopiranososa monohidratada.

Fórmula empírica y peso molecular: C₁₂H₂₂O₁₁ 342.30 (anhidro)
C₁₂H₂₂O₁₁.H₂O 360.31 (monohidrato)

Categoría Funcional: Diluyente en Cápsulas y Tabletas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas. La Lactosa es ampliamente utilizada como diluyente en tabletas y cápsulas y a más productos liofilizados así como alimento para bebés. Lactosa grado compresión directa es más fluida y más compresible que la cristalina o la lactosa en polvo y generalmente está compuesta de lactosa spray-dried que contiene principalmente α-lactosa y una pequeña cantidad de lactosa amorfa. La lactosa amorfa mejora el perfil de compresión fuerza/dureza de la lactosa. La lactosa grado compresión directa puede ser también utilizada en combinación con celulosa microcristalina o almidón, usualmente requiere de un lubricante como estearato de magnesio al 0.5% w/w. La concentración de la lactosa se encuentra generalmente entre un 65 – 85 % . Otras aplicaciones de la Lactosa incluye como diluyente para productos para inhalación y en liofilizados, en los cuáles la lactosa es adicionada en combinación con sacarosa (aproximadamente 1:3) para preparar soluciones de recubrimiento con base azúcar.

Descripción: Es un polvo o partículas blancas sin olor, ligeramente dulces. Es utilizada como diluyente en tabletas y cápsulas, existen muchos grados de Lactosa en el mercado para el caso de la compresión directa la más utilizada es la lactosa Spray-dried la cuál contiene principalmente monohidrato de α -lactosa y en pequeñas cantidades lactosa amorfa, esta última es la que imparte la fuerza de compresión o perfil de dureza de la lactosa.

Propiedades típicas.

Densidad: 1.540 para α -lactosa monohidratada

1.589 para β -lactosa anhidra.

Higroscopicidad: lactosa monohidratada es estable en aire y no es afectada por la humedad a temperatura ambiente. Sin embargo la forma amorfa, depende de cómo es desecada, puede ser afectada por la humedad y puede convertirse en monohidratada.

Punto de fusión: 201 – 202 °C para α -lactosa monohidratada

223 °C para α -lactosa anhidra

252.2 °C para β -lactosa anhidra

Contenido de Mezcla: la lactosa anhidra generalmente contiene arriba de 1% w/w de agua. Lactosa monohidratada aproximadamente 5% w/w de agua de cristalización y normalmente rangos entre 4.5 – 5.5 % w/w de contenido de agua.

Osmolaridad: a 9.75% w/v de una solución acuosa es iso-osmótica con el suero.

Solubilidad: a 25 °C: en cloroformo, etanol y éter es prácticamente insoluble, en agua 1 en 4.63, 1 en 3.14 a 40°C; 1 en 2.04 a 50°C; 1 en 1.68 a 60°C, 1 en 1.07 a 80 °C.

Rotación específica $[\alpha]_D^{20}$: + 54.8° a +55.5° para lactosa anhidra, como una solución acuosa al 10% w/v.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Es posible que desarrolle una coloración café bajo almacenamiento, la reacción puede ser acelerada por la temperatura. La pureza de diferentes lactosas puede variar y una evaluación de color puede ser importante, particularmente si se desarrollan tabletas de color blanco. Soluciones saturadas de β -lactosa puede precipitar cristales de α -lactosa. Soluciones también muestran mutarotación. La lactosa debe ser almacenada en contenedores bien cerrados y en un lugar fresco y seco.

Incompatibilidades: Una reacción de condensación de tipo Maillard es probable que ocurra entre lactosa y compuestos con un grupo amina primaria para formar productos con color café. Esta reacción ocurre más comúnmente con el material amorfo que con lactosa cristalina. La spray-dried que contiene 10% de lactosa amorfa es también susceptible de decoloración.

Método de manufactura: La lactosa es un disacárido natural que consiste en galactosa y glucosa y está presente en la leche de la mayoría de los mamíferos. Comercialmente, la lactosa es producida a partir de la leche de vaca, la cuál contiene 4.4 – 5.2 % de lactosa y es un 38% del contenido total de sólidos en la leche.

La lactosa existe en dos formas anoméricas α y β las cuales son convertidas en monohidratada y anhídrica respectivamente. La α -lactosa es preparada por cristalización de soluciones supersaturadas por debajo a los 93.5°C, mientras que la β -lactosa se obtiene por encima de esta temperatura.

Seguridad: es ampliamente utilizada en formulaciones farmacéuticas como diluyente en cápsulas y tabletas. También es utilizada en inyecciones intravenosas. Las reacciones adversas a la lactosa son ampliamente atribuidas a intolerancia a la lactosa, lo cuál ocurre en personas con deficiencia de la enzima intestinal Lactasa, los síntomas que pueden presentarse son dolor abdominal, diarrea, distensión y flatulencia.⁹⁹

Celulosa microcristalina (Avicel).

Nombre común: Celulosa microcristalina.

Sinónimos: Avicel, gel de celulosa, celulosa cristalina, E460, Emcocel, Fibrocel, Tabulose, Vivacel.

Nombre químico: Celulosa.

Fórmula Empírica y Peso Molecular: $(C_6H_{10}O_5)_n$; n= 220: PM 36000.

Categoría Funcional: Adsorbente, agente suspensor, diluyente en tabletas y cápsulas, desintegrante en tabletas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: es ampliamente utilizado principalmente como diluyente y aglutinante en tabletas y cápsulas, en las cuáles se utiliza granulación vía húmeda y compresión directa, además de estas propiedades puede incluirse las de lubricante y desintegrantes. Celulosa microcristalina también se utiliza en cosméticos y alimentos.

Descripción: Celulosa microcristalina es celulosa parcialmente depolimerizada y purificada, se presenta como un polvo blanco, sin color, olor o sabor, compuesto por partículas porosas, se encuentra disponible en diferentes tamaños de partícula.

Propiedades típicas:

Angulo de reposo: 34.4° para Emcocel 90 M.

Densidad aparente: 0.337 g/cm³

0.32 g/cm³ para Avicel PH-101

0.29 g/cm³ para Emcocel 90M

Densidad compactada: 0.478 g/cm³

0.45 g/cm³ para Avicel PH-101

0.35 g/cm³ para Emcocel 90M.

Densidad verdadera: 1.512 – 1.668 g/cm³

Flujo: 1.41 g/s para Emcocel 90M

Punto de fusión: 260.– 270 °C

Contenido de Mezcla: típicamente, menos de 5% w/w, sin embargo diferentes grados pueden contener diferentes cantidades de agua. Celulosa microcristalina es higroscópica.

Distribución de tamaño de partícula: típicamente el tamaño de partícula es 20 – 200 µm.

Solubilidad. Es ligeramente soluble en 5% w/v. Celulosa microcristalina es higroscópica.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Celulosa microcristalina es estable. Debe ser almacenada en contenedores bien cerrados in lugar fresco y seco.

Incompatibilidades: es incompatible con agentes fuertemente oxidantes.

