

38

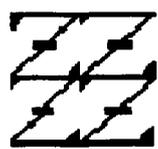


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**DESARROLLO FARMACEUTICO DE TABLETAS DE
KETOCONAZOL, ANTIMICOTICO DE AMPLIO ESPECTRO.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A:
FRANCISCO JAVIER LOZANO MEDELLIN



Lo Humano Eje
de Nuestra Reflexión

MEXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OCTUBRE 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.



FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES.

ESTIMADOS MAESTROS :

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

LOZANO MEDELLÍN FRANCISCO JAVIER

Para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Desarrollo farmacéutico de tabletas de Ketoconazol, antimicótico de amplio espectro**

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

PRESIDENTE I.B.Q. VICTOR A. CORVERA PILLADO

VOCAL* Q.F.B. OLGA CELIA PÉREZ GARCÍA

SECRETARIO. Q.F.B. ANTONIA GUILLERMINA ROJAS FERNÁNDEZ

SUPLENTE Q.F.B. MA. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ

SUPLENTE Q.F.B. MA. DEL ROSARIO BENÍTEZ VELÁZQUEZ

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F., a 30 de enero de 2002.


Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ-MELÉNDEZ.
JEFE DE LA CARRERA

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



ÍNDICE

I. FUNDAMENTACIÓN TEORICA	1
1. MICOSIS	1
Micosis superficiales	2
A. Tiñas	3
B. Pitiriasis versicolor	3
C. Tiña negra	3
D. Piedras	3
E. Otomicosis	3
Micosis subcutáneas	4
A. Micetoma	4
B. Esporotricosis	4
C. Cromomicosis	4
Micosis profundas	5
A. Coccidioidomicosis	5
B. Paracoccidioidomicosis	5
Micosis oportunistas	5
A. Candidiasis	5
2. PRINCIPIOS ACTIVOS CONTRA INFECCIONES MICÓTICAS	6
3. KETOCONAZOL	6
4. DESARROLLO FARMACÉUTICO	11
Etapas del desarrollo farmacéutico	11
1. Revisión bibliográfica sobre el fármaco	11
2. Estudio de preformulación	11
3. Formulación	15
4. Escalamiento	16
5. Pruebas de estabilidad acelerada	16
5. GENERALIDADES SOBRE TABLETAS	18
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III. OBJETIVOS	35
OBJETIVO GENERAL	35
OBJETIVOS PARTICULARES	35
IV. HIPÓTESIS	36
V. MATERIAL Y MÉTODO	37
1. MATERIAL	37
2. METODO	39
2.1. Estudio de preformulación	39
A. Técnica analítica para materia prima	39
B. Caracterización de ketoconazol	45
C. Evaluación de la estabilidad del ketoconazol	41
D. Compatibilidad principio activo-excipiente	45
E. Técnica analítica para materia prima	46
2.2. Estudio de formulación	52
2.3. Escalamiento a escala productiva	52
2.4. Estudio de estabilidad acelerada	53
VI. RESULTADOS	54
1. ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN	54
1.1 Caracterización del ketoconazol	54
1.2 Evaluación de la estabilidad del ketoconazol	57
1.3 .Compatibilidad principio activo-excipiente	58
2. ESTUDIO DE FORMULACIÓN	63
3. ESCALAMIENTO A ESCALA PRODUCTIVA	67
4. REPORTE DE ESTABILIDAD ACELERADA	68

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS	72
VIII. CONCLUSIONES	74
IX. SUGERENCIAS	76
X. BIBLIOGRAFÍA	77

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1. MICOSIS

Las levaduras y los hongos que provocan enfermedad en los humanos se manifiestan clínicamente como micosis y estas se pueden deber a diversos factores intrínsecos (físicos, hormonales, metabólicos o la presencia de enfermedades inmunodeficientes) y/o extrínsecos (terapias inmunodepresoras o cirugías).

Las infecciones micóticas en el humano se clasifican de la siguiente manera:

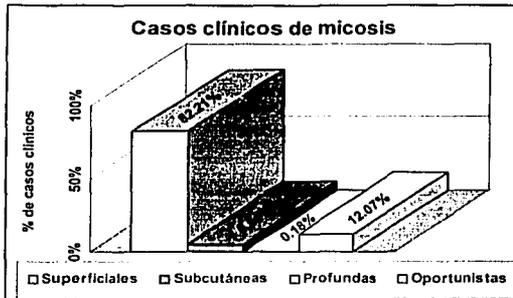
- Micosis superficiales. Causadas por hongos que invaden solo el tejido superficial queratinizado ocasionando dermatofitosis y tiñas.
- Micosis subcutáneas. Son lesiones que se diseminan lentamente desde la zona de implantación hacia el interior del tejido superficial. Las formas clínicas más importantes son: esporotricosis, cromomicosis y micetoma.
- Micosis profundas o generalizadas. Se adquieren por inhalación de la fase infectiva del hongo y la mayoría de las lesiones son asintomáticas, puede presentarse de manera local o generalizada y en algunos casos son de pronóstico grave para la vida. Las más importantes son: blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis.
- Micosis oportunistas. Son causadas por hongos o levaduras que son flora normal del humano, pero pueden manifestarse como micosis cuando se presentan algunos factores predisponentes como los intrínsecos y/o extrínsecos, los principales géneros que las provocan son *Candida sp.* y *Aspergillus sp.*

Una de las principales instituciones en México en las que se estudian y tratan los casos de micosis, es el Laboratorio de Micología del Centro Dermatológico de Pascua. Este centro fue fundado en 1955 por el Dr. Fernando Latopi, nombrando como jefe al Dr. Pedro Lavalle Aguilar, quien realizó su doctorado en Micología en el Instituto Pasteur de París. De entonces a la fecha se han realizado numerosos trabajos de investigación en áreas de etiología, epidemiología clínica, diagnóstico y tratamiento de las diferentes micosis que se presentan en México; además de la formación académica mediante un intercambio continuo entre ambas instituciones de residentes de postgrado en dermatología, proporcionando apoyo a instituciones como al IMSS y al ISSSTE en la formación micológica de residentes de áreas de dermatología y patología clínica.

En el servicio de Micología del Centro Dermatológico de Pascua de 1991 a 1996 se proporcionaron 38,840 consultas, de las cuales 33,072 se presentaron con diagnóstico presuntivo de micosis, siendo 20,544 positivos. Observándose un incremento del 8.3 % en este periodo con respecto al periodo comprendido de 1955 a 1990.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

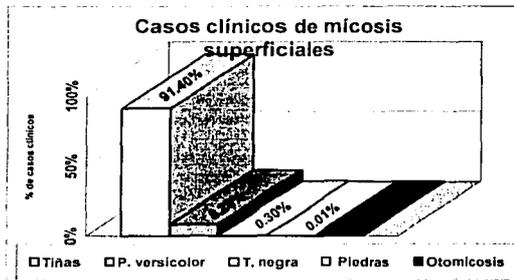
De los casos positivos de micosis, se encontró un 82.21 % de micosis superficiales, 5.54 % de micosis subcutáneas, 0.18 % de micosis profundas y 12.07 % de micosis oportunistas, como se muestra en la gráfica No 1.1.1



Gráfica No 1.1.1 Casos clínicos de micosis.

Micosis superficiales

De las micosis superficiales se encontró 91.40 % de tiñas, 8.28 % de pitiriasis versicolor, 0.30 % de tiña negra, 0.01 % de piedras y 0.01 % de otomicosis. En algunos de los pacientes se presentaron más de una micosis, como se muestra en la gráfica No 1.1.2.



Gráfica No 1.1.2. Casos clínicos de micosis superficiales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A. Tiñas. La localización fue la siguiente: 12.9 % en la cabeza, 22.4 % en el cuerpo, 11.1 % en la ingle, 4.8 % en las manos, 18.0 % en los pies y 30.8 % en las uñas. Las especies aisladas fueron *T. rubrum* en 61.1 % de los casos, *M. canis* en 23.7%, *T. tonsurans* en 7.29 %, *E. floccosum* en 4.9 %, *T. mentagrophytes* en 3.2 % y *M. gypseum* en 0.1 %.

- En la tiña de cabeza se observó un 57 % de casos en el sexo masculino, predominando en edades entre 1 y 15 años en un 98 %.
- En la tiña del cuerpo no se observó predominio de sexo y la incidencia fue de 31.5 % menores a 15 años, 23.6 % de 16 a 30 años, 22.5 % de 31 a 45 años, 11.2 % de 46 a 60 años y 11.2 % en mayores de 60 años
- En la tiña de la ingle predominó en 84.1 % en sexo masculino, con una incidencia de 85.7 % en edades de 31 a 45 años de edad, 9.5 % de 16 a 30 años y 4.8 % en menores de 15 años.
- En la tiña de manos se encontró 68.4 % en sexo masculino, con una incidencia de 42.0 % en edades de 31 a 45 años, 37.0 % de 16 a 30 años y 21.0 % de 46 a 60 años.
- En la tiña de los pies se encontró con un 62.0 % en el sexo masculino, con una incidencia de 31.0 % en edades de 16 a 30 años, 28.2 % en edades de 31 a 45 años, 22.6 % en menores de 15 años, 11.2 % de 46 a 60 años y 7.0 % en mayores de 60 años de edad.
- El 76.2 % de los casos la tiña de las uñas se presentó en los pies, con un predominio del 58.0 % en sexo masculino, mientras que en las uñas de las manos, la frecuencia de 65.5 % en el sexo femenino. Las edades más afectadas fueron de 16 a 30 años con un 34.0 %, de 31 a 45 años, 28.0 %, de 46 a 60 años con 16.3 %, menores de quince años 13.9 % y en mayores de 60 años 9.8 %.

B. Pityriasis versicolor. En los casos de pityriasis versicolor se presentó un predominio en el sexo masculino del 54.0 % con una incidencia de 59.4 % en edades de 16 a 30 años, 16.2 % de 31 a 45 años y en menores de 15 años para ambos casos, 6.8 % de 46 a 60 años y 1.3 % en mayores de 60 años. La región más afectada fue el tronco en 91.6 % de los casos, mientras que en los miembros superiores se encontró un 7.0 % y en la cara un 1.4 %.

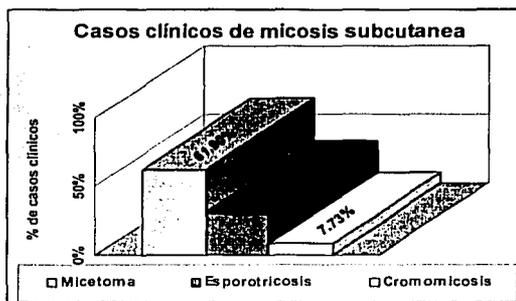
C. Tiña negra. Se manifestó como placas negras en las palmas de las manos, causada por agentes del género *Cladosporium werneckii*.

D. Piedras. Micosis del pelo de la cual se logró observar: Piedra blanca, causada por el hongo *Trichosporum ontoneum* y Piedra negra, causada por el hongo *Piedraia hortae*.

E. Otomicosis. Es causada por una diversidad de agentes etiológicos filamentosos que afectan el conducto auditivo externo, presentándose en personas que practicaban natación.

Micosis subcutáneas

De las micosis subcutáneas se encontró 61.90 % de casos de micetoma, 30.37 % de esporotricosis y 7.73 % de cromomicosis, como se muestra en la gráfica No 1.1.3.



Gráfica No 1.1.3. Casos clínicos de micosis subcutáneas.

A. Micetoma. En el micetoma se observó un predominio del 75.0 % de los casos en el sexo masculino con una incidencia del 37.5 % para las edades de 16 a 30 años, 18.7 % de 30 a 45 años y mayores de 61 años, para ambos casos, 12.5 % en menores de 15 años, 12.6 % de 46 a 60 años de edad, localizándose en un 62.5 % de los casos en los miembros inferiores. Los agentes etiológicos aislados fueron *Neocardia brasiliensis*, en 87.5 % de los casos, *A. maduras* en 6.25 % al igual que *S. somaliensis*.

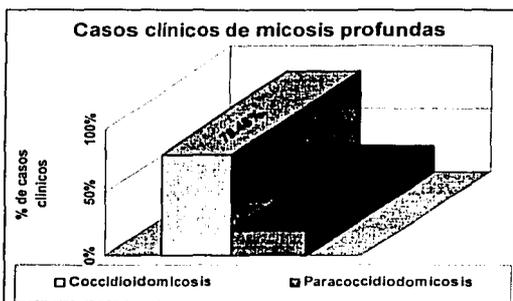
B. Esporotricosis. En los pacientes con esporotricosis el 63.0 % se presentó en sexo masculino atacando exclusivamente a los miembros superiores de personas de 46 a 60 años.

C. Cromomicosis. En los casos de cromomicosis el 72.1 % se presentó en sexo masculino, con una incidencia del 60.0 % en edades de 46 a 60 años y el resto en mayores de 60 años, atacando en dos terceras partes a los miembros inferiores. El agente causal fue *Fonsecaea pedrosi*.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Micosis profundas

De las micosis profundas el 79.48 % de los casos fueron diagnosticados como Coccidioidomicosis y el 20.52 % como Paracoccidioidomicosis, como se muestra en la gráfica No 1.1.4.



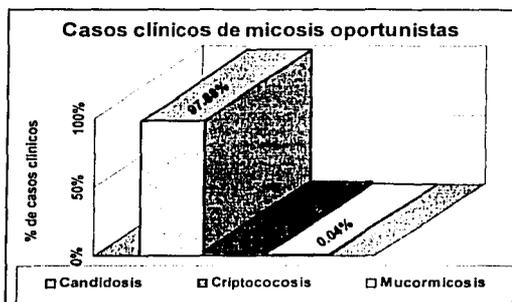
Gráfica No 1.1.4.
Casos clínicos de micosis profundas.

A. Coccidioidomicosis. El agente causal fue *Coccidioides immitis*, afectando el aparato respiratorio de forma parecida a la influenza, afectando exclusivamente a hombres mayores de 30 años que trabajaban en el campo.

B. Paracoccidioidomicosis. El agente causal fue *Paracoccidioides brasiliensis*, produciendo una infección muy similar a la causada por la Coccidioidomicosis, con una afección exclusiva de hombres mayores de 30 años que trabajaban en zonas rurales.

Micosis oportunistas

En los casos de micosis oportunistas se diagnosticó en 97.88 % de los casos Candidiasis, 2.08 % como Criptococosis y 0.04 % como Mucormicosis, como se muestra en la gráfica No 1.1.5.



Gráfica No 1.1.5.
Casos clínicos de micosis oportunistas.

Candidiasis. De los casos clínicos de candidiasis, 23.2 % correspondió a candidiasis intertriginosa, 7.0 % candidiasis oral, 0.7 % candidiasis del área del pañal, 2.85 % candidiasis genital, 64.1 % candidiasis ungueal y 2.1 % a otras localizaciones. El agente causal fue *C. albicans*. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8)

NOMBRE QUÍMICO

1-acetil-4-(4-((2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-,cis piperazina.
(±)-cis-1-acetil-4-(p-((2-(2,4-declorofenil)-2-(imidazol-1-ilmetil)-1,3,-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)piperazina.

DESCRIPCIÓN

Polvo blanco o ligeramente amarillo, libre de materia extraña.

SOLUBILIDAD

Soluble en cloroformo, metanol, ácido clorhídrico diluido, casi insoluble en agua.

RANGO DE FUSIÓN

Entre 148 y 152 °C. ^(13, 14, 15, 16 y 17)

MECANISMO DE ACCIÓN

El ketoconazol tiene un efecto fungicida (agente que se emplean para matar o destruir los hongos perjudiciales para las plantas, los animales o el hombre) y/o fungistático (agente que se emplean para impedir el crecimiento de los hongos perjudiciales para las plantas, los animales o el hombre) dependiendo de la concentración que se alcance en el organismo, ya que interfiere en el ciclo de vida normal de los hongos, inhibiendo el crecimiento de una o varias entidades celulares de manera reversible o irreversible alterando principalmente la pared celular.

Su principal efecto a las concentraciones que se alcanzan durante el uso sistémico es la inhibición de la 14- α -desmetilasa que es una enzima que depende del citocromo P450 de microsomas, entorpeciendo la biosíntesis de ergosterol (comparable al colesterol de las membranas celulares humanas) dañando la membrana citoplasmática del hongo ya que permite la acumulación de los 14- α -metilesteroles que alteran la disposición íntima de las cadenas acil de fosfolípidos alterando las funciones de algunos sistemas enzimáticos de la membrana del hongo como la ATPasa y enzimas del transporte de electrones, alterando su permeabilidad y provocando la pérdida de elementos celulares esenciales intracelulares, razón por la cual se inhibe la proliferación de los hongos.

El ketoconazol es un agente antimicótico que actúa por vía sistémica inhibiendo la síntesis del ergosterol que es un componente esencial de las membranas celulares fúngicas, lo que hace al ketoconazol actuar específicamente contra los hongos, siendo inocuo para las membranas celulares animales que no contienen ergosterol.

El desarrollo de resistencia es muy raro y cuando se llega a presentar se debe probablemente a la disminución de la permeabilidad de la membrana al ketoconazol. ^(6, 10, 11, 12 y 19)

ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

La administración convencional del ketoconazol se lleva a cabo oralmente en forma de tabletas, ya que su absorción por esta vía se realiza casi en su totalidad en el tracto gastrointestinal. La dosis indicada en el cuadro básico y catálogo de medicamentos publicado en noviembre de 1996, es para personas que pesan más de 40 Kg inicialmente es de 200 mg al día por vía oral como dosis única, pero esta se puede incrementar a 400 mg por vía oral una vez al día o dividida cada 12 horas para aquellos pacientes que no responden al tratamiento y en algunos casos se llegan a administrar dosis de 800 mg. La dosis para niños con un peso menor a 40 Kg es de 3 mg a 10 mg / Kg. / día por vía oral como dosis única o dividida cada 12 horas.

Su administración se puede llevar a cabo de manera conjunta con los alimentos para reducir los posibles efectos colaterales. Es ineficaz en aquellos pacientes que padecen de aclorhidria, pero si ellos lo requieren se debe administrar disuelto en una solución de ácido clorhídrico 0.2 N con popote después de haber ingerido un vaso de agua. ^(6, 10, 18, 19, 20, 21 Y 22)

FARMACOCINÉTICA

A) ABSORCIÓN

La absorción oral del ketoconazol varía de una persona a otra, necesita un medio ácido para su transformación a clorhidrato para su disolución y posterior absorción por cualquier vía, incluyendo la digestiva, razón por la cual su biodisponibilidad disminuye cuando se eleva el pH gástrico en personas que ingieren fármacos con efecto bloqueador de los receptores H-2 histaminérgicos como cimetidina, ranitidina o famotidina.

La administración simultánea de antiácidos o anticolinérgicos también disminuye su absorción, pero la ingesta de alimentos no posee un efecto notable en la concentración máxima de fármaco que se alcanza en plasma a las 4 horas de ingerir una dosis de 200 mg por vía oral.

Se recomienda su administración con jugos cítricos ya que estos disminuyen el pH e incrementan la absorción del ketoconazol.

B) DISTRIBUCIÓN

Después de su administración por vía oral, se distribuye muy bien en órganos como: hígado, glándulas, piel y tejidos, a través de fluidos como: bilis, saliva, cerumen, líquido sinovial, pleural, peritoneal, oftálmico, vaginal, tisular, sudor, secreciones sebáceas, es capaz de atravesar la placenta y de pasar a leche materna en pequeñas cantidades.

