

10524
52



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

“ ELABORACIÓN DE UNA FORMA FARMACEUTICA
SÓLIDA (BOLO) CON EXTRACTO DE *Caléndula officinalis*
PARA EL TRATAMIENTO DE VACAS CON RETENCIÓN
PLACENTARIA ”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
JOSÉ JUAN RODRÍGUEZ ARROYO

ASESORES: M.V.Z. GERARDO CRUZ JIMÉNEZ
M.V.Z. JOSE ANTONIO LICEA VEGA
Q.F.B. ENRIQUE AMADOR GONZALEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

UNIVERSIDAD NACIONAL
 AUTÓNOMA DE
 MEXICO

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

RECIBIDO EN
 EL DEPARTAMENTO DE EXAMENES
 PROFESIONALES
 EL DIA 15 DE SEPTIEMBRE DE 2002

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Elaboración de una forma farmacéutica sólida (bolo) con extracto de Caléndula officinalis para el tratamiento de vacas con retención placentaria".

que presenta el pasante: José Juan Rodríguez Arroyo
 con número de cuenta: 9361392-9, para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 11 de Septiembre de 2002

PRESIDENTE	<u>M.V.Z. Gerardo Cruz Jiménez</u>	
VOCAL	<u>Q. Mario A. Morales Delgado</u>	
SECRETARIO	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>M. en C. Eva Ma. Molina Trinidad</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>M. en C. Lidia Rangel Trujano</u>	

TODO Y NADA

A DIOS LE PEDI FUERZAS
PARA GRANDES LOGROS
ME HIZO DEBIL PARA APRENDER
HUMILDEMENTE A OBEDECER.

PEDI SALUD
PARA HACER COSAS GRANDES
ME DIO ENFERMEDAD PARA
HACER COSAS BUENAS.

PEDI RIQUEZAS
PARA PODER SER FELIZ
MEDIO POBREZA
PARA PODER SER SABIO.

PEDI PODER
PARA OBTENER ALABANZAS
ME DIO DEBILIDAD PARA
SENTIR LA NECESIDAD DE DIOS.

PEDI TODO
PARA PODER DISFRUTAR DE LA VIDA
ME CONCEDIO VIDA
PARA PODER DISFRUTAR DE TODO.

NO RECIBI NADA
DE LO QUE PEDI,
PERO SI TODO
LO QUE DESEABA.

A PESAR DE MI MISMO
LAS PETICIONES QUE NO HICE
ME FUERON CONCEDIDAS.

YO
ENTRE LOS HOMBRES
SOY EL MAS AFORTUNADO.

(ORACION DE UN SOLDADO ANONIMO)

GRACIAS

Doy gracias a Dios y a mis padres Genaro y Margarita por haberme dado un buen ejemplo, motivación , apoyo y sacrificio para alcanzar uno de mis objetivos.

A mis Hermanos Leonides, Leonel, Saúl y Edgar gracias por darme motivación y todo su apoyo.

A toda mi familia Tios, primos que de alguna manera me alentaron para terminar uno de mis sueños.

A ti Gaby por todo tu cariño y amistad incondicional que siempre me has brindado.

A todas esas personas que durante la carrera y la tesis conoci en especial a los Gordos.

***Con mucho cariño
Jesé Juan***

AGRADECIMIENTOS

Gracias a la UNAM y Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por haberme dado la formación profesional, agradezco a los profesores que también formaron parte.

A MIS ASESORES:

Q.F.B. Enrique Amador González.
M.V.Z. Gerardo Cruz Jiménez.
M.V.Z. José Antonio Licea Vega.

Por su apoyo y orientación durante el transcurso de esta tesis y por haberme transmitido sus conocimientos, principalmente por su amistad.

También agradezco a mis sinodales:

Por haberme dado su apoyo y orientación para que esta tesis se concluyera.

GRACIAS al laboratorio de LEM Farmacia y principalmente a la Dra. Raquel López Arellano y al D.A.R. Juan José Díaz Esquivel por su apoyo y comprensión en el desarrollo de esta tesis.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL	A
INDICE DE TABLAS	E
INDICE DE FIGURAS	F
INDICE DE GRAFICOS	G
1. OBJETIVOS	1
2. RESUMEN	3
3. MARCO TEORICO	4
3.1 Importancia de la fitoterapia	5
3.2 Residuos de fármacos en Productos de Origen Animal	7
3.3 Reglamentaciones Internacionales	8
3.4 Reglamentaciones Nacionales	10
3.5 Principios Farmacológicos	11
3.6 Desarrollo de la preparación de medicamentos	14
3.7 Pruebas oficiales para productos no estériles	17
3.8 Características de <i>Caléndula officinalis</i>	20
3.8.1 Nombre común	20
3.8.2 Clasificación científica	21
3.8.3 Uso histórico o tradicional	21
3.8.4 Partes usadas y donde crece	22
3.8.5 Componentes activos	22
3.8.6 Determinación de <i>Caléndula officinalis</i>	23
3.8.7 Efectos secundarios o Interacciones	24
3.9 Fisiología del ciclo reproductivo del ganado lechero	25
3.10 Formas de dosificación para animales	26
3.11 Cavidad vaginal	28
3.12 Tabletas y Bolos	29

3.13 Ventajas y desventajas de los comprimidos con respecto a otras formas farmacéuticas	30
3.14 Ingredientes de formulaciones	33
3.15 Desintegración	35
3.16 Perfil de disolución	35
3.17 Desintegrante	36
3.17.1 Métodos empleados para incorporar los agentes desintegrantes	37
3.18 Vías de fabricación de los comprimidos	39
3.18.1 Granulación por vía húmeda	42
3.18.2 Granulación por Vía seca	42
3.19 Objetivos que se persiguen en la granulación	43
3.20 Compresión directa	45
3.20.1 Ventajas de la compresión directa	47
3.20.2 Limitaciones de la compresión directa	49
3.21 Punzones y Matrices (unidad básica de compresión).....	51
3.22 Evaluaciones	53
3.22.1 Evaluaciones a polvos (sólidos antes de comprimir)	53
3.22.2 Propiedades a nivel partícula	55
3.22.2.1 Morfología y textura de las partículas	55
3.22.2.2 Propiedades a nivel bulto	56
3.22.2.2.1 Porosidad	56
3.22.2.2.2 Poro simetría con mercurio	57
3.22.2.2.3 Tamaño de partícula	57
3.22.2.2.4 Distribución del tamaño de partícula	59
3.22.3 Reología	64
3.22.3.1 Velocidad de flujo	66
3.22.3.2 Angulo de reposo	67
3.22.3.3 Angulo de espátula	70
3.22.3.4 Densidad	71
3.22.3.5 Índice de Carr	73

3.22.3.6	Índice de Hausner	74
3.22.3.7	Humedad	74
3.23	Evaluaciones a comprimidos	75
3.23.1	Caracteres organolépticos	76
3.23.2	Caracteres geométricos	77
3.23.3	Caracteres mecánicos	77
3.23.3.1	Dureza	79
3.23.3.2	Friabilidad	80
3.23.4	Caracteres posológicos	81
3.23.4.1	Uniformidad de peso	81
3.23.5	Caracteres de biodisponibilidad	81
3.23.5.1	Tiempo de desintegración	81
3.23.5.2	Prueba de disolución	82
3.23.5.2.1	Velocidad de disolución in-vivo e in-vitro	83
3.23.5.2.2	Importancia de la prueba de disolución	84
3.24	Acondicionamiento.....	85
3.24.1	Envase primario	85
3.24.2	Envase secundario	86
3.24.3	Envase colectivo	86
3.24.4	Material de empaque y estabilidad	86
3.24.5	Empaque de burbuja (blister)	88
3.24.5.1	Materiales de empaque de burbuja	88
4	PORTE EXPERIMENTAL	89
4.1	Material y Equipo	89
4.2	Obtención del extracto	91
4.3	Plan de Trabajo	92
4.4	Diagrama de flujo para la elaboración de bolos de <i>Calendula officinalis</i>	94
4.5	Procedimiento de elaboración de bolos de <i>Calendula officinalis</i>	95
4.6	Evaluaciones granulométricas.....	97

4.6.1 Tamaño y distribución de partícula	97
4.6.2 Reología	97
4.6.2.1 Cinética de consolidación	97
4.6.2.2 Densidad	97
4.6.2.3 Índice de Hausner	98
4.6.2.4 Índice de Carr	99
4.6.2.5 Diferencia de $V_{10} - V_{500}$	99
4.6.2.6 Velocidad de flujo	99
4.6.2.7 Angulo de reposo	100
4.7 Evaluaciones a los bolos de <i>Caténdula officinalis</i>	101
4.7.1 Prueba in vivo en vacas	102
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	103
5.1 Distribución de tamaño de partícula	103
5.2 Propiedades reológicas y de densidad del granulado	105
5.3 Diferencia de $V_{10} - V_{500}$	111
5.4 Propiedades de los bolos de <i>Caténdula officinalis</i>	111
5.5 Resultados in-vivo en vacas	114
6. CONCLUSIONES	115
7. ANEXOS	116
8 REFERENCIAS	127

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Influencia de la ionización de los fármacos en su excreción mamaria	12
Tabla 2. Influencia del Pka y la liposibilidad de diversos antibacterianos	13
Tabla 3. Operaciones básicas Tecnofarmacéuticas	16
Tabla 4. Uso histórico o tradicional de <i>Caléndula officinalis</i>	21
Tabla 5. Determinaciones analíticas del extracto acuoso de <i>Caléndula officinalis</i>	24
Tabla 6. Formas de dosificación para la salud animal	27
Tabla 7. Rutas de administración	27
Tabla 8. Ventajas y Desventajas de comprimidos	32
Tabla 9. Excipientes y su función	38
Tabla 10. Objetivos y/o descripción de cada una de las operaciones efectuadas en el proceso de granulación por vía húmeda	44
Tabla 11. Definición de diámetros estadísticos	56
Tabla 12. Designación del poro	57
Tabla 13. Parámetros del Índice de Carr	73
Tabla 14. Parámetros del Índice de Hausner	74
Tabla 15. Características de los materiales de empaque que contribuyen a una mejor conservación y calidad del medicamento	87
Tabla 16. Excipientes utilizados en el desarrollo	93
Tabla 17. Resultados promedios de las propiedades reológicas	106
Tabla 18. Valor de la constante de velocidad de consolidación	109
Tabla 19. Estimación del índice de Hausner	110
Tabla 20. Estimación del índice de Carr	110
Tabla 21. Resultados de distribución del tamaño de partícula del granulado de <i>Caléndula officinalis</i> (porcentaje retenido numérico)	116
Tabla 22. Resultados de distribución de tamaño de partícula del granulado (porcentaje Acumulado numérico)	116
Tabla 23. Repeticiones de las pruebas de corte de malla	117
Tabla 24. Porcentaje del granulado retenido	117
Tabla 25. Resultados de las repeticiones de la cinética de consolidación del granulado	118

Tabla 26. Resultados de densidad aparente y densidad compactada	118
Tabla 27. Resultados del % de disolución	119

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de selección de la vía de fabricación	41
Figura 2. Esquema de granulación por vía seca formando Slug	45
Figura 3. Esquema de compresión directa	46
Figura 4. Operaciones involucradas en la obtención de comprimidos	48
Figura 5. Descripción del proceso de compactación de un polvo	50
Figura 6. Matriz y Punzón	51
Figura 7. Formas de comprimidos	52
Figura 8. Dimensiones de los bolos	52
Figura 9. Nomenclatura de la proyección ecuatorial de comprimidos	53
Figura 10. Grafico de distribución normal	59
Figura 11. Grafico de por ciento acumulado en función del tamaño de partícula	60
Figura 12. Grafico de % acumulado de la frecuencia (sobre una escala de probabilidad) en función del logaritmo de tamaño	61
Figura 13. Número de malla en relación a la apertura	62
Figura 14. Métodos para medir el ángulo de reposo	67
Figura 15. Esquema para medir el ángulo de reposo	68
Figura 16. Densidad aparente	71
Figura 17. Densidad consolidada	72
Figura 18. Densidad verdadera	73
Figura 19. Esquema de ensayos de resistencia mecánica	78
Figura 20. Friabilador Erveka	80
Figura 21. Desintegrador	82
Figura 22. Absorción de fármacos de acuerdo al tipo de forma farmacéutica que los contiene	83
Figura 23. Disolutor	84

Figura 24. Extracto de <i>Caléndula officinalis</i>	91
Figura 25. Matriz y Carver	96
Figura 26. Granulado	104

INDICE DE GRAFICOS

Grafico 1. Distribución de tamaño de partícula (% retenido numérico)	104
Grafico 2. Distribución de tamaño de partícula (% acumulado numérico)	105
Grafico 3. Arreglo de las partículas	108
Grafico 4. Cinética de consolidación del granulado	109
Grafico 5. Perfil de disolución de los bolos de <i>Caléndula officinalis</i>	113

PAGINACIÓN DISCONTINUA

OBJETIVO GENERAL.

Elaborar una forma farmacéutica sólida con extracto de *Calendula officinalis* para el tratamiento de vacas con retención placentaria.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- a) Diseño de la presentación farmacéutica (bolo) para la aplicación intrauterina en vacas Holstein-Friesian con retención placentaria.**

- b) Desarrollar la formulación para la elaboración de bolos con extracto de *Caléndula officinalis*.**

- c) Identificar los factores (características de materias primas y condiciones de operación de proceso) que puedan influir en el comportamiento y sobre las características de calidad de los bolos (aspecto, espesor, uniformidad de contenido del principio activo, disolución, calidad microbiológica) para ser usados in-vivo.**

2. RESUMEN

RESUMEN

La retención placentaria en vacas es uno de los problemas más comunes en las explotaciones lecheras. Si la retención placentaria no es tratada oportunamente los restos del tejido dentro del útero favorecen la proliferación de bacterias produciendo infecciones uterinas, y por lo tanto produciendo grandes pérdidas económicas.^(10, 14)

Los principales efectos de *Caléndula officinalis* son los de ser antibacteriano, antifunjal, antiinflamatorio, regenerador del epitelio, promueve la aparición del tejido, estimula al sistema inmune, incluso investigaciones recientes demuestran un efecto antitumoral. Debido a éstas cualidades se utilizo el extracto de la *Caléndula officinalis* en bolos para el tratamiento de la retención placentaria.^(10, 12, 13, 14)

Para la formulación y diseño de los bolos de *Caléndula officinalis* se utilizaron los excipientes en las siguientes proporciones: Lactosa 60.31 %, Avicel PH 102 15.07 %, estos dos fueron utilizados como soporte, PVP 30 3.14 %, Explocel 4 %, Avicel PH 102 10 %, Estearato de Magnesio 1 %, Extracto de *Caléndula officinalis* 6.46 %.

Los bolos se sometieron a pruebas que demostraron ser adecuados para su utilización in vivo. Se realizó a la par un estudio comparativo entre bolos de Calendula y oxitetraciclina, observando una mejoría en las vacas tratadas con bolos de Calendula en un periodo de tiempo corto a comparación de los bolos de oxitetraciclina.

3. MARCO TEORICO

3. MARCO TEORICO

Los extractos de drogas, animales o vegetales, plantas o trozos de plantas pertenecen a las formas farmacéuticas más antiguas. Los primeros conocimientos en este campo se remontan a Claudius Galenus (hacia 200 a.c.) que reunió en un “Codex” todas las plantas medicinales comunes según su utilización. Preparó entre otras cosas también extractos de plantas. Tanto las plantas medicinales como sus extractos servían en principio como medicamento.⁽¹⁾

Paracelso (Siglo XV) intentó por primera vez extraer de las plantas o de sus partes, mediante agua u otros disolventes, el “ principio activo”. El suponía que las drogas de plantas y animales poseían una “fuerza” que designó como “principio activo”. Hoy se sabe que en cada extracción se obtiene un complejo de sustancias activas y que puede tener sustancias lastre de diferentes procedencias.⁽³⁾

En las últimas décadas, de todas las ciencias farmacéuticas, la que más se ha desarrollado ha sido la Tecnología Farmacéutica. Esta se ha derivado de la farmacia Galénica. Esta designación se deriva del nombre del médico griego *Galeno* que vivió en Roma del 129 al 199 de nuestra era.

Ya en el año 400 a.c. había descrito Hipócrates en numerosos tratados la actividad de muchas medicinas.

A Galeno le corresponde el mérito de haber compendiado los preparados medicinales conocidos hasta entonces y haber realizado las primeras investigaciones sobre medicamentos. La separación del “Arte de la preparación de medicamentos” del arte curativo no se realizó hasta 1241 mediante una “Ordenación medicinal”. En ella se fijaba que los farmacéuticos tenían que demostrar su capacidad en la preparación de medios curativos.⁽¹⁶⁾

3.1 LA IMPORTANCIA DE LA FITOTERAPIA.

Durante mucho tiempo los remedios naturales, y sobre todo las plantas medicinales, fueron el principal e incluso el único recurso de que disponían los médicos. Esto hizo que se profundizara en el conocimiento de las especies vegetales que poseen propiedades medicinales y ampliar su experiencias en el empleo de los productos que de ellas se extraen.⁽¹⁷⁾

La fitoterapia, nombre que se aplica al uso medicinal de las plantas, nunca ha dejado de tener vigencia. Muchas de las especies vegetales utilizadas por sus virtudes curativas entre los antiguos egipcios, griegos y romanos pasaron a formar parte de la farmacopea medieval, que más tarde se vio enriquecida por el aporte de los conocimientos del Nuevo Mundo. Dichas plantas medicinales y los remedios que entonces utilizaban se siguen usando hoy en día.

A principio del siglo pasado, el desarrollo de la química y el descubrimiento de procesos complejos de síntesis orgánica desembocaron en la puesta en marcha, por parte de la industria farmacéutica, de una nueva producción de medicamentos. Para la fabricación de muchos de ellos utilizaron los principios activos de determinadas plantas medicinales, creyendo que las acciones imputables a dichas sustancias, se verían incrementadas, al poder realizar terapias donde la cantidad de principio activo es superior al que posee la planta

No debemos olvidar que los remedios a base de plantas medicinales presentan una inmensa ventaja con respecto a los tratamientos químicos. En las plantas los principios activos se hallan siempre biológicamente equilibrados por la presencia de sustancias complementarias, que van a potenciarse entre sí, de forma que en general no se acumulan en el organismo, y sus efectos indeseables están limitados. Sin embargo, a pesar de que han aumentado las investigaciones y estudios científicos de las plantas medicinales, todavía no se conocen muchos de los principios activos a los que deben las plantas sus extraordinarias cualidades.⁽¹⁷⁾

Recordar también la gran importancia que posee la forma de recolección y conservación de las plantas, ya que las células vegetales, desde el mismo momento de la recolección, sufren un cierto número de transformaciones biológicas. Así al separar la parte aérea de la raíz, se provoca una interrupción del flujo alimenticio y de transpiración. Las enzimas que contiene, y que antes favorecían la formación de materias activas, empiezan ahora a descomponerla. En el organismo vegetal, las anteriores reacciones de síntesis orgánica, comienzan a ser suplantadas por reacciones de degradación, y el producto se transforma desde el punto de vista químico. Estas transformaciones se manifiestan con emisión de olor, modificación del color, etc. Una incorrecta recolección y desecación, aumenta la cantidad de productos de degradación, perdiendo la planta parte de su calidad.

Desde el punto de vista de la naturopatía, el estado morboso que se manifiesta a través de la enfermedad, es la consecuencia de una larga cadena de reacciones del organismo humano, ante las relaciones permanentemente deterioradas que se dan entre el microcosmos que nos rodea. Difícilmente se vencerá a la enfermedad si antes no armonizamos la relación de estas fuerzas internas y externas. Todo el mundo participa en su propia salud o enfermedad en todo momento, mediante sus creencias, sentimientos y actitud hacia la vida, así como, de modo más directo, mediante el empleo de las terapias adecuadas. La comprensión de esta participación, es el primer paso para cualquier persona que desee recuperarse. Debemos de tener en cuenta que una enfermedad no es simplemente un problema físico, sino más bien, es un problema de toda la persona, la cual comprende no solamente el cuerpo físico y mental, sino el cuerpo etérico (Las energías). Si este sistema, conjunto de cuerpo, mente que constituye el todo integral que es la persona, no está funcionando en dirección a la salud, entonces las intervenciones puramente físicas no conseguirán el éxito. Hay que considerar al ser humano en su totalidad, incluso en su relación con el mundo exterior y no centrarnos exclusivamente en su enfermedad. Cada día se descuida más la importancia del individuo como persona, y se le ve más como una enfermedad. Está en nuestras manos, el ir cambiando esta actitud e iniciar una colaboración con la "persona", que permita instaurar unas costumbres sanas e higiénicas tanto a nivel

individual como colectivo. Debido a la gran amplitud del tema, establecerá una pequeña selección de plantas relacionadas con los distintos sistemas del organismo. ⁽¹⁷⁾

3.2 RESIDUOS DE FÁRMACOS EN PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL.

La contaminación de la leche, carne y huevo con diferentes fármacos como son: antibióticos, antisépticos, promotores de crecimiento, etc., es una secuela frecuente posterior al tratamiento o prevención de enfermedades que afectan a los animales de producción. Existen pérdidas evidentes si se retiran de la ordeña de manera muy estricta y sin datos específicos a los animales tratados con fármacos. Por otro lado, las consecuencias de permitir la distribución de esos productos para la población, puede acarrear serios problemas de salud. Por ejemplo se ha comentado que la presencia de residuos antibióticos en la leche puede inducir alergias y resistencias bacterianas; a otro nivel puede afectar los procesos de industrialización de la misma. Y quizá el aspecto que más temor causa, es la incertidumbre de que aún no se sabe cuales y que tan graves efectos tendrán los residuos de tantos fármacos ingeridos de manera crónica. ⁽¹⁾

En contraste con las legislaciones de otros países, el Código Sanitario de México, menciona este problema de manera muy superficial en su capítulo VIII artículos 82, 83, y 89. En nuestro país, no se cuenta aún con datos precisos, legales de los niveles de tolerancia, para cada medicamento utilizado en bovinos productores de leche, por lo que se recurre con frecuencia a los datos contenidos en el Codex Alimentarius. ⁽¹⁾ Además de existir el código mencionado con anterioridad, se han hecho intentos para lograr que la reglamentación sea más específica, como se puede ver en el Diario Oficial de la Federación, en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios, en el Título IV artículo 299. Sin embargo, sigue sin establecerse un parámetro con el que se pueda determinar si la leche es apta o no para el consumo humano, en cada caso particular. ⁽¹⁾

Por otro lado, muchos productos comerciales en nuestro país especifican dentro del envase el número de días de retiro del ordeño o del rastro o simplemente especifican que los animales tratados con ese producto no son aptos para el consumo humano.⁽¹⁾

3.3 REGLAMENTACIONES INTERNACIONALES

Como se ha manifestado, el Reglamento Sanitario de Salubridad Resulta poco específico, ya que se estipula, que los **Productos de Origen Animal** (POA) y sus derivados destinados al consumo humano deben de estar libres de antibióticos y otros agentes bacteriostáticos. Sin embargo, la palabra libres implica la ausencia total de éstos productos en los POA, cuando en la mayoría de los países se acepta un determinado nivel de residuos. Esto da lugar que en el sentido legal los reglamentos sanitarios en muchas ocasiones, presenten un aspecto vago de la problemática de residuos de antibióticos en los POA.⁽¹⁾

Una reglamentación correcta en lo que respecta a residuos de fármacos en POA pudiera incluir el nivel máximo aceptable, como el tiempo mínimo en que se debe retirar al animal de la línea de producción. Por ejemplo, existen organismos internacionales que revisan el tiempo de retiro de un animal tratado con un producto determinado; tal es el caso de los preparados farmacéuticos intramamarios.⁽¹⁾

Si se acepta que en México tanto los Médicos Veterinarios Zootecnistas como los productores utilizan una gran cantidad de fármacos, en particular antibióticos para el tratamiento de enfermedades básicas, en el sentido de que es necesario un programa constante de educación como los que se han implementado en otros países (The Residue Avoidance Program of United States of America). En nuestro país no existe fuera del reglamento de salubridad y del Instituto Nacional de la Leche un Comité de Seguimiento de Educación para los productores y mejoramiento de métodos de acción de antibióticos por los veterinarios.⁽¹⁾

Es importante detectar los residuos de antibióticos en los POA por tres razones principales:

- 1) No hacerlo es un procedimiento ilegal.
- 2) Es posible que estos productos contengan patógenos además de antibióticos puesto que generalmente provienen de una infección.
- 3) La presencia de fármacos y metabolitos activos puede facilitar el desarrollo de reacciones anafilácticas, o de otros efectos colaterales.