Seguridad: La celulosa microcristalina es ampliamente utilizada en formulaciones farmacéuticas orales y productos alimenticios, además de ser generalmente considerada como un material no tóxico y no irritante. No se absorbe sistemáticamente después de una administración oral y tiene poco potencial tóxico. El consumo de altas cantidades de celulosa puede causar efectos laxantes, lo cual es poco probable cuando se utiliza como excipiente en formulaciones farmacéuticas. El abuso deliberado de formulaciones que contienen celulosa también por inhalación o inyección han dado como resultado la formación de granulomas de celulosa.¹⁰

Fosfato de Calcio Dibásico dihidratado

Nombres comunes: Fosfato de calcio Dibásico.

Sinónimos: Cafos, dihidrato ortofosfato de calcio, fosfato dihidratado monohidrógeno de calcio, Calstar, ortofosfato de Calcio, Di-Cafos, DITAB; E341, Emcompress, sal de calcio del ácido fosfórico dihidratado, fosfato de calcio secundario.

Nombre químico: Fosfato dibásico de calcio dihidratado.

Fórmula empírica: $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ PM; 172.09

Categoría funcional: Diluyente en cápsulas y tabletas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: El fosfato de calcio dibásico es uno de los excipientes más ampliamente usados en E.U. particularmente en el sector alimenticio y de la salud, además de ser predominantemente utilizado en preparaciones vitamínicas y minerales, es ampliamente utilizado debido a su relativo bajo costo y sus características de flujo y compresión. Puede encontrarse molido o sin moler, y es utilizado principalmente en procesos de compresión directa y granulación vía húmeda. El dihidrato y la forma anhidra no son higroscópicos a 25°C y humedades relativas por arriba de 90%.

En aplicaciones dónde la temperatura excede los 45°C y a altas humedades relativas puede utilizarse la forma anhidra, debido a que la forma dihidratada empieza a perder agua de cristalización. El fosfato de calcio dibásico tiene buenas características de compresión, la compactación primariamente se forma por una ligera fractura para ambas formas (dihidrato y anhidro). Esto debido a su naturaleza abrasiva es necesaria la lubricación utilizada durante el proceso de tableteo, por ejemplo con 1% de estearato de magnesio. Este excipiente es prácticamente insoluble en agua sin embargo es soluble en ácidos como el

ácido gástrico. Las tabletas prácticamente no se desintegran, por lo que es necesario utilizar otros excipientes como almidón, povidona, almidón glicolato de sodio o croscarmelosa sódica. El fosfato de calcio dibásico también se utiliza en suplementos nutricionales como fuente de calcio y en preparaciones dentales por sus cualidades abrasivas.

Descripción: El fosfato de calcio dibásico dihidratado es blanco, sin olor, sin sabor, puede encontrarse en polvo o como un sólido cristalino.

Propiedades típicas:

PH: 7.4

Ángulo de reposo: 28.3 ° para Emcompress

Densidad aparente: 0.87 g/cm³ para DI_TAB

0.86 g/cm³ para Emcompress

Densidad compactada: 0.93 g/cm³ para DI-TAB

0.93 g/cm³ para Emcompress.

Fluidez: 27.3 g/s para DI-TAB

11.4 g/s para Emcompress

Punto de fusión: se descompone por debajo de los 100 °C sin perder agua.

Contenido en la mezcla: la forma hidratada y la anhidra son no higroscópicos y absorben cantidades mínimas de agua por arriba de 90% de humedad relativa. A temperaturas mayores de los 45°C la forma dihidratada comienza a perder agua de cristalización, el material anhidro no puede ser rehidratado a la forma dihidratada.

Distribución de Tamaño de partícula:

Promedio de diámetro de partícula: 180µm para DI-TAB

9 µm para polvo.

El fosfato de calcio dibásico consiste en partículas menores de 44 µm en tamaño. El material granular utilizado para compresión directa es generalmente de tamaño uniforme, está compuesto por encima del 95% de granulos con un tamaño de partícula de 44 – 420 µm

Solubilidad. Es prácticamente insoluble en etanol (95%) y agua, pero es soluble en ácidos diluidos.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Ambas formas no son higroscópicas, son materiales relativamente estables. Debe ser almacenado en un lugar fresco y seco, en contenedores bien sellados.

Incompatibilidades: Este excipiente es incompatible con tetraciclinas e indometacinas. Debido a su naturaleza alcalina no debe ser utilizado con ingredientes activos sensibles a un pH de 7.3 o mayor.

Precauciones de manejo: Se maneja con las precauciones generales; se recomienda la protección visual y el uso de guantes. Debe manejarse en lugares bien ventilados, debido a que su inhalación puede ser irritante. Para procesos que genera altas cantidades de polvo se recomienda utilizar respiración autónoma.¹¹

Estearato de Magnesio.

Nombre común: Estearato de Magnesio

Sinónimos: E572, HyQual, octadecanoato de magnesio, sal del ácido esteárico de magnesio.

Fórmula empírica y peso molecular: $C_{36}H_{70}MgO_4$ PM; 591.27

Fórmula estructural: $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$

Categoría funcional: Lubricante en tabletas y cápsulas.

Aplicaciones en formulaciones Farmacéuticas: Es utilizado en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas. Principalmente se utiliza como lubricante en la fabricación de tabletas y cápsulas a concentraciones de 0.25 – 5.0 %.

Descripción: el Estearato de Magnesio es un polvo fino, blanco, cristalino o molido con baja densidad aparente, con olor y sabor característicos, el polvo se adhiere fácilmente a la piel.

Propiedades típicas:

Densidad: 1.03 – 0.08 g/cm³

Densidad compactada: 0.30 g/cm³

Fluidez: polvo cohesivo con poca fluidez.

Solubilidad: prácticamente insoluble en etanol, etanol (95%), éter y agua, ligeramente soluble en benceno caliente y etanol caliente (95%)

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: El estearato de Magnesio es estable y debe ser almacenado en contenedores bien cerrados en un lugar fresco y seco.

Incompatibilidades: es incompatible con ácidos fuertes, bases y sales de hierro. Evite mezclarse con materiales fuertemente oxidantes:

Seguridad: Se considera no tóxico después de una administración oral, sin embargo el consumo prolongado puede resultar en efectos laxantes e irritación en la mucosa. La inhalación es peligrosa y ha dado como resultado decesos.

Precauciones de manejo: Debe utilizarse lentes y guantes para su manejo, además de que debe manejarse en lugares bien ventilados, se recomienda utilizar respirador.*¹²

IV. ANÁLISIS COMPARATIVO.

GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA vs. COMPRESIÓN DIRECTA.