A pesar de que se administre a dosis de hasta 800 mg al día la concentración que se llega a alcanzar a través de líquido cefalorraquídeo en sistema nervioso central es baja, llegando a ser aproximadamente de 1.0 % de la concentración que se alcanza en plasma.

La concentración plasmática máxima que se alcanza después de una dosis de 200 mg por vía oral varía de 1 a 4 µg / ml a las dos horas después de su ingesta, presentando una vida media variable de 6 a 10 horas. A dosis de 400 mg y 800 mg por vía oral al día se ha encontrado que la concentración plasmática alcanza concentraciones máximas de 8 y 20 µg / ml respectivamente.

Después de la administración por vía oral y su posterior absorción el ketoconazol se une a proteínas plasmáticas, en particular a la albúmina en un 84 %, a eritrocitos en un 15 % y un 1 % circula en forma libre por la sangre.

C) METABOLISMO

El ketoconazol se metaboliza en forma extensa en hígado, principalmente por oxidación y degradación de sus anillos imidazólicos y piperidínicos mediante una reacción de alquilación oxidativa e hidroxilación aromática, por lo que la inducción de la actividad de enzimas hepáticas por la acción de algunos fármacos como la rifampicina o fenilhidantoina, aceleran su eliminación metabólica, pudiendo disminuirse su concentración plasmática en más de un 50 %.

D) EXCRECIÓN

Después del metabolismo hepático los productos inactivos se eliminan por vía biliar, excretándose en más de un 50 % en heces y cerca de un 13 % en orina, del cual de 2 a 4 % es fármaco sin modificaciones. ^(6, 10, 18, 19, 20 y 22)

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

El ketoconazol suprime las manifestaciones clínicas de la blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis generalizadas y en algunas ocasiones las lesiones en pulmón, hueso o piel; tiñas, candidiasis (bucal y mucocutánea), además de las dermatofitosis ocasionadas por *Epidermophyton sp.*, *Microsporium sp* y *Trichophyton sp.* Desafortunadamente no es eficaz contra la meningitis micótica debido a que las concentraciones que se alcanzan en líquido cefalorraquídeo son bajas.

La duración del tratamiento es variable dependiendo de la infección y puede ir desde 2 semanas para candidiasis bucal y vaginal, hasta varios años para micosis profundas.

Desafortunadamente debido a su evolución lenta, el tratamiento con ketoconazol de micosis graves de evolución rápida se vuelve ineficaz, aunque es muy útil como medida profiláctica en pacientes inmunocomprometidos. ^(6, 10, 18, 19, 20, 21 y 22)

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ketoconazol y se debe utilizar con precaución en pacientes con aclorhidria o hipoclorhidria debido a que se puede presentar una marcada reducción de la absorción y por la tanto de su eficiencia. Se debe tener cuidado con aquellos pacientes que presentan alcoholismo activo o con insuficiencia hepática ya que puede presentarse hepatotoxicidad.

No se recomienda su administración durante el embarazo, debido a que después de su absorción el ketoconazol es capaz de atravesar la placenta y a pesar de que no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos, se ha encontrado que cuando se administra en ratas a dosis 10 veces mayores a las recomendadas para humanos, se han presentado efectos teratogénicos y embriotóxicos durante el primer trimestre del embarazo, razón por la cual no se recomienda su administración durante el embarazo a menos que los beneficios potenciales justifiquen el posible riesgo en el feto o cuando el problema de salud indica sin lugar a dudas la necesidad de su empleo.

Por ser secretado en leche materna no se recomienda su uso durante la lactancia a menos que los beneficios potenciales justifiquen el posible riesgo en el neonato. ^(6, 10, 18, 19, 20 y 22)

EFECTOS COLATERALES

Los efectos colaterales dependen de la dosis y son muy variables de una persona a otra, pero alrededor de un 20 % de los pacientes presentan náuseas, mareo, cefalea, anorexia, vómito, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento. Su tolerancia mejora si se administra conjuntamente con los alimentos, a la hora de acostarse o si se fracciona la dosis. Aproximadamente 4 % de los pacientes presentan una erupción y en casos raros se ha observado la caída del cabello.

En promedio 10 % de las mujeres que tienen un tratamiento con ketoconazol presentan anomalías menstruales y un número variable de varones presentan decremento de la libido y potencia sexual. A dosis de 400 y 800 mg / día se pueden presentar oligospermia o azoospermia, pero dicha esterilidad se deja de presentar cuando se suspende el tratamiento.

En uno de cada 12 000 pacientes que son tratados con ketoconazol por vía oral se llega a presentar hepatitis sistémica con síntomas muy similares a los de la hepatitis A, cuyos efectos son reversibles con la supresión del fármaco. ^(6, 10, 18, 19 y 22)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El uso conjunto del ketoconazol con fármacos que elevan el pH gástrico como: antiácidos, cimetidina, ranitidina, famotidina o antimuscarínicos disminuyen su concentración plasmática máxima y por lo tanto su eficiencia.

El ketoconazol puede aumentar la toxicidad de fármacos hepatotóxicos y los efectos anticoagulantes de la warfarina. Además puede competir con la ciclosporina a nivel del metabolismo hepático o incrementar la posibilidad de nefrotoxicidad como consecuencia del agente inmunosupresor, como lo muestra la tabla No I.3.1.

Antiácidos	Inhibición de la absorción del ketoconazol por incremento del pH gástrico.
Antagonistas de la Histamina H ₂	Inhibición de la absorción del ketoconazol por incremento del pH gástrico.
Isoniazida	Disminución de la biodisponibilidad del ketoconazol.
Rifampicina	Disminución de los niveles séricos de cualquiera de los dos fármacos.
Anticoagulantes orales	Aumento de la respuesta anticoagulante.
Corticosteroides	Incremento de la toxicidad de los corticosteroides al aumentar su biodisponibilidad y disminuir su eliminación.
Ciclosporina	Incremento de la toxicidad de la ciclosporina al aumentar su concentración en plasma.
Teofilina	Disminución de los niveles séricos de teofilina.

Tabla No I.3.1. Interacciones más frecuentes del ketoconazol con otros fármacos y sus efectos.

Fuente: Referencias ^(6, 12, 20, 21 y 24)

4. DESARROLLO FARMACÉUTICO

No existe ningún requisito legal (estatuto o regulación) de que las empresas farmacéuticas lleven a cabo un reporte del desarrollo de un producto, aunque la Food and Drug's Administrator (F.D.A.) les solicita que obtengan datos científicos que justifiquen la formulación así como los procesos de manufactura y control. Dicho reporte debe satisfacer las necesidades de la empresa, pero no existe un formato específico para su contenido ya que no es una deficiencia de las Buenas Prácticas de Manufactura (G.M.P.) sino un requisito de archivo el contar con un reporte de desarrollo formal.

El desarrollo farmacéutico es el conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento científico, la tecnología y la ética farmacéutica destinada a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento y proporcionar el soporte técnico a las áreas de producción y control de calidad cuando lo requieran. ^(25, 26, 27 y 28)

El desarrollo farmacéutico es el establecimiento de evidencia documentada que proporciona un alto grado de aseguramiento de que a partir de un proceso específico se producirá consistentemente un producto que cumpla con especificaciones predeterminadas y atributos de calidad. Dentro de este concepto se distingue que la evidencia documentada es mediante la cual podremos comprobar como los experimentos, datos y resultados analíticos soportan la fórmula maestra, las especificaciones del producto terminado y el proceso de manufactura, mientras que la experiencia nos indica que se deberán fabricar cuando menos 3 lotes a escala industrial para demostrar que el proceso es consistente. ^(23, 24, 25, 26, 27 y 28)

ETAPAS DEL DESARROLLO FARMACÉUTICO

1.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL FÁRMACO

Se debe llevar a cabo la revisión bibliográfica de la información disponible del fármaco en cuestión desde todos los puntos de vista posibles como lo son: física, química, farmacológicamente, etc. para poder tomar las precauciones necesarias para su manejo durante el desarrollo del producto. Además de la revisión del posible proceso de fabricación y métodos de evaluación. ^(25, 26, 27 y 28)

2.- ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

Los estudios de preformulación son el proceso por medio del cual se caracteriza física y químicamente al principio activo antes de formularlo y de esta forma poder conseguir calidad durante el desarrollo de la forma farmacéutica, pudiéndose anticipar a los posibles problemas que se pudieran presentar durante la formulación, identificando el mejor camino para la elección de la tecnología requerida para su manufactura y poder obtener un producto efectivo, seguro y estable dentro de la formulación seleccionada.

La preformulación como un paso lógico en el desarrollo de un producto inicialmente fue referida de manera especial a los estudios de estabilidad química, actualmente se refiere también a la estabilidad física.

Las metas principales de los estudios de preformulación son la determinación de:

- Parámetros fisicoquímicos del principio activo
- Estabilidad del principio activo
- Características de compatibilidad con excipientes

con la finalidad de prevenir problemas antes de haber invertido tiempo y esfuerzo de manera inefectiva en el desarrollo del producto.

El estudio de preformulación nos permite conocer cuales excipientes pueden ser usados para el estudio de formulación, aunque no nos permite sugerir cual o cuales excipientes servirán mejor a los propósitos de la formulación.

La evaluación de la estabilidad física y química del principio activo, además de su posible interacción con los excipientes son los aspectos más importantes en este estudio; pero además de lo antes mencionado se deben considerar los siguientes parámetros de manera particular:

- A. Nombre químico.
- B. Estructura química.
- C. Características físicas:
 - Apariencia
 - Color
 - Olor
 - Sabor
 - Textura
 - Forma de la partícula al microscopio
 - Presencia de cargas electrostáticas
- C. Características químicas:
 - Identidad
 - Punto de fusión
 - Rotación óptica
 - Presencia de metales pesados y residuo de la ignición
- E. Valoración y determinación de compuestos relacionados.
- F. Higroscopicidad, para poder conocer las condiciones de almacenamiento y la elección de excipientes.
- G. Coeficiente de partición y pKa, es importante ya que se debe conocer el lugar donde se llevará a cabo la absorción y que tan rápido puede ocurrir.
- H. Humedad, puede interferir en el proceso de manufactura, empaquetado y/o almacenamiento de las formas farmacéuticas sólidas.

- I. Solubilidad, se tiene que conocer el lugar en donde se llevará a cabo la disolución del principio activo para poder ser absorbido, además de conocer los posibles factores que puedan afectarla como:
- Tamaño de partícula
 - pH
 - Polimorfismo
 - Grado de hidratación
- J. Tamaño de partícula, este parámetro puede ser determinado por microscopia, sedimentación, centrifugación o tamizado. En términos generales su determinación es muy útil ya que esta muy relacionado con la biodisponibilidad, además de ser un factor sumamente importante en la compresión de los polvos, aunque se han encontrado resultados contradictorios que no permiten establecer ni la dirección (aumento o disminución) ni la intensidad del efecto que este parámetro tiene sobre la dureza de las tabletas, dicha magnitud dependerá de las características propias de los polvos de tal manera que si el material se fragmenta durante la compresión el efecto será pequeño; aunque de dichos resultados se ha podido observar que en la mayoría de los casos, la dureza de las tabletas tiende a aumentar al disminuir el tamaño de partícula debido a que aumentan las fuerzas de cohesión y la fricción, además de que la dureza se considera una función del área de contacto de los polvos. Este parámetro puede afectar de manera significativa en los estudios clínicos de una forma farmacéutica, por lo que es recomendable establecer especificaciones del tamaño de partícula mínimo y máximo para controlar un rango de liberación, ya que dependiendo el tamaño de la partícula es la superficie de contacto y posterior disolución, además de que puede afectar en la uniformidad de contenido en particular cuando se fabrica por compresión directa.
- K. Propiedades del cristal, pueden afectar el comportamiento durante la compresión (lo ideal es tener un grado de amorfos para que la compresión sea la adecuada).
- L. Comportamiento durante la compresión:
- Compresibilidad. Capacidad que tiene un material para disminuir de volumen cuando se le aplica presión (espesor).
 - Compactabilidad. Capacidad que tiene un material para formar un comprimido compacto y duro con resistencia adecuada a la deformación cuando se le aplica presión (dureza).
- M. Estabilidad del principio activo en estado sólido, para poder predecir situaciones donde la estabilidad física y/o química del principio activo se vea afectada, además de permitirnos poder elegir excipientes, material de empaque, proceso de fabricación, condiciones de fabricación y almacenamiento. La estabilidad del principio activo se evalúa ante condiciones drásticas de:
- Calor (la temperatura acelera la reacción al doble por cada 10 °C)
 - Humedad
 - Luz
 - Oxidación
 - pH (hidrólisis)

N. Comportamiento reológico (propiedades de flujo), dentro de este parámetro lo que se evalúa es:

- Densidad aparente. Masa del polvo entre su volumen más los espacios inter e intraparticulares.
- Densidad compactada. Masa del polvo entre su volumen compactado más los espacios intraparticulares después del acomodo de sus partículas.
- Índice de Carr (% de compactación). Capacidad de un polvo para modificar su densidad por el efecto de la compactación, para las tabletas lo ideal es que el porcentaje de compactación se encuentre entre 5 y 22 % para tener buenas propiedades de flujo (los valores elevados indican que se tiene un polvo muy poroso). Para su determinación se consideran las densidades de la siguiente manera:

$$\text{Índice de Carr} = \frac{\text{Densidad compactada} - \text{Densidad aparente}}{\text{Densidad aparente}} \times 100$$

Tabla I.4.1 INTERPRETACIÓN DEL ÍNDICE DE CARR

% DE COMPACTACIÓN	TIPO DE FLUJO
5 - 11	Excelente
12 - 16	Bueno
17 - 22	Regular
23 - 32	Pobre
33 - 44	Muy pobre
Mayor a 40	No tiene flujo

Tabla I.4.1. Valores para la interpretación del Índice de Carr.

- Velocidad de flujo. Resistencia que presenta un polvo a moverse por unidad de tiempo, se determina con un flujómetro o con embudo de acero inoxidable.
- Ángulo de reposo. Es un indicativo de la capacidad de flujo de un polvo y es el ángulo formado entre una superficie plana y uno de los lados del montículo que forma el polvo cuando se determina la velocidad de flujo, para su cálculo se considera:

$$\text{Ángulo de reposo} = \tan^{-1} \frac{\text{Altura}}{\text{Radio}}$$

Tabla I.4.2 INTERPRETACIÓN DEL ÁNGULO DE REPOSO

ÁNGULO DE REPOSO (°)	TIPO DE FLUJO
Menor a 25	Excelente
25 - 30	Bueno
31 - 40	Regular / Aceptable
Mayor a 40	Muy pobre

Tabla I.4.2. Valores para la interpretación del ángulo de reposo

- O. Elección de excipientes. En la forma farmacéutica el principio activo se encuentra en contacto directo con uno o más excipientes que pueden alterar su estabilidad por lo que el conocimiento de la posible interacción principio activo-excipiente se debe evaluar y poner especial atención en su elección e inclusión a la forma farmacéutica, razón por la cual para evitar efectos indeseables en la estabilidad de la forma farmacéutica y en el paciente al que se administraran como medicamento, por lo cual los excipientes deben cumplir con las siguientes características:
- No tóxico (fisiológicamente inerte)
 - Comercialmente disponible
 - Bajo costo
 - No debe alterar la actividad terapéutica del principio activo en la forma farmacéutica
 - Física y químicamente estable solo o en combinación con el o los principios activos, lo cual se logra mediante la evaluación de la "compatibilidad" principio activo-excipiente
- P. Compatibilidad principio activo-excipiente. Para la determinación de este parámetro se deben considerar cuando menos 2 excipientes de cada clase. Cartensen y colaboradores recomiendan realizar dicho estudio en una proporción principio activo-excipiente de 20:1 para lubricantes y de 5:1 para el resto de los excipientes, aunque no se descarta la posibilidad de utilizar proporciones de 1:1, 1:10 o la proporción dentro de la formulación. Las muestras así preparadas se colocan en estado sólido a condiciones drásticas de almacenamiento (temperatura, humedad y luz) dentro de ampulas de vidrio que se puedan sellar o dentro de viales para prevenir cualquier fuga, examinando las muestras periódicamente para tratar de observar cambios físicos por apariencia y/o cambios químicos por cromatografía en capa fina (CCF), cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) o análisis térmico diferencial.

Al finalizar el estudio de preformulación se cuenta con la información necesaria para poder llevar a cabo una buena formulación tomando en cuenta los excipientes más apropiados, así como el mejor procedimiento de manufactura y material de empaque más recomendado. (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 y 38)

3.- FORMULACIÓN

El estudio de formulación comprende aquellas pruebas que se realizan variando los porcentajes de los excipientes para ver el efecto que estos tienen en la formulación hasta llegar a las proporciones adecuadas para que la forma farmacéutica cumpla con los requisitos establecidos para el producto. En esta etapa del desarrollo farmacéutico se involucra el diseño de la forma farmacéutica basado en las pruebas de compatibilidad principio activo-excipiente adaptando un proceso de fabricación con base en el estudio de preformulación, realizando pruebas con diversos materiales de empaque primario, con el fin de obtener un producto con un alto grado de uniformidad.

Una vez seleccionados los excipientes con los cuales se puede fabricar el medicamento de interés, se fabrican lotes piloto hasta obtener una fórmula lo más simple posible para minimizar costos y posibles fuentes de error, hasta encontrar la concentración mínima efectiva para cada componente.

La elaboración de lotes piloto también se lleva a cabo para neutralizar las posibles fallas y dificultades del proceso permitiéndonos establecer límites de tolerancia dentro de los cuales se conserva la calidad del producto y límites de alerta fuera de los cuales la calidad del producto puede afectarse, lo cual se logra evaluando etapa por etapa verificando la eficiencia de la formulación y estableciendo las variables críticas y especificaciones de las pruebas de control durante el proceso así como los parámetros críticos (tamaño de partícula, propiedades de flujo, dureza, etc).

Una vez terminada esta etapa se elabora un reporte que contiene la fórmula cuali-cuantitativa de la forma farmacéutica así como el procedimiento de fabricación, que debe contar con las instrucciones detalladas de manufactura (equipos y parámetros de operación) y de control durante el proceso (reología del granulado, dureza, peso y friabilidad de las tabletas) para poder obtener productos que cumplan con especificaciones predeterminadas. ^(23, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 33 Y 35)

4.- ESCALAMIENTO

El escalamiento es el desarrollo de una metodología para la producción de medicamentos a una escala industrial basado en la producción a nivel piloto (corridas de demostración), comprobándose que la fórmula y el método desarrollado en el laboratorio se puede reproducir en una escala industrial probando que el proceso se lleva a cabo consistentemente.

Una vez que el producto a sido aprobado se puede escalar elaborando en mayor escala un lote piloto en el equipo de producción y cuidando cada paso del proceso para considerar todas las modificaciones que puedan surgir y poder realizar los cambios pertinentes en el procedimiento de fabricación emitido.

Según la F.D.A. no se requiere de la supervisión de tres lotes comerciales para la aprobación de un producto, sin embargo se debe contar con datos que justifiquen el procedimiento de fabricación a escala industrial, o sea que se debe haber realizado la investigación suficiente sobre los lotes piloto para establecer las especificaciones tanto para el producto en proceso como para el producto terminado.