Un argumento más para evitar la presencia de residuos, éstos afectan la industrialización de los POA así como su sabor. La calidad de la leche que se produce y comercializa en nuestro país no está sujeta a las restricciones que en otras naciones se observan. Como el Milk Marketing Board de Inglaterra y País de Gales estipula que la leche que se comercializa no debe ser aquella que :

- 1) Provenga de vacas con 4 días de posparto.
- 2) Provenga de animales enfermos o que presenten cualquier signo de enfermedad de la ubre en el momento de la enfermedad durante la producción.
- 3) Provenga de vacas que estén siendo tratadas con estrógenos o que el alimento contenga esteroides (esto incluye el uso de ergotrópicos hormonales implantados).
- 4) Provengan de animales que hayan sido tratados con antibióticos o cualquier producto que inhiba el crecimiento de microorganismos en la leche, a menos de que se haya observado un tiempo de retiro de la ordeña considerado como adecuado.⁽¹⁾

El problema de residuos de fármacos en POA se manejó de manera formal por la "Food and Drug Administration" de los Estados Unidos de Norteamérica (F.D.A.) a partir de 1956, y se calculó que el 10% de la población estadounidense resultaba hipersensible a la penicilina y que aproximadamente el 5 % de la leche utilizada en ese país contenía

antibióticos En México se establecen los primeros lineamientos al respecto con la expedición del código sanitario en el año de 1976 y posteriormente con la expedición del diario oficial de la federación el 18 de enero de 1988. En ese reglamento de la Ley general de salud en materia de control sanitario de actividades, establecimientos, productos y servicios, en el año de 1988, se realizan ajustes de poca trascendencia. Dichos reglamentos no han cambiado sustancialmente del original de 1976.

A la fecha la única reacción de hipersensibilidad por fármacos que ha recibido suficiente importancia y que es originada por éste problema, es el de la penicilina. Aún así a la fecha se reconoce que no se puede estimar la magnitud de los daños para el organismo del ser humano derivados del consumo de POA tratados con penicilina.

3.4 REGLAMENTACIONES NACIONALES

En el contexto nacional los reglamentos que rigen la presencia de residuos de fármacos en los POA, no son muy específicos, ya que no mencionan de manera detallada los intervalos mínimos y máximos de fármacos que se pueden encontrar.

Así pues el Código Sanitario de México, menciona este problema de manera muy superficial en su capítulo VII artículo 82, 83, 89 . Sin embargo la Ley general de salud publicada en el Diario Oficial el 7 de febrero de 1984, menciona que "Se deroga el código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos del 26 de febrero de 1973, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 13 de marzo de 1973 habiendo sido derogado el código mencionado, se han hecho intentos para lograr que la reglamentación sea más específica, como se puede ver en el Diario Oficial de la federación en el Reglamento de la Ley general de salud en materia de control sanitario de actividades, establecimientos, productos y servicios en el título IV artículo 299".

Cabe señalar que la Ley de Sanidad Fitopecuaria de los estados Unidos Mexicanos y el Reglamento para el control de productos químicos, farmacéuticos, biológicos, alimenticios, equipos y servicios para animales, únicamente hace mención en sus artículos 78, 97, y 98 de algunos elementos básicos como son la inocuidad de los productos utilizados y de la determinación del periodo residual de los mismos, pero sin establecer

intervalos mínimos de tolerancia de los distintos fármacos utilizados, ni el periodo de eliminación de los mismos, después de la última aplicación. Sin embargo sigue sin establecer un parámetro con el que se puede determinar si los POA son aptos o no para el consumo humano, para cada caso en particular.

Así pues resulta evidente que no existe en el país una reglamentación detallada de los tiempos de retiro de los POA, necesarios para prevenir su consumo con residuos de fármacos.

Para analizar la importancia de la detección de residuos en POA, se consideró de interés, realizar una disertación adicional sobre el tema, particularizando en uno de los productos deficitarios en producción en el país, la leche.⁽¹⁾

3.5 PRINCIPIO FARMACOLÓGICO

Los medicamentos llegan a la leche, tanto por vía intramamaria como por vía parenteral y se eliminan por ésta vía de acuerdo con características individuales de orden fisicoquímico, en función del número de días que duró el tratamiento y dada la naturaleza del vehículo o excipiente que lo contiene.⁽¹⁾

TABLA 1. INFLUENCIA DE LA IONIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN SU EXCRECIÓN MAMARIA.

Leche / Concentración en suero.

FARMACO	pKa	TEORICO	EXPERIMENTAL
ACIDOS			
Sulfanilamida	10.4	1	0.97
Sulfapiridina	8.4	0.94	0.86
Pentobarbital	8	0.9	1.1
Sulfamidina	7.4	0.51	0.59
Sulfatiasol	7.1	0.37	0.35
Sulfadiazina	6.5	0.28	0.21
Sulfadimetoxina	6	0.19	0.2
Sulfacetamida	3.4	0.13	0.28
Acido salicilico	3	0.36	0.35
Penicilina	2.7	0.16	0.23

(1)

TRABAJOS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 2 . INFLUENCIA DEL pKa Y LA LIPOSOLUBILIDAD DE DIVERSOS ANTIBACTERIANOS EN LA LECHE.

(Adaptación de Ziv, G.,(38)

Leche / Concentración en suero

FARMACO	pKa	SOLUBILIDAD	TEORICO	EXPERIMENTAL
ACIDOS				
Sulfanilamida	10.4	Moderada	1	0.97
Sulfapiridina	8.4	Moderada	0.94	0.86
Sulfametazina	7.4	Moderada	0.51	0.59
Sulfadiazina	6.5	Moderada	0.28	0.21
Sulfadimetoxina	6	Alta	0.19	0.2
Sulfacetamida	5.4	Baja	0.13	0.08
Penicilina G	2.8	Moderada	0.16	0.2
Penicilina V	2.8	Moderada	0.16	0.22
Cloxacilina	2.8	Alta	0.16	0.22
Ampicilina	2.8-7.2	Alta	0.26	0.26
Cefaloride	2.8-7.2	Alta	0.26	0.26
Cefacetil	2.4	Moderada	0.12	0.15
Rifampicina	7.9	Alta	0.85	1.1
Novobiocina	4.3	Alta	0.3	0.33
BASES				
Neomicina	8.3	Baja	7.5	0.5
Culistina	10	Baja	8	0.3
Eritromicina	8.8	Alta	6.2	8.5
Espiromicina	8.2	Alta	4.8	4.6
Lincomicina	7.6	Alta	4.2	4.4
Cloranfenicol		Alta	1	1
Tetraciclina		Moderada	4-8	6-1.4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El Artículo 299.- Nos menciona que la leche procedente de animales tratados con bacteriostáticos, bactericidas, hormonas o cualquier otra sustancia no podrá destinarse para el consumo humano dentro de los periodos de eliminación que señalen las normas correspondientes.

3.6 DESARROLLO DE LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS.

La preparación de formas farmacéuticas que responden a las exigencias de exactitud de dosificación, acabado exterior, estabilidad y seguridad de acción son el cometido de un farmacéutico.

Este debe estar capacitado según los principios de la Farmacopea para elaborar preparados medicamentosos. Entre ellos han de mencionarse también los preparados que como productos semiterminados se obtienen, se almacenan y entregan a otros laboratorios. Esta exigencia se refiere del mismo modo a las formas farmacéuticas que precisan determinaciones especiales de pureza microbiana.

La preparación "artística" de medicamentos descansa sobre experiencias que poseen ya una validez centenaria. La serie de prescripciones aún hoy conocidas y utilizadas, son la demostración. La mayor parte de las prescripciones estándar se hicieron hasta hace pocos años empíricamente.

La elaboración de métodos de medida exactos posibilita la comunicación de criterios de calidad de las preparaciones farmacéuticas. Los esfuerzos hacia métodos de trabajo racionales y obtención centralizada de medicamentos exigen un tratamiento científico consecuente de los problemas técnicos de obtención. Simultáneamente, las exigencias de la medicina sobre la seguridad de los medicamentos crecen día a día.⁽³⁾

La demanda de medicamentos con parámetros constantes, buena estabilidad, fácil aplicación, etc sólo puede satisfacerse respetando los conocimientos científicos.

“La tecnología” es la ciencia de las regulaciones científico-técnicas de las procesos de producción. Asegura la aplicación de los conocimientos más modernos para alcanzar por medio de modificaciones con fundamentos científicos de los métodos de producción, la más alta efectividad. De aquí se deduce que parte tanto de puntos de vista técnicos como de consideraciones económicas. La disminución del costo de trabajo humano y la elevación de la productividad están en primer lugar.⁽¹⁾

Esta definición general toca de lleno a la tecnología farmacéutica. Ella se ocupa de la elaboración y transformación de sustancias medicamentosas en preparados dosificados o no, listos para usar y empaquetados. Una atención especial merecen los problemas de la preparación individual y la obtención de grandes lotes, de la dosificación, del empaquetado y del almacenamiento.⁽¹⁾

Preparados medicamentosos en el sentido del 2.AB-DDR son mezclas o soluciones que pueden existir en forma sólida o líquida. Pueden presentarse dosificados o no.⁽¹⁾

Sustancias medicamentosas son elementos químicos, compuestos químicos o productos de la naturaleza en estado crudo o elaborado.⁽¹⁾

La tecnología farmacéutica es en gran medida una ciencia aplicada. Por tanto deben ser conocidas las condiciones regulares de obtención de formas farmacéuticas. Es, naturalmente, una cuestión de responsabilidad el observar los cambios en consistencia, color, aspecto exterior o turbideces ocasionales no sólo como sucesos, sino preguntándose el motivo, y en su caso procediendo a una modificación del proceso o a un cambio de excipiente. Al sistematizar el amplio y variado campo de la tecnología farmacéutica es posible hacer valer en el tratamiento sistemático de la materia los más diferentes puntos vista.

La modificación de la forma de sustancias es una de las materias didácticas más importantes de la tecnología farmacéutica. Su base la constituyen las operaciones básicas tecno-farmacéuticas. Son procesos reproducibles que representan los elementos de la tecnología farmacéutica, con los cuales pueden montarse la mayor parte de los procesos tecnológicos. Tienen carácter elemental y pueden modificarse en casos especiales.⁽⁷⁾

Es importante dominar las operaciones básicas que son procesos tecnológicos elementales en el transcurso de la producción, durante las cuales no tienen lugar transformaciones en la naturaleza de las sustancias.⁽⁷⁾

Las operaciones básicas son procesos tecnológicos elementales en el transcurso de la producción, durante las cuales no tienen transformaciones en la naturaleza de las sustancias. Las cuales se dividen en:

TABLA 3. OPERACIONES BÁSICAS TECNO-FARMACÉUTICAS.

Separar	Unir	Dar forma	Transmitir calor
Tamizar	Mezclar	Triturar	Calentar
Extraer	Disolver	Granular	Enfriar
Preisar	Hinchar	Comprimir	Fundir
Filtrar	Suspender	Vaciar	Solidificar
Colar	Emulsionar		
Centrifugar	Mezclar de fusión		
Separar	Amasar		
Sedimentar			
Decantar			
Evaporar			
Concentrar			
Destilar			
Secar			

(1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El campo de la salud animal proporciona una gran oportunidad para la introducción de nuevos dispositivos para la liberación de fármacos. Estos dispositivos emplean elementos nuevos e interesantes de otros campos para estos sistemas.⁽⁷⁾

El éxito que pueda tener cualquier programa de tratamiento para animales, igual que para el humano, depende de la administración del medicamento adecuado en la dosis correcta al animal o grupo de animales, en el momento apropiado y con la frecuencia necesaria.

Debido a las variaciones en la morfología y condiciones de manejo de los animales sujetos a tratamiento y a la capacidad económica del ganadero, el fabricante de productos veterinarios desarrolla diversas formas de dosificación y sistemas de liberación para el fármaco.⁽⁷⁾

En el caso de los rumiantes y gracias a las características fisiológicas únicas de estos animales productores de alimento, se pueden desarrollar sistemas de liberación de fármacos.⁽⁷⁾

3.7 PRUEBAS OFICIALES PARA PRODUCTOS NO ESTERILES

El análisis microbiológico de los medicamentos es un factor importante en el control de calidad de estos productos.

La presencia de una gran variedad de levaduras, hongos y bacterias en productos farmacéuticos pueden ocasionar una serie de problemas como: la descomposición del principio activo, ruptura de la emulsión, cambios en el color, olor y consistencia y daños al paciente.⁽¹⁹⁾

Hasta hace algunos años casi no se realizaban pruebas de control de calidad microbiológica para los productos no estériles, los cuales pueden contaminarse durante el proceso de fabricación o mediante las materias primas con las que se elaboran, ya que estas generalmente no son estériles y en su mayoría requieren de tratamientos especiales para ser microbiológicamente aceptables.⁽¹⁹⁾

En base a algunos antecedentes cronológicos registrados a la luz de experimentos realizados en algunos años , se puso de manifiesto que enfermos hospitalizados se habían infectado con agentes terapéuticos contaminados durante su fabricación y/o manejo.

A pesar de los diversos estudios realizados se había puesto poco énfasis en la calidad microbiológica de medicamentos “no estériles”, por lo que no se había conseguido establecer valores normativos adecuados debido en gran parte, a la complejidad y diversidad del problema.

La USP de 1970 por primera vez publicó pruebas para determinar contaminación microbiana en productos no estériles, en materias primas y producto terminado. En la USP XVIII se estipula que “los artículos farmacopeicos deben ser monitoreados por atributos microbianos, haciendo mayor énfasis en materias primas de origen vegetal o animal, especialmente en aquellos que presenten facilidad para el crecimiento bacteriano y que no puedan ser esterilizados durante procesos subsecuentes”. La naturaleza de la contaminación permitida varía de acuerdo al producto.

La importancia de la presencia de microorganismos en los productos no estériles debe ser evaluada en términos del uso y de la naturaleza del medicamento. La farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos sugiere que cierta categoría de productos sean analizados de rutina para determinar cuenta total microbiana y contaminantes microbiológicos específicos.⁽¹²⁾

Para plantas, productos de origen animal y mineral se recomienda investigar la presencia de *Salmonella*; en soluciones orales y suspensiones, *E. coli*; para medicamentos de aplicación tópica *P.s.aeruginosa* y *S. aureus*; y en medicamentos de uso rectal, uretral o vaginal, levaduras y hongos.

Los límites microbiológicos definitivos se incorporan a las monografías oficiales en base a criterios más amplios, por ejemplo la patogenicidad de microorganismos estipulados, su cuenta y cualquier otro que pueda generar un riesgo de toxicidad en el producto final. Estas consideraciones también toman en cuenta el procesamiento al que pueden estar sujetos los componentes del producto, la tecnología empleada para realizar los ensayos, y la disponibilidad de material de calidad farmacéutica adecuada.⁽¹³⁾

- **Cuenta total de Bacterias Mesófilas Aerobias.**

Las formas farmacéuticas no estériles: suspensiones orales, pomadas, ungüentos, geles, lociones, supositorios, comprimidos y jarabes, son de administración enteral o tópica, por lo que su sitio de aplicación se encuentra generalmente en contacto con el medio ambiente. Sin embargo deben cumplir con normas oficiales respecto a la cantidad y tipo de microorganismos que pueden contener. Los requisitos generales de calidad microbiológica son los siguientes: cuenta total de bacterias mesófilas aerobias y ausencia de microorganismos patógenos.

La prueba de "límite microbiano" consiste en determinar la cantidad de microorganismos aerobios presentes por gramo o mililitro de muestra. El método empleado para esta prueba consiste en inocular la muestra del producto a ensayar, en placas o tubos, que contienen medio digerido de soya caseína, (adicionando agar cuando se utilizan placas), después de inocular, se incuban las muestras de 35 a 37 °C durante 72 hrs. El número de microorganismos no deben ser mayor al especificado en la norma oficial para cada producto. Los cálculos y la interpretación del análisis dependerán de la técnica empleada ⁽¹⁹⁾

- **Cuenta total de hongos y levaduras.**

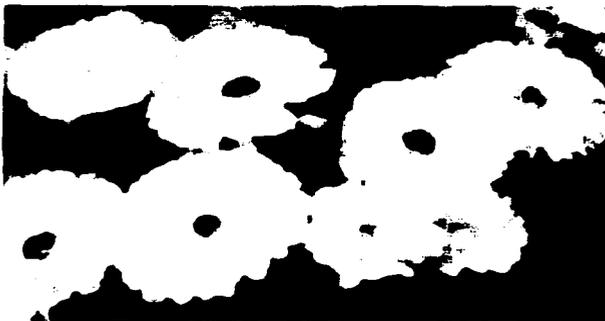
Los hongos fueron reconocidos como agentes causantes de enfermedades antes que las bacterias, debido a su mayor tamaño. Sin embargo, de todas las especies de hongos existentes sólo se conocen 100 capaces de causar enfermedades infecciosas en el hombre, entre éstas se encuentran las que tienen predilección por las estructuras epidérmicas y las que parecen depender de los tejidos animales para su crecimiento; algunas especies son parásitos obligados del hombre. Los hongos presentes en un medicamento proceden generalmente del aire, del agua y de algunas materias primas como: parafina líquida, miristato de isopropilo, aceites hidrogenados, extractos de proteínas, talcos y caolines entre otros.

Para realizar la prueba de cuenta total de hongos y levaduras, se procede como en el método de cuenta total de bacterias mesófilas aerobias, empleando solución reguladora de fosfatos como diluyente y agar dextrosa saboraud (en lugar del agar de soya caseína), usando la misma cantidad de medio y bajo las siguientes condiciones de incubación: de 20-25 °C durante 5 a 7 días, Se realiza el recuento de cada caja y se reporta como el número de unidades formadoras de colonias por gramo o mililitro de muestra. El número de unidades formadoras de colonias no deben de exceder al permitido en la norma oficial de cada producto.⁽¹⁹⁾

3.8 CARACTERÍSTICAS DE *Caléndula officinalis*

3.8.1 Nombre común:

CALENDULA O MARAVILLA (*Caléndula officinalis*)



(4)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.8.2 Clasificación científica:

El género *Caléndula* pertenece a la familia de las compuestas (Compositae). La *Caléndula* es la especie *Caléndula officinalis*.⁽⁶⁾

3.8.3 Uso histórico o tradicional :

Las flores de *Caléndula* históricamente eran consideradas benéficas para reducir la inflamación, herida curativa, y como antiséptico. La *Caléndula* fue utilizada para tratar diferentes enfermedades de la piel, extendiéndose de ulceraciones de la piel al eczema. Internamente los efectos calmantes de *Caléndula* se ha utilizado en las úlceras del estómago e inflamación. Un té estéril también se ha aplicado en casos de la conjuntivitis.⁽⁴⁾

TABLA 4. USO HISTORICO O TRADICIONAL.

Utilización medicinal
Quemaduras (De menor importancia)
Conjuntivitis Blefaritis
Eczema
Gastritis
Lesiones (De menor importancia)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.8.4 Partes usadas y donde crece:

La Caléndula crece como planta común del jardín a través de Norteamérica y Europa. Las flores oro-anaranjadas o amarillas de Caléndula se han utilizado como medicina por siglos.⁽⁴⁾

3.8.5 Componentes Activos:

No se ha encontrado todavía una correlación entre los principios activos que posee con las propiedades medicinales que presenta.

Destacan sustancias mucilaginosas, esencia, materia amarga, calendulina y carotenos en las flores. Los flavonoides, encontrados en altas cantidades en Caléndula, explican mucha de su actividad antiinflamatoria; las saponinas del triterpenos pueden también ser importantes. La Caléndula también contiene los carotenoides.^(4,5)

Contiene aceite esencial y ácidos orgánicos (ácido salicílico) que le confieren una acción emenagoga, antiespasmódica, sudorífica y colerética. Además su contenido en ácido salicílico le hace ser antiagregante plaquetario.

También posee flavonoides (derivados del quercetol e isorramnetina) taninos Saponósido triterpénico (hidrolizable en el ácido oleanólico, ácido glucorónico, glucosa y galactosa) con acción hipotensora y vasodilatadora.

Su contenido en polinos y carotenoides muy abundantes (carotenos, licopeno, violaxantina) le proporcionan una acción antiinflamatoria.

Los alcoholes triterpénicos (arnidiol, faradiol, taraxasterol, alfa y beta-amirina) y su contenido en un principio amargo (calendina) le confieren una acción antibiótica (sobre todo *Trichomonas vaginalis*), antifúngica, antiviral y estrogénica.

Las investigaciones en acciones anticancerígenas y antivirales de la *Caléndula* están continuando. En este tiempo hay evidencia escasa para recomendar el uso clínico de la *Caléndula* para el cáncer. Hay evidencia que sugiere el uso de *Caléndula* para algunas infecciones virales.⁽⁴⁾

Algunos autores le atribuyen una acción antitumoral (P. Manolov, T. Boyadzhiev y P. Nikolov, 1965).

En uso externo es antiinflamatoria, antiséptica y cicatrizante por su contenido en carotenos y manganeso. Antiveneno en las picaduras de insectos y de celentéreos (medusas). Se utiliza en: alteraciones de la menstruación, falta de bilis, enfermedades infecciosas. Uso externo: contusiones, úlceras, congelaciones, forúnculos, acné, picaduras de insectos.^(4,5)

3.8.6 Determinación de *Caléndula officinalis*.⁽²⁾

Basándonos en artículos se ha encontrado que se han hecho estudios de esta planta en la estación experimental "Juan Tomás R. de Guira de Malena en Marzo de 1996".

Desarrollándose un extracto acuoso preservado convenientemente y se realizaron las determinaciones necesarias para comprobar la presencia de algunos de los componentes que reporta la literatura.