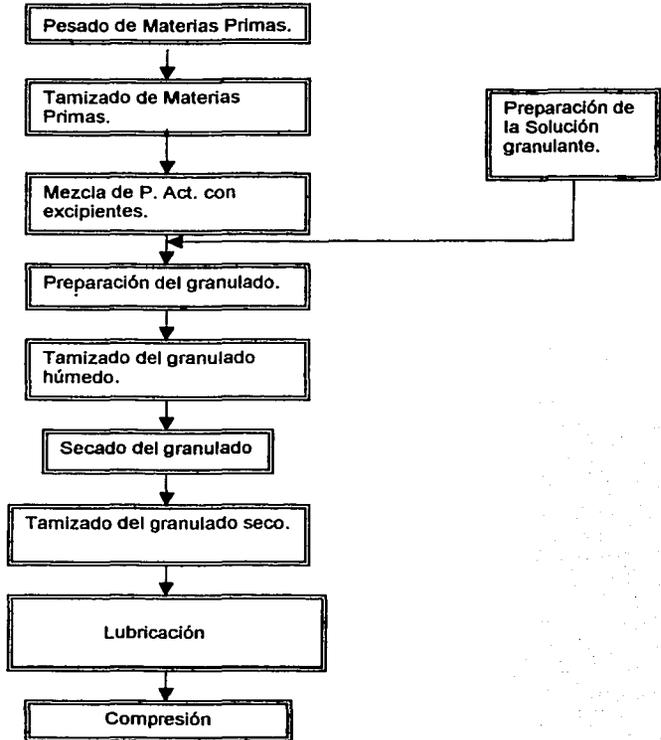
El primer proceso del cuál veremos las características es la compresión por granulación vía húmeda. Este proceso de fabricación tiene grandes ventajas relacionadas para la compresión, ya que permite mejorar las propiedades de compresión de la mezcla de fabricación. Las principales desventajas son la cantidad de etapas involucrados, así como el tiempo y el trabajo necesario para llevar a cabo el proceso, en especial en gran escala. Los pasos del método húmedo comprenden el pesado, la mezcla, la granulación, el tamizado de la masa húmeda, el secado, el tamizado en seco, la lubricación y la compresión, el equipamiento necesario depende de la cantidad o el tamaño del lote. Se mezclan bien el componente activo, el diluyente y el desintegrante. Para lotes pequeños los componentes pueden mezclarse en recipientes de acero inoxidable o morteros. En pequeña escala el mezclado también puede llevarse a cabo sobre grandes piezas de papel tomando los bordes opuestos y haciendo rodar el material hacia delante y hacia atrás. El polvo mezclado se puede tamizar en una malla de la medida apropiada, el tamiz debe ser de un tipo de alambre o tela que no afecte la potencia de los componentes.

En el caso de la compresión utilizando el método por vía directa solo involucra el paso de mezclado de los ingredientes de la formulación así como la lubricación de los mismos, lo cuál nos permite reducir costos de producción involucrados en la fabricación de la forma farmacéutica comparado con el método de granulación. Además de la reducción de costos otra de las ventajas que la compresión directa puede darnos es el no necesitar de un paso de mezclado y el calentamiento, los cuales son inherentes al proceso de granulación, estos pueden no ser necesarios además de que existe la posibilidad de presentarse como un detrimento de la calidad del producto, ya que es posible la presencia de problemas de estabilidad del activo, además de modificar la viscosidad de la solución granulante, ya que

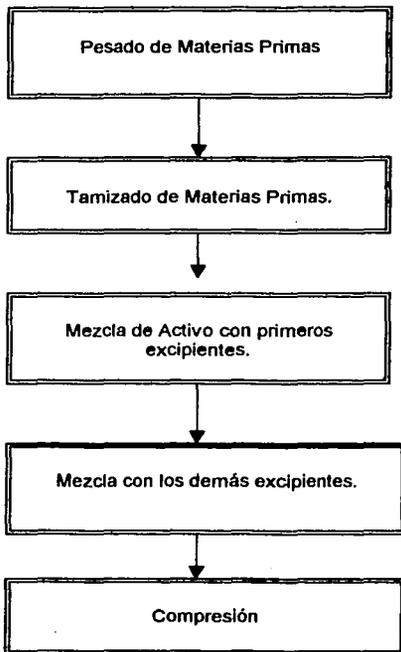
como es sabido esta propiedad se encuentra en función de la temperatura y aunque ya se haya realizado el granulado es probable que al final del proceso se presenten problemas con las propiedades del granulo formado, también pueden verse afectadas la densidad y el tamaño de partícula lo cual nos dará como resultado complicaciones durante el proceso de tableteo. Además de estos problemas, los ciclos de secado pueden propiciar una migración del principio activo hacia la superficie del granulo seco lo que da como resultado una mayor probabilidad de contacto entre principio activo y medio ambiente lo que podría dar como resultado una descomposición del activo no deseada en ninguna forma farmacéutica. Otra de las ventajas de la compresión directa es el que las particulas no se encuentran aglutinadas, lo que da como resultado una mayor superficie de contacto entre el activo y el medio, por lo que su disolución se ve incrementada considerablemente.

A continuación se presentan los diagramas de flujo correspondientes a ambos tipos de compresión.

Granulación Via Húmeda.



Compresión Directa.



Podemos observar que ambos procesos de fabricación involucran pasos sencillos, la gran diferencia entre ellos es que mientras en el proceso de compresión directa se realiza una sola vez el tamizado de las materias primas, en el proceso por granulación vía húmeda se requiere además el tamizado del granulado tanto húmedo como seco, además este último involucra un proceso de secado que hace el proceso se vuelva más costoso, así como la utilización de un recipiente en el cuál se preparará la solución de polivinilpirrolidona en etanol. Es decir en el proceso por granulación vía húmeda se requiere además de la mezcladora, el tamiz y la tableteadora, un horno para el secado del granulado, un tamiz adicional para realizar el proceso de tamizado del granulado húmedo y el recipiente de acero inoxidable para la solución de PVP. El tiempo de fabricación es mucho mayor cuando se realiza granulación vía húmeda ya que hay que considerar el tiempo involucrado en la preparación de la solución de PVP, la preparación del granulado, el tamizado de granulado húmedo, el secado el cuál es de aproximadamente 30 minutos y el tamizado del granulado seco, todo esto involucra un aumento en el costo de producción tanto en horas hombre como horas máquina, por lo que es factible la fabricación de este producto por medio de una compresión directa, lo que nos ahorra tiempo y por consecuencia dinero.

V. DESARROLLO EXPERIMENTAL Y RESULTADOS.

El presente trabajo pretende demostrar que utilizando excipientes adecuados es posible obtener un comprimido de Metronidazol, utilizando el método de compresión directa.

Para este fin se propusieron diferentes mezclas de excipientes y principio activo, los cuáles se analizaron reológicamente. Cada una de las diferentes formulaciones incluían diferentes excipientes en variadas proporciones, cada formulación fue mezclada siguiendo una metodología prácticamente idéntica en todos los casos, ya que no se deseaba incluir una variable más en el proceso.

Se analizaron las diferentes propiedades que cada uno de los excipientes podía proporcionar a nuestra formulación, analizándolas reológicamente y comprimiéndolas bajo las mismas condiciones.

Al producto terminado obtenido para cada formulación se le realizaron determinaciones analíticas como: tiempo de desintegración, friabilidad, dureza y uniformidad de peso, esto para evaluar la efectividad de la selección de excipientes, buscando en cada una de ellas valores de dureza dentro de especificaciones.