Por ejemplo para el escalamiento del mezclado se debe asegurar la adecuada distribución del fármaco para evitar desuniformidad de contenido y la posible formación de aglomerados. Los factores más importantes en la transferencia de tecnología durante el proceso de mezclado son:

- Tiempo de mezclado
- Velocidad de mezclado
- Orden de adición
- Humedad

Una vez realizado el escalamiento, para la producción se supervisan por lo menos tres lotes de producción para verificar la reproducibilidad del proceso de fabricación. ^(23, 24, 25, 26, 27, 28, 35 Y 36)

5.- PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA

La estabilidad es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

La inestabilidad de una forma farmacéutica puede deberse a que el medicamento no sea efectivo a la dosis recomendada o que los productos de degradación puedan ser tóxicos para el paciente que esta utilizando el medicamento.

Una vez seleccionada la mejor formulación y el material de empaque con base en los estudios de preformulación y formulación, así como considerando la estabilidad del principio activo se fabrican por lo menos tres lotes piloto o de producción para someterlo a estudios de estabilidad acelerada, bajo condiciones drásticas de temperatura y humedad relativa durante un periodo no menor a 90 días, para medicamentos con fármacos conocidos. El estudio de estabilidad acelerada es aquel estudio diseñado para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones extremas de almacenamiento.

El objetivo de los estudios de estabilidad es proveer evidencia documentada de como las características físicas, químicas y microbiológicas de un medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales como temperatura y humedad, para que de esta forma se puedan establecer condiciones de almacenamiento adecuadas que aseguren la integridad de la forma farmacéutica, así como la determinación de un periodo de caducidad tentativo.

Todos los análisis realizados durante el estudio de estabilidad acelerada se deben efectuar con métodos analíticos validados (métodos indicativos de estabilidad), que minimamente cumpla con los siguientes parámetros:

- Especificidad
- Linealidad
- Exactitud y precisión
- Reproducibilidad y repetibilidad

Para el registro del medicamento ante la S.S.A. se deberá realizar el estudio con tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de empaque seleccionados bajo las siguientes condiciones:

Tiempo del estudio: 180 días.

Tabla 1.4.3 MEDICAMENTOS CON FÁRMACOS NUEVOS	
CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40°C / 75 % de H.R. para formas farmacéuticas sólidas	30, 60, 90 y 180 días
30°C / H.R. ambiente para todas las formas farmacéuticas	Inicial, 90 y 180 días

Tabla 1.4.3. Condiciones para realizar un estudio de estabilidad acelerada de medicamentos con fármacos nuevos.

Tiempo del estudio: 90 días

Tabla 1.4.4 MEDICAMENTOS CON FÁRMACOS CONOCIDOS	
CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40°C / 75 % de H.R. para formas farmacéuticas sólidas	30, 60 y 90 días
30°C / H.R. ambiente para todas las formas farmacéuticas	Inicial y 90 días

Tabla 1.4.4. Condiciones para realizar un estudio de estabilidad acelerada de medicamentos con fármacos conocidos.

Pruebas a realizarse: Características físicas
Humedad
Valoración
Compuestos relacionados
Desintegración y/o disolución

Para poder obtener un periodo de caducidad tentativo de 24 meses, se reportan los resultados de estabilidad acelerada con los cuales se demuestra que no hay cambios en los límites de especificación. (23, 25, 26, 35 Y 39)

5. GENERALIDADES SOBRE TABLETAS

DEFINICIÓN.

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas o preparados sólidos que contienen él o los principios activos y aditivos, generalmente de forma discoide, ranuradas o de tamaño variado; obtenidas por compresión de polvos o granulados.

VENTAJAS.

- Fácil dosificación
- Dosificación exacta
- Facilidad de manejo
- Costo bajo
- Producción a grandes velocidades
- Gran versatilidad en cuanto a forma, tamaño y dosificación
- Estabilidad física, química y microbiológica por su bajo contenido de agua
- Gran variedad de usos (para ser disgregado en estómago o en alguna sección del intestino, para disolverse en la boca, debajo de la lengua, masticables, vaginales, para disolverse en agua y aplicar tópicamente o de liberación controlada)

DESVENTAJAS.

- No recomendable para personas con problemas de deglución
- No apta para principios activos que se degraden con las enzimas digestivas
- Presentan menos biodisponibilidad que un líquido
- El principio activo puede irritar la mucosa gástrica
- No apta para personas inconscientes
- El tiempo de respuesta es más lento que el de un líquido

MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS.

En el siguiente esquema se presentan de manera general los métodos para la fabricación de tabletas.

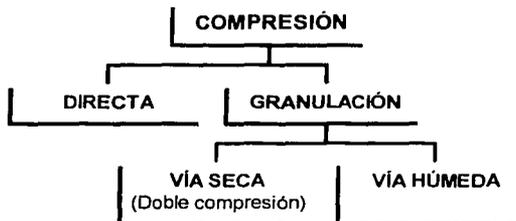


Tabla I.5.1 ETAPAS DE CADA MÉTODO DE FABRICACIÓN

VÍA HÚMEDA	VÍA SECA	COMPRESIÓN DIRECTA
Pesado	Pesado	Pesado
↓	↓	↓
Tamizado	Tamizado	Tamizado
↓	↓	↓
Mezclado	Mezclado	Mezclado
↓	↓	↓
Humectación	Compactación	Compresión
↓	↓	
Granulación	Molienda	
↓	↓	
Secado	Tamizado	
↓	↓	
Tamizado	Mezclado	
↓	↓	
Mezclado	Compresión	
↓		
Compresión		

Tabla I.5.1. Etapas que involucra cada método de fabricación de tabletas.

Dentro del equipo utilizado para la fabricación de las tabletas se pueden distinguir los siguientes:

1. **Mezcladores.** Muchas formas orales están fabricadas por compresión directa, para las cuales el procedimiento de mezclado en una etapa determinante en las características del producto final. Para dicha operación existen de manera general 2 tipos de mezcladores:

A. Los mezcladores de baja energía, que son los clásicos tipos de mezcladores lentos, dentro de los cuales se encuentran:

- Mezcladores de listón. El polvo se mezcla horizontal y verticalmente, el llenado puede ser polvoroso, pero durante el mezclado se cierra limitando la cantidad de polvo generado al ambiente, pero presenta el problema de la presencia de un punto muerto

en la zona de descarga y la probabilidad de un mezclado deficiente en los extremos de la barra central y los problemas de limpieza que pueden provocar contaminación cruzada.

- Mezcladores de volteo. Los mezcladores de este tipo incluyen los de tolvas gemelas y de doble cono, ejercen un mezclado suave que evita que los gránulos se rompan, aunque los polvos se pueden aglomerar si el nivel de la carga excede de un 60 - 65 % de la capacidad del mezclador.
 - Mezcladores tipo planetario. Se utiliza casi exclusivamente para el proceso de granulación húmeda, presentando un mezclado difícil de controlar y reproducir ya que exclusivamente presenta un mezclado horizontal y el mezclado suele ser polvoso porque se encuentra abierto de la parte superior contribuyendo a problemas potenciales de contaminación cruzada.
- B. Mezcladores de alta energía. Incluyen algunos caracteres básicos de los mezcladores de baja energía pero contienen un tipo de barra giratoria de alta velocidad, denominada barra intensificadora o cortadora. Son mezcladores altamente eficientes y convenientes para todos los procesos de fabricación.
- C. Bolsa de plástico. Las empresas han recurrido al mezclado en una bolsa de plástico para el mezclado de los lotes piloto, obviamente es un proceso muy difícil de reproducir y existe el peligro potencial de la pérdida del polvo como consecuencia del rompimiento de la bolsa o del manejo. Razón por la cual establece la F.D.A. que el uso de la bolsa de plástico no puede ser justificado en la elaboración de un lote piloto.

Un paso crítico en el mezclado es la uniformidad de la mezcla, para lo cual se deben verificar principalmente las áreas específicas que presenten el mayor potencial de no ser uniformes. Para tales fines se puede tomar muestra directamente del mezclador o cuando se descarga, tomando muestras de la superficie, de en medio y del fondo. La muestra tomada debe ser mayor a una unidad de dosificación evitando la manipulación excesiva entre el tiempo de muestreo y el análisis. El análisis de la uniformidad de contenido normalmente se lleva a cabo utilizando especificaciones farmacopéicas (de 85 a 115 % con RSD menor a 8), pero para el desarrollo del producto esas especificaciones deben ser más estrechas (de 90 a 110 % con RSD menor a 6) para asegurar que cuando se produzca a nivel industrial el producto se encuentre dentro de especificaciones farmacopéicas. Además del análisis de uniformidad de contenido se debe evaluar la valoración, características físicas, pérdida al secado y/o contenido de humedad (en particular para los procesos de granulación húmeda).

2. **Secadores.** Existen básicamente 2 tipos de secadores; uno es el clásico secador de horno, donde el granulado húmedo es extendido en charolas y es secado; y el segundo tipo de secador es el de lecho fluido, donde el granulado húmedo es "fluidizado" o suspendido en el aire, produciendo un granulado más uniforme con partículas esféricas, aunque estos gránulos pueden requerir mayor fuerza para su compresión.
3. **Tableteadoras.** Los equipos son muy variados dependiendo el fabricante y el número de estaciones que tenga pero en términos generales las tableteadoras requieren de polvos con buenas características de flujo, compactabilidad, compresibilidad y uniformidad para tener un control adecuado en la uniformidad de contenido, uniformidad de peso y dureza de las tabletas. (15, 17, 23, 24, 25, 27, 28, 29 y 40)

ELECCIÓN DE LA VÍA DE FABRICACIÓN.

Para elegir el método de fabricación de las tabletas se realiza en base al estudio de preformulación, considerando:

- Estabilidad del principio activo
- Características de flujo del principio activo (aunque esto depende de la proporción que ocupará dentro de la formulación)
- Características de compactabilidad y compresibilidad del principio activo

Para todos los métodos de fabricación los componentes de la fórmula deben tener un tamaño de partícula semejante (que se encuentre en un rango lo más estrecho posible), por lo cual después de ser pesadas las materias primas se deberán tamizar a través de una malla No 20 para eliminar los grumos que puedan tener, pero se recomienda que el lubricante, deslizante y antiadherente se tamicen por una malla más fina (por ejemplo 60 o 100) para poder asegurar su funcionalidad.

Sin importar el proceso de fabricación las tabletas deberán cumplir con especificaciones oficiales e internas, dentro de las más importantes se encuentran:

- Variación de peso:
 - Tabletillas con peso menor a 80 mg, variación permitida $\pm 10.0\%$
 - Tabletillas con peso entre 80 y 250 mg, variación permitida $\pm 7.5\%$
 - Tabletillas con peso mayor a 250 mg, variación permitida $\pm 5.0\%$
- Dureza (resistencia a la ruptura)
- Friabilidad (resistencia al desgaste)
- Desintegración y/o disolución
- Humedad
- Uniformidad de contenido
- Valoración

Para todos los métodos de fabricación, la última etapa es la compresión, para la cual se distinguen en términos generales dos etapas: la consolidación de las partículas y el enlazamiento de estas.

La etapa de consolidación comienza con el rearrreglo de las partículas para disminuir los espacios interparticulares, ya que las partículas se deslizan entre sí con un mínimo de deformación y fractura, al aumentar la presión de compresión sobre las partículas reacomodadas, estas se deformarán inicialmente de manera elástica (fenómeno reversible) y después se presentará la etapa de deformación plástica (fenómeno irreversible). Finalmente al aumentar más la presión de compresión ocurrirá la fractura de las partículas. La secuencia antes mencionada se aplica a cada partícula individual, aunque en la práctica el proceso de compresión se ve dominado por algunas de las etapas antes mencionadas en especial la deformación plástica o la de fractura, lo cual determinará las características de las tabletas obtenidas. ^(23, 24, 25, 28, 29, 37 Y 40)

VÍA HÚMEDA.

Las características principales que debe cumplir un principio activo para fabricarse por esta vía son:

- No importan las características físicas del principio activo
- Estable al calor y la humedad

Es el método tradicional para la fabricación de tabletas, en el cual se adiciona una solución aglutinante a la mezcla de principio activo y excipientes, para convertirlo en una masa que se hará pasar por un tamiz, posteriormente se secará hasta obtener una humedad máxima de 5 % y nuevamente será tamizado para obtener gránulos con las características que se requieren para el proceso de compresión.

VENTAJAS.

- No importan las propiedades físicas del principio activo ni de los excipientes, como lo son: tamaño de partícula, propiedades de flujo, propiedades de compactabilidad y compresibilidad
- Se pueden fabricar tabletas a partir de materiales polvorientos
- Se mejoran las propiedades de flujo, compactabilidad y compresibilidad al incrementar el tamaño de partícula mediante el proceso de granulación
- Se reduce la segregación
- Se utilizan materias primas convencionales

DESVENTAJAS.

- No es recomendable para principios activos o excipientes sensibles al calor o la humedad
- Proceso más complejo y costoso
- Muchas etapas de producción
- Más equipo, mayor espacio, mayor tiempo de proceso y mayor gasto de energía
- Requiere mano de obra calificada
- Se pueden formar masas duras que impidan la liberación del principio activo
- Puede incrementar el tiempo de desintegración y/o disolución
- Mayor probabilidad de contaminación cruzada
- Proceso difícil de validar
- Pérdida de 5 a 10 % durante el proceso
- Fórmula más compleja

En un estudio realizado por Uilah y colaboradores se utilizó la adición de humedad para incrementar la compactabilidad o cohesión de una mezcla de polvos, proceso al que llamaron "granulación activada por humedad", con la finalidad de evitar algunos pasos de la granulación húmeda convencional, en particular el proceso de secado y de esta manera comprimir después del mezclado.

Lo anterior se conseguía mediante la adición de humedad que es capaz de disolver parte del aglutinante que se encuentra en la mezcla de polvos, promoviendo la aglomeración de los mismos. Se observó además que la adición de un 3 % de humedad no afectaba de manera significativa la presión de expulsión de las tabletas que es una medida de la fricción entre los comprimidos y la matriz, aunque el efecto de la humedad sobre las características de compresión de los materiales sólidos dependerá de su interacción con los mismos. ^(23, 24, 25, 28, 40, 44 Y 45)

VÍA SECA.

Es una técnica alternativa para fabricar tabletas cuando la proporción del principio activo en la formulación es alta, lo cual impide llevar a cabo el proceso de compresión directa debido a pobres propiedades reológicas, de compactabilidad y/o compresibilidad. El proceso se caracteriza por tener una etapa de compactación (pre-compresión) y una molienda acompañada de un tamizado, que ocasiona un incremento en el tamaño de la partícula (granulación en seco) facilitando el proceso de compresión.

VENTAJAS.

- Es útil para principios activos sensibles al calor y la humedad
- Se utiliza menor cantidad de equipo que para el proceso de granulación húmeda
- Se obtiene una fórmula más sencilla que la que se tendría por granulación húmeda

DESVENTAJAS.

- Se pueden presentar problemas de laminación y/o friabilidad
- Se requiere de un equipo especial para la compactación ^(23, 24, 25, 28, 40 Y 45)

COMPRESIÓN DIRECTA.

Las características principales que debe cumplir un principio activo para fabricarse por esta vía son:

- Forma cristalina
- Buenas propiedades de compactabilidad y compresibilidad
- Buenas propiedades de flujo

Los dos últimos puntos se pueden solucionar considerando la proporción que utilice dentro de la formulación y las características de los excipientes que se utilicen.

Es el método más sencillo para la fabricación de tabletas y resulta ser el proceso ideal cuando se tiene una mezcla de polvos con buenas propiedades de flujo, ya que en este proceso las propiedades de los polvos no son modificadas para su compresión.

VENTAJAS.

- Fórmula más sencilla
- Proceso más simple y económico
- Se puede utilizar para principios activos sensibles al calor y la humedad, así como los que presentan punto de fusión bajo
- Desintegración de las tabletas en las partículas primarias de principio activo
- Eliminación del uso de solventes orgánicos (utilizados para la preparación de la solución aglutinante)
- Menor número de operaciones unitarias
- Menor equipo, espacio, tiempo y requerimientos energéticos
- Mayor capacidad y flexibilidad de producción
- Proceso reproducible
- Reducción de tiempos de limpieza
- Se puede validar el proceso
- Bajo riesgo de contaminación cruzada
- Reducción de costos hasta en un 50 o 60 %, por la disminución de tiempo, mano de obra, limpieza, energía, áreas y pérdida de material

DESVENTAJAS.

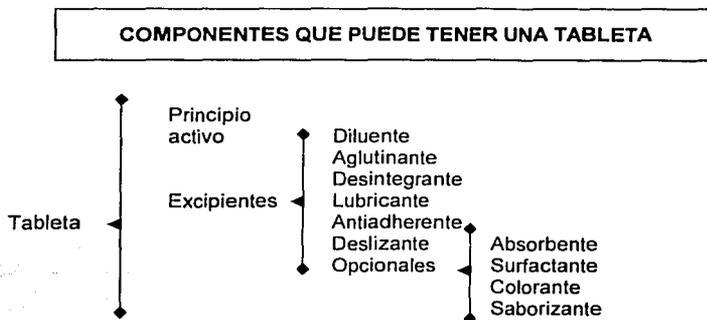
- Son importantes las propiedades físicas del principio activo y los excipientes
- Se puede presentar segregación de los polvos por diferencias de densidades
- Si el principio activo no tiene buenas propiedades de compactabilidad y compresibilidad y se encuentra en una proporción elevada dentro de la fórmula, se pueden presentar problemas durante la compresión
- Cuando se tienen densidades de los componentes de la fórmula diferentes pueden presentarse problemas de uniformidad de contenido si el mezclado no es el adecuado
- Se pueden formar cargas electrostáticas durante el tamizado y el mezclado (23, 24, 25, 28, 37, 40, 41 Y 45)

COMPONENTES PARA LA FABRICACIÓN DE TABLETAS.

Las tabletas se forman por compresión del o los principios activos solos o combinados con materiales inertes conocidos como excipientes, los cuales son sustancias que facilitan la elaboración de las tabletas proporcionando los cambios en las características físicas del principio activo necesarios para un buen procesamiento.

Son muchas las condiciones necesarias para obtener una tableta y no todos los principios activos poseen las cualidades necesarias para su fabricación y por lo general estas cualidades son proporcionadas por los excipientes, que de manera general deben conferir al principio activo las siguientes cualidades:

- Adecuado flujo desde la tolva hasta la matriz para tener un contenido uniforme y se pueda procesar a altas velocidades
- Suficientes propiedades cohesivas para formar tabletas firmes y fuertes
- Propiedades lubricantes para prevenir el pegado a punzones y matrices



Fuente: Referencias (23, 24, 25, 28 Y 43)

PRINCIPIO ACTIVO.

Objetivo. Proporcionar el efecto farmacológico a la dosis terapéutica.

Proporción en la fórmula. Variable, puede ir desde 20 % hasta 100 %, dependiendo el proceso de fabricación y propiedades físicas (flujo, compactabilidad y compresibilidad). Por ejemplo para el proceso de compresión directa si el principio activo presenta buenas propiedades de flujo, compactabilidad y compresibilidad se puede utilizar en una proporción mayor a un 70 %, pero si estas propiedades no son las adecuadas se puede utilizar una proporción hasta de un 20 %, aunque en este caso lo ideal es formularlo con una proporción del 40 %.