TABLA 5 DETERMINACIONES ANALÍTICAS DEL EXTRACTO ACUOSO DE
CALENDULA OFFICINALIS⁽²⁾

Tipo de ensayo	Resultados
Descripción	Líquido ámbar oscuro de olor a flores
Sólidos totales %	3.495
pH	5.4
Saponinas	Presenta
Polisacáridos	Presenta
Flavonoides	Presenta
Aminoácidos	Presenta
Taninos	Presenta

(2)

Al extracto obtenido se le realizó análisis farmacológico preliminar para comprobar sus propiedades, teniendo como respuesta que el extracto responde como antimicótico ante hongos dermatofitos, pasado un año de elaborado el extracto, las características físico-químicas no presentan cambios significativos. Los resultados obtenidos con este extracto sugiere continuar profundizando en el estudio físico-químico y farmacológico, con la finalidad de fijar los límites de calidad y emplearlo como materia prima en la formulación de fitofármacos.⁽²⁾

3.8.7 Efectos secundarios o interacciones:

A ciertas personas, muy rara vez resultan alérgicas a *Caléndula* y por lo tanto no deben utilizarla, hasta el momento no hay efectos secundarios o interacciones conocidas.^(4,5)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.9 Fisiología del ciclo reproductivo del ganado Lechero

La fisiología de la reproducción es considerada como el conocimiento que trata de los diferentes mecanismos a través de los cuales se logra la perpetuación de todas las especies. Estos procesos reproductivos envuelven patrones de considerable complejidad, pero muy claros y definidos en la actualidad. Por ejemplo, los eventos reproductivos en el ganado de leche, al igual que en otros bovinos, son regulados por una secuencia interrelacionada de los sistemas hormonales y nerviosos. Sobre este sistema neuro-hormonal y parte de su anatomía y fisiología, trataremos a continuación.⁽⁴⁶⁾

La capacidad reproductiva de una hembra depende de cómo se llevan a cabo varios eventos fisiológicos: secreción hormonal, fertilización, implantación, formación del embrión, preñez y parto. La fertilidad puede ser interrumpida en cualquiera de los estadios de reproducción mencionados, los cuales son controlados fisiológicamente por el hipotálamo, la hipófisis, los ovarios, la glándula adrenal y el tracto reproductivo.

Ovario

Es el órgano esencial de la reproducción en la hembra y tiene dos funciones principales: la endocrina, a través de la cual se elaboran las hormonas y la citogénica, por su producción de óvulos a través de los folículos. En todos los animales, los ovarios son pares, es decir en número de dos, y su tamaño depende de la edad, especie y estadio reproductivo del animal. El desarrollo de sus componentes histológicos está bajo el control de las hormonas de la hipófisis. Los ovarios son ovoides, pero su forma varía de acuerdo con estructuras diferentes durante el ciclo estral como los folículos y el cuerpo lúteo o cuerpo amarillo. La superficie del ovario está cubierta por la túnica albugínea que es una formación densa de tejido conjuntivo. El ovario está formado de una parte cortical y una zona medular. Se diferencian una de la otra no solamente por la estructura sino por sus funciones.⁽⁴⁶⁾

El folículo es una estructura muy importante porque al romperse produce el óvulo y el cuerpo lúteo que es una estructura transitoria, este último es importante porque mantiene la preñez a través de la secreción de progesterona.

El Ciclo Estral

Ha sido definido como el periodo que comprende desde el comienzo del celo hasta el próximo celo, generalmente, se divide en cuatro etapas o estadios:

- a. Proestro
- b. Estro
- c. Metaestro
- d. Diestro

La duración del ciclo estral está entre 18 y 24 días con una media de 21.⁽⁴⁶⁾

3.10 FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARA ANIMALES

La administración de medicamentos a los animales puede realizarse mediante la dosificación individual de un animal o basándose en una masa a través del alimento o el agua de beber del animal.⁽⁷⁾

La dosificación consiste de un vehículo que contiene al activo, hecho al gusto o a las necesidades del cliente, para un compuesto con características físicas y químicas específicas. Los animales son medicados con una variedad de formas de dosificación (Tabla 6), y por varias rutas o vías de administración (Tabla 7).⁽⁷⁾

TABLA 6. FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARA LA SALUD ANIMAL

Aerosoles	Unguentos
Bolos	Pastas
Tabletas	Geles
Cápsulas	Polvos
Cremas	Soluciones
Gránulos	Supositorios
Implantes	Suspensiones

En la siguiente tabla se muestran las diferentes Rutas de Administración:

TABLA 7. RUTAS DE ADMINISTRACIÓN.

Oral	Parenteral	Rectal
Boca	Intravenosa	Vaginal
Tubo Estomacal	Subcutánea	Intramamaria
Intra-Rumiante	Intramuscular	Inhalación
Tópica	Intra-auricular	
Efecto sistémico	Intraperitoneal	
Efecto dérmico local		

(7)

En ocasiones la administración de medicamentos a animales requiere de una forma especial que se ajuste a dispositivos mecánicos de dosificación. La liberación del activo en un sitio específico puede obligar el uso de recubrimiento y/o vehículos especiales, para promover la pronta acción o para prevenir la destrucción metabólica.⁽⁷⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.11 CAVIDAD VAGINAL

Las tabletas vaginales son ovoides o en forma de pera, son preparados por granulación y compresión. Pueden formularse para presentar dos tipos de mecanismos de liberación, el primero, una liberación lenta en la disolución, la forma original de la tableta conserva su forma. Esta tableta es similar a una "tableta bucal" en estructura y es ideal para fármacos que requieren una baja concentración en la cavidad por periodos largos. La segunda, es una liberación rápida, las tabletas efervescentes y desintegrantes tienen una liberación del fármaco rápida y segura, al igual que la distribución del principio activo, para un efecto local total en toda la cavidad. Ambas formas pueden muchas veces contener un buffer para mantener el cambio del pH vaginal o para tener las condiciones fisiológicas normales de la vagina. Los pesarios vaginales (instrumento para corregir los prolapso del útero y mantener este órgano en posición normal) requieren para su manufactura de equipo especializado. La masa es usualmente una glicogelatina, aceite de teobromina, o una base sólida sintética, la cual se disolverá a temperatura ambiente o será líquida a temperatura corporal.

La liberación intravaginal de las hormonas reproductivas (son por ejemplo progestinas) que han sido usadas por que permite la fácil administración; comercialmente por su fácil cambio en la formulación. Hay "esponjas intrauterinas" cargadas con el fármaco que sirven adecuadamente, y se encuentran en el mercado en diversos países. La irrigación intravaginal e intramamaria son frecuentemente usadas en vacas como infusiones antisépticas y ocasionalmente son irritantes para la actividad de la estimulación uterina. La mayor parte de los problemas asociados a la solución de las formulaciones están siendo estudiados.

3.12 TABLETAS Y BOLOS

En la medicina humana, las formas de dosificación sólidas como las tabletas son el medio más comúnmente utilizado para la administración de un medicamento. La tableta ofrece muchas ventajas sobre otras formas de dosificación como el bajo costo de fabricación por unidad, estabilidad, uniformidad en las dosis y facilidad en el empaque.⁽⁷⁾

En el caso de los animales, se utiliza comúnmente una tableta con forma de cápsula o cilíndrica comúnmente denominada "**Bolo**". El instrumento usado para sostener el bolo y liberarlo en la boca del animal se denomina "pistola" de bolos. Los bolos, llamados comúnmente "píldoras para caballos", rara vez se administran a caballos debido a la dificultad en el manejo de estos animales, la facilidad con que el caballo puede escupirlos, y la posibilidad de ahogarse. Los bolos son sin embargo una forma de dosificación útil para ganado vacuno, ovejas, y cabras.

La relación entre el fármaco y el material inerte en un bolo será usualmente mucho mayor que en las tabletas. Esto deja menos espacio para la adición de un diluyente o un material auxiliar para superar objetables características de un activo que puede interferir con la compresión, desintegración, o disolución. Durante la compresión de un bolo, suficiente aire puede ser adsorbido sobre la superficie de la granulación para provocar una severa formación de capas en el bolo.⁽⁷⁾

Las tabletas convencionales y los bolos con modificación en la liberación, son formas farmacéuticas sólidas, éstas son extensamente usadas para administración de fármacos para animales pequeños (perros y gatos) y rumiantes. Generalmente se usan en caballos, pero no modifica la liberación de la tableta, producen un "choque" si son administrados en soluciones acuosas o suspensiones administradas por un tubo nasogástrico. La mayoría de las tabletas se usa en humanos, teniendo una liberación del desintegrante intacta. Sin embargo lo único que varía es la dosis.⁽⁴⁶⁾

Las tabletas y los bolos tienen ciertamente ventajas sobre las formas de dosificación líquidas. Una tableta contiene dosis equivalente del principio activo en una más forma compactada, presentando pocos problemas en la estabilidad. Sin embargo, la viabilidad del fármaco puede variar extensamente en la formulación de la tabletas. Pero un intervalo amplio del peso corporal y los requerimientos de dosis total de diferentes animales, la potencia de una tableta (cantidad de fármaco contenido en ésta). Este es un elemento no claro para la retención de una tableta o bolos para un animal. Los perros notoriamente pueden arrojar las tabletas, algunas veces inciertamente dentro de los primeros minutos de las administración en un espacio corto de tiempo en especies de rumiantes completa, frecuentemente los bolos los vomitan. Sin embargo, los bolos son generalmente satisfactorios para la administración en grupos de animales pequeños pero su administración larga en el ganado consume mucho tiempo. En este circunstancias se emplean otras formas del fármaco, como una solución oral o suspensión, solución porcentuales, preparaciones tópicas, las cuales son menos molestas para la administración. Los polvos o gránulos aplicables como principal ingrediente son lo más conveniente, pero generalmente es un método poco utilizado para la administración del fármaco.⁽⁴⁶⁾

3.13 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS COMPRIMIDOS CON RESPECTO A OTRAS FORMAS FARMACEUTICAS.

Entre las diversas formas farmacéuticas existentes en la industria farmacéutica los comprimidos poseen ciertas ventajas y desventajas con respecto a otras formas farmacéuticas las cuales son descritas brevemente a continuación.

○ Los comprimidos orales son de fácil **administración** ya que constituye una manera muy natural de administración en donde no es necesario atravesar ninguna barrera como la piel y no causa trauma alguno.

Pero por desgracia no se puede administrar a pacientes inconscientes o con vomito y no son muy recomendables cuando se requiere un efecto inmediato ya que para poder ejercer su efecto terapéutico, los comprimidos deben disgregarse en los fluidos.

⊗ En cuanto a **Posología** ofrecen una dosis más exacta que otras formas farmacéuticas además de ser inequívocos, versátiles y razonablemente exactos ya que con una formulación adecuada y con auxilio del equipo apropiado cada comprimido contiene dentro del grado de dispersión la cantidad de fármaco que se menciona en el marbete; no hay equívoco de indicación un comprimido representa una dosis quedando la posibilidad de acudir a las fracciones de $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ o múltiplos.

⊗ **Durabilidad de las características físicas por periodos largos de almacenamiento.**

En las formas farmacéuticas sólidas se protege más al principio activo del ataque de microorganismos con respecto de las líquidas y semisólidas.

Se puede lograr también una mayor protección frente a las condiciones de **temperatura y humedad**. Por otra parte, al almacenar una suspensión o emulsión al final de un tiempo se puede presentar la formación de un "Caking" o una separación de fases respectivamente.

⊗ **Estabilidad física y química del principio activo**, se presentan pocas incompatibilidades tomando en cuenta las precauciones de la formulación. Como en las tabletas todos los excipientes están en estado sólido, se reducen al mínimo las interacciones entre estos y el principio activo además de tener un bajo contenido de humedad. Aunque si el o los principios activos son lábiles al oxígeno o a la humedad ambiental, la tableta no ofrece una completa protección por lo que en estos casos se recurre al recubrimiento y/o empaque especial.

② **Portabilidad** : A diferencia de las formas farmacéuticas líquidas no se requiere medidas, el paciente lo puede llevar con él, sin resultar evidente en los prácticos "Blisters" o encefalofanado.

③ **Características Organolépticas**: En algunas ocasiones, el principio activo posee sabor y olor desagradable pero los comprimidos ofrecen la opción de enmascararlos a través de técnicas de recubrimiento, microencapsulación, compresión en multicapa etc.

TABLA 8. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE COMPRIMIDOS.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> ■ Fácil administración. ■ Dosis exacta, inequívoca y versátil. ■ Proporciona mayor estabilidad que las formas farmacéuticas líquidas o semisólidas. ■ Fácil transporte. ■ Posibilidad de enmascarar propiedades organolépticas desagradables. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ No aplicable ha pacientes inconscientes. ■ No recomendables para pacientes con vomito. ■ No recomendable cuando se requiera un efecto terapéutico inmediato.

Estas son unas de las tantas razones que hacen de los comprimidos la forma farmacéutica más ampliamente usada en el mercado.

3.14 INGREDIENTES DE FORMULACIONES.

Los materiales que integran una formulación de comprimidos se pueden agrupar en dos categorías:

1) Fármaco(s) ó Principio (s) activo(s)

2) Excipientes

Diluentes.
Aglutinantes.
Lubricantes.
Deslizantes.
Antiadherentes.
Desintegrantes.
Colorantes.
Saborizantes.
Antioxidantes.
Agentes tensoactivos.

Un fármaco o principio activo es toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenta en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.⁽⁸⁾

Un medicamento consta de más de un principio activo o varios. Hay otros materiales presentes en la formulación que son necesarios para facilitar el proceso de fabricación o ayudan a lograr el efecto terapéutico y/o farmacocinético: estos otros materiales son generalmente referidos como excipientes.⁽²⁶⁾

Un excipiente puede ser definido de manera tradicional como:

Excipiente: Es un ingrediente de la formulación que facilita su elaboración, coadyuva en el objetivo terapéutico del fármaco o bien facilita la biodisponibilidad del mismo.

El IPEC-A América (Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos) ha producido la siguiente definición de excipiente⁽²⁶⁾:

Excipiente Farmacéutico: Cualquier sustancia diferente del principio activo o pro fármaco el cual debe ser evaluado por seguridad y además puede:

- 1) Auxiliar en el proceso durante la manufactura.
- 2) Proteger, apoyar o realizar la estabilidad, biodisponibilidad o aceptabilidad por parte del paciente.
- 3) Ayudar en la identificación del producto.
- 4) Incrementar algún otro atributo de la seguridad y efectividad total del producto durante su uso o almacenamiento.⁽²⁶⁾

3.15 DESINTEGRACIÓN

Para que un fármaco esté disponible para el cuerpo primero debe de estar en solución, para la mayoría de las tabletas convencionales, el primer paso importante en la secuencia es el “**rompimiento**” de la tableta en pedazos pequeños o gránulos, este proceso se conoce como desintegración. Aunque **a priori** se espera una correlación entre la desintegración y la disolución a menudo la desintegración es un factor limitante para la disolución de un fármaco.⁽²⁷⁾

La desintegración de igual manera se ve afectada por los mismos factores que el perfil de disolución, el aumento en el tiempo de desintegración es causado por la formación de una película de lubricantes sobre las partículas de los ingredientes de la tableta, la formación de la película hidrofóbica puede disminuir dramáticamente la humectabilidad de una mezcla de polvo y por lo tanto retardar la penetración de agua al interior de las tabletas lo cual esta en función de la naturaleza y cantidad del lubricante utilizada en la formulación.⁽²⁷⁾

3.16 PERFIL DE DISOLUCIÓN

La evaluación de disolución de un fármaco es la prueba de calidad **in vitro** que evalúa en cierta medida el comportamiento que tendrá el fármaco **in vivo**.

Asegura la reproducibilidad entre lotes, sin embargo, la biodisponibilidad de un fármaco contenido en una tableta u otra forma farmacéutica es un problema muy complejo y el resultado de la prueba de disolución no provee de un índice de biodisponibilidad.

La mayoría de los lubricantes son de naturaleza hidrofóbica, y al encontrarse sobre la superficie de la tableta y de los gránulos que la forman impiden la penetración del medio de disolución al interior del comprimido, con lo cual existe un aumento del tiempo de disolución debido a un incremento de la concentración de lubricante en la formulación.⁽²⁷⁾

3.17 DESINTEGRANTE

La **desintegración** es definida como la separación de los comprimidos en pequeñas partículas.

Desintegrante: Es un agente dispersor de la masa compactada de la tableta una vez que entra en contacto con el medio acuoso.⁽²⁸⁾

El mecanismo de acción de los desintegrantes se puede explicar de acuerdo a los siguientes fenómenos:

⊗ **Absorción de Agua:** Por el fenómeno de capilaridad el agua penetra fácilmente en los poros de la tableta. Un factor que influye es la porosidad, la cual depende de la fuerza de compresión y de los materiales empleados.

⊗ **Hinchamiento :** Es el mecanismo común para casi todos los desintegrantes. La absorción de agua y el hinchamiento son mecanismos primarios para que ocurra la desintegración.

⊗ **Fuerza de repulsión partícula-partícula:** Se fundamenta en la repulsión de las partículas debida a los cambios a las constantes dieléctricas de los desintegrantes.

⊗ **Deformación:** Algunos desintegrantes como el almidón después de haber sido sometidos a una fuerza de compresión, sufren deformación plástica y regresan a su forma y tamaño normal e incrementa su capacidad de hinchamiento.

⊗ **Calor de humedecimiento:** Algunos desintegrantes tienen propiedades exotérmicas cuando se humedecen y se hinchan, es la causa de la capilaridad resultante del estrés y la expansión del aire.⁽²⁹⁾

3.17.1 METODOS EMPLEADOS PARA INCORPORAR LOS AGENTES DESINTEGRANTES:

Hay dos métodos empleados para incorporar los agentes desintegrantes a las tabletas, estos son llamados adición externa y adición interna. El método más común es la adición interna en donde el desintegrante es mezclados con otros polvos antes de humectar con la solución aglutinante, así el desintegrante es adicionado dentro del granulo. Cuando este método es usado, parte del desintegrante es adicionado internamente (intermolecular) y parte mediante la adición externa (extramolecular). Esto proporciona destrucción inmediata de la tableta en los gránulos que fueron comprimidos previamente, mientras que el agente desintegrante dentro del granulo produce una erosión adicional de los gránulos hacia las partículas de polvo originales. Aunque este método es atractivo en teoría, es solo parcialmente efectivo en práctica, debido a que cualquier agente desintegrante incorporado dentro de los gránulos pierde algo de su fuerza destructiva debido a su "encubrimiento" por el aglutinante. Sin embargo donde es posible el uso de este método en dos etapas usualmente produce una desintegración mejor y más completa, que el método usual de adición del desintegrante a la superficie del gránulo únicamente.

Tabla 9. EXCIPIENTES Y SU FUNCIÓN.

EXCIPIENTE	FUNCIÓN	EJEMPLOS
Lubricante	Reduce la fricción entre las piezas metálicas (Previene adhesión a punzones).	Ácido Estéarico Aceite Mineral. Estearato de Magnesio.
Deslizante	Asegura buenas propiedades de flujo reduciendo la fricción interparticular.	Almidón Seco, Dióxido de Silicio, Benzoato de Sodio, Estearatos Metálicos.
Antiadherente	Evita el pegado del material a comprimir en la superficie de la matriz y los punzones durante la compresión	Talco Almidón de maíz Estearatos Metálicos
Desintegrantes	Ayuda a la desintegración.	Almidón y derivados, Celulosas, Arcillas, Pirrolidonas.
Diluyente	Permite dar volumen y llevar a un peso preestablecido.	Lactosa Celulosa Microcristalina Almidón
Aglutinante	Mejora las propiedades de compresibilidad	Almidón. Carboxi Metil Celulosa. Polivinil Pirrolidona y Derivados.
Colorante	Imparte color a las tabletas y materiales.	Colores certificados por FDA
Antioxidante	Evita la oxidación y reacción.	BHA BHT
Conservadores	Evita la contaminación y reproducción microbológica.	Propil Parabeno Metil Parabeno
Tensoactivos	Reduce la tensión interfacial del agua, mejora las propiedades de mojado.	Lauril Sulfato de Sodio Dioctil Sulfocinato de sodio (DDS).

(29)

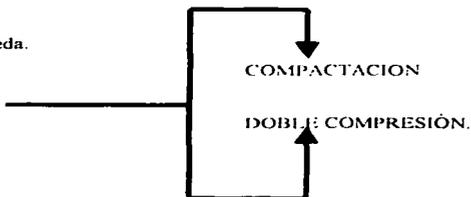
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.18 VIAS DE FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.

Las propiedades de una tableta son afectadas por la formulación y el método de manufactura. Para poder fabricar tabletas es necesario que los sólidos (principio activo solo o mezclado con excipientes) posean ciertas características físicas, como son: flujo libre a través de la tolva y dentro de la matriz, propiedades cohesivas, lubricación etc. Como la mayoría de los sólidos poseen solo una o algunas de estas propiedades, se han desarrollado métodos para obtener sólidos adecuados y así poderlos comprimir para producir **tabletas de calidad**.

Para la producción de formas farmacéuticas sólidas orales "**Comprimidos**" existen 3 procesos o vías:

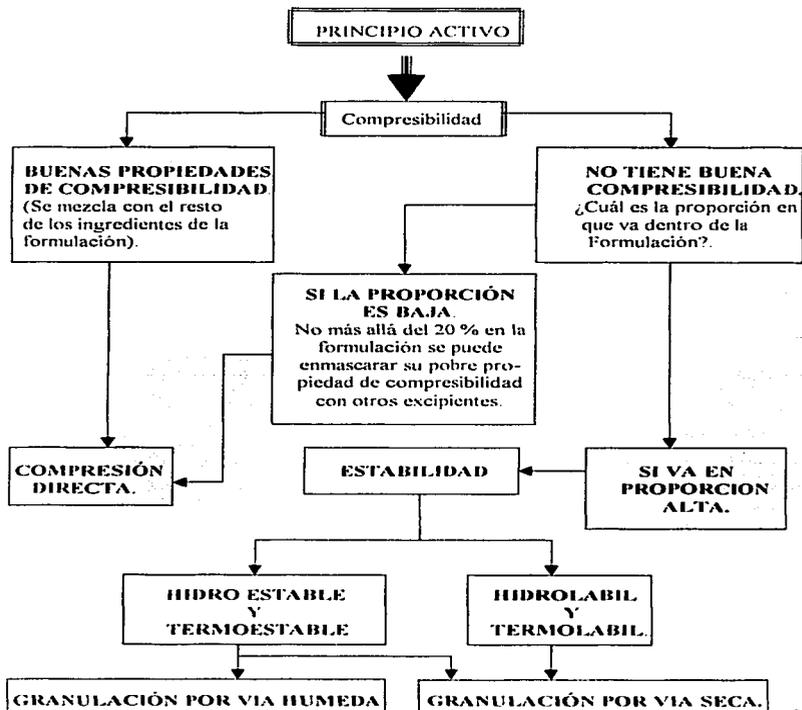
- Granulación por vía húmeda.
- Granulación por vía seca.
- Compresión directa



La selección del mejor proceso o vía de fabricación para la producción de comprimidos podría ser determinada por las propiedades del principio activo, por lo que se deben conocer perfectamente las características del mismo, además de considerar otras cuestiones, como aspectos económicos, de operación etc.

A continuación se muestran un esquema para la selección de la vía de fabricación en función a las cualidades o características del principio activo.

FIGURA 1. ESQUEMA DE SELECCIÓN DE LA VÍA DE FABRICACIÓN.



(25)

3.18.1 GRANULACIÓN POR VIA HUMEDA

Es el método más convencional, en el cual, los polvos se transforman en gránulos con flujo adecuado y mejores propiedades de cohesión que facilitan su compresión, se obtiene un incremento del tamaño de partícula por la adición de un agente aglutinante ya sea en solución acuosa, con solventes orgánicos (etanol, metanol, etc.) o en seco y con posterior humectación, de tal manera que se transforma la mezcla seca en húmeda, la cual es procesada forzándola a pasar a través de un tamiz para obtener una forma granular húmeda, la cual es secada, posteriormente tamizada, mezclada con el resto de los ingredientes y finalmente comprimida.