Todos estos resultados fueron registrados y analizados para finalmente seleccionar cuatro formulaciones, las cuales presentaron mejor comportamiento reológico que las hacia candidatas a ser comprimidos por vía directa, además de los resultados de producto terminado, los cuáles nos indicarían cuál de las formulaciones nos dan un producto dentro de especificaciones.

Como base de comparación se tomó la formulación utilizada en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica, la cuál es desarrollada por el método de granulación por vía húmeda, los datos registrados sobre este producto, nos sirvieron como punto de partida para obtener los límites de especificaciones deseados para el producto manufacturado vía compresión directa.

A continuación se presentan los resultados obtenidos en este estudio.

VI.1 PERFIL REOLÓGICO DE METRONIDAZOL.

<i>Propiedad</i>	<i>Resultado</i>	<i>Propiedad</i>	<i>Resultado</i>
Densidad aparente	0.63	Densidad verdadera	1.40
Densidad compactada	0.84	Porosidad	40.0
% de compresibilidad	25	Angulo de reposo	No fluye

VI.2' FORMULACIÓN PARA GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA.

Materia Prima	Fórmula unitaria (mg/Tab)	Cantidad por lote.	Porcentaje (%)
Metronidazol	250.0	75 g	50
Almidón de maíz	135.0	40.5 g	27
Lactosa anhidra	105.5	31.65 g	21.1
Aerosil 200	1.0	300 mg	0.2
Estearato de Mg.	0.5	144 mg	0.1
Polivinilpirrolidona en Etanol (Sol 5%)	8.0	2.5 g	1.6
Tamaño de Lote		150 g	

Proceso de fabricación.

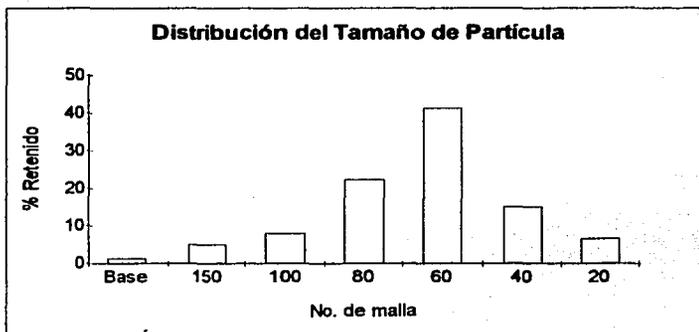
- a) Se pesan y tamizan por malla 20 cada uno de los excipientes y el principio activo.
- b) Metronidazol, Lactosa y Almidón de maíz se colocan en una bolsa de plástico de tamaño adecuado y se mezclan por 5 minutos.
- c) Preparación de la solución de polivinilpirrolidona en etanol (al 5%). En un vaso de precipitados de 250 mL se adicionan 50 mL de etanol se coloca el magneto y se inicia la agitación, lentamente se adicionan 2.5 g de polivinilpirrolidona manteniendo la agitación constante hasta completa disolución.
- d) La solución de polivinilpirrolidona en etanol se rocía a la mezcla del inciso b hasta obtener el granulado deseado.
- e) El granulado se tamiza por malla No. 18 y se coloca sobre la charola del horno.
- f) Se procede al secado del granulado en el horno a 25 – 30 °C por aproximadamente 20 minutos.
- g) El granulado seco se tamiza por malla veinte.
- h) Al granulado tamizado se adiciona el aerosil y estearato de Magnesio, se mezclan durante 3 minutos.
- i) Se comprime la mezcla final con punzones de 12 mm de diámetro.

Resultados de pruebas reológicas.

<i>Propiedad</i>	<i>Resultado</i>	<i>Propiedad</i>	<i>Resultado</i>
Densidad aparente	0.60 g/mL	Densidad verdadera	1.42 g/mL
Densidad compactada	0.73 g/mL	Porosidad	48.6 %
% de compresibilidad	18%	Angulo de reposo	30°

Distribución de Tamaño de Partícula.

<i>No. De malla del Tamiz</i>	<i>Porcentaje de distribución</i>
20	6.6
40	15.0
60	41.4
80	22.2
100	8.1
150	5.1
Base	1.4



Resultados de producto terminado.

<i>Peso Promedio de Tabletas (mg).</i>	X = 499.9
<i>Dureza</i>	X = 8.1
<i>Friabilidad</i>	0.9 %
<i>Tiempo de desintegración</i>	39 s.

V.3. FORMULACIONES PARA COMPRESIÓN DIRECTA.

Para llevar a cabo la compresión por esta vía se analizaron diferentes propuestas, las cuáles involucraban diferentes excipientes y diferentes proporciones de los mismos. De estas formulaciones se obtienen los perfiles reológicos para cada una de ellas, para al final seleccionar las 4 formulaciones que presentan mejor perfil y que eran candidatas a ser comprimidas por esta vía. Las cuatro formulaciones seleccionadas, sus resultados reológicos y de producto terminado así como sus procedimientos de fabricación se presentan a continuación:

V.3.1 Formulación No. 1.

<i>Materia Prima</i>	<i>Fórmula unitaria (mg/Tab)</i>	<i>Cantidad por lote</i>	<i>Porcentaje por lote (%)</i>
Metronidazol	250	75.000 g	50.0
Avicel PH 102	115	34.500 g	23.0
Estearato de Magnesio	15	4.500 g	3.0
Sorbitol	60	18.000 g	12.0
Fosfato de calcio dibasico	60	18.000 g	12.0

Proceso de fabricación.

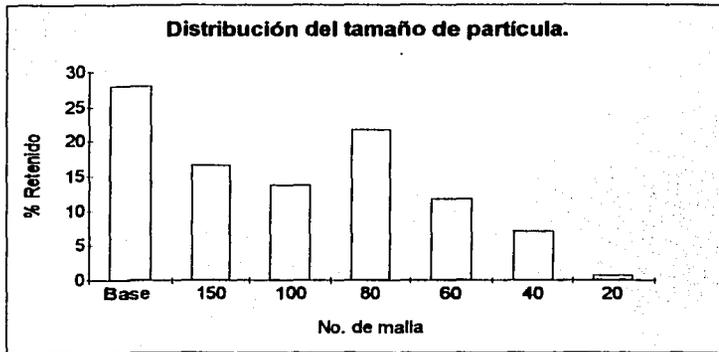
- a) Se pesan y tamizan por malla No. 20 el principio activo y los excipientes.
- b) El Metronidazol y el Sorbitol se mezclan durante 3 minutos.
- c) Se adicionan los demás excipientes a la mezcla del inciso b y se mezclan durante 3 minutos más.
- d) Tableteo por compresión directa.

Resultados de pruebas reológicas:

<i>Densidad verdadera</i>	1.36 g/mL
<i>Densidad aparente</i>	0.642
<i>Densidad compactada</i>	0.798
<i>Porcentaje de compresibilidad.</i>	24 %
<i>Velocidad de flujo</i>	3.73 g/s
Angulo de reposo	43

Distribución del tamaño de partícula.