DILUENTE.

Objetivo. Proporcionar volumen, cuerpo o peso al principio activo para poder manipularlo y comprimirlo, se pueden utilizar solo o como mezcla de 2 o más, ya que se pueden presentar interacciones entre estos que provocan un incremento en las propiedades de compactabilidad y/o compresibilidad de las que presentan los materiales puros.

Proporción en la fórmula. De 20 a 80 %, dependiendo la vía de fabricación y propiedades del principio activo.

Los requerimientos básicos que debe cumplir un diluyente son los siguientes:

- Ser un "aglutinante" efectivo para formar tabletas compactas y duras con poca presión
- Buenas propiedades de flujo
- Baja sensibilidad a los lubricantes
- Buena estabilidad (no ser higroscópico)
- Compatible con los componentes de la fórmula
- Que no altere la biodisponibilidad del principio activo
- Que pueda ser reprocesado sin pérdida de propiedades de flujo, compactabilidad y compresibilidad
- Reproducible física, química y funcionalmente de lote a lote

1.5.2 DILUYENTES

MATERIAL	CONTENIDO DE HUMEDAD	DENSIDAD g / ml
Lactosa Spray Dried (monohidratada)	5.0 %	0.66 – 0.78
Lactosa Spray Dried (anhídrica)	0.25 a 0.5 %	0.60 – 0.74
Almidones	12.0 – 15.0 %	0.62
Dextrosa monohidratada	8.0 – 9.0 %	0.70 – 0.85
Celulosa microcristalina		
PH 101	4.0 %	0.28
PH 102	4.0 %	0.30
PH 200	4.0 %	0.32
Celulosa en polvo	4.0 – 5.0 %	0.91
Fosfato tricálcico	0.4 %	0.80

Tabla 1.5.2. Diluyentes más utilizados para la fabricación de tabletas.

AGLUTINANTE.

Objetivo. Exclusivo para los procesos de compresión por granulación húmeda y seca, cuya función es proporcionar la cohesividad a los polvos para poder granularlos y poder obtener buenas propiedades de flujo, compresibilidad y compactabilidad mediante la formación de gránulos.

Proporción en la fórmula. De 5 a 20 %, en solución: Acuosa
Alcohólica
Hidro-alcohólica

1.5.3 SISTEMAS TÍPICOS PARA GRANULACIÓN

MATERIAL	PROPORCIÓN EN LA FÓRMULA (%)	PROPORCIÓN EN LA SOLUCIÓN AGLUTINANTE (%)
Acacia	2.0 - 5.0	10 - 25
Derivados de la celulosa	1.0 - 5.0	5 - 10
Gelatina	1.0 - 5.0	10 - 20
Glucosa	2.0 - 25.0	25 - 50
Polimetacrilatos	5.0 - 20.0	5 - 15
P.V.P.	1.0 - 5.0	3 - 15
Almidón de maíz	1.0 - 5.0	5 - 10
Sacarosa	2.0 - 25.0	50 - 75
Sorbitol	2.0 - 10.0	10 - 25
Almidón pregelatinizado	1.0 - 10.0	2 - 5
Goma de tragacanto	1.0 - 4.0	3 - 10
Alginato de sodio	2.0 - 5.0	3 - 5

Tabla 1.5.3. Polímeros modificados que se utilizan como sistemas típicos de granulación para la fabricación de tabletas.

DESINTEGRANTE.

Objetivo. Facilitar la disgregación de las tabletas en fragmentos más pequeños, después de su administración incrementando la superficie de contacto del principio activo y por consecuencia su disolución y absorción, aunque no siempre se cumple que lo que se desintegra se disuelva o viceversa.

Proporción en la fórmula. Desintegrantes convencionales: 5.0 a 10.0 %
Superdesintegrantes: 1.0 a 4.0 % (costos más elevados)

Los agentes desintegrantes más utilizados dentro de cada categoría se presentan en las tablas siguientes.

I.5.4 DESINTEGRANTES CONVENCIONALES

MATERIAL	PROPORCIÓN EN LA FÓRMULA (%)
Almidones	5.0 - 20.0
Alginatos	2.0 - 5.0
Celulosa microcristalina	5.0 - 15.0

Tabla I.5.4. Desintegrantes convencionales que se utilizan para la fabricación de tabletas.

I.5.5 SUPERDESINTEGRANTES

MATERIAL	PROPORCIÓN EN LA FÓRMULA (%)
Crosarmelosa sódica	0.5 - 2.0
Glicolato sódico de almidón	0.5 - 4.0
Almidón pregelatinizado	0.5 - 4.0

Tabla I.5.5. Superdesintegrantes que se utilizan para la fabricación de tabletas.

Un buen agente desintegrante debe tener buena capacidad para absorber agua por capilaridad y su posterior hinchamiento en el menor tiempo posible.

Forma de uso. Para procesos de compresión directa se mezcla con los componentes de la fórmula antes de la adición de los lubricantes, mientras que para los procesos de granulación (vía seca y húmeda) el desintegrante se adiciona en un 50 % intragranular (antes del proceso de granulación) y un 50 % extragranular (en el mezclado final junto con los lubricantes), con el objeto de que además de disgregar la tableta en fragmentos más pequeños y estos a su vez tengan la capacidad de liberar el principio activo.

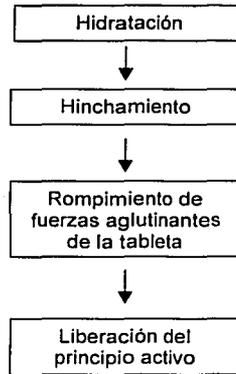
MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DESINTEGRANTES CONVENCIONALES.

Los desintegrantes convencionales cumplen con su función por uno o varios de los siguientes mecanismos de acción:

- **Absorción de agua.** Debido a la capacidad que tienen las partículas de agua para penetrar los poros de la tableta por capilaridad, permitiendo la disgregación de la tableta.
- **Hinchamiento.** La absorción de agua y posterior hinchamiento permite la disgregación de la tableta por fractura interna de esta.
- **Fuerzas de repulsión partícula - partícula.** Al contacto con el agua las partículas se repelen provocando la fractura interna de la tableta.
- **Deformación.** Se ha demostrado que las partículas de algunos desintegrantes se deforman durante el proceso de compresión, las cuales al estar en contacto con el agua regresan a su forma y tamaño normal provocando la disintegración de la tableta.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS SUPERDESINTEGRANTES.

Los agentes considerados como superdesintegrantes para llevar a cabo su función cumplen con la siguiente secuencia:



LUBRICANTE.

Objetivo. Prevenir el desgaste de las piezas mecánicas producido durante el proceso de tableteo, reduciendo las fricciones interparticulares de los gránulos facilitando la expulsión del comprimido de la matriz, reduciendo la fricción metal - metal durante la eyección de las tabletas de la matriz después de la compresión.

Proporción en la fórmula. 0.25 - 5.00 %

Los agentes lubricantes se clasifican en dos grandes grupos de acuerdo a su solubilidad y se recomienda que para principios activos insolubles se utilice un lubricante soluble y viceversa.

1.5.6 LUBRICANTES INSOLUBLES EN AGUA

MATERIAL	PROPORCIÓN EN LA FÓRMULA (%)
Estearatos metálicos	0.25 - 2.00
Ácido esteárico	0.25 - 2.00
Talco	1.00 - 5.00
Ceras	1.00 - 5.00

Tabla 1.5.6. Agentes lubricantes insolubles en agua que se utilizan para la fabricación de tabletas.

I.5.7 LUBRICANTES SOLUBLES EN AGUA

MATERIAL	PROPORCIÓN EN LA FÓRMULA (%)
Benzoato de sodio	1.0 - 5.0
Cloruro de sodio	1.0 - 5.0
Acetato de sodio	1.0 - 5.0
Lauril sulfato de sodio	1.0 - 5.0
Lauril sulfato de magnesio	1.0 - 2.0

Tabla I.5.7. Agentes lubricantes solubles en agua que se utilizan para la fabricación de tabletas.

Un factor muy importante en las propiedades de flujo de una mezcla de polvos para comprimir además de la forma, densidad, humedad y distribución de tamaño de partícula es la adición de lubricantes antiadherente y/o deslizante.

En un estudio realizado por Delacourte y colaboradores evaluaron el uso de estearato de magnesio como lubricante a diferentes tiempos de mezclado (2 y 10 minutos) y en diferentes proporciones (0.5, 1.0 y 2.0 %), determinando las propiedades de flujo mediante la medición del ángulo de reposo, encontraron que el tiempo de mezclado y la proporción de lubricante no afecta de manera significativa en los parámetros de flujo de los polvos estudiados.

Los lubricantes más utilizados son los estearatos metálicos debido a que presentan mejores propiedades lubricantes aunque se pueden llegar a presentar reacción con algunos productos a un pH ácido, pero cuando se llega a presentar este problema se suele cambiar por ácido esteárico o talco.

A pesar de que los estearatos son efectivos hacen a las tabletas repelentes al agua incrementando consecuentemente el tiempo de desintegración y bajando su biodisponibilidad, además de que para sólidos que se consolidan mediante deformación plástica los lubricantes pueden causar la formación de una película alrededor de la partícula provocando un incremento en la dureza de las tabletas. Pero un estudio realizado por Kikuta y colaboradores demostraron que el tiempo de mezclado con estearato de magnesio provoca una disminución en la dureza de las tabletas; por lo cual se dice que dicho efecto dependerá de la formulación y del principio activo.

ANTIADHERENTE.

Objetivo. Evitar el pegado del polvo a la superficie de la matriz y punzones durante la compresión y expulsión, evitando la fricción granulo - metal.

Proporción en la fórmula. 0.1 - 5.0 %

I.5.8 ANTIADHERENTES

MATERIAL	PROPORCIÓN EN LA FÓRMULA (%)
Talco	0.1 - 5.0
Almidón de maíz	3.0 - 10.0
Dióxido de silicio	0.1 - 0.5
Lauril sulfato de sodio	Menos de 1.0
Estearatos metálicos	Menos de 1.0

Tabla I.5.8. Antiadherentes que se utilizan para la fabricación de tabletas.

DESLIZANTE.

Objetivo. Reducir la interacción partícula - partícula, mejorando las propiedades de flujo de los polvos a comprimir, debido a la adhesión de este a la superficie de las partículas reduciendo las cargas electrostáticas y las fuerzas de Van der Waals.

Proporción en la fórmula. 1.0 - 5.0 %

I.5.9 DESLIZANTE

MATERIAL	PROPORCIÓN EN LA FÓRMULA (%)
Talco	0.1 - 5.0
Almidón de maíz	1.0 - 10.0
Dióxido de silicio	0.1 - 5.0
Lauril sulfato de sodio	0.2 - 2.0
Estearatos metálicos	0.5 - 2.0

Tabla I.5.9. Deslizantes que se utilizan para la fabricación de tabletas.

ABSORBENTE.

Objetivo. Atrapar humedad "sin humedecerse" durante el mezclado, se utilizan para principios activos sensibles a la humedad.

Los agentes absorbentes de uso común son: silicatos, siloídos y sales de fosfato anhidros.

SURFACTANTE.

Objetivo. Reducir la tensión superficial incrementando la capacidad de disolución del principio activo, se utiliza cuando el principio activo es insoluble o poco soluble.

Los agentes Surfactantes más usados son: lauril sulfato de sodio y dietilsulfosuccinato de sodio. ^(23, 24, 25, 28, 38, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 Y 51)

PROBLEMAS QUE SE PUEDEN PRESENTAR DURANTE LA FABRICACIÓN

DURANTE LA ALIMENTACIÓN.

- Alimentación pobre. Se puede deber a: exceso de finos, deshomonidad de tamaño de partícula, flujo pobre del material a tabletear o polvos que absorben humedad.

Solución. Minimizar el contenido de finos
Controlar la humedad del polvo a granular
Homogeneizar tamaño de partícula

- "Inundación de la matriz". Se puede deber a que el polvo a tabletear tiene demasiado flujo, ocasionando un atascamiento de la tableteadora.

Solución. Reducir el flujo del polvo a tabletear
Apertura de la tolva

- Segregación de los polvos. Se puede deber a un tamaño de partícula no homogéneo del polvo a tabletear.

Solución. Homogeneizar tamaño de partícula

- Variación de peso. Se puede deber a: tamaño de partícula no homogéneo, flujo pobre o segregación del polvo a tabletear.

Solución. Homogeneizar tamaño de partícula
Mejorar las propiedades de flujo

DURANTE EL MEZCLADO.

- Aglomeración de partículas. Se puede deber a fuerzas de atracción interparticulares y/o cohesividad entre los polvos.

Solución. Mezclar primero los polvos cohesivos con un 10 % de diluyente
Utilizar mezcladoras con sistema de corte

- Segregación. Se puede deber a: distribución de tamaño de partícula no homogéneo, sobremezclado o empleo de una mezcladora inapropiada.

Solución. Homogeneizar tamaño de partícula
Optimizar el mezclado

- Desuniformidad de la mezcla. Se puede deber a: carga inapropiada del mezclador (muy lleno), mezclado inapropiado, sobremezclado o distribución de tamaño de partícula no homogéneo.

Solución. Mezclar primero el principio activo con un 10 % de diluyente
Optimizar el mezclado

DURANTE LA COMPRESIÓN.

- **Laminación (separación de capas).** Se puede deber a: mala cohesividad de los polvos, exceso de finos, polvo muy seco, polvos con densidad muy baja y porosidad alta, segregación, atrapamiento de aire, desgaste de la superficie de los punzones o cavidad de la matriz o a un exceso de fuerza de compresión.

Solución. Eliminar finos
Mejorar la lubricación (aumentarlo, reducirlo o cambiarlo)
Evitar el uso de materiales defectuosos (utilizar punzón y matrices cromados)

- **Picado.** Se puede deber a: exceso de finos, tamaño de partícula no homogéneo, atrapamiento de aire, polvos porosos, desgaste de la superficie de los punzones o cavidad de la matriz o a un exceso de fuerza de compresión.

Solución. Eliminar finos
Mejorar la lubricación (aumentarlo, reducirlo o cambiarlo)
Evitar el uso de materiales defectuosos (utilizar punzón y matrices cromados)

- **Moteado.** Se puede deber a: migración de color, secado o mezclado inadecuado, degradación de principio activo y/o materias primas o contaminación cruzada.

Solución. Verificar la aparición de productos de degradación coloridos
Optimizar proceso de mezclado y secado
Evitar la contaminación cruzada

- **Descabezado.** Se puede deber a: falta de lubricación en punzones, llenado incompleto de la matriz, atrapamiento de aire, desgaste de la superficie de los punzones o cavidad de la matriz o a un exceso de fuerza de compresión.

Solución. Mejorar la lubricación (aumentarlo, reducirlo o cambiarlo)
Ajustar la fuerza de compresión
Evitar el uso de materiales defectuosos (utilizar punzón y matrices cromados)

- **Rayado.** Se puede deber a: falta de lubricación en punzones, desgaste de la superficie de los punzones o cavidad de la matriz o a un exceso de fuerza de compresión.

Solución. Ajustar la fuerza de compresión
Evitar el uso de materiales defectuosos (utilizar punzón y matrices cromados)

- **Pegado.** Se puede deber a: exceso de humedad, componentes de la fórmula con punto de fusión bajo, desgaste de la superficie de los punzones o cavidad de la matriz o a un exceso de fuerza de compresión.

Solución. Mejorar la lubricación (aumentarlo, reducirlo o cambiarlo)
Ajustar la fuerza de compresión
Evitar el uso de materiales defectuosos (utilizar punzón y matrices cromados)
Controlar la humedad del polvo a tabletear

PROBLEMAS EXCLUSIVOS DE LA GRANULACIÓN HÚMEDA.

- **Formación de una masa pegajosa. Se puede deber a: sobrehumectación o a mezclado muy vigoroso durante la humectación.**

**Solución. Adicionar poco a poco la solución aglutinante
Cambio de agente aglutinante o vehículo**

- **Atascamiento de la malla. Se puede deber a: masa demasiado pegajosa o a la presencia de componentes muy gomosos.**

**Solución. Utilizar un granulador oscilan
Cambio de agente aglutinante o vehículo**

- **Durante el secado en horno con charolas. Se puede presentar un secado no homogéneo, formación de "caja dura", migración de color o de principio activo.**

**Solución. Cambiar tipo de secado
Colocar una menor carga en las charolas
Mover la carga durante el secado ^(23, 24, 25 Y 28)**

II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México debido a factores sociales, físicos, hormonales, metabólicos o a la presencia de enfermedades inmunodeficientes aunado a terapias inmunodepresoras, el incremento de todo tipo de micosis, principalmente las superficiales y oportunistas, se vuelve cada día más evidente, así lo reportan estudios realizados recientemente por el servicio de Micología del "Centro Dermatológico de Pascua" en los que se documenta un incremento en la incidencia de estas enfermedades del 8.3 % en el periodo comprendido de 1991 a 1996. El tratamiento primario para este tipo de enfermedades es vía tópico por periodos muy prolongados por lo que el paciente pierde el interés obteniéndose resultados insatisfactorios, debido a lo cual la tendencia del manejo de estas enfermedades es mediante una terapéutica combinada tópico - sistémica, reduciéndose el periodo de tratamiento. Día a día se requiere contar con antimicóticos de amplio espectro, útiles para todo tipo de micosis, tal como el Ketoconazol, el cual puede administrarse por vía oral, en forma de tabletas, que son sistemas sencillos, fáciles de administrar, de dosificación exacta y de gran estabilidad física, química y microbiológica. Por lo cual es importante desarrollar un producto que cumpla con las características anteriores y sea competitivo en el mercado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Obtener tabletas de ketoconazol a una concentración de 200 mg que sean física, química y microbiológicamente estables, que se encuentren dentro de especificaciones oficiales e internas y que sean de bajo costo.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar el estudio de preformulación.
- Elaboración de lotes piloto con excipientes seleccionados y elección de procedimiento de fabricación.
- Implementación de técnica analítica indicativa de estabilidad para producto terminado.
- Realizar el escalamiento a nivel productivo.
- Realizar el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993 de estabilidad de medicamentos para poder determinar un periodo de caducidad tentativo.