La desventaja que presenta es que no puede aplicarse a materiales que son hidrolabiles, ni termolabiles, debido a que facilitaría el proceso de degradación. Otra gran desventaja es su costo, debido a los requerimientos de mano de obra, equipo, energía y espacio.

Los comprimidos elaborados por esta vía tienden a ser más duros, menos porosos, con tiempos de desintegración mayores que los comprimidos elaborados por vía seca.^(21, 29, 22)

3.18.2 GRANULACIÓN POR VIA SECA

Por este método se obtiene un aumento del tamaño de partícula debido a la aplicación de presión sobre los sólidos, formando paquetes compactos. La precompresión se puede obtener comprimiendo en una tableteadora, cuyos punzones son de mayor diámetro con respecto al de la tableta final obteniendo como resultado tabletas denominadas slugs, estos slugs se rompen en pequeños fragmentos en molinos y la porción resultante se somete nuevamente a la compresión, la operación se repite las veces necesarias hasta obtener partículas o gránulos de tamaño y consistencia adecuada para construir una tableta; o también se puede realizar la precompresión por medio de un compactador que ejerce presión a los polvos por medio de dos rodillos formando paquetes

compactados, los cuales son posteriormente tamizados y después son sometidos a compresión.

Cuando el principio activo carece de propiedades adecuadas de cohesividad, es necesario adicionarle un agente aglutinante que actúe en seco, es empleado para principios activos sensibles a la humedad o a la temperatura. Este método es empleado en la elaboración de efervescentes y aspirina.^(21, 23, 29, 31)

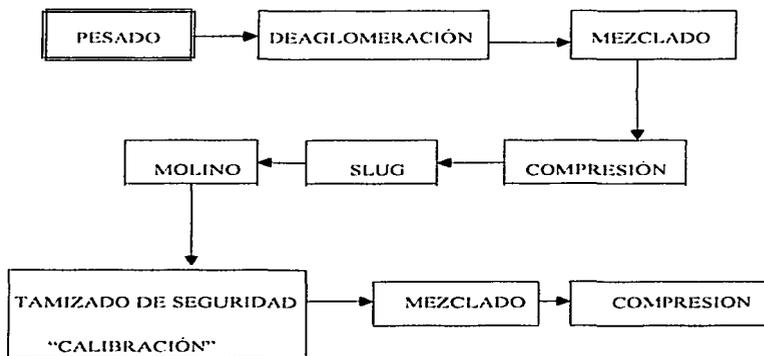
3.19 OBJETIVOS QUE SE PERSIGUEN EN LA GRANULACIÓN.

- 1) Impartir a los polvos un flujo libre y constante, incrementando su tamaño y esfericidad.
- 2) Aumentar la compactabilidad de los polvos, favoreciendo un máximo contacto el aglutinante y el fármaco.
- 3) Asegurar una uniformidad del contenido de la tableta formada, gracias a la equiparación entre distintas densidades de los polvos al condensarlos en gránulos.
- 4) Mejorar la disolución de los fármacos hidrofóbicos incorporando estrechamente entre sus partículas un acarreador hidrofílico que facilite su humectación.⁽³⁰⁾

TABLA 10. OBJETIVO Y/O DESCRIPCIÓN DE CADA UNA DE LAS OPERACIONES EFECTUADAS EN EL PROCESO DE GRANULACIÓN POR VÍA HUMEDA.

OPERACION		OBJETIVO Y/O DESCRIPCIÓN DE LA OPERACION
PESADO		Se debe verificar identidad y cantidad de las materias primas requeridas por la formulación
TAMIZADO DE SEGURIDAD		Se realiza para eliminar los bloques del material que se hubieran podido formar, para hacer más eficiente la operación de mezclado
MEZCLADO Sólido-Sólido		Se mezcla el principio activo, el diluyente y la mitad del desintegrante.
G R A N U L A D O	MEZCLADO HUMEDO	Se humedece la mezcla anterior con la solución de aglutinante, esto se realiza por lo regular con un mezclador de alto esfuerzo de corte (horizontal, vertical o planetario, la adición de la solución aglutinante por lo regular se realiza con la mezcladora en marcha y se continúa el mezclado hasta tener una masa en "condición" para la granulación. La cual es procesada forzándola a pasar a través de un tamiz para obtener una forma granular húmeda, uniforme y fácil de secar.
	TAMIZADO	
SECADO DE LOS GRANULOS		Esta operación se emplea con el objetivo de eliminar la mayor parte de solvente utilizado, dejando una humedad residual en el producto intermedio que en general no es mayor al 5% del peso del granulado. Se emplean hornos de lecho estático, de lecho fluido, de vacío o con microondas. De acuerdo a los nuevos conceptos en el diseño de plantas farmacéuticas, es preferible el empleo de secadores de lecho fluido y vacío por su mayor adaptabilidad a procesos de contención total, puesto que en el lecho estático es necesario manipular los materiales de forma directa, ya sea para colectarlos o retirarlos de las charolas. La utilización de un equipo de lecho fluidizado tiene la ventaja de que reduce tiempo de proceso, instalaciones y mano de obra ya que puede mezclar, granular y secar.
MEZCLADO PREVIO A COMPRESION		Se mezcla el granulado, el lubricante desintegrante restante
COMPRESIÓN		Formación de cuerpos sólidos de ciertas características, a través de la compresión.

FIGURA 2. ESQUEMA DE GRANULACIÓN POR VIA SECA FORMANDO SLUGS.

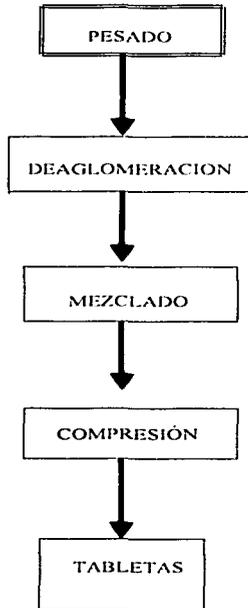


3.20 COMPRESIÓN DIRECTA

Se denomina *compresión directa* al hecho de elaborar una tableta utilizando únicamente el tamizado de los materiales por seguridad, mezclar los ingredientes activos y los excipientes adecuados y por último comprimir.⁽²⁹⁾

Este método involucra pocas etapas en el desarrollo del comprimido en comparación con los métodos de granulación por vía húmeda y seca.

FIGURA 3. ESQUEMA DE COMPRESIÓN DIRECTA.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

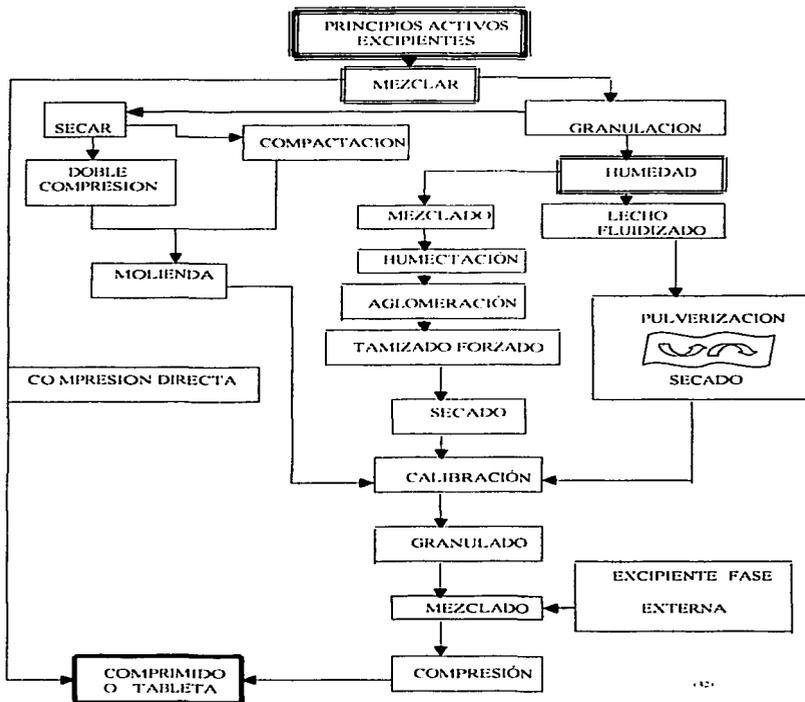
3.20.1 VENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA

- Es un método económico, los ahorros pueden dar un menor número de horas-hombre por lote de producción, menos etapas de manufactura y piezas de equipo, menos espacio y menos consumo de energía.
- Eliminación de calor y humedad; con lo cual se puede mejorar las condiciones de estabilidad del ingrediente activo; los ciclos de secado pueden llevar no solo a cambios críticos en el contenido de humedad de equilibrio sino también a demezclado, ya que los ingredientes activos solubles migran a la superficie de los gránulos.
- Mejor tiempo de desintegración, en compresión directa todo el desintegrante es capaz de funcionar óptimamente, y cuando están formulados adecuadamente, los comprimidos se desintegran rápidamente hacia el estado original de las partículas. La desintegración en tabletas de compresión directa depende de la presencia de suficiente agente desintegrante y de su distribución uniforme en toda la tableta.

Aunque no esta bien documentado en la literatura, parece obvio que no se puedan encontrar muchos problemas de estabilidad química en comprimidos elaborados mediante compresión directa cuando se les compara con aquellas hechas por granulación húmeda.

Mientras algunos excipientes para compresión directa aparentemente contiene altos niveles de humedad, esta humedad en la mayoría de los casos se encuentra fuertemente enlazada, ya sea como agua de hidratación o mediante puentes de hidrógeno a las superficies y no esta disponible para la degradación química.⁽²⁹⁾

FIGURA 4. OPERACIONES INVOLUCRADAS EN LA OBTENCIÓN DE COMPRIMIDOS.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.20.2 LIMITACIONES DE LA COMPRESIÓN DIRECTA.

Las limitaciones tecnológicas giran principalmente alrededor del flujo y la unión de las partículas para formar un compacto fuerte.

Los ingredientes activos pueden dividirse en dos categorías, de dosis alta y de dosis baja. Técnicamente es posible comprimir casi todos los fármacos de dosis baja menores de (50 mg). Mediante el proceso de compresión directa con la apropiada elección de excipientes y equipo. Los problemas que se encuentran en la compresión directa de activos de dosis baja, se centran en la distribución uniforme de activo (un mezclado homogéneo) y posible demezclado durante la etapa de compresión.

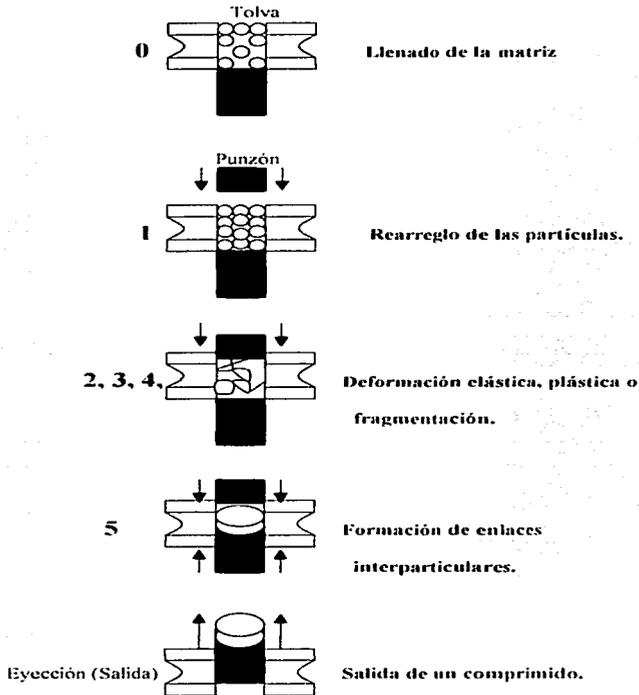
Los activos de dosis altas que presentan características de gran volumen aparente, pobre compresibilidad y pobres propiedades de flujo, no son apropiados para compresión directa.

La elección de excipientes por sus propiedades es extremadamente crítica en la formulación de comprimidos para compresión directa. Esto es más importante en el caso del diluyente-aglutinante, el cual funciona frecuentemente como la matriz alrededor del cual gira el éxito o fracaso de la formulación. Los diluyentes aglutinantes para compresión directa deben poseer fluidez y compresibilidad, así como las propiedades físicas y químicas tradicionales, tratar de evitar en lo posible las variaciones de lote a lote en las materias primas, las cuales pueden inferir seriamente en la calidad de compresión.

Muchos ingredientes activos no son compresibles en su forma cristalina o amorfa, entonces en la elección de excipientes es necesario considerar el potencial de dilución del diluyente-aglutinante principal.

Las mezclas de compresión directa están sujetas a demezclado en etapas de manipulación posteriores. La falta de humedad en las mezclas puede originar cargas electrostáticas que pueden llevar a un demezclado en la tolva o en la línea de alimentación de la tableteadora.

FIGURA 5. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE COMPACTACIÓN DE UN POLVO.



3.21 PUNZONES Y MATRICES (UNIDAD BASICA DE COMPRESIÓN)

Debido a que el conjunto constituido por la matriz y los dos punzones es el responsable de dar forma y cualidades físicas a la tableta o comprimido, se debe tener especial cuidado en su manejo y mantenimiento.

Por otro, lado todas sus dimensiones deben estar dentro de las especificaciones marcadas por el IPT (Industrial Pharmaceutical Technology).

IPT: Organismo regulatorio de estándares en la industria Farmacéutica en Europa.



FIGURA 6 MATRIZ Y PUNZON

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

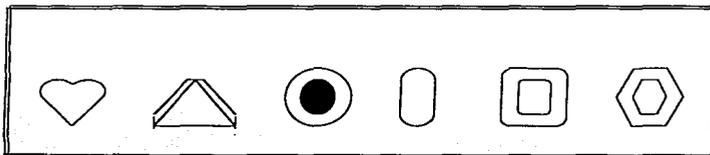


FIGURA 7. FORMAS DE COMPRIMIDOS.

En la proyección ecuatorial, los elementos fundamentales son:

- Diámetro
- Corona (altura total)
- Borde

Nota: en bolos las dimensiones son diferentes

Como se muestra en la figura siguiente:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

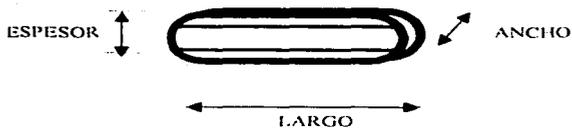
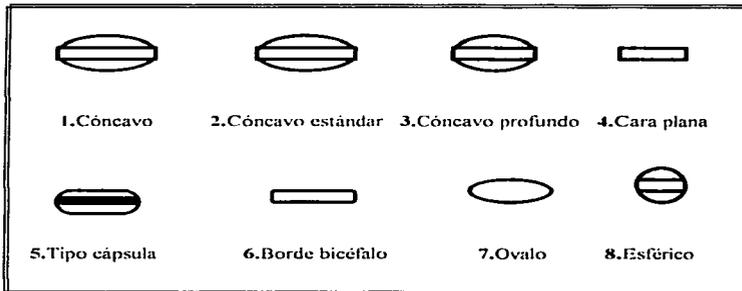


FIGURA 8. DIMENSIONES DE LOS BOLOS.

FIGURA 9 NOMENCLATURA DE LA PROYECCIÓN ECUATORIAL DE COMPRIMIDOS.



3.22 EVALUACIONES

3.22.1 EVALUACIONES A POLVOS (SÓLIDOS ANTES DE COMPRIMIR)

En la manufactura de cualquier producto farmacéutico se comienza necesariamente con la materia prima, y la calidad de ésta determinará en última instancia el valor de cualquier producto determinado, en la industria farmacéutica, existen especificaciones que permiten que el producto sea fabricado de tal manera que nunca se presente una falla.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tradicionalmente, la caracterización de los materiales (materias primas), y los productos se ha centrado en los aspectos de pureza química y solo se ha dado una pequeña importancia a las propiedades físicas de los polvos. Sin embargo, cada farmacéutico conoce al menos algún problema que ha surgido debido a alguna variación en las propiedades físicas de las materias primas, y en los que una mejor caracterización pudo haber prevenido el problema.

Una clasificación de las técnicas para caracterización física es la siguiente:

- 1.- Propiedades a nivel molecular
- 2.- Propiedades a nivel partícula (particulares)
- 3.- Propiedades de "Bulto" (volumen)⁽¹⁸⁾

Las propiedades moleculares: Pueden ser definidas como las características del material que teóricamente pueden ser determinadas por un pequeño conjunto de moléculas individuales.

Las propiedades a nivel partícula (particulares): Son características del material que pueden teóricamente ser determinadas mediante el análisis de unas cuantas partículas.
(18)

Por ejemplo:

- Estudio de la morfología y textura de las partículas.
- Distribución del tamaño de partícula.
- Difracción de Rayos X
- Análisis térmico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las propiedades de bulto (Volumen): Son aquellas características que requieren una cantidad relativamente grande del material para llevar a cabo la determinación.

Por ejemplo:

- Área superficial.
- Porosidad.
- Reología (Flujo).
- Densidades.
- Índice de Carr e Índice de Hausner.

3.22.2 PROPIEDADES A NIVEL PARTICULA

3.22.2.1 MORFOLOGÍA Y TEXTURA DE LAS PARTICULAS.

La morfología de los sólidos farmacéuticos es un parámetro importante ya que este puede influir significativamente en otras propiedades de los sólidos como son: características de flujo y aglutinamiento, especialmente cuando se trata de compresión directa ⁽¹⁹⁾

La forma de las partículas juega un papel importante también en la determinación del tamaño de partícula. Una simple definición del diámetro de tamaño de partícula se basa en una esfera la cual tiene un único diámetro, sin embargo la mayoría de las partículas no son totalmente esféricas, esto complica el análisis estadístico, la forma de la partícula ha derivado en diferentes geometrías y por ende en varios diámetros equivalentes.

TABLA 11. DEFINICIÓN DE DIÁMETROS ESTADÍSTICOS

DIÁMETRO MEDIO	Definición ESTADÍSTICA	DESCRIPCIÓN
ARITMÉTICO	$\frac{\sum nd}{\sum n}$	Diámetro medio ponderado por un número
MOMENTO DEL DIÁMETRO	$\frac{\sum nd^2}{\sum nd}$	Diámetro medio ponderado por el diámetro de las partículas
MOMENTO SUPERFICIAL	$\frac{\sum nd^3}{\sum nd^2}$	Diámetro medio ponderado por la superficie de las partículas
MOMENTO DE VOLUMEN	$\frac{\sum nd^4}{\sum nd^3}$	Diámetro medio ponderado por el volumen de las partículas
SUPERFICIE	$\left(\frac{\sum nd^2}{\sum n} \right)^{1/2}$	Raíz cuadrada media.
VOLUMEN	$\left(\frac{\sum nd^3}{\sum n} \right)^{1/3}$	Raíz cúbica media.

n = Cantidad de partículas.

d = Diámetro.

3.22.2.2 PROPIEDADES A NIVEL BULTO

3.22.2.2.1 POROSIDAD.

La estructura de un poro en un sólido puede contribuir a la desintegración, disolución y adsorción de un material farmacéutico. La porosidad y la distribución del tamaño de poro han sido usadas extensamente en estudios de comprimidos, granulados y excipientes, el siguiente sistema de clasificación de tamaño de poro ha sido desarrollado en base al promedio del tamaño del poro.

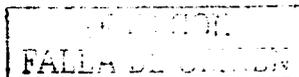


Tabla 12. Designación del poro

DESIGNACIÓN	TAMAÑO DE PORO (Å)
Macro poro	> 1000
Meso poro	15- 1000
Micro poro	< 15

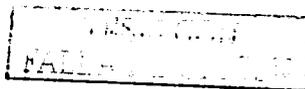
La porosidad de una muestra se basa una medida de espacios vacios en un material y este puede ser calculado usando datos de un número de técnicas incluyendo densidad, adsorción de gases, desplazamiento de agua y porosimetría.⁽¹⁹⁾

3.22.2.2.2 POROSINMETRIA CON MERCURIO

La porosimetría con mercurio se basa en el hecho que el mercurio se comporta como un líquido que no moja muchas sustancias y no penetra el sólido amenos que una presión sea aplicada. Para medir la porosidad, la muestra es introducida a una cámara que después se llena con mercurio y se sujeta a incrementos de presiones. Bajas presiones indican poros mas grandes mientras que altas presiones indican que los poros serán mucho más pequeños.

3.22.2.2.3 TAMAÑO DE PARTICULA.

El tamaño de partícula es una variable que influye en las propiedades de flujo de los polvos; las partículas grandes (250 μm) secas fluyen mejor que las partículas pequeñas porque tienen mayor masa y porque existe una menor fuerza superficial. Partículas pequeñas (menores a 149 μm) crean problemas de mezclado porque tienen una área superficial muy alta, lo que puede ocasionar fuerzas electrostáticas fuertes como resultado del proceso y/o fricción interparticular provocado por el movimiento.



El flujo esta en función del diámetro promedio del polvo. Se ha observado que tamaños de partícula por debajo de 10 μm de diámetro, las fuerzas polares débiles llamadas fuerzas de Van der Waals y electrostáticas también comienzan a afectar el flujo del polvo a través de la aglomeración de las partículas; sin embargo, en algunas instancias mejoran los resultados de flujo porque las partículas aglomeradas se comportan como una partícula única de tamaño grande.

Se ha observado que polvos que contienen altos porcentajes de partículas finas, las cuales poseen fuerzas cohesivas y una energía libre superficial alta, pueden inhibir el flujo; se ha establecido que las fuerzas cohesivas son mayores en los polvos de partículas de 10 μm o menores; cada tipo de polvo tiene un tamaño crítico en el cual las fuerzas cohesivas comienzan a afectar las propiedades de flujo de los polvos.

El tamaño de partícula de un polvo tiene efecto en las características de empaquetamiento y en la densidad aparente del polvo. Polvos con mayor cantidad de finos forman un empaquetamiento de mayor densidad, esto es debido a que las pequeñas partículas ocupan los espacios interparticulares que dejan las partículas grandes.

En diferentes estudios se demostró que el tamaño de partícula, influye en la dureza de las tabletas, en los cuales se observa una relación lineal entre la fuerza de compresión y la resistencia a la compactación debido al tamaño de partícula. También se ha observado que a tamaños de partícula pequeños existe menor variación de peso en las tabletas. Por todo lo anterior es muy importante seleccionar un método adecuado para determinar el tamaño de partícula.

3.22.2.2.4 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTICULA.

Cuando el número o el peso de las partículas se grafica contra el intervalo del tamaño o el promedio del tamaño de partícula da como resultado una curva de distribución de frecuencia.

Un ejemplo es el que se muestra en el gráfico (figura 10). En dicho gráfico tenemos un ejemplo de distribución normal del tamaño de partícula.

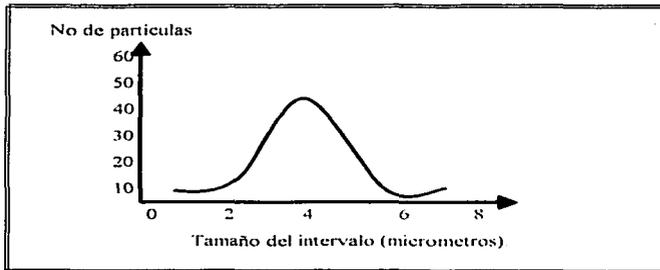


FIGURA 10. GRAFICO DE DISTRIBUCIÓN NORMAL.