<i>No. De malla del Tamiz</i>	<i>% Retenido</i>
20	1
40	7
60	12
80	22
100	14
150	17
Base	28



Resultados de producto terminado.

<i>Peso Promedio de Tabletas (mg).</i>	$X = 501.9$
<i>Dureza</i>	$X = 5.86$
<i>Friabilidad</i>	1.2 %
<i>Tiempo de desintegración</i>	19 min 12 s.

V.3.2 Formulación No. 2

<i>Materia Prima</i>	<i>Formula unitaria (mg/Tab)</i>	<i>Cantidad por lote</i>	<i>Porcentaje por lote (%)</i>
Metronidazol	250	75.000 g	50.0
Estearato de Magnesio	10	3.000 g	2.0
Sorbitol	75	22.500 g	15.0
Avicel 102	75	22.500 g	15.0
Manitol	50	15.000 g	10.0
Lactosa	40	12.000 g	8.0

Proceso de fabricación.

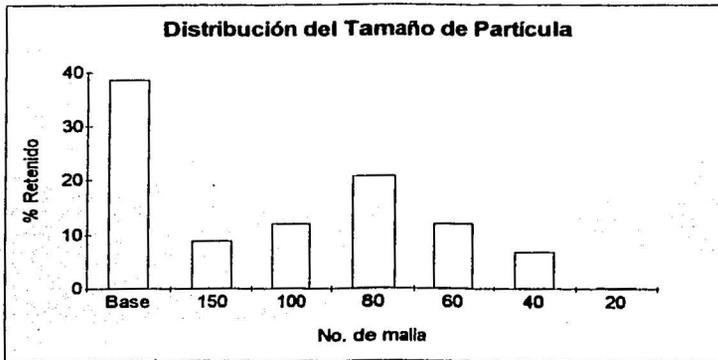
- a) Se pesan y tamizan por malla No. 20 cada uno de los componentes de la formulación.
- b) Metronidazol, Sorbitol y Manitol se mezclan por un periodo de tres minutos.
- c) A la mezcla anterior se adicionan Avicel, Lactosa y Estearato de Magnesio, se mezclan durante diez minutos.
- d) Se comprime utilizando punzones de 12 mm de diámetro.

Resultados de pruebas reológicas

<i>Densidad verdadera.</i>	1.41 g/mL
Densidad aparente	0.67
Densidad compactada	0.74
Porcentaje de compresibilidad	10 %
Velocidad de flujo	4.63 g/s
Angulo de reposo	31

Distribución del tamaño de partícula.

<i>No. De malla del Tamiz</i>	<i>Peso después de la prueba.</i>
20	0.3
40	7
60	12
80	21
100	12
150	9
Base	39



Resultados de producto terminado.

<i>Peso Promedio de Tabletas (mg).</i>	X = 466.1
<i>Dureza</i>	X = 6.62
<i>Friabilidad</i>	0.85 %
<i>Tiempo de desintegración</i>	6 min 15 s.

V.3.3 Formulación No. 3

<i>Materia Prima</i>	<i>Fórmula unitaria (mg/Tab)</i>	<i>Cantidad por lote</i>	<i>Porcentaje por lote (%)</i>
Metronidazol	250	75.000 g	50.0
Sorbitol	75	22.500 g	15.0
Avicel 102	125	37.500 g	25.0
Lactosa spray dried	40	12.000 g	8.0
Estearato de Magnesio	10	3.000 g	2.0

Proceso de fabricación.

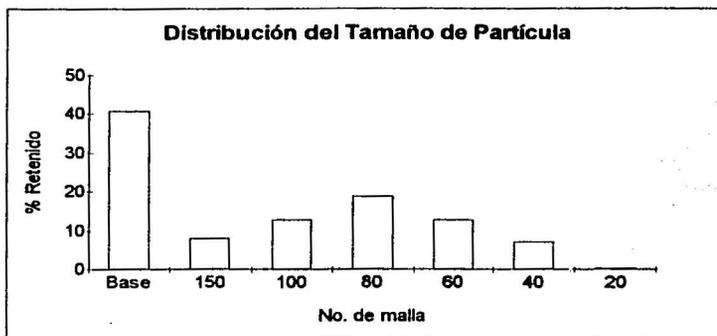
- Se pesan y tamizan por Malla No. 20 todos los componentes de la formulación.
- En un recipiente de tamaño adecuado se adicionan Metronidazol, Sorbitol, Avicel pH 102 y Lactosa spray dried, se mezclan durante 5 minutos.
- Se adiciona el Estearato de Magnesio a la mezcla anterior y se mezcla por tres minutos más.
- Compresión utilizando punzones de 12 mm de diámetro.

Resultados de pruebas reológicas.

Densidad verdadera.	1.47 g/mL
Densidad aparente	0.71
Densidad compactada	0.77
Porcentaje de compresibilidad	8.45
Velocidad de flujo:	3.85 g/s
Angulo de reposo	38

Distribución del tamaño de partícula.

<i>No. De malla del Tamiz</i>	<i>% Retenido.</i>
20	0.3
40	7
60	13
80	19
100	13
150	8
Base	41



Resultados de producto terminado

<i>Peso Promedio de Tabletas (mg).</i>	X = 503.5
Dureza	X = 5.9
<i>Friabilidad</i>	1.34 %
<i>Tiempo de desintegración</i>	59 s.

V.3.4 Formulación No. 4

<i>Materia Prima</i>	<i>Fórmula unitaria (mg/Tab)</i>	<i>Cantidad por lote</i>	<i>Porcentaje por lote (%)</i>
Metronidazol	250	37.500 g	50.0
Estearato de Magnesio	10	1.50 g	2.0
Sorbitol	85	12.750 g	17.0
Lactosa	75	11.250 g	15.0
Fosfato de calcio dibásico	75	11.250 g	15.0
Almidón	5	0.750 g	1.0

Proceso de fabricación.

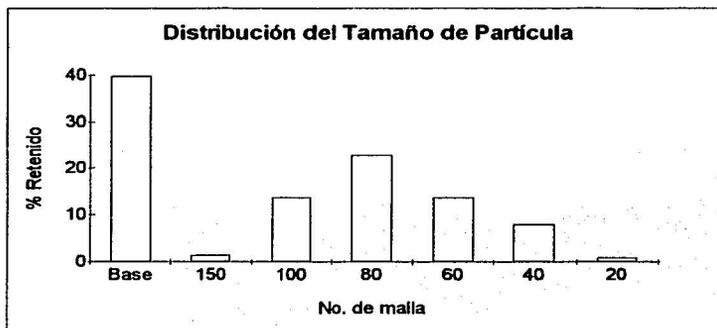
- Se pesan y tamizan por malla No. 20 cada uno de los componentes de la formulación.
- En un recipiente de capacidad adecuada se adicionan el Metronidazol, Sorbitol y el Fosfato de Calcio dibásico, se mezclan durante 3 minutos.
- A la mezcla anterior se adicionan Lactosa, Almidón y Estearato de Magnesio y se mezclan por 5 minutos.
- Tableteo utilizando punzones de 12 mm de diámetro.