IV HIPÓTESIS

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de preformulación y formulación para tabletas de ketoconazol de 200 mg, se logrará encontrar una fórmula lo más simple y sencilla posible, así como el mejor procedimiento de fabricación que permita obtener tabletas de ketoconazol de 200 mg estables que cumplan con especificaciones oficiales e internas.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIAL

MATERIAL DE LABORATORIO

- Barras de agitación magnética
- Espátulas de acero inoxidable
- Cucharones de acero inoxidable
- Cromatofolios de sílica gel
- Embudo de acero inoxidable
- Cronómetro
- Tamices de acero inoxidable de diferentes tamaños
- Vasos de acero inoxidable

MATERIAL DE VIDRIO

- Probetas de 100 ml
- Vasos de precipitados
- Pipetas volumétricas
- Pipetas graduadas
- Matraces volumétricos
- Cámara de elución
- Viales transparentes y de color ámbar
- Micro jeringa
- Sistemas para reflujo
- Tubos de ensayo

EQUIPO E INSTRUMENTOS

- | | | | |
|----------------------------|-----------------------|---------|--|
| • Cromatógrafo de líquidos | Marca: Beckman | Modelo: | Bomba 126
Detector 168
Inyector: Midas |
| • Potenciómetro | Marca: Beckman | Modelo: | 0 50 pH Meter |
| • Balanza analítica | Marca: Mettler toledo | Modelo: | AG204 |
| • Balanza granataria | Marca: Ohaus | Modelo: | 510 |
| • Cámara de humedad | Marca: Craft | Modelo: | Humicabled |
| • Parrillas de agitación | Marca: PMC | Modelo: | 259P |

- Aparato para determinar punto de fusión
 Marca: Buchii Modelo: Buchii 510
- Refrigerador Marca: General elctric Modelo: Turboplus
- Estufas de 30, 40 y 60°C Marca: Felisa Modelo: 132
- Mufla Marca: Desconocida Modelo: Desconocido
- Lámpara de luz U.V. Marca: UVP-inc Modelo: UVGL-25
- Centrífuga Marca: Damon Modelo: G30B
- Espectrofotómetro de I.R. Marca: Perkin Elmer Modelo: 1600 series
- Tableteadora monopunzónica Marca: Montaña Modelo: Monopunzonica
- Tableteadora multiestaciones Marca: Stokes Modelo: 16 estaciones
- Mezclador de pantalón Marca: Montaña Modelo:
- Durómetro Marca: Vankel Modelo: DT-1000
- Friabilizador Marca: Vankel Modelo: S1200
- Desintegrador Marca: Vankel Modelo: VK100
- Compactador de polvos (Tap-Density)
 Marca: Vankel Modelo: 50-1000
- Rot-up Marca: Desconocida Modelo: Desconocido
- Karl-Fischer Marca: Metrohm Modelo: 645 multidosimat
- Microscopio Marca: Desconocida Modelo: Desconocido
- Polarímetro Marca: Atago Modelo: Polax D

2. MÉTODO

2.1 ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

A. CARACTERIZACIÓN DEL KETOCONAZOL.

IMPLEMENTACIÓN DE TÉCNICA ANALÍTICA PARA MATERIA PRIMA.

El análisis fisicoquímico y químico del ketoconazol se realizó de acuerdo a los métodos generales descritos en la FEUM 6ª ed. y USP XXIII, implementando la técnica analítica de acuerdo a las necesidades y recursos del laboratorio.

MUESTREO.

Durante el muestreo el personal involucrado utilizó vestimenta especial que consta de bata, cofia, cubre boca, guantes de látex, mascarilla contra polvos y lentes de seguridad.

- La cantidad de recipientes muestreados se hará de acuerdo a la siguiente regla:

$\sqrt{n + 1}$ En donde: n = es el número de recipientes de materia prima recibidos.

- Durante el muestreo se verificó que la descripción coincida con la especificada.
- Para el muestreo se utilizó una espátula limpia y seca.
- Verificando que el número de lote del proveedor coincida con el certificado de análisis y con el lote escrito en la papeleta de entrada al almacén.
- Cantidad de muestra retenida: 10.0 g.

ESPECIFICACIONES

1. CONTENIDO.

Contiene no menos de 98 % y no más de 102 % de Ketoconazol, calculado con referencia a la sustancia seca.

2. SUSTANCIA DE REFERENCIA.

Ketoconazol, sustancia de referencia. Secar durante 4 horas a 80° C, con vacío.

3. DESCRIPCIÓN.

Polvo fino de color blanco o blanco cremoso, libre de materia extraña.

4. SOLUBILIDAD

Soluble en cloroformo, metanol, ácido clorhídrico diluido, casi insoluble en agua.

5. ENSAYOS DE IDENTIDAD.

- A. IR. El espectro de absorción en la región infrarroja de una dispersión de la muestra (previamente seca) en bromuro de potasio, exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que las de una preparación similar de la SRef de Ketoconazol.
- B. C.C.F. Proceder según se describe en el método de sustancias relacionadas. La identidad es positiva si el R_f, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la obtenida con la solución de referencia I.

6. TEMPERATURA DE FUSIÓN.

Entre 148 y 152°C

7. ROTACIÓN ÓPTICA

Entre -1° y +1°. Determinada a 20°C con una solución que contenga 400 mg de la muestra por cada 10 ml de metanol.

8. PÉRDIDA POR SECADO.

No más de 0.5 %. Secar 1.0 g de muestra a 80°C durante 4 horas con vacío.

9. RESIDUO DE LA IGNICIÓN.

No más de 0.1 %. Utilizar 2.0 g de muestra.

10. METALES PESADOS.

Método II. No más de 20 p.p.m.

11. SUSTANCIAS RELACIONADAS C.C.F.

EQUIPO: Balanza analítica
Cámara cromatográfica
Placa de agitación
Micropipeta o microjeringa

REACTIVOS: Sustancia de referencia de Ketoconazol
Cromatoplaque con sílica Gel F₂₅₄
Cloroformo
Solvente de elución: n-Hexano 42
Acetato de etilo 40
Metanol 15
Agua 2
Ácido acético glacial 1

PREPARACIÓN DE LA CÁMARA CROMATOGRÁFICA:

Colocar 100 ml del solvente de elución "sin saturar".

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA I:

- a. Pesar 10 mg de Ketoconazol SRef.
- b. Colocar en un matraz volumétrico de 10 ml.
- c. Disolver y llevar a volumen con cloroformo.
Concentración: 1 mg / ml.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA II:

- a. Tomar una alícuota de 1 ml la solución de referencia I y colocarla en un matraz volumétrico de 10 ml.
- b. Diluir a volumen con cloroformo.
Concentración: 100 µg / ml.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE MUESTRA:

- a. Pesar 50 mg de muestra.
- b. Colocar en un matraz volumétrico de 50 ml.
- c. Adicionar 30 ml de cloroformo y mezclar mecánicamente durante 10 minutos.
- d. Aforar con cloroformo, mezclar y filtrar si es necesario.
Concentración: 1 mg / ml.

PROCEDIMIENTO:

- a. Aplicar en la cromatoplaca en carriles separados, 100 µl de la solución de referencia I, 100 µl de la muestra y 20 µl de la solución de referencia II, a una distancia de 1.5 cm entre ellas y 2.0 cm del borde inferior de la placa. El tamaño de la mancha no debe exceder de 1 cm².
- b. Secar completamente las manchas en corriente de aire.
- c. Colocar la placa en forma vertical en la cámara de elusión.
- d. Dejar que el frente de solvente alcance ¾ partes de la altura total de la placa.
- e. Retirar la placa de la cámara.
- f. Marcar el frente del solvente.
- g. Secar completamente la placa bajo corriente de aire.

DETECCIÓN Y EVALUACIÓN DE DATOS.

- a. Colocar la placa bajo la luz U.V. y marcar todas las manchas detectadas por la muestra y las referencias.
- b. Exponer la cromatoplaca a vapores de yodo.
- c. Observar la placa y marcar todas las manchas detectadas por la muestra y las referencias.

REPORTE DE RESULTADOS:

La suma de las intensidades de cualquier mancha obtenida en el cromatograma de la solución de muestra diferente a la mancha principal, no debe ser más grande ni intensa que la mancha obtenida con la solución de referencia II.

12. VALORACIÓN TITULACIÓN ÁCIDO-BASE EN MEDIO NO ACUOSO

Disolver aproximadamente 200 mg de la muestra, en 40 ml de ácido acético glacial. Titular con solución 0.1 N de ácido perclórico determinando el punto final potenciométricamente. Hacer una determinación en blanco y efectuar las correcciones necesarias. Cada ml de solución 0.1 N de ácido perclórico equivale a 26.57 mg de Ketoconazol

13. CONSERVACIÓN.

En envases bien cerrados protegidos de la luz.

B. CARACTERIZACIÓN FÍSICA DE KETOCONAZOL

Los análisis no farmacopéicos del ketoconazol se realizaron de acuerdo al siguiente procedimiento:

ESTUDIO FÍSICO DEL KETOCONAZOL

- **GRANULOMETRÍA.**

- Se colocaron en el Rot-up mallas de acero inoxidable en el siguiente orden:

Base
Malla No 100
Malla No 80
Malla No 60
Malla No 40
Malla No 30
Malla No 20
Malla No 12
Tapa

- Se pesaron con exactitud de 50 a 100 g de muestra sobre la malla 12 y colocar la tapa

- Se encendió el Rot-up por 30 minutos

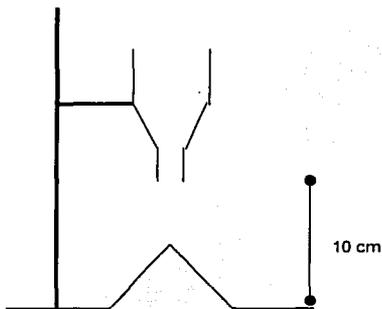
- Se pesó la cantidad de polvo retenido en cada malla expresando los resultados en porcentaje bajo el siguiente formato:

RM 12
RM 20
RM 30
RM 40
RM 60
RM 80
RM 100
AM 100

Donde: RM = Retenido en malla
AM = A través de malla

- **VELOCIDAD DE FLUJO Y ÁNGULO DE REPOSO.**

- Se colocaron sobre una superficie plana y lisa, un soporte universal con un embudo de acero inoxidable de acuerdo al siguiente esquema.



- Se pesaron con exactitud de 50 a 100 g de ketoconazol y se colocaron dentro del embudo, el cual se encontraba tapado de la parte inferior.

- Se destapo la parte inferior del embudo y se tomo el tiempo de caída libre de la muestra con ayuda de un cronómetro

- Se reporto el resultado en gramos / segundo, si la muestra no presentaba caída libre se reporto como que la muestra no presenta flujo, en cuyo caso con ayuda de una espátula se provoco la caída de la muestra.

- Del montículo formado se midió su altura en la parte central y se marco su circunferencia para determinar el diámetro.

- Se determinó el ángulo de reposo considerando:

$$\text{Ángulo de reposo} = \tan^{-1} \frac{\text{Altura}}{\text{Radio}}$$

- **DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA.**

- Se peso con exactitud la probeta del densímetro.

- Se adiciono muestra hasta la marca de 100 ml y peso la probeta con muestra, determinando el peso neto del polvo.

- Se reporto el resultado como densidad aparente expresado en gramos / ml.

- Se colocó la probeta en el densímetro y accionarlo hasta completar 100 golpes.
- Transcurrido este tiempo se midió el volumen del polvo en la probeta.
- Se reportó el resultado como densidad compactada expresado en gramos / ml.

- **ÍNDICE DE CARR.**

Con los resultados obtenidos de la densidad aparente y compactada, se determinó el porcentaje de compactación considerando la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de Carr} = \frac{\text{Densidad compactada} - \text{Densidad aparente}}{\text{Densidad aparente}} \times 100$$

- **OBSERVACIÓN DE TIPO Y FORMA DE LA PARTÍCULA.**

Se colocó una pequeña porción de muestra en un portaobjetos limpio y seco, observando al microscopio en el objetivo seco débil (10x) para conocer tipo y forma de las partículas de ketoconazol.

- **PRESENCIA DE CARGAS ELECTROSTÁTICAS.**

- Se colocó en una bolsa de plástico aproximadamente 5 gramos de muestra y se cerró formando una cámara de aire.
- Se mezcló el polvo de manera vigorosa en la bolsa
- Se abrió la bolsa y con ayuda de una espátula se sacó una pequeña porción de muestra y se verificó la presencia de cargas electrostáticas (la muestra se adhiere a la pared de la bolsa).

- **COMPACTABILIDAD Y COMPRESIBILIDAD.**

- Se colocó una cantidad de polvo equivalente al posible peso de la tableta en la matriz de una tableteadora monopunzónica y se aplicó la presión necesaria para formar una tableta.
- Se verificó si el ketoconazol era compactable y/o compresible.

C. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DEL KETOCONAZOL

Se sometió el ketoconazol a condiciones drásticas para conocer el tipo de reacción que puede sufrir y de esta forma poder conocer los productos de degradación. Las condiciones a las que se sometió fueron las siguientes:

- **OXIDACIÓN.** Se realizó mediante un reflujo de una muestra al 1 % en peróxido de hidrógeno al 10 %, durante un periodo de 5 horas, verificando la estabilidad por CCF (método general para determinar sustancias relacionadas) y comparándola contra un control.
- **HIDRÓLISIS ÁCIDA.** Se realizó mediante un reflujo de una muestra al 1 % en HCl 1.0 N, durante un periodo de 5 horas, verificando la estabilidad por CCF (método general para determinar sustancias relacionadas) y comparándola contra un control.
- **HIDRÓLISIS BÁSICA.** Se realizó mediante un reflujo de una muestra al 1 % en NaOH 1.0 N en metanol, durante un periodo de 5 horas, verificando la estabilidad por CCF (método general para determinar sustancias relacionadas) y comparándola contra un control.
- **FOTÓLISIS.** Se realizó colocando una muestra al 1 % en etanol expuesta directamente a la luz de un foco blanco dentro de una caja de cartón cerrada, durante un periodo de 5 horas, verificando la estabilidad por CCF (método general para determinar sustancias relacionadas) y comparándola contra un control. Se repitió el procedimiento antes mencionado cambiando el foco por una lámpara de luz U.V.

D. COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTES

Para evaluar la compatibilidad del ketoconazol ante los excipientes se preparó una mezcla de principio activo-excipiente (1:1) considerando mínimo 3 excipientes dentro de cada categoría y se determinó su descripción.

Se colocó cada mezcla en frascos viales tapados (para evitar interferencias en los resultados) a condiciones de:

Temperatura ambiente, protegida de la luz (viales ámbar)
Temperatura ambiente, expuesta a la luz (viales transparentes)
40°C
60°C
75 % de H.R. / 40 °C

Se verificó la compatibilidad principio activo-excipiente por CCF (método general para determinar sustancias relacionadas) comparándola contra un control y contra una placa de excipiente sin ketoconazol, durante un periodo de 4 semanas analizando las muestras cada semana.

Se reportaron los resultados como compatible o incompatible.

10. SUSTANCIA DE REFERENCIA.

Ketoconazol, sustancia de referencia, secar a 80°C durante 4 horas con vacío.
Terconazol, sustancia de referencia, secar como lo indica la etiqueta.

11. ENSAYO DE IDENTIDAD.

A. IR

PREPARACIÓN DE REFERENCIA:

- a. Pesar con precisión 25 mg de Ketoconazol SRef.
- b. Adicionar 25 ml de cloroformo y agitar mecánicamente durante 5 minutos.
- c. Filtrar a través de papel Whatman No 4.
- d. Evaporar a sequedad aplicando corriente de aire seco.
- e. Secar a 60°C durante 4 horas.
- f. Preparar una dispersión en KBr, elaborar la pastilla y obtener el espectro IR.

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:

- a. Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas, pesar con precisión una cantidad de polvo equivalente a 25 mg de Ketoconazol (62.5 mg de polvo).
- b. Adicionar 25 ml de cloroformo y agitar mecánicamente durante 5 minutos.
- c. Filtrar a través de papel Whatman No 4
- d. Evaporar a sequedad aplicando corriente de aire seco.
- e. Secar a 60°C durante 4 horas.
- f. Preparar una dispersión en KBr, elaborar la pastilla y obtener el espectro IR.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS:

El espectro de absorción en la región IR de la preparación de muestra debe exhibir máximos a las mismas longitudes de onda que la preparación de referencia.

B. C.C.F. (CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA)

Proceder según se describe en el método de sustancias relacionadas. La identidad es positiva si el R_f, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la obtenida con la solución de referencia I.

12. VALORACIÓN

EQUIPO: Cromatógrafo de líquidos con detector UV-VIS de longitud de onda variable, inyector, procesador de datos y registrador.

Balanza analítica

Membrana de filtración para muestras, de acetato de celulosa de 0.45 micras

Membrana de filtración para fase móvil, de teflón de 0.22 micras

Columna: De micropartículas de cerámica o sílica porosa

Dimensiones: 300 x 3.9 mm

Tamaño de partícula: de 5 a 10 μm

REACTIVOS: Diisopropilamina
Acetato de amonio
Metanol grado HPLC
Cloruro de metileno
Ketoconazol, sustancia de referencia
Terconazol, sustancia de referencia

PREPARACIÓN DE LA FASE MÓVIL:

Mezclar 7 volúmenes de solución al 0.2 % de diisopropilamina en metanol, con 3 volúmenes de solución al 0.5 % de acetato de amonio, filtrar y desgasificar.

PARÁMETROS CROMATOGRÁFICOS:

Velocidad de flujo: 3 ml / minuto

Longitud de onda: 225 nm

Volumen de inyección: 20 μl

PROCEDIMIENTO:

PREPARACIÓN DE LA REFERENCIA INTERNA:

- Pesar con exactitud 25 mg de Terconazol SRef y colocarlos en un matraz volumétrico de 10 ml
- Disolver y llevar a volumen con una mezcla de metanol-cloruro de metileno (1:1).
- Identificar como "SOLUCIÓN DE REFERENCIA INTERNA".

PREPARACIÓN DE LA REFERENCIA:

- Pesar con exactitud 10 mg de Ketoconazol SRef y colocarlos en un matraz volumétrico de 25 ml.
- Adicionar 5 ml de solución de referencia interna, agitar hasta disolución, aforar con una mezcla de volúmenes iguales de metanol-cloruro de metileno.
Concentración de Ketoconazol: 400 μg / ml

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA (POR TRIPLICADO)

- Pesar no menos de 20 tabletas, calcular el peso promedio y triturar hasta polvo fino.
- Pesar aproximadamente polvo equivalente a 200 mg de Ketoconazol (aproximadamente 500 mg de polvo).

- c. Colocar el polvo en un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 40 ml de una mezcla de metanol - cloruro de metileno (1:1)
- d. Agitar mecánicamente durante 30 minutos.
- e. Diluir a volumen con metanol-cloruro de metileno (1:1) y mezclar.
- f. Centrifugar una porción de la solución a 5000 r.p.m. durante 5 minutos.
- g. Transferir 5 ml de la solución clara y colocar en un matraz volumétrico de 25 ml.
- h. Adicionar 5 ml de la solución de referencia interna y aforar a volumen con una mezcla de metanol-cloruro de metileno (1:1) y mezclar.
- i. Filtrar la solución por membrana de 0.45 micras y transferir a un vial.

CUANTIFICACIÓN

- a. Inyectar por quintuplicado 20 μ l de la solución de referencia y registrar la respuesta de los picos.
- b. Calcular el coeficiente de variación que no debe ser mayor al 2.0 % y el factor de resolución entre Ketoconazol y Terconazol no debe ser menor de 2.
- c. Una vez cumplida la especificación, inyectar por triplicado 20 μ l de la solución de referencia y 20 μ l de la solución de muestra
- d. Obtener los cromatogramas correspondientes y medir el área bajo la curva para Ketoconazol y Terconazol que son eluidos en ese orden.

CÁLCULOS. Realizar los cálculos para cada una de las muestras, utilizando los promedios de las 3 inyecciones, considerando la siguiente fórmula:

$$\text{mg de Ketoconazol} = \text{DC} (\text{Rm} / \text{Rref})$$

en donde: Rm = Relación de áreas de Ketoconazol y Terconazol de la muestra
 Rref. = Relación de áreas de Ketoconazol y Terconazol de la referencia
 C = Concentración de referencia de Ketoconazol (mg / ml).
 D = Factor de dilución de la muestra.