Un método alternativo para la representación de estos datos son los gráficos de porcentaje acumulado contra tamaño de partícula, esta grafica es representada en la figura 11.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

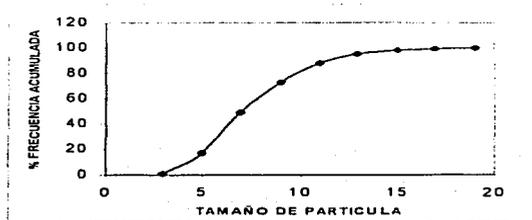
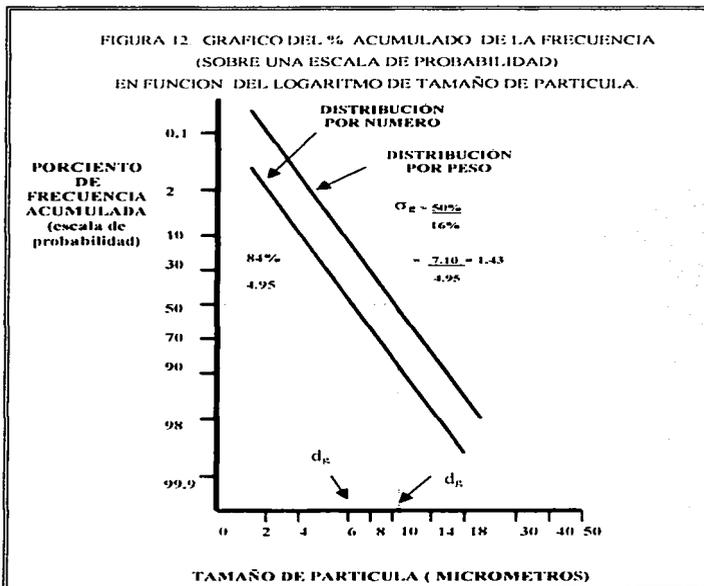


FIGURA 11. GRAFICO DE % ACUMULADO EN FUNCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA.

Cuando el logaritmo de tamaño de partícula se grafica contra el % acumulado de la frecuencia sobre una escala de probabilidad se observa una relación lineal como en la figura 12. En donde al 50% del porcentaje acumulado se traza una línea que una vez tocando el gráfico trazado se proyecta hasta el eje de las "x" y en este punto se encuentra el diámetro promedio geométrico.

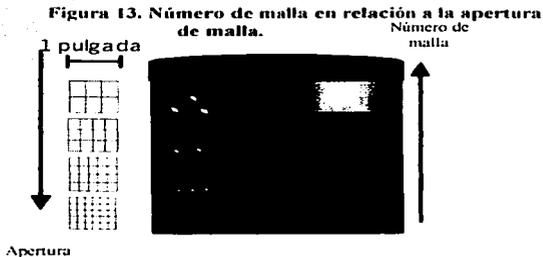
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



σ_g es la desviación geométrica estándar y se obtiene dividiendo el tamaño de partícula del 50 % acumulado entre el tamaño de partícula del 84 %.

Tamizado (análisis de mallas-distribución por peso)

El análisis de mallas es una distribución por tamaño y masa, se realiza a través de mallas o tamices con un diámetro determinado, el intervalo de la determinación de partículas va de 1cm. (10 000 μ m) hasta 44 μ m (Tamiz No 325). Para determinar el tamaño generalmente se asigna la medida geométrica o aritmética de la apertura de los tamices.



En la figura 13 se ilustra un ejemplo que a mayor número de malla la apertura de cada uno de los tamices va hacer mucho más pequeño

QUÉ SIGNIFICA EL NUMERO DE MALLA

Es el número de orificios que hay en una pulgada de la malla, la apertura de malla depende del numero de malla y el calibre de el alambre con el que esta hecho la malla (Se pueden tener dos mallas del numero 10 con apertura de malla diferente debido a el calibre del alambre).

- Por este método se obtienen diámetros basados en el peso.
- Es una técnica tradicional que tiene la ventaja de ser barata.

Las principales desventajas son que el análisis de los polvos secos por debajo de la malla 400 (38 μm) es muy difícil. Materiales cohesivos y aglomerados son difíciles de analizar. Materiales como el dióxido de titanio TiO_2 de 0.3 μm son imposibles de medir y resolver en una malla. El método no tiene suficiente resolución. Mientras el análisis se prolonga, la respuesta disminuye conforme las partículas se orientan para caer a través de las mallas. Esto significa que los tiempos y condiciones de análisis deben estandarizarse rigurosamente.

QUÉ ES EL CORTE DE MALLA

Es la semisuma de la apertura de malla anterior más la actual de acuerdo a la ecuación:

Corte de malla = $\frac{\text{Apertura de malla anterior} + \text{apertura de malla actual}}{2}$

2

QUÉ SIGNIFICA FÍSICAMENTE

Que la partícula es más pequeña que el diámetro del tamiz anterior pero más grande que el diámetro del tamiz actual. Es el diámetro promedio supuesto de las partículas que se encuentran depositadas sobre la malla inferior del corte.

3.22.3 REOLOGÍA

QUÉ ES LA REOLOGÍA

La reología se encarga de estudiar las propiedades del flujo de los gases, líquidos, sólidos cuando se someten a la acción de una fuerza.⁽²⁴⁾

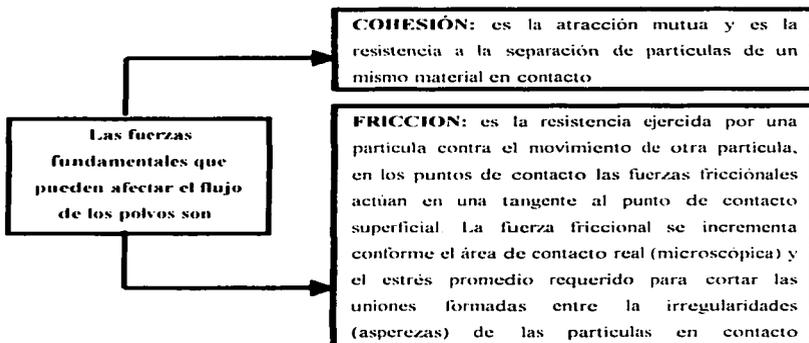
El flujo de los polvos es una determinación relevante en el desarrollo de formulaciones, son numerosas las referencias que intentan correlacionar alguna propiedad de flujo con las propiedades de manufactura en una formulación.

La fluidez de los polvos se define como la facilidad que tienen de fluir libremente y en relación al cambio de posición de las partículas individuales formando un lecho de polvo.

La fluidez de un polvo esta comprometida con las siguientes variables:

1. **La porosidad interpartícula:** Es un indicativo de la amplitud de espacio interpartícula existente en un cúmulo de polvo. Dicho espacio puede ser originado por la dificultad del polvo para deslizarse. Sin embargo al igual que el valor absoluto de la porosidad (el cual depende por completo de la densidad aparente de el polvo), es importante la cualidad de un veloz reacomodamiento de las partículas, que facilite la formación de una tableta densa.
2. **Estructura atómica:** Determina tanto la configuración de la celda cristalina, como la naturaleza de las uniones intermoleculares entre las partículas.
3. **Forma:** Las partículas con formas asimétricas e irregularidades en su superficie, presentan una mayor resistencia al deslizamiento.

4. **Tamaño de partícula y repartición granulométrica:** Un reducido tamaño de partícula se traduce en un incremento del área superficial disponible para formar interacciones electrostáticas, que conducen a la aglomeración entre las partículas, impidiendo su flujo libre .
5. **Humedad:** El contenido de humedad, tiene un efecto bifásico sobre el flujo de los polvos, en general un moderado porcentaje (a partir de 0.5 %) minimiza las atracciones electrostáticas; porcentajes mayores a 4 % conducen al apelmazamiento de los polvos por la formación de micro puentes líquidos y tensiones superficiales entre las partículas.
6. **Electricidad estática:** Se da casi en todos los sistemas particulados, ya sea como resultado de la fricción interparticular, o a través de la generación de potenciales de contacto por transferencia de electrones, se traduce en la adhesión entre partículas y en la generación de aglomerados. A medida que disminuye la rugosidad de las partículas las fuerzas electrostáticas cobran mayor importancia, pues existen mayores superficies de contacto disponibles para las atracciones intermoleculares. El efecto de las fuerzas electrostáticas es ínfimo comparado con el peso específico de los materiales granulados pero muy considerable en los casos de las formulaciones de compresión directa, sobre todo cuando estas contienen materiales no conductivos, los cuales tienden a la acumulación de cargas.



3.22.3.1 VELOCIDAD DE FLUJO

Las propiedades de flujo de los materiales son críticas para una eficiente operación de tableteo. Un buen flujo de los polvos o granulación a comprimir es necesario para asegurar un mezclado eficiente y aceptable uniformidad de peso en las tabletas.

➤ VELOCIDAD DE FLUJO SIN VIBRACIÓN:

Las propiedades de flujo de los polvos se determinan midiendo el tiempo (en segundos) necesario para que cierta cantidad de polvo pase a través de un embudo en condiciones estandarizadas.

➤ VELOCIDAD DE FLUJO CON VIBRACIÓN:

En esta prueba se emplea un aparato "Ervveka" para medir la velocidad de flujo; se deposita cuidadosamente una cantidad de polvo suficiente para llenar el embudo del propio aparato, se pone en marcha el equipo al mismo tiempo que el cronometro, el cual se detiene cuando ya no se observe la salida del material a través del embudo, posteriormente se pesa el material que paso a través del embudo y se calcula la velocidad de flujo en g/s.

3.22.3.2 ANGULO DE REPOSO

El **ángulo de reposo** : Es definido como el ángulo entre el plano horizontal y la pendiente de una pila de polvos bajo el campo gravitacional.

El **ángulo de reposo** o **ángulo de deslizamiento** es una medición relativa de la fricción entre las partículas del polvo, pero también para muchas partículas de la cohesividad. El valor exacto del ángulo medido depende del método usado.

El ángulo de reposo puede ser medido en varias formas:

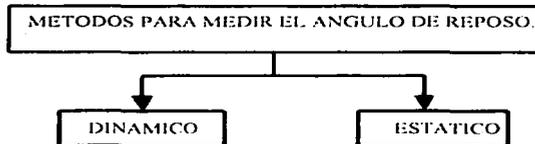
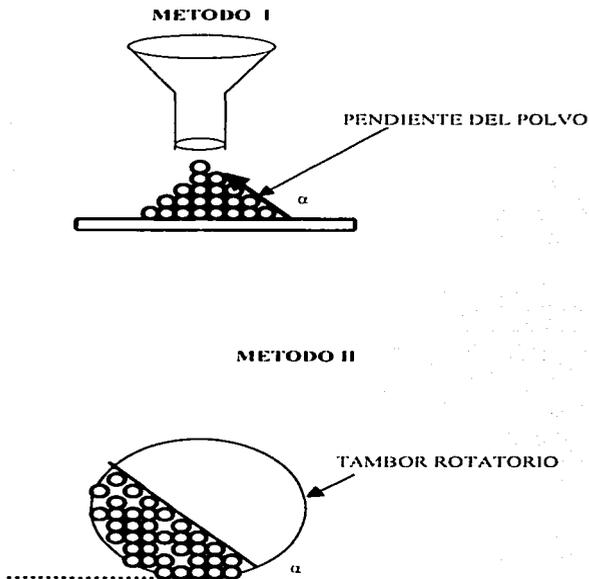


FIGURA 14. METODOS PARA MEDIR EL ANGULO DE REPOSO.

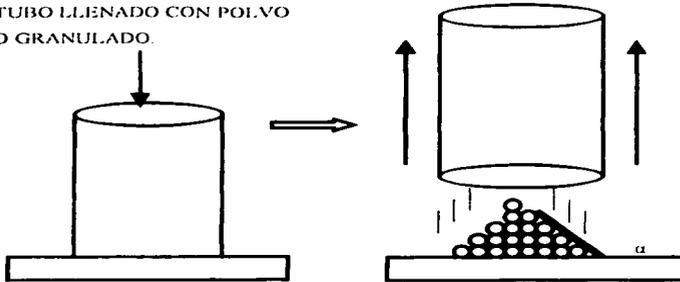
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 15. ESQUEMA PARA MEDIR EL ANGULO DE REPOSO.



MÉTODO III

TUBO LLENADO CON POLVO
O GRANULADO.



En la anterior figura se mostraron ejemplos de diversos métodos empleados para medir ángulo de reposo.

El método I y II son mediciones dinámicas del ángulo de reposo. En el método I el material fluye desde un embudo que se coloca sobre una superficie lisa y plana.

En el método II el polvo es movido en el tambor rotatorio en el cual el ángulo de reposo se mide como se ilustra en la figura 15.

El valor del ángulo de reposo determinado a partir de métodos donde el polvo "fluye" (cae copiosamente) para formar una pila, es frecuentemente distorsionado por el impacto de las partículas que caen.

El método III es una medición estática del ángulo porque el contenedor del polvo es removido para que el polvo pueda fluir por efecto de la gravedad.

En esta prueba se coloca una cantidad conocida del material dentro de un cilindro hueco cerrado en su parte inferior con tapón de hule, el cilindro se retira cuidadosamente en posición vertical y la pila del material se forma sobre la superficie del tapón de hule, el ángulo de reposo se mide con ayuda del transportador en al menos 3 puntos diferentes y la prueba se realiza por triplicado.

Hay varios factores que modifican el ángulo de reposo (α), como el tamaño de partícula, la forma, el contenido de humedad, la superficie (rugosa o lisa) de la partícula, pero a pesar de ello se pueden hacer varias generalizaciones con respecto a este parámetro.

$\alpha > 60^\circ$ son polvos cohesivos

$\alpha < 25^\circ$ partículas no cohesivas.

- Valores altos de α usualmente significan flujo pobre del material y las partículas son usualmente menores de 75-100 μm .
- Valores bajos de α usualmente significan buenas propiedades del flujo y las partículas son usualmente mayores de 250 μm .

Otros autores indican que para la mayoría de los polvos farmacéuticos, el ángulo de reposo varía entre 25° y 45°; los valores menores de α indican mejores características.⁽⁷⁾

3.22.3.3 ANGULO DE ESPÁTULA

Es el ángulo situado en la base del cono de polvo retenido sobre una espátula después de que ésta fue sumergida horizontalmente en un lecho de este polvo y después fue retirada verticalmente.

A menores ángulos de espátula mayor es el flujo.⁽³³⁾

3.22.3.4 DENSIDAD

La **densidad**: Es definida como la relación de masa entre el volumen de una sustancia, es expresada en $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ó g / mL .

$$\rho = m/v \text{ [g/cm}^3\text{]}$$

Esta es una propiedad de la material que no depende de la cantidad de la masa en estudio, es decir si se estudian 100 g. o 50 g. de una sustancia, la densidad será la misma.

La densidad de un polvo o un granulado puede afectar el proceso farmacéutico incluyendo a el flujo, mezclado y tableteado.

Un número de diferentes definiciones son reportadas en la literatura, los tipos de densidades más comúnmente reportadas son los siguientes:

Densidad aparente (ρ_a): Es la masa de un material dividida por el volumen que ocupa el mismo incluyendo los poros y espacios ocupados por el aire.

FIGURA 16. DENSIDAD APARENTE
Aire Intraparticular

$$\rho_a = m / V_o$$

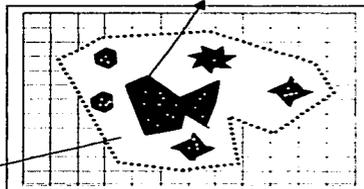
En donde:

ρ_a = Densidad Aparente

m = masa

V_o = volumen inicial.

Aire Interparticular



La densidad aparente, de bulto o de volumen como también se le conoce depende de numerosos factores, los cuales son forma, tamaño, cohesión de las partículas.

Así las partículas más grandes, permiten la formación de espacios, ocupados por aire con lo cual resulta densidades aparentes bajas que con partículas pequeñas los cuales dejan menos espacios al estar juntas.

Densidad consolidada (ρ_c): Es la masa del material dividida entre el volumen que ocupa dicha masa (Volumen final) excluyendo los espacios ocupados por el aire interparticular, pero aún considera el aire intraparticular.

Si a la misma masa a la que se le determinó la ρ_a se le somete a cierto número de asentamientos (para desplazar el aire), hasta conseguir que el volumen no se modifique más, entonces la masa será la misma pero el volumen se habrá visto reducido.

$$\rho_c = m / V_f$$

En donde.

ρ_c = Densidad consolidada.

m = Masa

V_f = Volumen final.

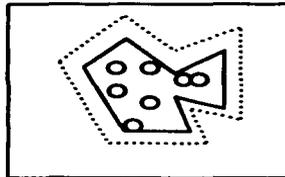


FIGURA 17. DENSIDAD CONSOLIDADA

Densidad verdadera: La masa de una partícula dividida entre el volumen de la partícula excluyendo los poros abiertos y estrechos.

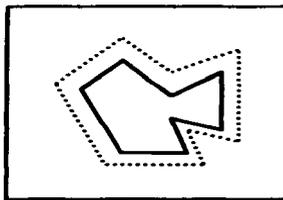


FIGURA 18 DENSIDAD VERDADERA.

3.2.2.3.5 INDICE DE COMPRESIBILIDAD O INDICE DE CARR.

$$I.C. = \frac{pc - pa}{pc} \times 100$$

En donde: pc = Densidad compactada.

pa = Densidad aparente.

I.C. = Índice de compresibilidad.

Este índice es usado para evaluar el flujo y su interpretación en la siguiente tabla:

INDICE DE CARR (%)	FLUJO
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular o Pasable
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
>40	Sumamente pobre.

TABLA 13 PARÁMETROS DEL INDICE DE CARR.

3.22.3.6 INDICE DE HAUSNER

$$I.H = \frac{\rho_{\text{máx.}}}{\rho_{\text{mín.}}} \quad \text{o bien} \quad I.H = \frac{\rho_c}{\rho_{sp}}$$

Este índice de igual manera se emplea para evaluar el flujo y su interpretación es la siguiente:

Un índice mayor 1.25 resulta de un polvo con pobre fluidez, conforme el valor se acerca a 1 la fluidez se torna regular. Así:

I.H > 1.25	POBRE FLUIDEZ.
1.25	Regular
1.18-1.19	Bueno
1.14	Muy Bueno
1.1- 1.09	Excelente

TABLA 14. PARAMETROS DEL INDICE DE HAUSNER

3.22.3.7 HUMEDAD

La humedad: Es la cantidad de agua o solvente contenida en la masa de polvos.

Los métodos más comunes para la determinación del contenido de agua son.

- Método de Karl Fisher.
- Termobalanza.
- Perdida por secado.
- Termogravimetría.
- Calorimetría (Análisis térmico).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.23 EVALUACIONES A COMPRIMIDOS

La calidad es un factor muy importante para que un producto pueda continuar en el mercado, y los comprimidos farmacéuticos no son la excepción.

CALIDAD: Es hacer bien las cosas a la primera. Calidad es asegurar que el producto cumple con ciertas especificaciones y satisface las necesidades del cliente, que el producto cumple con el objetivo para el cual fue diseñado, esta determinara y define la aceptabilidad del producto, por lo que es necesario tener un seguimiento de la calidad desde: la materia prima, que será procesada durante la etapa en la que se esta desarrollando el producto y sobre el producto terminado como tal.

Por lo que se hace necesario realizar ciertas evaluaciones a los comprimidos, para evitar los rechazos y con esto evitar los costos por falla.

Los parámetros de comprobación de la calidad o las evaluaciones realizadas a comprimidos son:

CARACTERES ORGANOLEPTICOS	Apariencia visual Olor Textura Sabor
CARACTERES GEOMETRICOS	Forma y marcas Dimensiones (diámetro, espesor)
CARACTERES MECÁNICOS	Dureza Resistencia Mecánica (Friabilidad)
CARACTERES QUÍMICOS	Ensayo de los productos de degradación Ensayo de contaminantes Contenido de Agua
CARACTERES POSOLOGICOS	Uniformidad de Peso Uniformidad de contenido
CARACTERES DE ESTABILIDAD	Estabilidad del fármaco Estabilidad del color Efectos de la humedad Efectos de la luz Efectos del calor
CARACTERES DE BIODISPONIBILIDAD	Tiempo de desintegración Velocidad de disolución

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La jerarquía de cada uno de estos no es la misma. Los posológicos, los de biodisponibilidad y ensayo de la cantidad de principio activo son los que se realizan con más seguridad.

Las especificaciones y los procedimientos para medir algunos parámetros en listados se han ido desarrollando en las diferentes farmacopeas, en tanto que otros son norma del fabricante, puestos en práctica como una fase de la ejecución de las Buenas Prácticas de Manufactura. (BMP's)

3.23.1 CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

La apariencia visual es importante no solo como la presentación aparente de una buena manufactura, también por que el paciente realiza una inspección cuidadosa del comprimido y es un punto de referencia para él y a veces para el médico también respecto a la identificación.

En el examen de apariencia se tomará un número de comprimidos representativos del lote y se atenderá la repartición uniforme de color, la presencia de moteados, seguido de un examen de la superficie con ayuda de una lupa para comprobar la ausencia de oquedades, grietas, microcráteres, polvo suelto sobre la superficie. En el borde se cuidará la presencia de estrías verticales, indicio de un atascamiento en la eyección (mala lubricación).

En cuanto a el color; si este es blanco los comprimidos lo lucirán uniformes, si son coloreados no exhibirán puntos de mayor pigmentación o puntos blancos. Respecto a el olor, se apreciara destapando un granel grande y husmeando de inmediato, o entibiando los comprimidos. Las anomalías de olor en los comprimidos que no han sido aromatizados ni contienen fármaco o excipientes odorígenos se pueden deber a la fermentación de almidón, lactosa, gelatina.

El sabor y la textura al paladar deberán considerarse a veces, en especial en los estudios de preformulación. Un comprimido de sabor desagradable o simplemente insípido, puede generar un rechazo en el paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.23.2 CARACTERES GEOMÉTRICOS.

Estas evaluaciones son de rutina, se realiza con la ayuda de un vernier en el que se leerán décima o vigésima de milímetro tanto de diámetro y espesor.

Se toman un número de comprimidos representativos del lote y se obtienen las dimensiones a c/u de manera individual, posteriormente se obtiene la media, cuidando que esta no salga del intervalo de confianza o bien de los límites establecidos.

El diámetro del comprimido, es mayor que el de la matriz que lo engendro como resultado de la elasticidad residual de los gránulos.

La altura máxima o espesor se determina no solo en las comprobaciones sobre lote finalizado, que se hace también durante la compresión, a intervalos regulares, registrándose en cartas de control los datos sucesivos, la constatación tiene importancia, la variación de la altura más allá de la estipulada indica mala alimentación de la matriz.

3.23.3 CARACTERES MECANICOS

¿Por qué es importante realizar estas determinaciones?

Cuando los comprimidos salen de la tableteadora son recibidos en recipientes de capacidad variable, los primeros que quedan en el fondo deben soportar el peso del lote que le sobrepone o bien durante el acondicionamiento se someten a velocidades y choques que deben resistir.