Resultados de pruebas reológicas.

Densidad verdadera	1.49 g/mL
Densidad aparente	0.77
Densidad compactada	0.90
Porcentaje de compresibilidad	17 %
Velocidad de flujo	2.31 g/s
Angulo de reposo	40

Distribución de Tamaño de Partícula.

<i>No. De malla del Tamiz</i>	<i>% Retenido</i>
20	1
40	8
60	13
80	22
100	13
150	1
Base	40



Resultados de producto terminado.

<i>Peso Promedio de Tabletas (mg).</i>	X = 488.1
<i>Dureza</i>	X = 9.8
<i>Friabilidad</i>	1.61 %
<i>Tiempo de desintegración</i>	> 35 min.

VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tablas Comparativas de Resultados para Pruebas Reológicas.

Tabla de interpretación del porcentaje de índice compresibilidad obtenido por medio de la densidad aparente y compactada.

<i>%</i>	<i>Flujo</i>
5 - 15	Excelente
12 - 16	Bueno
18 - 21	Regular
23 - 25	Pobre
33 - 38	Muy pobre
> 40	Pésimo

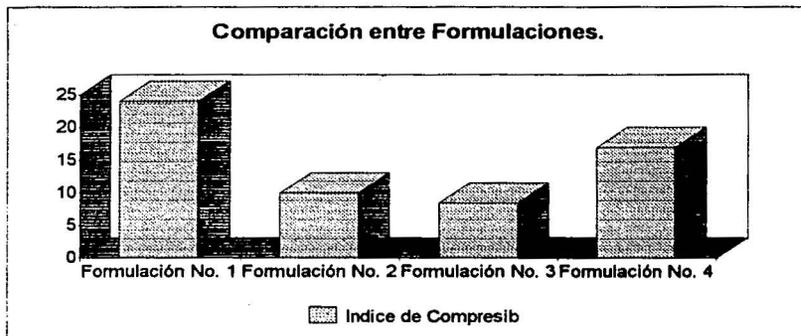
Tabla de relación entre el ángulo de reposo y la fluidez.

<i>Angulo de reposo.</i>	<i>Fluidez</i>
< 25	Excelente
25 - 30	Buena
30 - 40	Regular
> 40	Pobre

El Primer punto a analizar será los resultados obtenidos durante el análisis reológico de nuestras mezclas. A continuación las gráficas comparativas para cada caso:

	<i>Densidad aparente (g/mL)</i>	<i>Densidad compactada (g/mL)</i>	<i>Densidad verdadera (g/mL)</i>	<i>Indice de compresibilidad (%)</i>
Formulación No. 1 (C.D.)	0.64	0.79	1.36	24
Formulación No. 2 (C.D.)	0.67	0.74	1.41	10
Formulación No. 3 (C.D.)	0.71	0.77	1.47	8.5
Formulación No. 4 (C.D.)	0.77	0.90	1.49	17

C.D: Formulaciones utilizadas por el método de compresión directa.



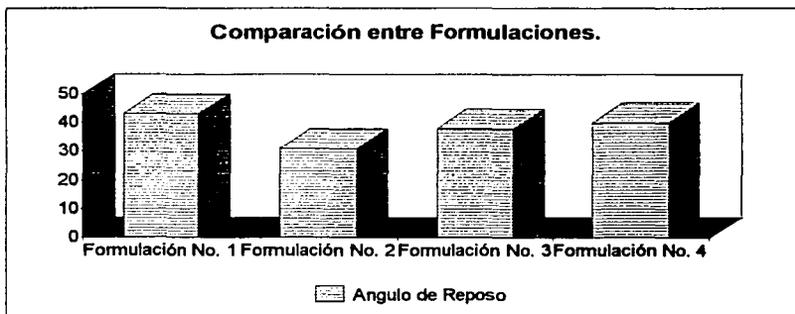
A cada una de las formulaciones analizadas en este estudio, se les determina los tres tipos de densidad (aparente, compactada y verdadera), a partir de los cuáles podemos obtener el índice de compresibilidad para cada una de ellas, este índice nos da información acerca del tipo de flujo que presentarán nuestras mezclas.

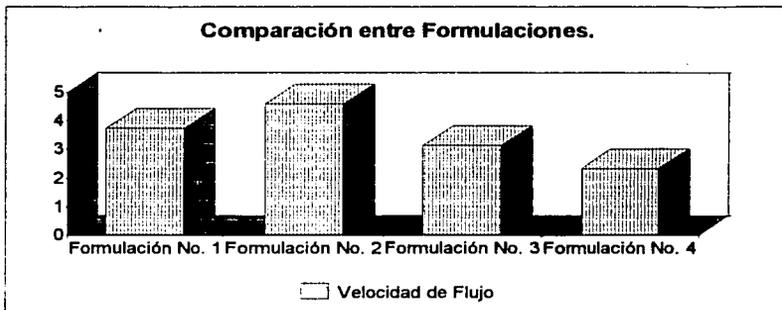
Los resultados obtenidos en esta prueba y los cuales se muestran en la tabla correspondiente, nos indican que las formulaciones que presentan un mejor resultado en este ensayo son la No. 2 y la No. 3, cuyos valores de índice de compresibilidad son 10 y 8.5 respectivamente; estos valores las sitúan dentro de la categoría de mezcla con excelente flujo (5 - 15 %).

Con respecto a los resultados de densidad verdadera, cada una de las formulaciones presenta resultados similares entre sí, por lo que no es un dato que pueda manejarse como una variable entre formulaciones.

	<i>Angulo de reposo</i>	<i>Velocidad de flujo (g/s)</i>
Formulación No. 1 (C.D.)	43 °	3.73
Formulación No. 2 (C.D.)	31 °	4.63
Formulación No. 3 (C.D.)	38 °	3.14
Formulación No. 4 (C.D.)	40 °	2.31

C.D: Formulaciones utilizadas por el método de compresión directa.





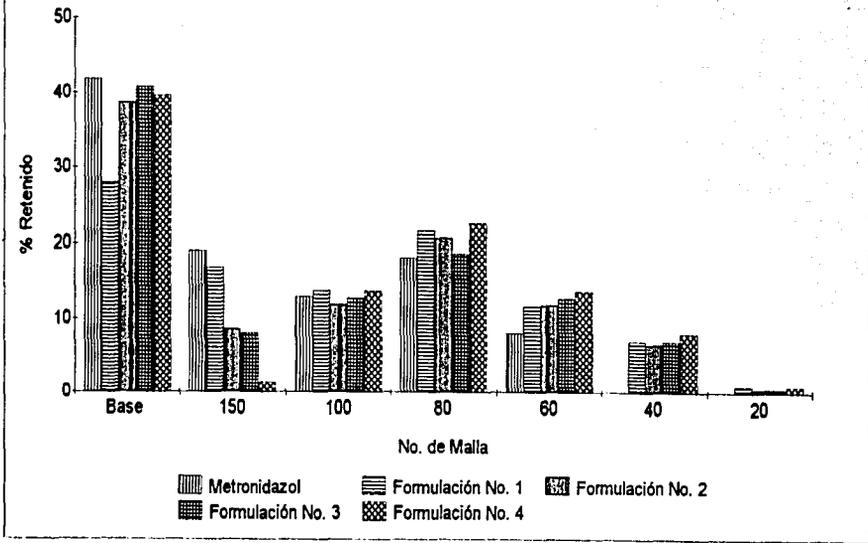
Con respecto al ángulo de reposo, este nos permite conocer el comportamiento de la mezcla en cuanto a fluidez se refiere, esta información se encuentra relacionada con la velocidad de flujo que pueda presentar.