Relacionar el valor obtenido con el peso promedio por tableta, calculado al principio de la valoración.

13- UNIFORMIDAD DE DOSIS.

No menos del 85 % y no mas del 115 % de lo indicado en el marbete. Cumple los requerimientos para uniformidad de dosis por VARIACIÓN DE PESO.

Seleccionar no menos de 30 tabletas (se pueden tomar tabletas diferentes a las que se tomaron para la valoración del Ketoconazol). Pesar con precisión individualmente 10 tabletas, con el resultado de la valoración calcular el contenido de Ketoconazol de cada una de las 10 tabletas, suponiendo que el Ketoconazol esta distribuido homogéneamente.

CÁLCULOS.

Realizar los cálculos para cada una de las tabletas de la siguiente manera:

$$\% \text{ de Ketoconazol} = \frac{\text{Peso de tableta} \times \text{Valoración}}{\text{Peso promedio}}$$

14. SUSTANCIAS RELACIONADAS. C.C.F.

EQUIPO: Balanza analítica
Cámara cromatográfica
Placa de agitación
Micropipeta o microjeringa
Papel filtro Whatman No 4

REACTIVOS: Patrón de referencia de Ketoconazol
Placa de sílica Gel F₂₅₄
Cloroformo
Solvente de elución: n-Hexano 42
Acetato de etilo 40
Metanol 15
Agua 2
Ácido acético glacial 1

PREPARACIÓN DE LA CÁMARA CROMATOGRÁFICA:

Colocar 100 ml del solvente de elución "sin saturar".

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA I:

- a. Pesar 10 mg de Ketoconazol SRef.
- b. Colocarlos en un matraz volumétrico de 10 ml.
- c. Disolver y llevar a volumen con cloroformo.
Concentración: 1 mg / ml. (solución concentrada de referencia)

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA II:

- a. Tomar 1 ml de la solución de referencia I y colocarla en un matraz volumétrico de 10 ml.
- b. Diluir a volumen con cloroformo.
Concentración: 100 µg / ml.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE MUESTRA:

- a. Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas.
- b. Pesar una cantidad de polvo equivalente a 50 mg de Ketoconazol (125 mg de polvo).
- c. Colocarlos en un matraz volumétrico de 50 ml.
- d. Adicionar 30 ml de cloroformo.
- e. Agitar mecánicamente durante 10 minutos.
- f. Aforar con cloroformo y mezclar.
- g. Filtrar a través de papel Whatman No 4.
- h. Utilizar el líquido filtrado para la prueba.
Concentración: 1 mg / ml.

PROCEDIMIENTO:

- a. Aplicar en la cromatoplaqa en carriles separados, 100 μl de la preparaci3n de muestra, 100 μl de la soluci3n de referencia I y 20 μl de la soluci3n de referencia II, a una distancia de 1.5 cm entre s3 y 2.0 cm del borde inferior de la placa. Procurando que el tama1o de la mancha no exceda de 1 cm^2 .
- b. Secar completamente las manchas en corriente de aire.
- c. Colocar la placa en forma vertical en la c3mara de elusi3n.
- d. Dejar que el frente de solvente alcance $\frac{3}{4}$ partes de la altura total de la placa.
- e. Retirar la placa de la c3mara.
- f. Marcar el frente del solvente.
- g. Secar completamente la placa bajo corriente de aire.

DETECCI3N Y EVALUACI3N DE DATOS.

- a. Colocar la placa bajo la luz U.V. y marcar todas las manchas detectadas por la muestra y las referencias.
- b. Exponer la cromatoplaqa a vapores de yodo.
- c. Observar la placa y marcar todas las manchas detectadas por la muestra y las referencias.

REPORTE DE RESULTADOS:

La suma de las intensidades de cualquier mancha obtenida en el cromatograma de la soluci3n de muestra diferente a la mancha principal, no debe ser m3s grande ni intensa que la mancha obtenida con la soluci3n de referencia II.

2.2 ESTUDIO DE FORMULACIÓN

Una vez terminado el estudio de preformulación con base en los resultados obtenidos se eligió la vía de fabricación más adecuada de acuerdo a las características que presentó el ketoconazol y considerando dicha vía de fabricación se eligieron los excipientes más adecuados para utilizar en la obtención de una fórmula lo más sencilla posible y con el peso más adecuado para la tableta.

Para realizar la evaluación de las diferentes formulaciones propuestas se realizaron lotes piloto de 500 g proponiendo una fórmula tentativa y verificando los diferentes excipientes a diferentes niveles dentro de cada categoría, para obtener tabletas que se encuentren dentro de especificaciones oficiales e internas, manteniendo como variables de respuesta:

- Ausencia de problemas durante la fabricación (pegado, laminación, etc.)
- Friabilidad
- Desintegración
- De acuerdo a las tablas de mezclado se tomaron 3 muestras y se analizaron de acuerdo a metodología para valoración de producto terminado.

Manteniendo como constante la cantidad de principio activo en la tableta (200 mg de ketoconazol) y variando la dureza, el peso y las proporciones de los excipientes dentro de la fórmula, verificando durante el procedimiento de fabricación las propiedades reológicas del polvo a comprimir.

Lo anterior se realizó en una tableteadora monopunzónica (dependiendo el peso de la tableta fue el tamaño de la matriz y los punzones que se utilizaron) hasta poder obtener la fórmula y el procedimiento de fabricación más adecuados para obtener las tabletas de ketoconazol a una concentración de 200 mg que se encuentren dentro de especificaciones oficiales e internas.

2.3 ESCALAMIENTO A ESCALA PRODUCTIVA

Una vez que se obtuvo la fórmula y el procedimiento de fabricación más adecuados en base a los lotes piloto hechos, se fabricaron 3 lotes de 60,000 tabletas (nivel productivo) para verificar los posibles ajustes que pueda tener la fórmula y/o procedimiento de fabricación (lubricación, dureza, tiempos, etc.) que nos permitan seguir obteniendo las tabletas de ketoconazol a una concentración de 200 mg que se encuentren dentro de especificaciones oficiales e internas.

Además de esta manera se realizó la transferencia de tecnología a producción y de las técnicas analíticas a control de calidad para su posterior producción y análisis de rutina.

2.4 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

Se realizó el estudio de estabilidad acelerada con 3 lotes productivos de las tabletas de ketoconazol, de acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993 de estabilidad de medicamentos que establece:

Condiciones de almacenamiento:

40°C / 75 % de humedad relativa
30 °C / humedad relativa ambiente

Analizando las muestras al inicio, a los 30, 60 y 90 días para las condiciones de 40°C / 75 % de humedad relativa y a los 90 días para la condición de 30°C / humedad relativa ambiente.

Verificando:

- Características organolépticas
- Pruebas físicas (dureza y friabilidad)
- Tiempo de desintegración
- Humedad
- Compuestos relacionados
- Valoración

Sometidos en el material de empaque primarios elegido con base a la evaluación de la estabilidad del ketoconazol, para obtener la evidencia documentada de cómo varían las características físicas y químicas de las tabletas (que el producto se encuentre dentro de especificaciones) para establecer condiciones de almacenamiento que aseguren su integridad y determinar un periodo de caducidad tentativo.

VI RESULTADOS

1. ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

1.1 RESULTADOS DE LA CARACTERIZACIÓN DE KETOCONAZOL.

Los resultados obtenidos en la *caracterización físico-química* de 3 lotes de ketoconazol materia prima se presentan en la tabla siguiente:

PARÁMETRO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN.	Polvo fino de color blanco o ligeramente amarillo, libre de materia extraña.	Polvo fino de color blanco o ligeramente amarillo, libre de materia extraña.
SOLUBILIDAD.	Soluble en cloroformo, metanol, ácido clorhídrico diluido, casi insoluble en agua.	Soluble en cloroformo, metanol, ácido clorhídrico diluido, casi insoluble en agua.
IDENTIDAD.	IR. El espectro de absorción en la región IR de una dispersión de la muestra en KBr, exhibe máximos a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de referencia. CCF. El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la SRef., según el método de sustancias relacionadas.	El espectro de absorción en la región IR de una dispersión de la muestra en KBr, exhibe máximos a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de referencia. El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la SRef.
PUNTO DE FUSIÓN.	Entre 148 y 152 ° C	De 149 °C a 151 °C
ROTACIÓN ÓPTICA.	Entre + 1° y - 1°	De 0.00 ° a + 0.05 °
PÉRDIDA POR SECADO.	No más de 0.5 %	De 0.08 % a 0.31 %
RESIDUO DE IGNICIÓN.	No más de 0.1 %	De 0.00 % a 0.04 %
METALES PESADOS.	Método II. No más de 20 p.p.m.	Menos de 20 p.p.m.
SUSTANCIAS RELACIONADAS.	CCF. La suma de las intensidades de cualquier mancha obtenida en la cromatopla de la muestra diferente a la mancha principal, no es más grande ni intensa que la mancha obtenida con la SRef dil.	La suma de las intensidades de las manchas obtenidas en la cromatopla de la muestra diferentes a la mancha principal, no son más grandes ni intensas que la mancha obtenida con la SRef dil.
VALORACIÓN DE KETOCONAZOL.	Contiene no menos del 98% y no más del 102% de Ketoconazol calculado con referencia a la sustancia seca.	De 99.07 % a 100.37 %

Los resultados de la **caracterización física (propiedades funcionales)** de 3 lotes de ketoconazol materia prima se muestran en la tabla siguiente:

PARÁMETRO	RESULTADOS		
	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
FORMA DE LA PARTÍCULA AL MICROSCOPIO	Cristales amorfos, color blanco transparente.	Cristales amorfos, color blanco transparente.	Cristales amorfos, color blanco transparente.
VELOCIDAD DE FLUJO	No presenta flujo libre.	No presenta flujo libre.	No presenta flujo libre.
ÁNGULO DE REPOSO.	45° y 46°	52° y 51°	55° a 57°
DENSIDAD APARENTE	0.60 g/ml y 0.61 g/ml	0.65 g/ml y 0.67 g/ml	0.34 g/ml y 0.36 g/ml
DENSIDAD COMPACTADA	0.80 g/ml y 0.82 g/ml	0.85 g/ml y 0.86 g/ml	0.45 g/ml y 0.44 g/ml
ÍNDICE DE CARR (% DE COMPRESIBILIDAD)	33.3 % y 35.1 %	28.2 % y 31.6 %	21.4 % a 23.5 %
GRANULOMETRÍA	RM12 0.00 % RM20 0.00 % RM30 0.15 % RM40 0.66 % RM60 1.65 % RM80 4.59 % RM100 15.19 % AM100 77.76 %	RM12 0.00 % RM20 0.10 % RM30 0.60 % RM40 0.73 % RM60 6.20 % RM80 7.41 % RM100 25.05 % AM100 59.91 %	RM12 0.00 % RM20 0.00 % RM30 0.00 % RM40 0.00 % RM60 0.81 % RM80 19.34 % RM100 24.16 % AM100 55.69 %
CARGAS ELECTROSTÁTICAS	No presenta cargas electrostáticas.	No presenta cargas electrostáticas.	No presenta cargas electrostáticas.
COMPRESIBILIDAD	El ketoconazol disminuye de volumen al aplicar presión.	El ketoconazol disminuye de volumen al aplicar presión.	El ketoconazol disminuye de volumen al aplicar presión.
COMPACTABILIDAD	El ketoconazol forma comprimidos duros y compactos resistentes a la deformación al aplicar presión.	El ketoconazol forma comprimidos duros y compactos resistentes a la deformación al aplicar presión.	El ketoconazol forma comprimidos duros y compactos resistentes a la deformación al aplicar presión.

OBSERVACIONES DE RESULTADOS OBTENIDOS:

- **FORMA DE LA PARTÍCULA AL MICROSCOPIO:**
 - Presenta forma de polvo fino o pequeñas formas tubulares
- **VELOCIDAD DE FLUJO**
 - No presenta flujo libre.
- **ÁNGULO DE REPOSO**
 - Se determinó en forma forzada.
- **DENSIDAD APARENTE**
 - Se determinó con el compactador de polvos.
- **DENSIDAD COMPACTADA**
 - Se determinó con el compactador de polvos.
- **ÍNDICE DE CARR (% DE COMPRESIBILIDAD)**
 - Indicativo de que el polvo presenta flujo muy pobre
- **GRANULOMETRÍA**
 - De acuerdo a especificaciones granulométricas el ketoconazol se puede clasificar como un polvo muy fino.
- **CARGAS ELECTROSTÁTICAS**
 - En la bolsa de plástico se pega a las paredes (es cohesivo), pero no presenta cargas electrostáticas.
- **COMPRESIBILIDAD**
 - Se determinó en una tableteadora monopunzónica con punzones y matriz planos ranurados de 11 mm.
- **COMPACTABILIDAD**
 - Se determinó en una tableteadora monopunzónica con punzones y matriz planos ranurados de 11 mm.

1.2. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD (DEGRADACIÓN INDUCIDA) DEL KETOCONAZOL.

Los resultados obtenidos en la degradación inducida de ketoconazol sometido a condiciones drásticas de reacción se presentan a continuación:

- **OXIDACIÓN.** Los productos de degradación que se obtienen después de que el ketoconazol ha sufrido una oxidación con peróxido de hidrógeno al 10 %, no eluyen del punto de aplicación (R_f menor), verificado por C.C.F. (método para determinar sustancias relacionadas) comparándola contra un control. Al final de la oxidación (5 horas) la solución que era clara e incolora presenta una ligera coloración amarilla.
- **HIDRÓLISIS ÁCIDA.** Los productos de degradación que se obtienen después de que el ketoconazol ha sufrido una hidrólisis ácida con HCl 1.0 N, después de neutralizarla no eluyen del punto de aplicación (R_f menor) verificado por C.C.F. (método para determinar sustancias relacionadas) comparándola contra un control. A los 30 minutos de reacción la solución que era clara e incolora presenta una ligera coloración rosa, mientras que a los 60 minutos la solución es clara e incolora nuevamente, pero en la cromatoplaque se observa que el ketoconazol se ha degradado por completo.
- **HIDRÓLISIS BÁSICA.** Los productos de degradación que se obtienen después de que el ketoconazol ha sufrido una hidrólisis básica con NaOH 1.0 N, presentan un R_f menor al del ketoconazol, aproximadamente la mitad (después de neutralizarla) a partir de los 60 minutos de reacción, verificado por C.C.F. (método para determinar sustancias relacionadas) comparándola contra un control. La solución no presenta cambios en coloración apreciables.
- **FOTÓLISIS CON LUZ BLANCA.** Después de que el ketoconazol fue sometido a fotólisis con luz blanca no se logró observar ningún producto de degradación, verificado por C.C.F. (método para determinar sustancias relacionadas) comparándola contra un control. La solución no presenta cambios en coloración apreciables.
- **FOTÓLISIS CON LUZ U.V.** Los productos de degradación que se obtienen después de que el Ketoconazol ha sufrido fotólisis con luz U.V., presentan un R_f menor y mayor al del Ketoconazol (presentándose un arrastre completo de la mancha producida por el Ketoconazol) a partir de los 30 minutos de reacción, verificado por C.C.F. (método para determinar sustancias relacionadas) comparándola contra un control. A los 30 minutos la solución presenta una coloración café-rojiza, mientras que a los 60 minutos presenta una coloración rojo intenso y ya no se observa la mancha de Ketoconazol bien definida únicamente se observa una muestra que eluye aproximadamente el doble de lo que eluye la del control y se arrastra hasta el punto de aplicación.

1.3 COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTES.

La *compatibilidad Ketoconazol-exciipientes* se evaluó colocando las muestras en viales tapados, en una proporción (1 : 1) y se sometieron a las siguientes condiciones de almacenamiento:

- Temperatura ambiente, protegida de la luz (frascos ámbar)
- Temperatura ambiente, expuesta a la luz (frascos transparentes)
- 4°C
- 40°C
- 60°C
- 75 % de H.R. / 40°C

durante un periodo de 4 semanas, analizando las muestras cada semana.

Se verificó la compatibilidad por C.C.F. (método para determinar sustancias relacionadas) comparándola contra control (referencia sometida a las mismas condiciones de almacenamiento), testigo (referencia preparada al momento del muestreo) y contra una cromatopla de los excipientes sometidos (preparada bajo las mismas condiciones de trabajo).

Los resultados obtenidos del estudio de compatibilidad Ketoconazol - Exciipientes se muestran en las tablas siguientes:

TABLA No VI.1.1 DILUENTES EVALUADOS		
EXCIPIENTE	DESCRIPCIÓN	RESULTADO
DILUENTE 1	Polvo fino color hueso con flujo libre. C.C.F. negativa, solución turbia con precipitado blanco.	Compatible
DILUENTE 2	Polvo granular color hueso con flujo libre. C.C.F. negativa, solución turbia con precipitado blanco.	Compatible
DILUENTE 3	Polvo fino blanco con flujo libre. C.C.F. negativa, solución turbia con precipitado blanco.	Compatible
DILUENTE 4	Polvo granular blanco con flujo libre. C.C.F. negativa, solución translúcida con precipitado blanco.	Compatible
DILUENTE 5	Polvo granular blanco con flujo libre. C.C.F. negativa, solución translúcida con precipitado blanco.	Compatible

Tabla No VI.1.1. Resultados obtenidos del estudio de compatibilidad Ketoconazol – Diluyente.

TABLA No VI.1.2 AGLUTINANTES EVALUADOS

EXCIPIENTE	DESCRIPCIÓN	RESULTADO
AGLUTINANTE 1	Polvo fino color hueso con flujo libre. C.C.F. negativa, solución turbia con precipitado blanco.	Compatible
AGLUTINANTE 2	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución turbia con sobrenadante blanco.	Compatible
AGLUTINANTE 3	Polvo fino ligero color amarillo con flujo libre. C.C.F. muestra que no eluye, solución translúcida.	Compatible
AGLUTINANTE 4	Polvo fino ligero color hueso con flujo libre. C.C.F. muestra que no eluye, solución translúcida con precipitado color hueso.	Compatible

Tabla No VI.1.2. Resultados obtenidos del estudio de compatibilidad Ketoconazol – Aglutinante.

TABLA No VI.1.3. DESINTEGRANTES CONVENCIONALES EVALUADOS

EXCIPIENTE	DESCRIPCIÓN	RESULTADO
DESINTEGRANTE 1	Polvo fino color hueso con flujo libre. C.C.F. negativa, solución turbia con precipitado blanco.	Compatible
DESINTEGRANTE 2	Polvo granular color hueso con flujo libre. C.C.F. negativa, solución turbia con precipitado blanco.	Compatible
DESINTEGRANTE 3	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución turbia con sobrenadante blanco.	Compatible

Tabla No VI.1.3. Resultados obtenidos del estudio de compatibilidad Ketoconazol – Desintegrantes convencionales.

TABLA No VI.1.4. SUPERDESINTEGRANTES EVALUADOS

EXCIPIENTE	DESCRIPCIÓN	RESULTADO
DESINTEGRANTE 4	Polvo fino color hueso con flujo libre. C.C.F. negativa, solución turbia con precipitado blanco.	Compatible

Tabla No VI.1.4. Resultados obtenidos del estudio de compatibilidad Ketoconazol – Superdesintegrantes.