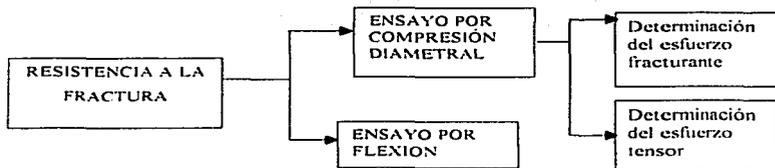
Aun cuando se encuentran en manos de los pacientes en ocasiones los comprimidos son transportados en los bolsillos únicamente con el envase primario y si este no tuviera una buena resistencia mecánica terminarían hechos polvo.

Y aunque la determinación de la resistencia mecánica de comprimidos no es un ensayo de tipo oficial, su realización es primordial durante la etapa de producción con el fin de asegurar que el producto es suficientemente firme para resistir todo tipo de manipulaciones posteriores a su elaboración sin sufrir ruptura, abrasión o desgaste.

La intensidad o modulo de las fuerzas que mantienen unidas las partículas integrantes del comprimido, debe relacionarse con la consistencia o resistencia mecánica del mismo. La medida de tal resistencia podrá realizarse sometiendo la pieza a diversos tipos de esfuerzo (presión, flexión, corte, torsión), así como por ensayo de fricción por rodamiento o abrasión.

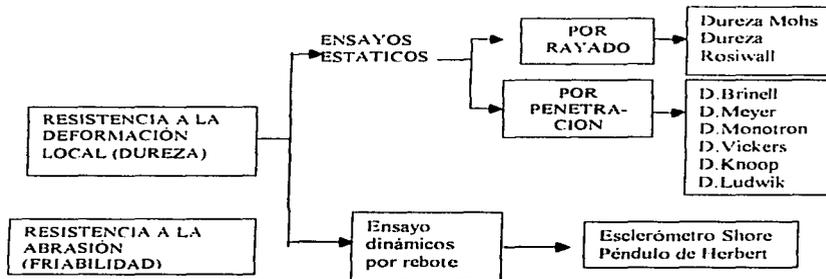
En el siguiente cuadro se muestra la amplia gama de ensayos de resistencia mecánica de los comprimidos farmacéuticos.

FIGURA 19. ESQUEMA DE ENSAYOS DE RESISTENCIA MECANICA.



TESTADO
FALLA DE ORIGEN

(Viene de la figura 19)



(42)

3.23.3.1 DUREZA

Dureza: Se define como la resistencia de un espécimen contra la penetración dentro de su superficie.

La dureza es una cualidad de la superficie según sea su valor podrá o no resistir las manipulaciones de envasado, transporte, etc. Y tiene cierta relación con la presión de compactación.

En algunas ocasiones existe confusión entre los términos dureza y resistencia a la fractura o son usados indistintamente.

La resistencia a la fractura es la acción o efecto de romper o quebrar con esfuerzo, es evidente que ambos fenómenos son distintos la confusión surge de la utilización que hacen los anglosajones de la palabra "hardness" (dureza).⁽⁴²⁾

TESIS: CON FALLA DE ORIGEN

3.23.3.2 FRIABILIDAD

Es la capacidad que tienen los comprimidos a resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida. (Es la medida de la resistencia de los comprimidos a la abrasión)

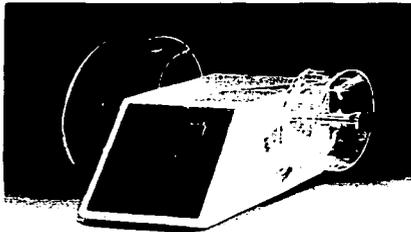


FIGURA 20 FRIABILADOR ERWEKA

La prueba de friabilidad se aplica para tabletas no recubiertas, se usa un tambor con un diámetro interno entre 283 y 291 mm. Y una profundidad entre 36 y 4 mm. De un polímero transparente sintético, un lado del tambor se remueve.

3.23.4 CARACTERES POSOLOGICOS

3.23.4.1 UNIFORMIDAD DE PESO

Al ser obtenidos por interacción mecánica, es de esperar que los comprimidos tengan un peso individual razonablemente igual. En general, al comenzar la operación y una vez "asentada" la máquina se hacen los ajustes adecuados para intentar que se logre un peso teórico que contendrá la dosis declarada en el medicamento.

La prueba se realiza tomando 10 tabletas y pesándolas individualmente, se procede a obtener la media y desviación estándar.

Normalmente el coeficiente de variación (c.v.) no debe ser mayor del 5%.

3.23.5 CARACTERES DE BIODISPONIBILIDAD

Aunque es imposible reproducir in vitro condiciones que den una idea cierta de lo que sucede in vivo, se han realizado intentos para disponer en alguna medida de la capacidad del comprimido para ceder el fármaco que contiene dentro de él.

3.23.5.1 TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

La desintegración del comprimido es el proceso por el cual se deshace en unidades menores cuando se pone en contacto con un líquido.

Según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) la prueba de desintegración se verifica utilizando un mínimo de 6 tabletas o grageas cuyo diámetro sea inferior a 15 mm, no se verifica con trociscos, con comprimidos masticables o con aquellas cuyo contenido se libera gradualmente en periodos de tiempo determinado, ni con las que liberan principio activo en dos o mas periodos de tiempo separados entre sí a intervalos diferentes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o a un de sus principios activos, si no que se define como el tiempo necesario para que las tabletas de muestra se desintegren y que quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro.

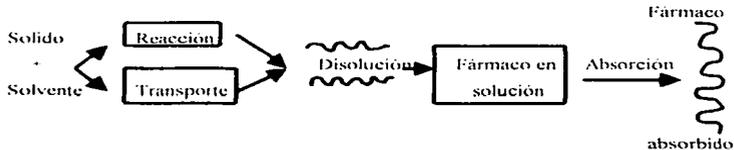
La prueba de tiempo de desintegración para tabletas o grageas se efectúa empleando el aparato y el método que se describe según la monografía respectiva en la farmacopea.



FIGURA 21 DESINTEGRADOR

3.23.5.2 PRUEBA DE DISOLUCIÓN

La disolución se define como el proceso por el cual un compuesto químico o fármaco sólido, llega a estar disuelto en un solvente, formándose una solución homogénea. Se considera que la disolución es el proceso inverso al proceso de cristalización. Asimismo, varios autores coinciden en que la disolución es un tipo específico de reacción heterogénea que comprende dos tipos de procesos: la reacción o interacción del sólido con el solvente, y el movimiento del fármaco a la solución por medio de algún tipo de proceso de transporte; la etapa más lenta controla el proceso de disolución total. La velocidad de absorción de un fármaco administrado oralmente en forma sólida, está controlada, también, por el paso más lento, que puede ser la disolución, o la absorción propiamente



Si la disolución de un fármaco en los fluidos en el sitio de absorción es el paso más lento, la absorción está limitada por esta etapa. En estos casos, la absorción se ve afectada por el tipo de forma farmacéutica que se administra, ya que la liberación del principio activo es diferente en cada una de ellas. La diferencia en la absorción de acuerdo al tipo de forma farmacéutica se esquematiza en la siguiente figura 24.

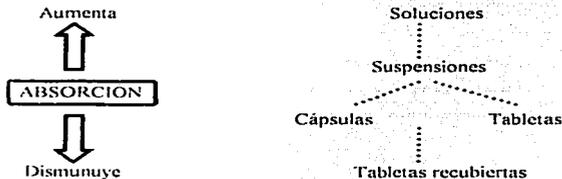


Figura 22. Absorción de fármacos de acuerdo al tipo de forma farmacéutica que los contiene.

Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.

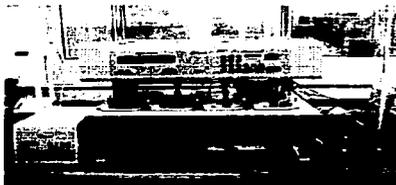


FIGURA 23 DISOLUTOR

3.23.5.2.1 VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN IN VIVO E IN VITRO.

La velocidad de disolución *in-vitro* de un fármaco a partir de su estado sólido se define como la cantidad de fármaco que pasa a la solución por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de interfase sólido-liquido, temperatura y composición del solvente. Por su parte, la velocidad de disolución *in-vivo* se define como la velocidad a la cual el fármaco se disuelve en los fluidos (tal como el jugo gástrico) en el sitio de absorción, a partir de la forma farmacéutica intacta o de fragmentos o partículas formadas a partir de la forma farmacéutica después de su administración.

3.23.5.2.2 IMPORTANCIA DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

En la elaboración de formas farmacéuticas sólidas orales, la mayoría de los autores coinciden en que una prueba de disolución diseñada adecuadamente sirve como auxiliar en las etapas de:

Desarrollo: Para guiar en el desarrollo de una formulación.

Optimización : Para guiar en la optimización de una formulación.

Evaluación y control: Para vigilar el desempeño del proceso de manufactura tanto en el desarrollo como en la aprobación del producto, y para minimizar el riesgo de bioequivalencia de un lote a otro.

Registro: Para cumplir con los requerimientos oficiales y así obtener la aprobación reglamentaria de las formas farmacéuticas sólidas orales.

El objetivo principal de una prueba de disolución es asegurar que una formulación provee seguridad y efectividad clínica.

3.2.4 ACONDICIONAMIENTO.

Una vez que las tabletas han pasado por una serie de pruebas y terminadas, el producto está listo para ser envasado e identificado para su distribución y venta. A esta operación se le denomina **acondicionamiento.**

El acondicionamiento de una forma farmacéutica sólida se realiza empleando diversos materiales. El empaque primario puede consistir de materiales tales como celofán, aluminio o celopolial, dentro de los cuales es introducida la forma farmacéutica, a este tipo de acondicionamiento se le conoce comúnmente como **encelofanado o strip pack** por que la forma farmacéutica se coloca sin ningún otro envase de por medio este se introduce desnuda.

3.2.4.1 ENVASE PRIMARIO.

Según la Norma Oficial Mexicana **NOM-072-SSA1-1993**, el etiquetado de medicamentos se denomina: **Envase primario**, es a los elementos del sistema de envase que están en contacto con el medicamento directamente.

Otro tipo de envase primario es el blister (ampolla) o empaque de burbuja, que está constituido por dos materiales:

Un polimero (PVC) que se somete a un moldeado térmico para proporcionar una cavidad (ampolla) en la que se introduce la forma farmacéutica, y foie de aluminio que se coloca como cubierta en el orificio por donde se introduce la forma farmacéutica. El foie recibe la impresión de los datos de identificación del producto como el nombre comercial y genérico, cantidad de principio(s) activo(s) por unidad de dosis, lote, fecha de caducidad o expiración y clave de registro ante la Secretaria de Salud (SS).

El empaque primario cumple la función de aislar a la unidad de dosis del medio ambiente.

Para que el producto tenga una presentación comercial y se facilite su distribución y venta, el empaque primario es introducido en cajas de cartón, este es el envase **secundario**.

3.24.2 ENVASE SECUNDARIO.

Envase secundario: Son aquellos componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el medicamento y no están en contacto directo con él.⁽⁴⁴⁾

Esta operación se lleva a cabo en forma manual, aunque también existen maquinas semiautomatizadas y autorizadas que se conocen como encartonadoras.

3.24.3 ENVASE COLECTIVO

Para el transporte a los diversos distribuidores se ocupan envases colectivos.

Envase colectivos: Al envase que contiene una cantidad definida de envase de un solo producto y del mismo lote.⁽⁴⁴⁾

3.24.4 MATERIAL DE EMPAQUE Y LA ESTABILIDAD.

Durante el desarrollo o diseño de un producto farmacéutico se habla de los materiales de empaque desde las fases iniciales, donde se da como resultado de los estudios de estabilidad de los fármacos en estado puro se hacen recomendaciones acerca de las

características de los recipientes o empaques para conservarlos, sin embargo no es hasta la fase de diseño del medicamento como tal, que los aspectos del empaque empiezan a jugar un papel importante en la estabilidad de las formas farmacéuticas

Los aspectos a considerar en la selección de los materiales de empaque son:

- a) Tipo de unidad de empaque.
- b) Tipos de materiales de empaque.
- c) Posibles problemas de interacción con el contenido.
- d) En términos generales, el empaque para productos farmacéuticos debe cumplir con ciertos criterios que podrán resumirse en una buena protección, poca interacción y una calidad elevada y consistente.

TABLA 15. Características de los materiales de empaque que contribuyen a una mejor conservación y calidad del medicamento.⁽⁴⁸⁾

CARACTERÍSTICAS	EJEMPLOS
Baja permeabilidad	Al vapor de agua, al oxígeno y para evitar la pérdida de solventes.
Baja penetración de la luz.	Luz ultravioleta que promueva las reacciones químicas.
Baja absorción y adsorción	De componentes de los medicamentos como fármacos, conservadores y de sabores.
Baja migración	Desde materiales de plástico, de hule y de vidrio, hacia el medicamento.
Máxima resistencia al ataque químico	Desde el medio ambiente y desde componentes del medicamento.
Empaque de alta calidad.	Juntas que sellen bien, empaques sin fracturas u otros defectos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.2.4.5 EMPAQUE DE BURBUJA (BLISTER)

Los empaques de burbuja se consideran por si mismos a prueba de violaciones, pueden mantener un alto grado de protección al producto y ayudar al uso adecuado por parte del paciente. El acondicionamiento en empaque de burbuja o blister, como también se le conoce, es un método muy popular empleado para el acondicionamiento de formas farmacéuticas sólidas orales. Generalmente una maquina de formato-llenado-sellado prepara el empaque blister, formando una serie de cavidades en un material flexible, colocando una tableta en cada cavidad, sellando la abertura con una cubierta hecha a base de película o de papel aluminio, como el formato de tarjeta blister, permanece sellado individualmente hasta que el paciente toma su dosis, este ofrece un grado más elevado de protección al producto que un frasco, el cual expone a el producto a la atmósfera cada vez que el frasco se abre, además el blister permite el fácil transporte, incluso en el mismo bolsillo del paciente.

3.2.4.5.1 MATERIALES DE EMPAQUE DE BURBUJA.

Para hacer los empaques blister se usa un arreglo de papel, plástico y papel aluminio. Las bobinas moldeables más comunes se basan en papel aluminio; en cloruro de polivinilo (PVC), el cual en ocasiones se cubre con cloruro de polivinilideno (PVDC) para fomentar las propiedades de barrera; y el policlorotrifluoroetileno (PCTFE), el cual se conoce más comúnmente por su nombre comercial, Aclar (Honeywell Engineered Applications and Solutions Morris Township, NJ).

El propileno esta ganando popularidad, especialmente en Europa, y el polietileno tereftalato glicol y el acrilonitrilo también se están utilizando como materiales de empaque de burbuja.

Una nueva familia de resinas que se basan en copolímeros oleofínicos cíclicos (COCs), esta generando un interés considerable porque la película resultante combina una alta barrera a la humedad con las propiedades de facilidad de moldeado y sellado de las poliolefinas, tales como el polietileno (PE).

La cubierta generalmente consiste en papel aluminio, aluminio / papel, o un laminado de aluminio / película con una cubierta termosellante que se elige por su compatibilidad con la bobina de moldeo y la configuración del blister.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 MATERIALES Y EQUIPO

Reactivos

- ☞ Avicel pH 102 "Celulosa Microcristalina"
- ☞ Explocel
- ☞ Estearato de magnesio
- ☞ Lactosa
- ☞ PVP 30 "Kollidon"
- ☞ Etanol Grado reactivo 70°
- ☞ Extracto de *Calendula officinalis*.
- ☞ Medio de cultivo VHI (Infusión Cerebro Corazón) BROXON
- ☞ Agua destilada.

Materiales

- ☞ Matraz de 250 mL y 500 mL
- ☞ Vaso de precipitados de 250 mL, 500 mL y 2 L.
- ☞ Probeta graduada de 100mL y 1000 mL.
- ☞ Frascos de vidrio color ámbar de 4 L.
- ☞ Secadora Marca Revlon®
- ☞ Bomba Nebulizadora.
- ☞ Pipetas volumétricas de 1mL, 5 mL, 10 mL.
- ☞ Cajas Petri.
- ☞ Varilla de vidrio.
- ☞ Bolsas de polietileno para 1000 g. y 2000 g.
- ☞ Charolas de acero inoxidable.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- ☞ Mallas número 8 y 20 de acero inoxidable.
- ☞ Cilindro hueco de acero inoxidable con tapón de hule con un dispositivo formado por un soporte universal una pinza de nuez una barra de metal cilíndrica y un transportador.
- ☞ Tamices de pruebas físicas de acero inoxidable con una apertura de: 2380, 2000, 840, 420, 250, 177, 149, 74, 56.5 μm .
- ☞ Disco para Flodex de metal que tiene un orificio en el centro y cuenta con un diámetro de 10 mm.
- ☞ Matriz y Punzón de acero inoxidable.
- ☞ Bombo de acero inoxidable.

Equipos e instrumentos

- ☞ Balanza analítica OHAUS Plus®, Modelo AP250D y Modelo PG503-5; Balanza granataria OHAUS Mettler Toledo®.
- ☞ Sistema de purificación de agua Millipore Rios®.
- ☞ Mezclador de listones Erweka® -Apparatebau- GMBH
- ☞ Granulador oscilante Erweka®
- ☞ Horno de lecho estático Veco®
- ☞ Mezclador de cilindro.
- ☞ Compactador Marca Vankel®, Modelo 50-1000 con probeta de vidrio de 100 mL.
- ☞ Analizador térmico Mettler Toledo® Modelo HR73
- ☞ Flodex® Modelo 21-100-004 y disco de metal de 10mm
- ☞ Cronómetro
- ☞ Prensa Carver® Modelo "C"
- ☞ Vernier, Calibrador Digimatic, Mitotuyo®
- ☞ Incubadora Marca RIOSSA® Modelo EC-1
- ☞ Autoclave Marca Presto®
- ☞ Filtro Milepore Marca Corporation®.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- ☞ Bomba Hoffman Pinther Marca General Electric ☞
- ☞ Refrigerador Marca General Electric ☞
- ☞ Microscopio Marca Westover Scientific☞
- ☞ Disolutor Vankel☞ VK 7000
- ☞ Espectrofotómetro UV-Visible CARY 1E, Varian☞

4.2 OBTENCIÓN DEL EXTRACTO DE *Caléndula officinalis*

El extracto utilizado en el presente trabajo fue proporcionado por el laboratorio 10 de microbiología del edificio de Posgrado de Campo 1, dicho extracto fue elaborado en un proyecto previo. También a sido utilizado en proyectos anteriores con buenos resultados lo que permitió realizar una forma farmacéutica para su aplicación en bovinos. Se realizo una prueba en 100 frascos viales para determinar el peso seco del extracto que contenia (0.2 g/ 5 mL. equivalentes a 200 mg / 5 mL.)

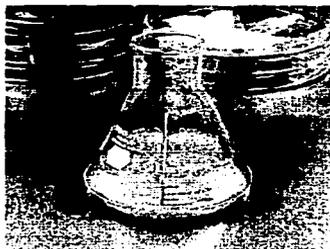
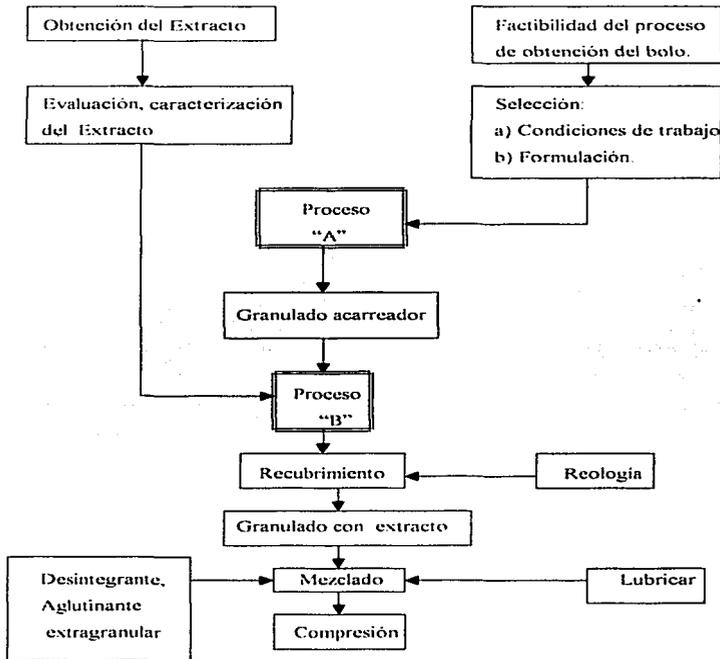


Figura 24 EXTRACTO DE *Caléndula officinalis*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.3 PLAN DE TRABAJO



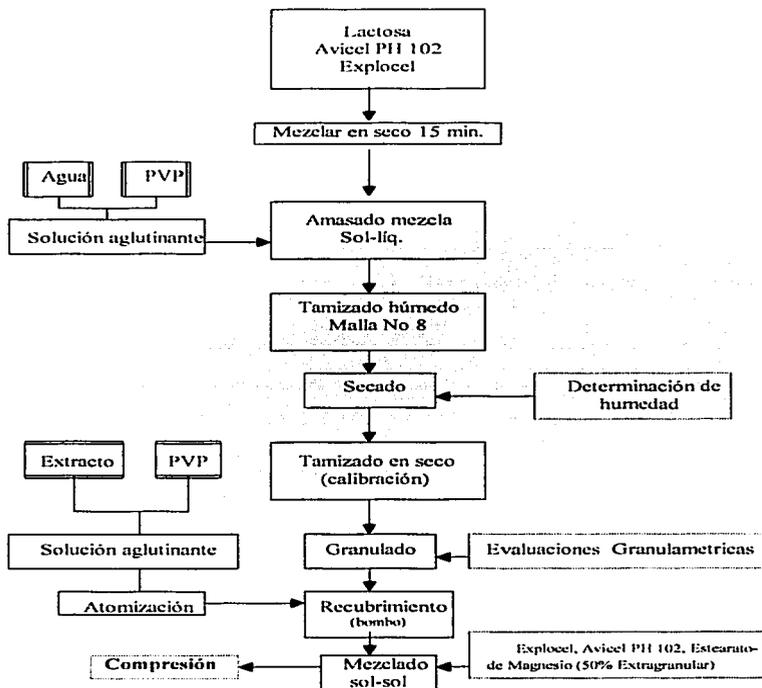
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 16 EXCIPIENTES UTILIZADOS EN EL DESARROLLO.

COMPONENTES	PORCENTAJE UTILIZADO	CANTIDAD EN GRAMOS	FUNCION
Lactosa	60.31	1120g	Diluyente
Avicel PH 102	15.07	280g	Diluyente
PVP 30 K	3.14	58.33g	Aglutinante
Extracto de <i>Calendula officinalis</i>	6	120g	Principio activo
Explocel	4	74.2743g	Desintegrante.
Avicel PH 102	10	185.6858g	Aglutinante seco
Estearato de Magnesio.	1	18.5685g	Lubricante

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.4 DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE *Caléndula officinalis*.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.5 PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE BOLOS DE *Caténdula officinalis*

❖ **Preparación del granulado acarreador:**

Lactosa

Avicel PH 102

Explocel

❖ **Mezclado en seco.**

- 1.- Estos materiales se mezclaron durante 15 min.
- 2.- Se disolvió el 50 % del PVP en agua y se hidrataron los polvos.