En las gráficas se observa que a un menor valor de ángulo de reposo la velocidad de flujo se verá incrementada, debido a que un menor ángulo de reposo es indicativo de un mejor acomodo de partículas, lo cuál es necesario para mejorar la fluidez del polvo.

En este caso la formulación que presenta mejores resultados es la No. 2, ya que con un valor de ángulo de reposo de 31° , situándose como mejor dato, localizándose en el rango de buena fluidez (25 - 30), además de presentar la mejor velocidad de flujo con un valor de 4.63 g/s.

Gráfico Comparativo

Distribución de Tamaño de Partícula



Como es sabido el rango de distribución de tamaño de partícula en una mezcla que pretende utilizarse para el proceso de compresión, necesita ser pequeño, para así obtener un mezclado adecuado de excipientes y activo, que nos permitirá disminuir los problemas de densidad y segregación del polvo, los cuales traerían como consecuencias problemas durante la compresión, además de que al presentar un rango de tamaño de partícula pequeño y una cantidad de finos mínima, podemos obtener una mejora en el flujo de nuestro polvo.

También hay que recordar que el tamaño de partícula presenta una influencia importante sobre el tiempo de disolución y por consiguiente con la biodisponibilidad del activo, ya que a un gran tamaño de partícula, la superficie que se encuentra en contacto con el medio es menor al que podríamos encontrar en el caso de tener un tamaño de partícula pequeño.

El rango de tamaños de partícula que presenta el Metronidazol es muy amplio, por lo que es necesario adicionar excipientes que nos ayuden a obtener un menor rango de distribución.

Al analizar la gráfica comparativa entre formulaciones y activo podemos observar que todas las formulaciones presentan una mejora en lo que a esta característica se refiere, por lo que podemos asegurar que la adición de excipientes provee una mayor cohesión de moléculas, provocando que el tamaño de partícula tenga mayor homogeneidad.

Durante este ensayo se observa que las formulaciones con una menor cantidad de finos son la No. 1 y la No. 2, por lo que hasta el momento podrían ser las formulaciones con un mayor número de características reológicas que cumplen con el perfil necesario para la compresión directa.

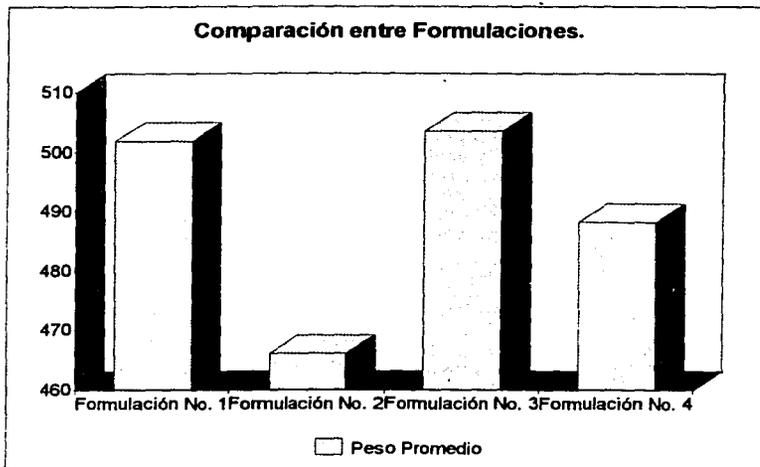
Tabla Comparativa de Resultados para Producto Terminado.

Límites de Especificación para producto terminado.

<i>Prueba</i>	<i>Especificación</i>
Dureza	6.5 – 9.5 Kg/cm ²
Friabilidad	Máximo 1.0%
Peso Promedio	500 mg/Tab (3%) (485 – 515 mg)
Tiempo de Desintegración	Máximo 20 minutos.

	<i>Peso Promedio (mg)</i>	<i>Dureza (kg/cm²)</i>	<i>Friabilidad (%)</i>	<i>Tiempo de desintegración</i>
Formulación No. 1 (C.D.)	501.9	5.86	1.2	19 min 12 s
Formulación No. 2 (C.D.)	466.1	6.62	0.85	6 min 15 s
Formulación No. 3 (C.D.)	503.5	5.9	1.34	59 s
Formulación No. 4 (C.D.)	488.1	9.8	1.61	> 35 min

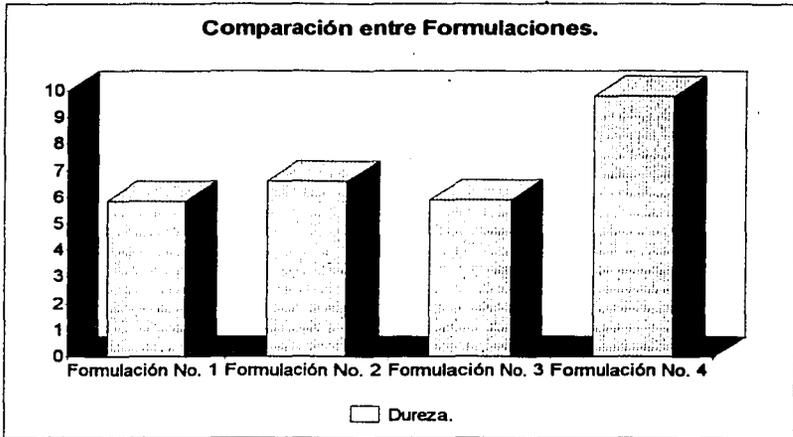
C.D: Formulaciones utilizadas por el método de compresión directa.



Durante la compresión de nuestras formulaciones se realizó un monitoreo del peso obtenido en las tabletas durante este proceso, esta prueba se llevó a cabo para corroborar que no existieran problemas de dosificado durante la compresión de nuestras mezclas, estas variaciones serian indicativo de problemas durante el desarrollo de la formulación.