TABLA No VI.1.5. LUBRICANTES INSOLUBLES EN AGUA EVALUADOS

EXCIPIENTE	DESCRIPCIÓN	RESULTADO
LUBRICANTE 1	Polvo fino color gris que se adhiere a bolsa. C.C.F. muestra que no eluye, solución translúcida con precipitado blanco.	Compatible
LUBRICANTE 2	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución turbia con sobrenadante (nata) blanco.	Compatible
LUBRICANTE 3	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución turbia con sobrenadante (nata) blanco.	Compatible
LUBRICANTE 4	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. muestra que se arrastra un poco del punto de aplicación, solución translúcida.	Incompatible

Tabla No VI.1.5. Resultados obtenidos del estudio de compatibilidad Ketoconazol – Lubricante insoluble.

TABLA No VI.1.6. ANTIADHERENTES EVALUADOS

EXCIPIENTE	DESCRIPCIÓN	RESULTADO
ANTIADHERENTE 1	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución translúcida con precipitado gelatinoso.	Compatible
ANTIADHERENTE 2	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución turbia con sobrenadante blanco.	Compatible
ANTIADHERENTE 3	Polvo fino color gris que se adhiere a bolsa. C.C.F. muestra que no eluye, solución translúcida con precipitado blanco.	Compatible
ANTIADHERENTE 4	Polvo fino blanco con flujo libre. C.C.F. muestra que no eluye, solución turbia con sobrenadante blanco.	Compatible
ANTIADHERENTE 5	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución turbia con sobrenadante (nata) blanco.	Compatible
ANTIADHERENTE 6	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución turbia con sobrenadante (nata) blanco.	Compatible

Tabla No VI.1.6. Resultados obtenidos del estudio de compatibilidad Ketoconazol – Antiadherente.

TABLA No VI.1.7. LUBRICANTE SOLUBLE EN AGUA EVALUADO

EXCIPIENTE	DESCRIPCIÓN	RESULTADO
LUBRICANTE 5	Polvo fino blanco con flujo libre. C.C.F. muestra que no eluye, solución turbia con sobrenadante blanco.	Compatible

Tabla No VI.1.7. Resultados obtenidos del estudio de compatibilidad Ketoconazol – Lubricante solubles.

TABLA No VI.1.8. ANTIADHERENTES EVALUADOS

EXCIPIENTE	DESCRIPCIÓN	RESULTADO
ANTIADHERENTE 1	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución translúcida con precipitado gelatinoso.	Compatible
ANTIADHERENTE 2	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución turbia con sobrenadante blanco.	Compatible
ANTIADHERENTE 3	Polvo fino color gris que se adhiere a bolsa. C.C.F. muestra que no eluye, solución translúcida con precipitado blanco.	Compatible
ANTIADHERENTE 4	Polvo fino blanco con flujo libre. C.C.F. muestra que no eluye, solución turbia con sobrenadante blanco.	Compatible
ANTIADHERENTE 5	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución turbia con sobrenadante (nata) blanco.	Compatible
ANTIADHERENTE 6	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución turbia con sobrenadante (nata) blanco.	Compatible

Tabla No VI.1.8. Resultados obtenidos del estudio de compatibilidad Ketoconazol – Antiadherente.

TABLA No VI.1.9. DESLIZANTES EVALUADOS

EXCIPIENTE	DESCRIPCIÓN	RESULTADO
DESLIZANTE 1	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución turbia con sobrenadante blanco.	Compatible
DESLIZANTE 2	Polvo fino color gris que se adhiere a bolsa. C.C.F. mta que no eluye, solución translúcida con precipitado bco	Compatible
DESLIZANTE 3	Polvo fino blanco con flujo libre. C.C.F. muestra que no eluye, solución turbia con sobrenadante blanco.	Compatible
DESLIZANTE 4	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución translúcida con precipitado gelatinoso.	Compatible
DESLIZANTE 5	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución turbia con sobrenadante (nata) blanco.	Compatible
DESLIZANTE 6	Polvo fino blanco que se adhiere a la bolsa. C.C.F. negativa, solución turbia con sobrenadante (nata) blanco.	Compatible

Tabla No VI.1.9. Resultados obtenidos del estudio de compatibilidad Ketoconazol – Deslizante.

NOTA: AL FINALIZAR EL ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTES SE ENCONTRÓ QUE LAS MUESTRAS DE KETOCONAZOL (TESTIGO) SOMETIDAS A 75 % DE HUMEDAD RELATIVA / 40°C, PRESENTABAN UN PRODUCTO DE DEGRADACIÓN CON UN Rf MAYOR AL DEL CONTROL (REFERENCIA PREPARADA AL MOMENTO DEL MUESTREO), POR LO CUAL SE SIGUIÓ ANALIZANDO SOLAMENTE EL TESTIGO 30 DÍAS MÁS, ENCONTRÁNDOSE QUE DICHO PRODUCTO DE DEGRADACIÓN AUMENTABA DE TAMAÑO, RAZÓN POR LA CUAL SE CONCLUYE QUE EL KETOCONAZOL NO ES ESTABLE BAJO CONDICIONES DRÁSTICAS DE HUMEDAD RELATIVA.

2. ESTUDIO DE FORMULACIÓN.

Con base en los resultados obtenidos en el estudio de preformulación, se descarta la posibilidad de fabricar las tabletas de ketoconazol de 200 mg por vía Granulación Húmeda por lo cual se fabricaron las tabletas por Compresión Directa.

La formulación primaria fue la siguiente:

Ketoconazol	40 %
Desintegrante	1 %
Lubricante	1 %
Diluyente	c.b.p.

Las tabletas de los lotes piloto se fabricaron en una tableteadora monopunzónica con punzones planos ranurados de 11.2 mm, fabricando lotes de 500 g.

A las tabletas fabricadas en los lotes piloto se les realizaron los siguientes controles durante el proceso:

Diagrama VI.2.1 ETAPAS DEL MÉTODO DE FABRICACIÓN

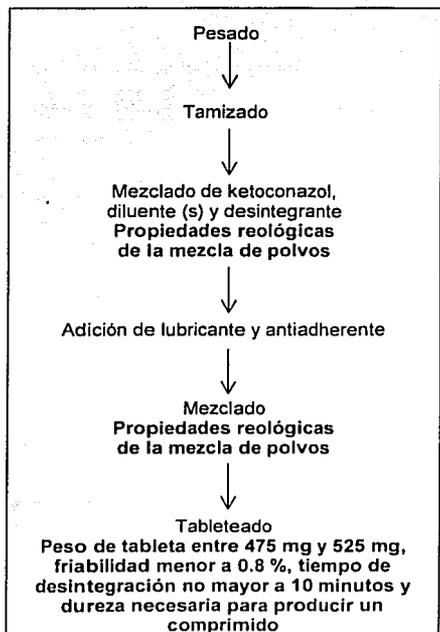


Diagrama No VI.2.1. Etapas del método de fabricación para el estudio de formulación y los controles que se realizaron durante el proceso de fabricación de tabletas de ketoconazol de 200 mg.

Resultados obtenidos durante el estudio de formulación:

TABLA No VI.2.1. ELECCIÓN DEL DILUENTE

Lote	Ketoconazol	Desintegrante	Lubricante	Diluyente (c.b.p.)	Conclusiones
1	40 %	1.0 %	1.0 %	Diluyente 1: 58 %	- Flujo pobre - Dureza superior a 9 Kg
2	40 %	1.0 %	1.0 %	Diluyente 2: 58 %	- Buen flujo - Dureza superior a 10 Kg - Desintegración menor a 10 minutos - Problemas de pegado
3	40 %	1.0 %	1.0 %	Diluyente 3: 58 %	- Flujo pobre - Dureza superior a 10 Kg
4	40 %	1.0 %	1.0 %	Diluyente 4: 58 %	- Flujo pobre - Problemas de laminación
5	40 %	1.0 %	1.0 %	Diluyente 1: 29 % Diluyente 3: 29 %	- Flujo pobre - Dureza superior a 10 Kg
6	40 %	1.0 %	1.0 %	Diluyente 1: 29 % Diluyente 4: 29 %	- Flujo pobre - Dureza superior a 10 Kg
7	40 %	1.0 %	1.0 %	Diluyente 2: 29 % Diluyente 3: 29 %	- Muy buen flujo - Dureza superior a 7 Kg - Desintegración menor a 10 minutos - Problemas de pegado
8	40 %	1.0 %	1.0 %	Diluyente 2: 14.5 % Diluyente 3: 43.5 %	- Buen flujo - Dureza entre 8 y 11 Kg - Desintegración menor a 10 minutos - Problemas de pegado y laminación
9	40 %	1.0 %	1.0 %	Diluyente 2: 29 % Diluyente 3: 29 %	- Muy buen flujo - Dureza superior a 7 Kg - Desintegración menor a 10 minutos - Problemas de pegado

Tabla No VI.2.1. Resultados obtenidos del estudio de formulación para la elección del diluyente para la fabricación de tabletas de ketoconazol.

TABLA No VI.2.2. ELECCIÓN DE LA PROPORCIÓN DE DESINTEGRANTE

Lote	Ketoconazol	Desintegrante	Lubricante	Diluyente (c.b.p.)	Conclusiones
10	40 %	Desintegrante 4 1.0 %	1.0 %	Diluyente 2: 29 % Diluyente 3: 29 %	- Muy buen flujo - Dureza superior a 7 Kg - Desintegración menor a 10 minutos - Problemas de pegado
11	40 %	Desintegrante 4 0.5 %	1.0 %	Diluyente 2: 29 % Diluyente 3: 29.5 %	- Muy buen flujo - Dureza superior a 7 Kg - Desintegración menor a 10 minutos - Problemas de pegado
12	40 %	Desintegrante 4 0.25 %	1.0 %	Diluyente 2: 29 % Diluyente 3: 29.75 %	- Muy buen flujo - Dureza superior a 7 Kg - Desintegración menor a 10 minutos - Problemas de pegado

Tabla No VI.2.2. Resultados obtenidos del estudio de formulación para la elección de la proporción de desintegrante para la fabricación de tabletas de ketoconazol.

TABLA No VI.2.3. ELECCIÓN DE LA ELECCIÓN DE LUBRICANTE

Lote	Ketoconazol	Desintegrante	Lubricante	Diluyente (c.b.p.)	Conclusiones
13	40 %	0.5 %	Lubricante 1 1.0 %	Diluyente 2: 29.0 % Diluyente 3: 29.5 %	- Muy buen flujo - Dureza superior a 7 Kg - Desintegración menor a 10 minutos - Problemas de pegado
14	40 %	0.5 %	Lubricante 3 1.0 %	Diluyente 2: 29.0 % Diluyente 3: 29.5 %	- Buen flujo - Dureza superior a 7 Kg - Desintegración menor a 10 minutos - Problemas de pegado
15	40 %	0.5 %	Lubricante 1 0.5 %	Diluyente 2: 29.0 % Diluyente 3: 30.0 %	- Muy buen flujo - Dureza superior a 7 Kg - Desintegración menor a 10 minutos - Problemas de pegado

Tabla No VI.2.3. Resultados obtenidos del estudio de formulación para la elección del lubricante para la fabricación de tabletas de ketoconazol.

TABLA No VI.2.4. ELECCIÓN DE LA PROPORCIÓN DE ANTIADHERENTE

Lote	P.A.	Desintegrante	Lubricante	Antiadherente	Diluyente (c.b.p.)	Conclusiones
16	40 %	0.5 %	Lubricante 1 0.5 %	Antiadherente 1 0.25 %	Diluyente 2: 29.00 % Diluyente 3: 29.75 %	- Muy buen flujo - Dureza superior a 7 Kg - Desintegración menor a 10 minutos - Problemas de pegado
17	40 %	0.5 %	Lubricante 1 0.5 %	Antiadherente 1 0.5 %	Diluyente 2: 29.0 % Diluyente 3: 29.5 %	- Muy buen flujo - Dureza superior a 7 Kg - Desintegración menor a 10 minutos - Tableteado O.K.
18	40 %	0.5 %	Lubricante 1 0.5 %	Antiadherente 1 1.0 %	Diluyente 2: 29.0 % Diluyente 3: 29.0 %	- Muy buen flujo - Dureza superior a 7 Kg - Desintegración menor a 10 minutos - Problemas de laminación

Tabla No VI.2.4. Resultados obtenidos del estudio de formulación para la elección de la proporción de antiadherente para la fabricación de tabletas de ketoconazol.

Formulación final:	Principio activo	40.0 %
	Diluyente 2	29.0 %
	Desintegrante 4	0.5 %
	Lubricante 1	0.5 %
	Antiadherente 1	0.5 %
	Diluyente 3 (c.b.p.)	1 tableta

3. ESCALAMIENTO A ESCALA PRODUCTIVA.

Se fabricaron 3 lotes de 60,000 tabletas (30 Kg) en tableteadora de 16 estaciones con punzones planos ranurados de 11.2 mm, de acuerdo al siguiente método de fabricación:

Diagrama VI.3.1 ETAPAS DEL MÉTODO DE FABRICACIÓN

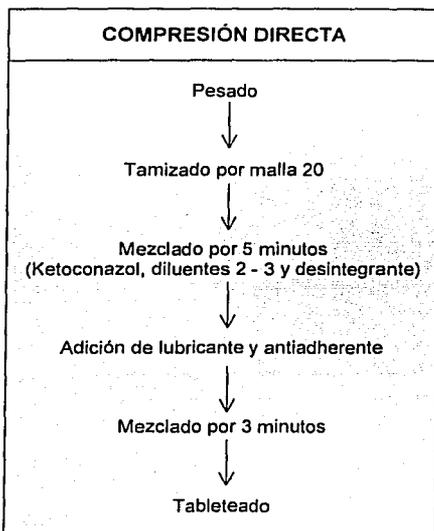


Diagrama No VI.3.1. Etapas del método de fabricación para el estudio de escalamiento a escala productiva para la fabricación de tabletas de ketoconazol de 200 mg.

4. REPORTE DE ESTABILIDAD ACELERADA.

PRODUCTO : KETOCONAZOL 200 mg, TABLETAS

GENÉRICO : KETOCONAZOL

ASUNTO : Resultados de estabilidad acelerada, realizados sobre tres lotes piloto de ketoconazol tabletas de 200 mg, conforme a la "NOM-073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS".

MUESTRAS:

No. de lote.	fecha de fabricación	tamaño de lote	fecha de inicio del estudio	fecha de termino del estudio.
Lote 1	02 - SEP - 1998	60,000 tabletas	11 - SEP - 1998	14 - DIC - 1998
Lote 2	02 - SEP - 1998	60,000 tabletas	11 - SEP - 1998	14 - DIC - 1998
Lote 3	04 - SEP - 1998	60,000 tabletas	11 - SEP - 1998	14 - DIC - 1998

ENVASE PRIMARIO

Frasco PAD (Polietileno de alta densidad) blanco con mota de poliuretano y tapa inviolable.

CONDICIONES DE ALMACENAJE

- A. $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con humedad ambiente (menor de 65 % de H.R.)
Muestreo: Inicial y 90 días.
- B. $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con humedad relativa del 75 % \pm 5 %.
Muestreo: 30, 60 y 90 días.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos para las tabletas de ketoconazol en frasco PAD blanco con mota de poliuretano y tapa inviolable indican que no hay cambios significativos en las características físicas y químicas con respecto a las propiedades iniciales del producto, bajo las condiciones y tiempo que duro el estudio.

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada, el producto ketoconazol tabletas de 200 mg en frasco PAD blanco con mota de poliuretano y tapa inviolable, permanece estable física y químicamente por lo que se puede predecir un periodo de caducidad de 24 meses.

REPORTE DE ESTABILIDAD ACELERADA.

NOMBRE DEL PRODUCTO: KETOCONAZOL
 GENÉRICO: KETOCONAZOL
 F.F. : TABLETAS
 CONCENTRACIÓN: 200 mg
 FECHA DE INICIO DEL ESTUDIO : 11 - SEP - 1998
 FECHA DE TERMINO DEL ESTUDIO : 14 - DIC - 1998

LOTE No. 1
 MATERIAL DE EMPAQUE: Frasco PAD blanco con mota de poliuretano y tapa inviolable
 FECHA DE FABRICACIÓN: 02 - SEP - 1998

PARÁMETROS DE MEDICIÓN	ESPECIFICACIONES	INICIAL	30°C / menos de 65 % de HR 90 DÍAS	40°C / 75 % DE HUMEDAD RELATIVA		
				30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
DESCRIPCIÓN	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso
IDENTIDAD (CCF)	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada.	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada
PESO PROMEDIO	500 mg ± 25 mg	500.92 mg	499.38 mg	499.20 mg	500.0 mg	502.66 mg
FRIABILIDAD	No más de 1.0 %	0.14 %	0.02 %	0.02 %	0.08 %	0.03 %
DUREZA	Mínimo 6.0 Kg	14.50 Kg	14.57 Kg	13.01 Kg	15.07 Kg	15.59 Kg
DESINTEGRACIÓN	No más de 10 minutos	50 seg	52 seg	60 seg	58 seg	45 seg
SUSTANCIAS RELACIONADAS (CCF)	La suma de las intensidades de las manchas dif. a la principal de la mta no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intensidades de las manchas dif. a la principal de la mta no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intensidades de las manchas dif. a la principal de la mta no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intensidades de las manchas dif. a la principal de la mta no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intensidades de las manchas dif. a la principal de la mta no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intensidades de las manchas dif. a la principal de la mta no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.
CONTENIDO DE HUMEDAD	No más de 5.0 %	0.91 %	0.98 %	0.84 %	0.79 %	0.95 %
VALORACIÓN	90 - 110 % (180 - 220 mg / tab)	98.49 % (196.98 mg/tab)	99.54 % (199.08 mg/tab)	99.17 % (198.34 mg/tab)	96.13 % (192.26 mg/tab)	101.42 % (202.84 mg/tab)

CONCLUSIONES

DE ACUERDO A LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA, EL PRODUCTO KETOCONAZOL TABLETAS DE 200 mg EN FRASCO PAD BLANCO CON MOTA DE POLIURETANO Y TAPA INVOLABLE PERMANECE ESTABLE FÍSICA Y QUÍMICAMENTE, POR LO QUE SE PUEDE PREDECIR UN PERIODO DE CADUCIDAD DE 24 MESES.

REPORTE DE ESTABILIDAD ACELERADA.