❖ **Amasado**

- 3.- Amasado mezcla sol.-liq.

❖ **Tamizado Húmedo.**

- 4.- La masa húmeda obtenida se paso a través de una malla No 8 el cual contiene un diámetro de 2360 μm en un granulador oscilante a 20 revoluciones por minuto (r.p.m.) y se recibió el producto en una charola de acero inoxidable.

❖ **Secado**

- 5.- Se secó el granulado en el horno de lecho estático a una temperatura de 35-40 °C, por un tiempo de 1 hora con 30 minutos aproximadamente.
- 6.- Determinación de humedad : Se tomaron 3 muestras por triplicado y se determino la humedad en la termobalanza y el promedio de estas fue de 1.37 %.

❖ **Calibración de tamaño de partícula.**

- 7.- Después del secado se paso el granulado a través de una malla No 20 de diámetro 840 μm en el granulador oscilante a 20 r.p.m. recibéndolo en una charola de acero inoxidable .
- 8.- Evaluaciones granulométricas.

9 - Determinación de humedad

10 - Se preparo una solución aglutinante de extracto y PVP

11. Con la solución anterior se realizo el recubrimiento del granulado utilizando una bomba nebulizadora y una sacadora para evaporar el etanol a una temperatura de aproximadamente 37°C.

❖ **Mezclado sol-sol**

12.- Se adicionó extragranular el 50 % de los materiales faltantes al mezclador (Explocel, Avicel PH 102 y Estearato de Magnesio) mezclándolo durante 5 minutos a 20 r.p.m.

❖ **Compresión**

13.- Se pesaron 9.2 g del granulado.

14. Se coloco el granulado dentro de una matriz utilizando un punzón .

15.- Comprimiendo el granulado en forma manual utilizando la prensa "Carver" a 3 toneladas de presión durante 5 segundos.

16 - Eyección del bolo de *Caléndula officinalis* de la matriz

17.- Evaluaciones a bolos.

18 - Disolución



Figura 25 Matriz y Carver

4.6 EVALUACIONES GRANULOMETRICAS

Se realizaron las pruebas para el granulado de *Caléndula officinalis*.

▪ 4.6.1 Tamaño y distribución de partícula.

La evaluación se realizó en un librador modelo RX-86 tipo Sieve Shaker®, equipado con tamices de números 8, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 200, 400; apilados de forma descendente; se colocó en la parte superior aproximadamente 100 g del granulado realizando determinaciones por triplicado y obteniendo el promedio, la duración de cada evaluación fue de 15 minutos.

▪ 4.6.2 REOLOGÍA

4.6.2.1 Cinética de consolidación.

Esta prueba se realizó en el compactador de marca Vankel®, modelo 50-100 con probeta de vidrio de 100 mL. Se realizaron lecturas de volúmenes a 0, 5, 10, 20, 30, 50, 100, 200, 300, 500 golpes, esta prueba se realizó por triplicado. Estos volúmenes permiten llevar a cabo el cálculo de Densidad.

4.6.2.2 Densidad

A) Densidad aparente: Se determina con la siguiente fórmula.

$$\rho_a = m / V_{ap.}$$

Donde: m = Peso del granulado (g)

V_0 ó $V_{ap.}$ = Volumen inicial del granulado. (mL)

B) Densidad compactada ó consolidada : Se determina con la siguiente formula.

$$\rho_c = m / V_{comp.}$$

Donde : **m = Peso del granulado (g)**

Vf. ó Vcomp. = Volumen final del granulado (mL)

▪ **4.6.2.3 Índice de Hausner.**

El índice de Hausner expresa la relación ente la densidad aparente y compactada; se calcula de acuerdo a la siguiente formula:

$$I.H. = \rho_c / \rho_a$$

Donde : **ρ_c = densidad compactada.**

ρ_a = densidad aparente.

El índice se emplea para evaluar el flujo y su interpretación es la siguiente: Un índice mayor a 1.25 resulta de un polvo con pobre fluidez, conforme el valor se acerca a 1, la fluidez mejora hasta ser excelente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **4.6.2.4 Índice de Carr**

El índice de Carr se calcula mediante la siguiente fórmula

$$I.C. = \frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} \times 100$$

Donde: ρ_c = densidad compactada.

ρ_a = densidad aparente.

Este índice de igual manera se emplea para evaluar el flujo y su interpretación es la siguiente.

- **4.6.2.5 Diferencia de V_{10} - V_{500}**

$$V_{10} - V_{500}$$

Donde : V_{10} = Volumen del granulado después de 10 golpes.

V_{500} = Volumen del granulado después de 500 golpes.

- **4.6.2.6 Velocidad de flujo.**

En esta prueba se mide la capacidad intrínseca de los granulos para fluir "per se" a través de un orificio de un diámetro determinado, por efecto de la fuerza de gravedad. Esta prueba se determina por medio del equipo Flodex®; Se coloco en la parte inferior el disco de diámetro 10 mm y en el recipiente se coloco aproximadamente 125 g del granulado. El granulado flujo a través del orificio del disco, con ayuda de un cronómetro para determinar el tiempo en que el granulado es capaz de pasar por el orificio del disco. La velocidad de flujo se obtiene al dividir la cantidad de granulado entre el tiempo de flujo (g / seg.). Esta determinación se realizo por triplicado.

• 4.6.2.7 Ángulo de reposo (α)

Se define como el ángulo entre la horizontal y la pendiente de una pila de material. En esta prueba se colocaron aproximadamente 60 g del granulado dentro del cilindro cerrado de la parte inferior con un tapón de hule. El cilindro se retira cuidadosamente, dejando caer el granulado expandiéndose en una pila sobre la superficie. Se midió el ángulo (α) de esta pila con la ayuda de un soporte que tiene un transportador fijo, evaluando en tres puntos diferentes de la pila; esta prueba fue realizada por triplicado.

Lanztz Schawatz indica que hay varios factores que modifican el ángulo de reposo como el tamaño de partícula, la forma de la partícula y el contenido humedad; pero los criterios que se toman normalmente en la literatura son los siguientes :

(α) > 60° son polvos cohesivos.

(α) > 25° son partículas no cohesivas.

* Los valores altos de (α) usualmente significan flujo pobre del material y las partículas son usualmente menores de 75 – 100 μm .

* Los valores bajos de (α) usualmente significan buenas propiedades de flujo y las partículas son usualmente mayores de 250 μm .

Algunos autores indican que para la mayoría de los polvos farmacéuticos incluyendo a los granulados, el ángulo de reposo debería variar entre 25 y 45, con menores valores de ángulo de reposo indicando mejores características.

Cartensen indica que ángulos de reposo de 28°- 42° constituyen un buen intervalo de trabajo para los materiales farmacéuticos.

4.7 EVALUACIONES A LOS BOLOS DE *Caléndula officinalis*.

□ **Variación de la masa**

Esta prueba se realizó con 10 bolos, utilizando la balanza analítica OHAUS® Plus, modelo AP250D.

□ **Espesor, Largo, Ancho.**

Estas pruebas se realizaron con una muestra de 10 bolos utilizando el Vernier calibrador Digimatic, marca Mitotuyo®.

□ **Desintegración**

Esta prueba se realizó con 6 bolos para ver en cuanto tiempo se disgregan los bolos en unidades menores, cuando se pone en contacto con un líquido. Esta se realizó por triplicado a diferentes presiones 1, 2, 3, toneladas.

□ **Análisis microbiológico.**

Esta prueba se realizó en el laboratorio 10 de microbiología, que se encuentra ubicado en el edificio de postgrado con 6 bolos, para verificar si el producto durante su elaboración no fue contaminado y se realizó por triplicado.

□ **Perfil de disolución**

Se corrió un espectro para determinar un pico característico del extracto y de ahí realizar una curva de calibración (Espectro CARY 1E Varian).

La curva de calibración se realizó a una longitud de onda en UV a 220 nm. Se tomó con una pipeta volumétrica un volumen de extracto puro de una concentración de 12 mg / 100 mL. De ahí se partió para realizar una solución Stock, posteriormente se realizaron 5 diluciones con la solución a diferentes concentraciones.

Para realizar la lectura se calibro el espectrofotómetro con un blanco (agua desionizada) y se leyeron las 5 concentraciones.

El perfil de disolución se realizo de la siguiente manera:

Se utilizaron 5 bolos de Caléndula en el disolutor de marca Vankel® Modelo VK 7000.

Condiciones de la prueba:

- Medio de disolución: Agua desionizada.
- Velocidad de agitación : 60 r.p.m.
- Temperatura: 37.8 °C
- Volumen del medio de disolución: 900 mL
- Número de bolos utilizados: 5
- Tiempo de muestreo: Cada 2 minutos durante 1 hora.
- Se utilizo el método de paletas

□ 4.7.1 Prueba in-vivo en vacas (Holstein- Friesian)

Esta prueba se realizo seleccionando 40 vacas Holstein Friesian recién paridas con diagnóstico clínico de retención placentaria de entre 2.5 a 3.5 días, se formaron dos grupos de 20 vacas cada uno. El grupo "A" conformado por 20 vacas recibiendo un primer tratamiento con 6 bolos intrauterinos de *Caléndula officinalis* cada uno de 600 mg. A los 7 días después de haber administrado los bolos se les administro el segundo tratamiento con 100 mL de una infusión de *Caléndula officinalis*; a la siguiente semana se revisaron estas vacas y si fue necesario se les administro un tercer tratamiento con 100 mL de una infusión de *Caléndula officinalis* con una concentración de 600 mg / infusión.

El grupo "B" recibió un primer tratamiento con 6 bolos intrauterinos de oxitetraciclina de una concentración de 3 g. en la siguiente revisión, siete días después, se les administro un segundo tratamiento con 50 mL de una infusión de oxitetraciclina de una concentración de 2.5 g y si fue necesario se les aplico un tercer tratamiento a la siguiente semana con 50 mL de oxitetraciclina de 2.5 g. en solución.

Esta prueba se realizo en la cuenca lechera de Tizayuca, Hidalgo.

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el siguiente estudio se obtuvieron los siguientes resultados

Se realizó una prueba en 100 frascos viales para determinar el peso seco del extracto que contenía (0.2 g / 5 mL equivalentes a 200 mg / 5 mL).

El objetivo principal de este trabajo es elaborar una forma farmacéutica sólida (bolo) con extracto de *Caléndula officinalis* para el tratamiento de vacas con retención placentaria.

Para la elaboración del bolo de *Caléndula officinalis* se buscaron materiales o excipientes que favorecieran a una liberación inmediata del principio activo (extracto). Se tenía un problema de cómo adicionar el extracto a el granulado pero se soluciono utilizando una bomba nebulizadora y aplicando calor para evaporar el solvente, quedando el extracto adherido a las partículas del granulado.

Se le realizaron pruebas a el granulado de *Caléndula officinalis*, durante la manufactura de la forma farmacéutica se realizo lo siguiente : se mejoraron las propiedades de flujo y de ahí la uniformidad de masa de la unidad de dosificación; prevenir la segregación de los ingredientes de la mezcla; mejorar la afinidad con el agua; mejorar las características de compresión; ver su liberación del extracto (disolución) y su apariencia del producto (bolo).

5.1 DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTICULA

Los diferentes tamaños de las partículas de los granulados farmacéuticos es un factor de mucha importancia y decisivo para la serie total de sus cualidades.

El tamaño de partícula de un polvo tiene efecto en las características de empaquetamiento y en la densidad aparente del polvo (granulado). Los polvos con mayor cantidad de finos forman un empaquetamiento de mayor densidad, esto es debido a que las pequeñas partículas ocupan los espacios interparticulares que dejan las partículas grandes.

En este estudio en las tablas 21 y 22 se resumen los resultados obtenidos y que están presentados en los gráficos 1 y 2. De acuerdo a estos resultados se observa que el granulado de *Caléndula officinalis* presenta una distribución apropiada y además el mayor porcentaje de partículas retenidas se presentó en el corte de malla 20 / 40 con un diámetro de 630 μm esto indica que el granulado tiene tendencia por las partículas finas, por lo tanto el proceso de calibración en la granulación generara la formación de partículas finas.



FIGURA 26. GRANULADO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

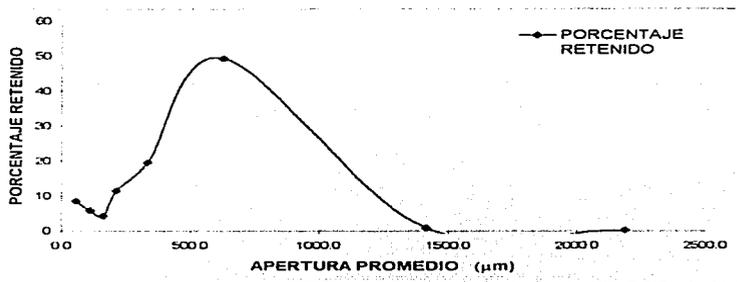


Gráfico 1. Distribución de tamaño de partícula (Porcentaje retenido numérico)

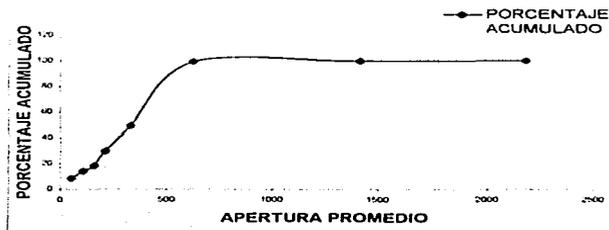


Gráfico 2. Distribución de tamaño de partícula (Porcentaje acumulado numérico).

5.2 PROPIEDADES REOLÓGICAS Y DE DENSIDAD DEL GRANULADO

Las propiedades reológicas son importantes durante la manufactura de formas farmacéuticas sólidas, ya que de esta va a depender la uniformidad de contenido, el llenado uniforme, el reacomodo a una suficiente velocidad y facilitara el proceso de compresión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 17. Resultados promedios de las propiedades reológicas.

PROPIEDAD	GRANULADO
Densidad Aparente (g/cm^3)	0.5478 (2.1100)
Densidad Compactada (g/cm^3)	0.6573 (0.8877)
Índice de Compresibilidad (%)	16.647 (9.6560)
Índice de Hausner	1.1998 (27.1979)
Velocidad de Flujo intrínseca (g/s)	6.3654 (0.8735)
Velocidad de Flujo dinámica (g/s)	5.6420 (4.4390)
Ángulo de Reposo Estático ($^\circ$)	48.2166 (1.0567)
Diámetro Promedio de la partícula (mm)	431
Constante de velocidad de consolidación ml/No. golpes	97.2276
Diferencia de $V_{10} - V_{500}$ (ml.)	6.8

(Los valores entre paréntesis indican el Coeficiente de Variación de la prueba)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ángulo de reposo

El ángulo de reposo ó ángulo de deslizamiento es una medición relativa de la fricción entre las partículas del polvo, pero también para muchas partículas de la cohesividad. El valor exacto del ángulo depende del método usado, en este caso se utilizó el dinámico y estático.

Por lo tanto, si se reporta que constituyen un buen intervalo de trabajo para materiales farmacéuticos, ángulos de reposo que varían entre 25 y 45°, se puede decir que el granulado de *Caléndula officinalis* posee propiedades de flujo adecuadas (Ver tabla 22).

Velocidad de flujo

Hay ciertas propiedades de flujo de los materiales que pueden ser críticas para una eficiente operación de tableteo. Un excelente o buen flujo de polvos o granulados a comprimir es necesario para asegurar un mezclado eficiente y aceptable uniformidad de peso en los comprimidos o tabletas.

Generalmente se desea que los materiales de uso farmacéutico tengan un flujo mínimo de 10 gramos / segundo, sin embargo el granulado de *Caléndula officinalis* muestra un valor menor (Ver tabla 22) lo que indica que el granulado que tiene una velocidad óptima, suficiente para que se lleve a cabo un llenado adecuado de matrices durante un proceso normal de compresión.

Cinética de consolidación

En el llenado de la matriz de una tableteadora, ciertas partículas están en constante movimiento, dentro de la matriz los gránulos tienden a acomodarse esto quiere decir que una partícula junto a otra, esta etapa es conocida como acomodo aparente de partículas. La velocidad y facilidad con que las partículas se acomodan es una determinación importante para predecir si el granulado tenderá a formar comprimidos laminados o fracturados debido al lento acomodo de partículas que presenta. La manera en que se reorganiza el granulado de *Caléndula officinalis* se representa en el gráfico 3.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

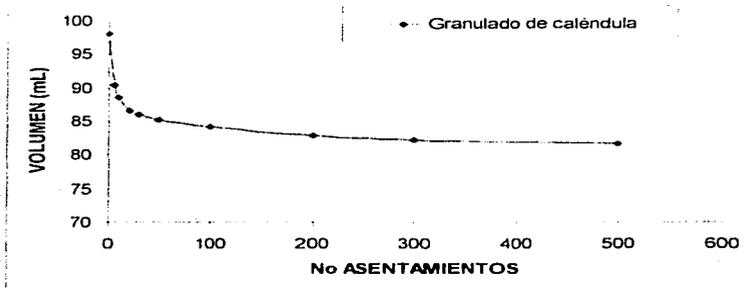


Gráfico 3. Arreglo de las partículas

Hay ciertas condiciones de ajuste para obtener la pendiente, en este caso los datos de cinética de consolidación, se ajustaron estos a una línea recta; aplicando a los datos de volumen a la ecuación propuesta por Takieddín (1977).

$$[(V - V_{\infty}) / (V_0 - V_{\infty})]^2$$

Donde:

V = Volumen después de n asentamiento.

V_0 = Volumen inicial del granulado.

V_{∞} = Volumen final del granulado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El gráfico 4 representa el $[(V - V_e) / (V_0 - V_e)]^{-4}$ contra el número de golpes, la pendiente representa la velocidad de consolidación

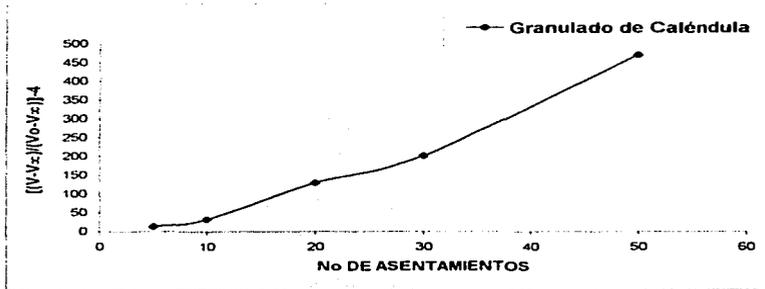


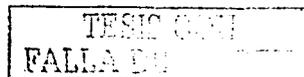
Gráfico 4. Cinética de consolidación del granulado.

La constante de velocidad de consolidación que se muestra en la tabla 25 se obtuvo a partir de los volúmenes registrados durante la cinética de consolidación, de los datos correspondientes a 5, 10, 20, 30, 50 golpes.

Al observar y analizar la constante de velocidad de consolidación del granulado de *Caléndula officinalis* en la tabla 18, se observó que este puede presentar un acomodamiento de las partículas con una cierta velocidad ya que esto es importante para sus demás evaluaciones.

Tabla 18. Valor de constante de velocidad de consolidación.

CONSTANTE DE VELOCIDAD DE CONSOLIDACIÓN DEL GRANULADO
97.2276 mL / No de Golpes



Los siguientes índices son valores empíricos que ayudan a predecir las características de flujo del granulado de una formulación, para prever posibles fallas durante la manufactura de comprimidos.

Un índice de Hausner más cercano a un valor de 1 indica una mayor velocidad de flujo, mejores propiedades de flujo y de consolidación; se observa en este caso en la tabla 18.

Tabla 19. Estimación de los índices de Hausner.

REPETICIONES	I.H.
1	1.2269
2	1.1851
3	1.1878

Tabla 20. Estimaciones del índice de Carr.

REPETICIONES	I.C.
1	18.4999
2	15.6249
3	15.8164

Estos son los las estimaciones de las repeticiones del índice de compresibilidad o Carr, con estos datos podemos decir la capacidad del flujo del granulado de *Caléndula officinalis*. El granulado presenta una buena capacidad de flujo ver tabla 17 y 22. De acuerdo con los valores de la tabla siguiente se puede dar una interpretación o clasificación con los datos obtenidos del granulado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.3 DIFERENCIA DE $V_{10} - V_{500}$

Realizando la diferencia de $V_{10} - V_{500}$ nos permitió saber si el granulado presentará un buen flujo cuando la tableteadora sea alimentada, esta diferencia debe de ser menor de 20 mL. Para el granulado elaborado se obtuvo un valor de 6.8 mL, (Ver tabla 22) por lo tanto esto nos indico que el granulado es capaz de fluir a través de la tolva con una buena alimentación hacia la matriz de una tableteadora.

5.4 PROPIEDADES DE BOLOS DE CALANDULA .

Desintegración.

En primer lugar la desintegración no implica la disolución completa de la unidad (bolo o comprimido) o de su principio activo. La desintegración, según la USP XXIII, es definida como “el estado en el cual cualquier residuo de la unidad, excepto fragmentos de recubrimiento insoluble o cubierta de cápsula, permanecen en la malla del aparato de prueba en forma de una masa suave, sin núcleo palpable”.

La desintegración de comprimidos es un factor importante para la liberación del principio activo (extracto) . La prueba de desintegración in vitro se realizo en un equipo de marca Vankel®, el cual contiene un termostato que regula la temperatura del medio de desintegración a la que se va a trabajar, un brazo con movimiento donde se coloca la canastilla y adentro de esta se deposita el Bolo para su desintegración.

En este caso se realizaron desintegraciones en agua destilada a una temperatura de 37 °C a diferentes presiones (1,2,3 toneladas), por lo cual no hubo gran diferencia en la desintegración total del bolo. Después se les realizó una desintegración por triplicado a los bolos de 3 toneladas de compresión y se obtuvo lo siguiente.

En este estudio se logro una desintegración inmediata de un tiempo aproximado de 2 minutos, favorecida por varios factores como son: materiales utilizados en la formulación, presión y masa.

Espesor.

El espesor de un comprimido o tableta, en este caso del bolo va a cambiar de acuerdo a la fuerza de compresión, cantidad de granulado o polvo que se desee utilizar dentro de la matriz. Se utilizaron 120 bolos de Caléndula para medir les el espesor a cada uno de ellos con un Vernier, calibrador DIGIMATIC, Mitotuyo® en milímetros.

Resistencia a la ruptura (Dureza)

La formulación tipo se comprimió a una fuerza de 3 toneladas.

La resistencia a la ruptura que se les realizó a los bolos de Caléndula fue mayor de 35 kp, esto se le puede atribuir a los materiales utilizados, al tamaño que presentan las partículas formando así gránulos más consistentes y por lo tanto bolos de mayor resistencia a la ruptura.

Disolución

Los perfiles de disolución obtenidos para los bolos de Caléndula están representados en el siguiente grafico.

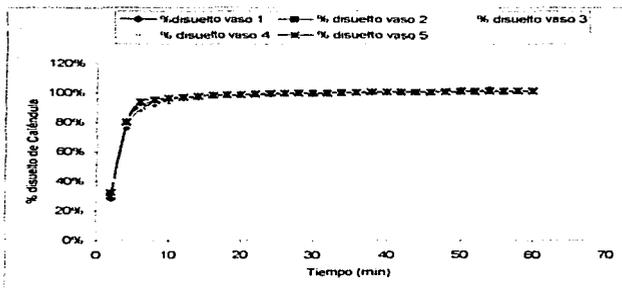
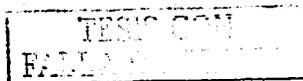


Gráfico 5. Perfil de disolución de bolos de Caléndula.