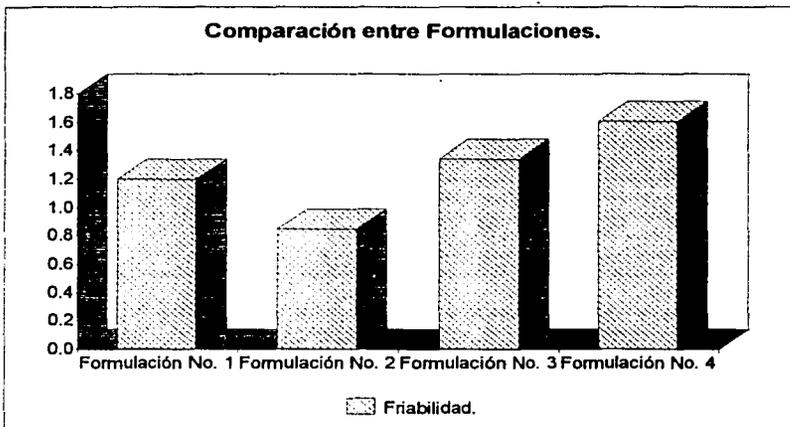
Cada una de las formulaciones presenta resultados satisfactorios en lo que a control de peso se refiere, es decir, la cantidad dosificada a lo largo del proceso es homogénea, sin presentar amplios rangos de peso entre tabletas.

Al analizar la gráfica se observa que el valor de peso para la formulación No. 2, se encuentra por debajo del límite de especificación, resultado que no representa un problema durante el desarrollo, debido a que el peso a lo largo del proceso de compresión es muy cercano al peso promedio que aquí se presenta. Esta diferencia de peso con respecto a la especificación puede mejorarse modificando los parámetros de compresión, es decir, aumentado el volumen dosificado en la matriz, para así aumentar el peso de nuestras tabletas, logrando así un resultado dentro de límites de especificación.



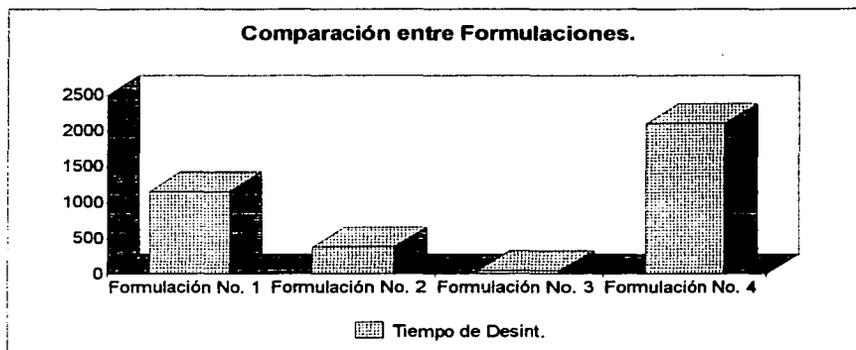
En esta prueba a producto terminado, la formulación No. 4 presenta resultados fuera de los criterios de aceptación definidos en este ensayo, debido a que todos los datos se encuentran por arriba del límite superior, dando como resultado una formulación no adecuada para este estudio.

En el caso de las formulaciones No.1 y No. 3 se obtienen resultados muy parecidos entre sí, pero ambas por debajo del límite inferior, por lo que tampoco cumplen con esta prueba. La única formulación que presenta resultados satisfactorios, cumpliendo con los rangos de dureza es la No. 2.



Esta prueba nos permite evaluar si nuestro producto presentará o no problemas durante su manipulación (acondicionamiento, transporte, etc), asegurando que se mantendrán las características físicas de este producto.

Como sabemos para esta prueba es necesario seleccionar el valor más pequeño que se haya obtenido, que en este caso es la formulación No. 2, la cuál es además la única que cumple con el criterio de aceptación (Menor a 1.0%)



El tiempo de desintegración es un parámetro que debe ser evaluado, debido a que este nos permitirá tener nuestro activo disponible para su distribución en el organismo, por lo que es realmente importante cumplir con lo especificado en este parámetro.

La formulación No.4 es descartada debido a que presenta un tiempo mucho mayor a 35 minutos, valor que se encuentra muy por encima del límite superior determinado. Este resultado es consistente con el obtenido durante la prueba de dureza, ya que a mayor dureza la desintegración de las tabletas se ve disminuida.

Las formulaciones con mejores resultados son la No. 2 y No. 3, las cuáles presentan tiempos de desintegración dentro de los límites de especificación.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

VII. CONCLUSIONES.

Después de analizar cada una de las pruebas realizadas tanto reológicas como a producto terminado, podemos llegar a la conclusión de que la formulación No. 2 es la única que nos permite obtener un producto final bajo los estándares de calidad definidos para este activo en esta forma farmacéutica.

El peso obtenido en la tableta, puede mejorarse modificando las condiciones de compresión, es decir, aumentando la cantidad de polvo dosificado en la matriz, lo cuál aumentaría el peso final de la tableta, obteniendo así el producto con el peso deseado.

El proceso de fabricación por compresión directa permite disminuir los costos de producción, pero a la vez implica un trabajo adicional de desarrollo para encontrar los excipientes adecuados y así proveer al principio activo de las características necesarias para su compresión, tal vez para muchos principios activos esta alternativa no sea viable en estos momentos, pero podemos asegurar que en un futuro con el desarrollo de nuevos excipientes trataremos de que todos los procesos de compresión se lleven a cabo por el método propuesto en este trabajo, lo cuál sería benéfico para todas las compañías que se dedican a la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, ya que como pudimos analizar anteriormente este proceso nos permite disminuir ampliamente tanto el tiempo de fabricación como la cantidad de equipo utilizada para la fabricación de nuestros comprimidos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. A.C. Moffat, Clark's Isolation and Identification of drugs, The Pharmaceutical Press, London Eng, 1986, pp 780 – 781
2. McVan Barbara; Indice de Medicamentos, Manuel Moderno, México, 1995, pp. 1030 – 1032.
3. Goodman y Gilman Alfred, et all, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 8ª. Ed., Edit Médica Panamericana, Argentina 1994, pp 972 – 977 .
4. Christopher T. Rhodes, Gilbert S. Banker, Modern Pharmaceutics, Vol 72, Marcel Dekker Inc, pp. 3335 – 3341.
5. Remington, Farmacia, Edit. Medica Panamericana, Argentina 1998, pp. 2470 – 2478.
6. Christopher T. Rhodes, Gilbert S. Banker, Modern Pharmaceutics, Vol 72, Marcel Dekker Inc, pp. 363 – 364.
7. Remington, Farmacia, Edit. Medica Panamericana, Argentina 1998, pp. 2473 – 2478.

8. Susan C. Smulinske, Handbook of Food, Drug and Cosmetic Excipient, CRC Press, E.U.A., 1992, pp. 105 – 107.
Ainley Wade y Paul J. Weller, Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, The Pharmaceutical Press, Gran Bretaña, 1994m pp.483 –487.
9. Susan C. Smulinske, Handbook of Food, Drug and Cosmetic Excipient, CRC Press, E.U.A., 1992, pp. 219 –224.
10. Ainley Wade y Paul J. Weller, Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, The Pharmaceutical Press, Gran Bretaña, 1994m pp.56 – 60.
Michel and Irene Ash, Handbook of Pharmaceutical Additives, Edit. Grove, Gran Bretaña, 1995. pp. 882
11. Ainley Wade y Paul J. Weller, Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, The Pharmaceutical Press, Gran Bretaña, 1994m pp.61 – 62.
12. . Ainley Wade y Paul J. Weller, Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, The Pharmaceutical Press, Gran Bretaña, 1994m pp.280 – 282.