NOMBRE DEL PRODUCTO: KETOCONAZOL
 GENÉRICO: KETOCONAZOL
 F.F. : TABLETAS
 CONCENTRACIÓN: 200 mg
 FECHA DE INICIO DEL ESTUDIO : 11 - SEP - 1998
 FECHA DE TERMINO DEL ESTUDIO : 11 - SEP - 1998

LOTE No. 2
 MATERIAL DE EMPAQUE: Frasco PAD blanco con mota de poliuretano y tapa inviolable
 FECHA DE FABRICACIÓN: 02 - SEP - 1998

PARÁMETROS DE MEDICIÓN	ESPECIFICACIONES	INICIAL	30°C / menos de 65 % de HR 90 DÍAS	40°C / 75 % DE HUMEDAD RELATIVA 30 DÍAS 60 DÍAS 90 DÍAS		
DESCRIPCIÓN	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso
IDENTIDAD (CCF)	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada.	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada.	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada.	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada.	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada.	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada.
PESO PROMEDIO	500 mg ± 25 mg	500.62 mg	497.37 mg	502.94 mg	501.37 mg	502.14 mg
FRIABILIDAD	No más de 1.0 %	0.08 %	0.03 %	0.08 %	0.29 %	0.01 %
DUREZA	Mínimo 6.0 Kg	12.00 Kg	14.03 Kg	12.67 Kg	14.30 Kg	13.25 Kg
DESINTEGRACIÓN	No más de 10 minutos	45 seg	48 seg	57 seg	52 seg	59 seg
SUSTANCIAS RELACIONADAS (CCF)	La suma de las intensidades de las manchas dif. a la principal de la muestra no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intensidades de las manchas dif. a la principal de la muestra no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intensidades de las manchas dif. a la principal de la muestra no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intensidades de las manchas dif. a la principal de la muestra no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intensidades de las manchas dif. a la principal de la muestra no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intensidades de las manchas dif. a la principal de la muestra no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.
CONTENIDO DE HUMEDAD	No más de 5.0 %	0.85 %	0.78 %	0.92 %	1.23 %	1.38 %
VALORACIÓN	90 - 110 % (180 - 220 mg / tab)	98.54 % (197.08 mg/tab)	98.02 % (196.04 mg/tab)	101.00 % (202.00 mg/tab)	99.14 % (198.28 mg/tab)	99.00 % (198.28 mg/tab)

CONCLUSIONES

DE ACUERDO A LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA, EL PRODUCTO KETOCONAZOL TABLETAS DE 200 mg EN FRASCO PAD BLANCO CON MOTA DE POLIURETANO Y TAPA INVOLABLE PERMANECE ESTABLE FÍSICA Y QUÍMICAMENTE, POR LO QUE SE PUEDE PREDECIR UN PERIODO DE CADUCIDAD DE 24 MESES.

REPORTE DE ESTABILIDAD ACELERADA.

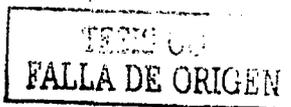
NOMBRE DEL PRODUCTO: KETOCONAZOL
 GENÉRICO: KETOCONAZOL
 F.F. : TABLETAS
 CONCENTRACIÓN: 200 mg
 FECHA DE INICIO DEL ESTUDIO : 11 - SEP - 1998
 FECHA DE TERMINO DEL ESTUDIO : 11 - SEP - 1998

LOTE No. 3
 MATERIAL DE EMPAQUE: Frasco PAD blanco con mola de poliuretano y tapa inviolable
 FECHA DE FABRICACIÓN: 04 - SEP - 1998

PARÁMETROS DE MEDICIÓN	ESPECIFICACIONES	INICIAL	30°C / menos de 65 % de HR 90 DÍAS	40°C / 75 % DE HUMEDAD RELATIVA 30 DÍAS 60 DÍAS 90 DÍAS		
DESCRIPCIÓN	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso	Tableta plana, ranurada, redonda de color blanco a blanco cremoso
IDENTIDAD (CCF)	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada.	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada	El Rf, tamaño y color de la mancha principal de la muestra corresponde a la de la ref. concentrada
PESO PROMEDIO	500 mg ± 25 mg	500.75 mg	498.54 mg	499.98 mg	501.24 mg	500.09 mg
FRIABILIDAD	No más de 1.0 %	0.11 %	0.07 %	0.00 %	0.10 %	0.08 %
DUREZA	Mínimo 6.0 Kg	14.10 Kg	13.76 Kg	12.54 Kg	15.01 Kg	14.11 Kg
DESINTEGRACIÓN	No más de 10 minutos	42 seg	51 seg	49 seg	48 seg	60 seg
SUSTANCIAS RELACIONADAS (CCF)	La suma de las intesidades de las manchas dif. a la principal de la mta no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intesidades de las manchas dif. a la principal de la mta no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intesidades de las manchas dif. a la principal de la mta no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intesidades de las manchas dif. a la principal de la mta no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intesidades de las manchas dif. a la principal de la mta no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.	La suma de las intesidades de las manchas dif. a la principal de la mta no son más intensas que la de la sol. de ref. dil.
CONTENIDO DE HUMEDAD	No más de 5.0 %	0.98 %	0.86 %	1.01 %	0.90 %	0.88 %
VALORACIÓN	90 - 110 % (180 - 220 mg / tab)	99.02 % (198.04 mg/tab)	98.87 % (197.74 mg/tab)	99.02 % (198.04 mg/tab)	98.25 % (196.50 mg/tab)	100.03 % (200.06 mg/tab)

CONCLUSIONES

DE ACUERDO A LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA, EL PRODUCTO KETOCONAZOL TABLETAS DE 200 mg EN FRASCO PAD BLANCO CON MOLA DE POLIURETANO Y TAPA INVOLABLE PERMANECE ESTABLE FÍSICA Y QUÍMICAMENTE, POR LO QUE SE PUEDE PREDECIR UN PERIODO DE CADUCIDAD DE 24 MESES.



VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos demostraron que el Ketoconazol que se utilizó para la realización del estudio cumplió con las especificaciones farmacopéicas, por lo que es considerado como ketoconazol grado farmacopéico y es apto para fabricar las tabletas de ketoconazol de 200 mg.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de preformulación se encontró que el Ketoconazol es un principio activo que presenta buenas propiedades de compresibilidad y compactabilidad, es un principio activo con características granulométricas de polvo muy fino y presenta malas propiedades de flujo.

Los resultados obtenidos durante la evaluación de la degradación inducida del ketoconazol mostraron que el principio activo puede presentar productos de degradación debidos a oxidación, hidrólisis ácida y básica y por fotólisis con luz U.V., por lo cual el producto tiene que ser protegido de una posible oxidación, hidrólisis o fotólisis con luz U.V.

Los resultados obtenidos durante la evaluación de la compatibilidad principio activo-excipiente demostraron que las muestras del testigo (principio activo sin excipientes) sometidas a humedad relativa y temperatura presentan un producto de degradación similar a la producida por la hidrólisis que no se presenta en la muestra control (principio activo preparado al momento de la evaluación). Razón por la cual para la fabricación de tabletas de ketoconazol de 200 mg el proceso de fabricación no puede ser con granulación húmeda, ya que al ser un principio activo sensible se optó por un proceso de fabricación que no incluyera condiciones extremas de temperatura y humedad para evitar una posible degradación.

De los resultados obtenidos durante el estudio de preformulación: comportamiento reológico, estabilidad y compatibilidad principio activo-excipiente, las tabletas de ketoconazol se tienen que fabricar por compresión directa o doble compresión, con un peso de 500 mg, con base a lo cual se evaluaron varias fórmulas tentativas con el objeto de obtener una formulación que cumpliera con los parámetros de control de calidad establecidos internamente.

Durante el estudio de formulación se observó que al evaluar los lotes piloto que presentaban únicamente un diluyente éstos no cumplían con las especificaciones del producto, por lo cual al evaluar lotes piloto con mezcla de diluyentes se encontró la mezcla que cumplía con las especificaciones del producto.

La fórmula propuesta al inicio del estudio no incluía antiadherente, pero en base a los resultados obtenidos durante la fabricación de los lotes piloto se observó que la fórmula ya presentaba las propiedades reológicas deseadas pero durante su fabricación presentaba problemas de pegado, razón por la cual se evaluó la adición de un agente antiadherente para evitar el pegado durante el proceso de tableteado.

La fórmula obtenida durante el estudio de formulación a escala piloto se escaló a nivel productivo fabricando 3 lotes, y presentó los siguientes componentes:

Formulación final:	Principio activo	40.0 %
	Diluyente 2	29.0 %
	Desintegrante 4	0.5 %
	Lubricante 1	0.5 %
	Antiadherente 1	0.5 %
	Diluyente 3 (c.b.p.)	1 tableta

Los 3 lotes productivos fueron sometidos a estudio de estabilidad acelerada utilizando como material de empaque primario frasco PAD blanco con mota de poliuretano y tapa inviolable, los parámetros de control que fueron utilizados para evaluar la estabilidad fueron los establecidos en base a la FEUM para tabletas de ketoconazol de 200 mg como producto terminado

- Descripción
- Identidad C. C. F.
- Peso promedio
- Friabilidad
- Dureza
- Contenido de humedad
- Compuestos relacionados C.C.F. (método indicativo de estabilidad)
- Desintegración
- Valoración

Dentro de los parámetros evaluados se encuentran los parámetros que establece la "NOM-073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS " para tabletas que contienen fármacos conocidos que son los siguientes:

- Características organolépticas
- Humedad
- Valoración
- Compuestos relacionados
- Desintegración

Los resultados obtenidos durante el estudio de estabilidad acelerada demuestran que no hay variación significativa en los parámetros evaluados ya que se encuentran dentro de especificaciones farmacopéicas. Por lo cual se propone un periodo de caducidad tentativo de 24 meses.

VIII. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos durante todo el estudio se puede concluir lo siguiente:

- Los lotes de ketoconazol materia prima evaluados de diferentes proveedores cumplen con todas las especificaciones farmacopéicas por lo cual se puede considerar como óptimo para la fabricación de tabletas de ketoconazol de 200 mg.
- En estudio de preformulación demostró que el ketoconazol no es estable bajo condiciones drásticas de temperatura y humedad relativa, por lo cual no puede ser fabricado por granulación húmeda.
- De acuerdo al estudio reológico del ketoconazol (características de flujo) se concluyó que las tabletas deben ser fabricadas con un peso promedio de 500 mg para ser fabricadas por vía compresión directa.
- La etapa de formulación se concluyó de manera satisfactoria ya que se obtuvieron tabletas de ketoconazol de 200 mg por compresión directa con un peso promedio de 500 mg, que cumplen con especificaciones farmacopéicas.
- La etapa de escalamiento a nivel productivo se llevó a cabo satisfactoriamente ya que no se observó ningún problema durante la fabricación de los tres lotes productivos, quedando establecido el procedimiento de fabricación.

- Los resultados del estudio de estabilidad acelerada demostraron que las tabletas de ketoconazol de 200 mg fabricadas se encuentran dentro de especificaciones oficiales durante todo el tiempo que duro el estudio, presentando una variación mínima del análisis inicial al final, por lo cual a la formulación se consideran física, química y fisicoquímicamente estable y se le puede asignar un periodo de caducidad de 24 meses.
- Durante el estudio de estabilidad acelerada se demostró que el frasco PAD blanco con mota de poliuretano y tapa inviolable cumple con los requisitos farmacopéicos para ser utilizado como material de empaque primario para tabletas de ketoconazol de 200 mg.

IX. SUGERENCIAS

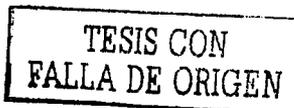
De el estudio realizado se sugiere lo siguiente:

- Realizar la transferencia de tecnología al departamento de control de calidad para realizar el análisis de materia prima, producto en proceso y producto terminado.
- Evaluar otros materiales de empaque como empaque primario para tabletas de ketoconazol de 200 mg como blister (aluminio-PVC ámbar) y/o celopolial sometiéndolos a estudio de estabilidad acelerada.
- Someter el producto obtenido a un estudio de estabilidad a largo plazo, para evaluar las características físicas, químicas y fisicoquímicas bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares para poder confirmar el periodo de caducidad tentativo.

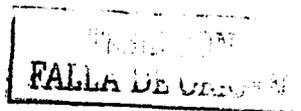
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez M. y Corral V. "Coccidioidomicosis cutánea primaria en niños". Boil. Med. Hosp. Infant. México. 1991; 48 (12) 897 - 900.
2. Marion K. y Hark J. "Skin surface electron microscopy in pytorosporum folliculitis: The role of follicular occlusion in disease oral the responce to oral ketoconazole". Archives of dermatology, 1990; 126 (8).
3. Cauwenbergh G. "Antifungal prophylaxis and empiric therapy in neutropenic patients". Archives of medical reseach. 1993; 24 (4): 417-425.
4. Ventorol S. y Fabbri R. "Ketoconazol therapy for woman with acne and / or hirsutism". The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1990; 71 (2).
5. Caldiron B., Wiley E. y Rinaldi M. "Cutaneous phaeohyphomycosis caused by a rare fungal pathogen, hormonema dermatioides: seccessful treatment with ketoconazole". Journal of the american academy of dermatology. 1990; 22 (6).
6. Goodman y Gilman "Las bases farmacológicas de la terapéutica". 9ª ed. México: Mc Graw Hill Interamericana, 1996: 1247-54.
7. Ríos L., Suchil p., Reynoso S. y Lavalle P. "Incidencia de micosis en el servicio de micología del Centro Dermatológico Pascua, en el año 1996". Revista del Centro Dermatológico Pascua. 1997; 2 (2): 74-81.
8. Padilla C. "Laboratorio de micología". Revista del Centro Dermatológico Pascua. 1997; 2 (3): 182-185.
9. Walker R., Edwards C. y Livingstone C. "Clinical pharmacy and therapeutics". Editoreal Longman group. 1994: pag. 596-97.
10. Smith C. y Reynord A. "Farmacología". Montevideo: Ed. Médica panamericana, 1993: pag. 8447-48.
11. Heinz L. y Albrecht Z. "Atlas de farmacología". Barcelona: Ediciones técnicas y científicas S.A., Masson Salvat medicina, 1992: 260-61.
12. Katzung B. "Farmacología básica y clínica". México: El manual moderno S.A. de C.V. 1991: 600-601.
13. Mensa P. "Gula de terapia antimicrobiana". Barcelona: Ediciones técnicas y científicas S.A., Masson Salvat medicina. 1992.
14. "Compendio de terapéutica antimicrobiana", The medical letter Inc., New York, 1997.
15. Jackson J. y Moss M. "Clarke's isolation and identification of drugs". 2ª ed. Londres: Editoreal The pharmaceutical press, 1986: 696-97.
16. The Index Merck: An enciclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Twerfth edition. USA: Merck & Co, Inc, 1996: 904-05.



17. "Farmacopea de los estados unidos mexicanos". 6ª ed. México: Secretaría de Salud, 1994: 608-09 y 1214-15
18. British pharmacopoeia; Londres, 1993.
19. The United States Pharmacopeia 23, The Nacional Fórmulary 17: Washington D.C. United States Pharmacopeial convention Inc, 1995: 864-65.
20. McVan B. "Índice de medicamentos". México: El manual moderno S.A. de C.V., 1995: 878-80.
21. Litter M. "Farmacología experimental y clínica". 7ª ed. Argentina: El ateneo, 1988: 1638-40.
22. Rosenstein E. "Diccionario de aplicaciones farmacológicas". 43ª ed. Puebla: Ediciones PLM S.A. de C.V., 1997.
23. "Cuadro básico y catálogo de medicamentos, 1996". Publicado en el diario oficial de la federación el 15 de noviembre de 1996.
24. "Drug facts and comparison". A Walkers Kluwer company, 1993: 1886-88.
25. Curso. "Selection of manufacturing process and excipients granulation versus direct compression". Conducido por Dra. Ina Moreaux de Nouel (consultante de FMC), Centro de Aplicaciones Farmacéuticas de Estudios Tecnológicos (CAFET). México: Mayo. 1998.
26. Curso: "1er Seminario técnico de aditivos y farmoquímicos S.A. de C.V.". Conducido por Dr. Valdemir Passos (Blanver farmoquímica) y Joern Winterfeld (Wacker Chemie), CANACO. México: Septiembre. 1998.
27. Lachman L., Lieberman H. y Schewartz J. "Pharmaceutical dosage forms. Tablets". 2a ed. Revised and expanded, in three volumes. New York: 1989.
28. Román F. "Innovación y desarrollo farmacéutico". México: Asociación farmacéutica mexicana A. C., 1990: 241-287.
29. Problem solver and reference manual presented to the pharmaceutical industry, FMC corporation, Food and pharmaceutical products division.
30. Remington. "Farmacia". 17ª ed. Buenos Aires. Médica panamericana, 1987.
31. García S. "Implementación de instrumentos y metodología para la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo en polvos de uso farmacéutico". Informe de servicio social, F.E.S. Zaragoza, UNAM, 1986.
32. Ramírez F. y Villafuerte R. "Caracterización de polvos para compresión". Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. México. 1994; 25 (2) 19-25.
33. Villafuerte R. "Curvas de compactabilidad en la preformulación como una característica del comportamiento tecnológico de los polvos". Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. México. 1995-1996; 26 (5-6) 25-33.
34. Fiese E. y Kagen T. "Prefórmulation in theory and practice of industrial pharmacy". 3ª ed. USA: Lea & Febiger. 1986: 171-96.



35. Frisch S. "Medidor de flujo de granulados, marca Erweka, modelo GWF". Pharma News. México: 1995, 6 (5) 17.
36. Kumar V. y Sander N. "Critical factors in developing pharmaceutical formulation - An overview, Part II". Pharmaceutical technology. USA. 1992, 16 (4) 171-76.
37. Poole J. "Prefórmula". Mc Niel consumer products FMC corporation. 1982: 1-12.
38. Medecigo M. y Villafuerte R. "Compactabilidad de materiales con diferentes tamaños de partícula". Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. México. 1993; 24 (1) 17-23.
39. Velasco A., Muñoz M. y Jimenez C. "Study of flowability of powders, effect of the addition of lubricants". Drug Dev. Ind Pharm. USA. 1995; 21 (20) 2385-2391.
40. "Norma oficial mexicana NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de medicamentos". Diario oficial de la federación. Viernes 8 de marzo de 1996.
41. Hans K. Hess y col. "Formas farmacéuticas y su aplicación". Suiza: Hans Hess, CIBA-GEIGY. 1984.
42. Shagraw R. y Wallace J. "Morfología funcional en excipientes de tabletas para compresión directa". Pharm. Tech. 1981; 10 171-73.
43. Aldebornn G. y Nystrom C. "Studies on direct compression". Acta Pharm. Sec. 1982; 19 381-390.
44. Villafuerte R. "Propiedades de fracción de tabletas de mezclas de celulosa microcristalina tipo 102 y fosfato de calcio dihidratado". Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. México. 1995; 26 (2) 14-19.
45. Torres J. y Villafuerte R. "Efecto de la humedad sobre las características de la compactación de polvos farmacéuticos". Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. México. 1992; 23 (1) 19-25.
46. Armstrong A. "Características de la compresión directa de lactitol granulado". Pharmaceutical technology. México. 1998; 2 (5) 20-26.
47. Rudnic E. "Evaluation of the mechanism of desintegrant action". Drug Dev. Ind. Pharm. USA. 1982; 8 (1) 87.
48. Bolhis G. "On the mechanism of action of modern desintegrants". Pharm. Technol. 1982; 28 (3) 111.
49. Ringard J. "Desintegration mechanisms of tablets containing starches: hypothesis about the particle-particle repulsive force". Drug. Dev. Ind. Pharm. USA. 1981; 7 (2) 155.
50. Delacourte A, Colombo P y Catallani P. "Effectiveness of lubricants and lubrication mechanism in tablet technology", Drug Dev. Ind. Pharm. USA. 1995; 21 (9) 2187-99.
51. Kikuta J. y Kitamori N. "Effect of mixing time on the lubricating properties of magnesium stearate and final characteristics of the compressed tablets". Drug. Dev. Ind. Pharm. USA. 1994; 20 (3) 343-55.
52. Wade A. y Weller P. "Handbook of pharmaceutical excipients". 2ª ed. Washington D.C. American pharmaceutical association. 1994.

TESIS CON ⁷⁹
 FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
 DE LA BIBLIOTECA