El tiempo de desintegración de los bolos de Caléndula fue de aproximadamente 2 minutos lo cual se justifica con la prueba de disolución, en la que se observó que realmente el tiempo de la liberación del extracto (principio activo) de los bolos es muy corto, por lo que su efecto debe ser inmediato.



5.5 RESULTADOS IN VIVO EN VACAS

Esta investigación se realizó en el Complejo Agropecuario Industrial de Tizayuca Hidalgo, durante los meses de abril, mayo y junio del 2001. El objetivo principal fue el demostrar la eficiencia de bolos e infusión intrauterinos de *Caténdula officinalis* en comparación con el tratamiento a base de bolos e infusión intrauterinos de oxitetraciclina para el tratamiento de retención placentaria.

Se trataron 40 vacas de explotaciones intensivas de leche comerciales con diagnóstico clínico de retención placentaria, se formaron dos grupos de 20 vacas cada uno, al primer grupo se le administraron 6 bolos de *Caténdula officinalis* y el segundo grupo se le administraron 6 bolos de oxitetraciclina, a la siguiente semana al primer grupo se le administró una infusión de *Caténdula officinalis* y al segundo se le aplicó una infusión de oxitetraciclina, si a la siguiente semana requerían otro tratamiento se les administraba con el mismo principio activo utilizando al inicio del tratamiento.

Un 85 % de las vacas del primer grupo se dieron de alta en la tercera revisión mientras que solo un 35 % del segundo grupo fueron dadas de alta en la tercera revisión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

*Los materiales o excipientes utilizados en este desarrollo, si permitieron diseñar la forma farmacéutica. Las evaluaciones de distribución de tamaño de partícula resultaron adecuadas, por lo que la desintegración in vitro es aceptable, lo que indica su facilidad que tiene el extracto para liberarse dentro de la matriz de la vaca, favorecida por factores como excipientes, fuerza de compresión, masa y forma física de los bolos.

*Con la disolución se demostró que el tiempo de liberación del 100 % del extracto es de aproximadamente 25 minutos, por lo que su efecto será ejercido en el lugar de administración.

*Los bolos al exponerlos con el medio ambiente presentan un oscurecimiento, por lo que se le atribuye a la oxidación del extracto, esto implica un mejor cuidado (acondicionamiento), protegiéndolos de la luz y del medio ambiente.

*El uso de *Calendula officinalis* como terapia para la retención placentaria es bastante aceptable ya que las vacas tratadas con esta se mejoran antes que las tratadas con antibiótico. Por lo tanto si se demostró el efecto curativo del extracto de *Calendula officinalis* en bolos intrauterinos para el tratamiento de la retención placentaria.

*La leche es uno de los alimentos básicos y debido a las exigencias de producir la, la investigación y la medicina alternativa es una muy buena opción para ofrecer un producto que se apege a las normas de calidad.

7. ANEXOS

TAMAÑO Y DISTRIBUCIÓN DE PARTICULA.

Tabla 21. Resultados de distribución de tamaño de partícula del Granulado de *Cálenhula officinalis*. (% Retenido numérico)

APERTURA PROMEDIO (μm)	PORCENTAJE RETEMIDO
2190.0	0.2231
1420.0	0.8604
630.0	49.4264
335.0	19.5666
213.5	11.5041
163.0	4.2065
111.5	5.7680
56.5	8.4767
	100.0

Tabla 22. Resultados de distribución de tamaño de partícula del granulado de *Cálenhula officinalis* (% Acumulado numérico)

APERTURA PROMEDIO (μm)	PORCENTAJE ACUMULADO
2190.0	100.00
1420.0	99.81
630.0	98.95
335.0	49.52
213.5	29.96
163.0	18.45
111.5	14.24
56.5	8.4767

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 23. Repeticiones en las pruebas en corte de malla.

1a	2a	3a
0.2	0.2	0.3
0.7	0.7	1.3
52.4	51.5	51.2
15.4	13.8	32.2
14.0	9.6	12.5
5.6	3.2	4.4
7.3	9.5	1.3
8.1	15.8	2.7
103.7	104.3	105.9

Tabla 24. Porcentaje de granulado retenido

PROMEDIO	% RETENIDO
0.2	0.2231
0.9	0.8604
51.7	49.4264
20.5	19.5666
12.0	11.5041
4.4	4.2065
6.0	5.7680
8.9	8.4767
104.6	100.0319

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**CARACTERÍSTICAS REOLOGICAS Y DE DENSIDAD DEL GRANULADO DE
Caléndula officinalis.**

Tabla 25. Resultados de las repeticiones de la cinética de consolidación del
Granulado de *Caléndula officinalis*.

No de Golpes	PRUEBA 1	PRUEBA 2	PRUEBA 3
	Volumen mL	Volumen mL	Volumen mL
0	100	96	98
5	91	89	91
10	89	87.5	89
20	87	85.5	87
30	86.5	85	86.5
50	85	84.5	86
100	84.5	84	84
200	83	82.5	83
300	82	81.5	83
500	81.5	81	82.5

Tabla 26 Resultados de Densidad aparente y
Densidad compactada o consolidada

PRUEBA	DENSIDAD APARENTE	DENSIDAD COMPACTADA.
1	0.5361	0.6579
2	0.5593	0.6628
3	0.5482	0.6512

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 27 . Resultados de Disolución: Porcentaje disuelto.

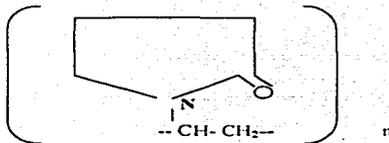
TIEMPO	%DISUELTO VASO 1	% DISUELTO VASO 2	% DISUELTO VASO 3	% DISUELTO VASO 4	% DISUELTO VASO 5
2	28%	31%	42%	31%	32%
4	77%	79%	83%	78%	80%
6	89%	91%	94%	90%	94%
8	93%	94%	96%	93%	95%
10	95%	96%	97%	95%	97%
12	96%	97%	98%	96%	97%
14	97%	97%	98%	96%	98%
16	98%	98%	99%	97%	98%
18	98%	98%	99%	97%	99%
20	99%	98%	99%	98%	99%
22	99%	99%	100%	98%	99%
24	99%	99%	100%	98%	100%
26	100%	99%	100%	99%	100%
28	100%	100%	100%	99%	100%
30	100%	100%	100%	99%	100%
32	100%	100%	100%	99%	100%
34	100%	100%	101%	99%	100%
36	100%	100%	101%	99%	100%
38	100%	100%	101%	99%	101%
40	101%	100%	101%	100%	101%
42	101%	100%	101%	100%	101%
44	101%	100%	101%	100%	101%
46	101%	100%	101%	100%	101%
48	101%	101%	101%	100%	100%
50	101%	101%	101%	100%	101%
52	101%	101%	101%	100%	101%
54	102%	101%	101%	100%	101%
56	101%	101%	101%	100%	101%
58	101%	101%	102%	100%	101%
60	101%	101%	102%	100%	101%

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FORMULACIÓN

PVP

- **Categoría funcional:** Adhesivo para tabletas y agente incrementador, de la viscosidad.
- **Sinónimos:** Polividona, Polivinilpirrolidona, Kollidon, Plasdone.
- **Nombre químico:** 2-Pyrrolidone, 1-ethenyl - homopolimero.
- **Formula empírica y peso molecular:** $(C_6 H_7 NO)_n$. Este es un producto con una serie de productos pretendiendo tener un peso molecular entre un intervalo de 10,000 hasta aproximadamente 700,00.
- **Formula estructural:**



- **Propiedades Típicas:**
 - Densidad entre: 1.17 y 1.18 g / mL.
 - Densidad aparente: 2.3 mL / g
 - Densidad consolidada: 1.9 mL / g
 - Higroscopicidad: La polivinilpirrolidona es higroscópica, la cantidad significativa de la medida de absorción a bajas humedades .
 - Solubilidad: Relativamente soluble en agua, arriba de un 60 % . Es libremente soluble en muchos compuestos orgánicos incluyendo monohidricos (etanol, metanol) y polihidricos alcoholes, esterés.

etonas, metileno, cloroformo, etilendicloro, butilamina, piridona y trietanolamina. Esencialmente insoluble en ésteres, hidrocarburos, tetracloruro de carbono, etilacetona y aceite mineral.

- **Viscosidad:** La viscosidad de la solución contenida en un 10 % a menos de PVP es esencialmente igual que el agua. La solución más concentrada que el 10 % son más viscosas, dependiendo del aumento de la concentración y del peso molecular del polímero empleado.

□ **Seguridad y condiciones de almacenaje:**

La PVP se vuelve de color oscuro al exponerse a temperaturas de 150 °C y disminuye la solubilidad en agua. Es estable por periodos pequeños a 110 – 130 °C. El vapor de esterilización no altera las propiedades de la solución acuosa. La solución acuosa es susceptible al crecimiento de hongos, por lo que requiere el uso de un conservador. Puede guardarse bajo condiciones de almacenamiento común sin una degradación o descomposición. Sin embargo el polvo es higroscópico y se debe guardar en un contenedor que no absorba agua.

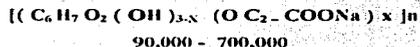
- **Incompatibilidades:** La PVP es compatible en solución con un intervalo de sales inorgánicas, resinas naturales y sintéticas.

□ **Aplicaciones Farmacéuticas:**

Auxiliar para drogas	10-25 % solución
Agente dispersante	Arriba de 5 % solución
Viscosante y suspesante	Arriba de 5 % solución
Adhesivo, Diluyente para	
Tabletas, Agente disgregante	0.5 – 5 % solución.

CARBOXIMETIL CELULOSA DE SODIO

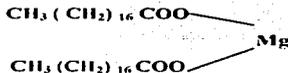
- **Categoría funcional:** Suspensante e incrementa la viscosidad, adherente de tabletas, agente disgregante.
- **Sinónimos:** CMC de sodio, Glycolato de celulosa de sodio.
- **Nombre químico:** Celulosa, carboximetil eter, sal de sodio.



- **Descripción:** Polvo fino blanco a amarillo, sin olor, higroscópico o material granular teniendo un sabor ligeramente parecido al papel.
- **Estabilidad y condiciones de seguridad:** La esterilización en estado seco y en solución causa un decremento en la viscosidad. La irradiación de las solución puede también causar una baja en la viscosidad. La materia prima es estable en almacén y en un contenedor seguro.

ESTEARATO DE MAGNESIO

- **Categoría funcional:** Lubricante, antiadherente, deslizante.
- **Sinónimos:** Estearato metálico, Sal de magnesio.
- **Nombre químico:** Acido octadecanoico.
- **Formula empírica:** C₁₈ H₃₆ Mg O₄



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **Descripción:** Polvo, fino de color blanco, polvo impalpable de baja densidad (densidad aparente). Su olor y sabor son ligeramente característicos. El polvo es untuoso, es fácilmente adherible a la piel.
- **Propiedades:**
 - Densidad (He) : $1.03 - 1.08 \text{ g/cm}^3$
 - Volumen aparente : $3.0 - 8.4 \text{ mL/g}$
 - Volumen de consolidado: $2.5 - 6.2 \text{ mL/g}$
 - Punto de fusión: $88.5 \text{ }^\circ\text{C}$
 - Solubilidad. Insoluble en agua , alcohol y eter. Ligeramente soluble en alcohol caliente y benceno.
 - Humedad de sorción: Insignificante
 - Ignición: Produce monóxido de carbono, dióxido de carbono y oxido de magnesio.
 - Área de superficie específica: $2.45 - 7.93 \text{ m}^2/\text{g}$
 $2.45 - 16.0 \text{ m}^2/\text{g}$
 - Formas polimórficas: Unhidrato, forma acircular a partir de un dihidrato.
 - Fluidez: Pobre en fluidez, polvo cohesivo.
- **Seguridad y condiciones de almacenamiento:** Estable, no se polimeriza. Almacenar en un lugar frío, seco y en un contenedor bien cerrado.
- **Incompatibilidades:** Sustancias ácidas; sustancias alcalinas, metales de hierro. Evitar mezclar con materiales oxidantes fuertes. Usar con precaución con drogas y fármacos los cuales son incompatibles con álcalis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AVICEL PH 102 (CELULOSA MICROCRISTALINA)

- ❑ **Categoría funcional:** Diluyente de tabletas y cápsulas
- ❑ **Sinónimos:** Avicel PH 102, Gel celulosa.
- ❑ **Nombre químico:** Celulosa.
- ❑ **Formula empírica:** $(C_6 H_{10} O_5)_n$ P.M. : 36,000
- ❑ **Descripción:** Polvo blanco, purificado particularmente despolimerizado, sin olor, sin sabor, polvo cristalino compuesto de partículas porosas. Disponible en diferentes tamaños de partícula, con diferentes propiedades.
- ❑ **Propiedades típicas:**
 - Densidad aparente: 0.28 g/cm^3
 - Densidad consolidada: 0.43 g/cm^3
 - Tamaño de partícula: Comercialmente hay disponible 4 tipos
 - Índice de refracción: 1.55
 - Solubilidad: Insoluble en agua, ácidos diluidos y demás solventes orgánicos. Significativamente soluble en solución de NaOH 1:20
 - Punto de fusión: $260 - 270 \text{ }^\circ\text{C}$
- ❑ **Estabilidad y condiciones de seguridad:** Estable higroscópico, guardarlo en un contenedor bien cerrado.

LACTOSA

- ❑ **Categoría funcional:** Diluyente de tabletas o cápsulas.
- ❑ **Sinónimo:** Azúcar de leche.
- ❑ **Nombre químicos:** 4 - O - β - D - galactopiranosil - α - D- glucopiranos.
4 - (β - D - galactosido) - D - glucosa.
Anhidro, Monohidratado.
- ❑ **Formula empírica:** $CH_{12} H_{22} O_{11}$ (Anhidro)
 $CH_{12} H_{22} O_{11} H_2 O$ (Monohidratado)

- **Peso molecular:** Anhidro: 342.30, Monohidratado: 360.31
- **Descripción:** Polvo blanco o color crema, puede presentarse en cristales amorfos de lactosa. Los más comunes de las formas es α - lactosa, pero comercialmente en la lactosa hay también β - lactosa. La β - lactosa es obtenida por cristalización de soluciones concentradas de α - lactosa a una temperatura aproximada de 93.5 °C
Se presenta en tres formas : α - monohidratado(también conocida como α - lactosa), α - anhidra; β - anhidra (también conocido como β - lactosa).
- **Propiedades físicas:**
 - Densidad :
 - Partícula 1.52 g / cm³ (alfa- lactosa monohidratada)
 - D. aparente 1.77 g / cm³ (anhidra)
 - D. consolidada 1.36 g / cm³ (anhidra)
 - 1.12 g / cm³
 - Higroscopicidad: La lactosa monohidratada es la única que se influencia ligeramente por la humedad del medio ambiente.
La lactosa monohidratada presenta un 70% de humedad relativa
 - Punto de fusión: α - monohidratada 202 °C
 α - anhidra 223 °C
 β - anhidra 252 °C
- **Estabilidad y condiciones de seguridad:** Guardar en un contenedor bien cerrado para prevenir la humedad de absorción y de olores. Bajo condiciones de humedad (aprox. 80% puede haber crecimiento de hongos). Puede desarrollar un color café en almacén . Esta reacción es acelerada por

el color y la humedad. Las soluciones de β - lactosa puede precipitar cristales de α - lactosa en almacén.

- **Aplicaciones en formulación y tecnología farmacéutica:** Formas de dosificación sólidos: Diluyente, agente (volumen), relleno y excipiente de compresión y moldeante de tabletas y cápsulas (para ambos en presentación oral e inhalación), es un ingrediente de alimentos para niños y animales, en productos alimenticios en presentación en polvo. La compresibilidad depende del método de cristalización y radio de la forma cristalina amorfa.

ABREVIATURAS.

mL: mililitro

g : gramos

mg: miligramos

r.p.m.: revoluciones por minuto.

μ m: micrometros.

mm: milimetros

cm: centimetros

L: litros.

°C: grados Celsius.

s: segundo

%: porciento.

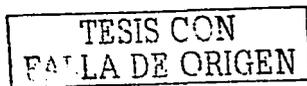
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8.REFERENCIAS

REFERENCIAS.

1. Eduardo P.M., MVZ, EPA, María A.J.M. "Uso de productos Farmacéuticos y biológicos en la prevención y tratamiento de las principales enfermedades del bovino". Memorias, Noviembre 2000 México D.F. pp 49-63
2. "Extracto acuoso de Caléndula officinalis Estudio preliminar de sus propiedades"
Rev. Cubana Plant Medicine 2000;5(1):30-1, pp.30-31
3. Vicente M.de G. G. " Tecnología Farmacéutica" 4ª Edición Alemana.
Editorial ACRIBIA Zaragoza España.1981.
4. Calendula officinalis<http://www.geocities.com/yerba2001/finas/calendula.htm>
5. Hierbas y plantas medicinales <http://members.tripod.es/dbg/hierbas.html>
6. Enciclopedia Microsoft Encarta 2000
7. Amador, E. 1995 "Caracterización física y mecánica de lactosa para compresión directa" Tesis de licenciatura, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM pp.24,118-120
8. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. "Estabilidad de Medicamentos".
9. Diario oficial de la Federación del 5 de Abril del 2001.
10. Aréchiga, Galina, Hernández "Mejoramiento Animal Reproducción Bovinos"
segunda edición editorial UNAM, México D.F. 200.
11. Vatti G. "Manual de obstetricia y Ginecología veterinarias" Ed. Grupo Noriega Editores, Tomo 3, México 1993.

12. Broers, "**Compendio de Reproducción Animal**" Segunda edición, Ed. Laboratorios Intervet, México 1996.
13. Ruiz L., "**Situación Actual y perspectivas de la ganadería Lechera en México**". Agotecer Lechero, vol. 1, No 01, México 2001.
14. Wynn S., "**Complementary And Alternative Veterinary Medicine Principles and Practice**", Ed Mosby, USA 1998. pp.366
15. Gutierrez, S.V., "**Uso de extractos vegetales *Calendula officinalis* y *Echinacea angustifolia* en casos de metritis puerperal en ganado lechero Holstein Friesian**". Tesis UNAM 1998.
16. PhR Darr A., "**Elementos de Tecnología Farmacéutica**" Ed. ACRIBIA ZARAGOZA, España 1979.
17. http://www.paisvirtual.com/salud/medicina/plantas/formas_de_uso.htm
18. <http://www.paisvirtual.com/salud/medicina/plantas/constituyentes.htm>
19. Blanca L. C.U., Ma de Lourdes G.S., "**Control Biológico para productos Farmacéuticos**". UAM Xochimilco 1993.
20. Metin C., "**The past, present and future of tableting technology**" **Drug Development and Industrial Pharmacy**" 1996. 22(1):pp.1-10
21. Pérez C., "**Estudio comparativo de dos marcas de celulosa microcristalina para determinar su equivalencia en compresión directa de tabletas**" Tesis licenciatura F.E.S.-Cuautitlan, UNAM 1997.



22. Liberman, H.A & Lechman, L. "Pharmaceutical Dosage forms Tablets" Marcel Dekker, INC, Vol I, New York, 1980, pp.97
23. Escobar, F. "Calificación de equipo e instalaciones para la optima realización de la operación unitaria de compresión" Tesis Licenciatura F.E.S.- Zaragoza UNAM, 1995.
24. Helman, J. "Farmacopea teórica y practica" Tomo II, Continental México 1981, pp.95
25. Cruz, R. "Formas Farmacéuticas de liberación controlada" 2º Simposio de Tecnología sobre Formas Farmacéuticas Sólidas, Asociación Farmacéutica Mexicana 1997.
26. Moretón, R. C. "Tablet excipients to the year 2001" Drug Developmen and industrial pharmacy, 1996, pp. 11-23
27. Reyes, E. "Evaluación por calorimetría diferencial de barrido del efecto lubricante y diluyente sobre el comportamiento térmico en una formulación para tabletas de furesemida" Tesina de Especialización, Facultad de Estudios Superiores- Zaragoza, 1999.
28. EMC " Problem Solver and reference manual" 1984
29. García, E. " Caracterización del Quitosan como excipiente de compresión directa" Tesis de Licenciatura Facultad de Estudios Superiores-Cuautitlan, UNAM 1998.
30. Liberman, H.A & Lechman, L. "Pharmaceutical Dosage forms Tablets" Marcel Dekker, INC, Vol II, New York 1981, pp.186-187,451-455.



31. Perusquia, J. "Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados" Tesis de Licenciatura, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan-UNAM 1998, pp.29
32. López, R. "La qualite de comprimés a liberation prolongee optimisation duprocessus de fabrication" Tesis de Doctorado- Universidad de Lyon 1990.
33. Diaz, J. "Simposio de Tecnología para formas farmacéuticas sólidas" Asociación Farmacéutica Mexicana, Parte I 1996.
34. Leuenberger, H. "The compresibility and compactability of powder systems" International Journal of Pharmaceutics 1982. pp.41-55
35. Armstrong, A. "Considerations of compression speed in tablet manufacture". Pharm. Technol. Int 2(5) 1990. pp.19-27
36. Celik, M and Driscoll, E. " An overview of the effects of some physicochemical and mechanical characteristics of particulates of the compaction and postcompaction properties of compacts". Drug Development and Industrial pharmacy. 19(17 & 18). pp.2119-2141
37. Nyström, C.; Goran, A. "Bonding Surface area and bonding mechanism-two important factors for the understanding of powder compactability". Drug Development and Industrial Pharmacy 1993 _pp.2143-2196.
38. Harry, G. B; Boudanowich, S. J; Bugay, D.E; DeVicentis, J. " Physical Characrezation of solids pharmaceutical" Pharmaceutical Research Vol 8 No 8 1991, pp.963-973

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

39. Newman, A. and Brittain H. **“Physical Characterization of pharmaceutical solids”** Marcel Dekker, Vol. 70 New York 1995. pp.128-129,254-258,264-265.
40. Suryanarayanan, R. 1995 **“Physical Characterization of pharmaceutical solids”** Marcer Dekker, Vol. 70 New York, 1995. pp.188-192.
41. Martin A. Physical Pharmacy. **“Physical Chemical principles in the Pharmaceu tical Sciences”** 4a Editions LEA Y FEBIGER. London 1993. pp.423-451
42. Romano, S y Vazquez, F. **“ Determinación de la resistencia mecánica de comprimidos I. Diseño y construcción del aparato”** C.F.F. 7(2º ép) 1988. pp.241-246
43. **USP 24 . NF 19 . 2000. pp.2148**
44. Norma Oficial Mexicana NOM-072 – SSA1- 1993 **“Etiquetado de Medicamentos”.**
45. Villafuerte, **“Envejecimiento y estabilidad de los medicamentos Informacéutico”** Vol. 7 No 4 2000. pp.19-29
46. José R. Manrique M.* **“Zootecnista, Ph.D. Investigador II. Fisiología de la Reproducción”.** FONAIAP-Estación Experimental Táchira.
47. Gregory, E. H., Jdesmon B. **“Development and Formulation of Veterinary Dosage Forms”** Editorial Marcel Dekker, Inc Segunda Edición N.Y.
48. **Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos 1998. pp.75**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN