UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

OPTIMIZACION DE UN PROCESO DE FABRICACION DE TABLETAS DE METRONIDAZOL EN LA PLANTA PILOTO DE LA FES ZARAGOZA.

T E S I S P R O F E S I O N A L

PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

MIREYA ITANDEHUI RABELO TENORIO

DIRECTOR DE TESIS:

Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ.

MÉXICO D.F. **SEPTIEMBRE 2006**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

LA REALIZACION DE ESTA TESIS SE LLEVO A CABO

EN LA PLANTA PILOTO

DE LA FACULTAD

DE ESTUDIOS SUPERIORES

ZARAGOZA

AGRADECIMIENTOS

A MI ANGELITO Y A MI ESPOSO

Carlos Ariel Avendaño Rabelo

Y

Carlos Delmar Avendaño López

Les agradezco todo el apoyo brindado para la realización de mi tesis, además de estar presente en los momentos más difíciles para conseguir lo que hemos logrado.

A MIS PADRES

Sara Tenorio Tenorio

Y

Lumier Rabelo Cruz

Por todo lo que me han dado y por brindarme la educación y confianza que necesito para seguir adelante. Jamás olvidare todas las bondades recibidas de su parte.

A MI HERMANO

Antonio Rabelo Tenorio

Por su confianza, sus consejos y su apoyo brindado para lograr lo que ahora tengo.

A MI ASESOR

Q.F.B. Francisca Robles López

Por la confianza que deposito en mí para llevar a cabo la presente tesis, por su punto de vista para el correcto desarrollo de éste trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

I. Introducción.....4

II. Fundamentación teórica.....6

1. Tabletas.....6

1.1 Definición.....6

2. Componentes en la formulación de tabletas.....7

2.1 Definición de fármaco.....7

2.2 Excipientes.....7

3. Procesos de fabricación.....10

3.1 Granulación húmeda.....12

3.2 Granulación seca, precompresión o doble compresión.....13

3.3 Compresión directa.....13

4. Carbopoles.....14

4.1 Definición.....14

4.2 Propiedades.....14

4.3 Disolución del fármaco.....14

5. Optimización.....16

6. Metronidazol.....18

6.1 Descripción.....18

6.2 Solubilidad.....19

6.3 Usos.....19

6.4 Amebiasis.....19

III. Planteamiento del problema.....21

IV. Objetivos.....22

V. Hipótesis.....23

VI. Desarrollo experimental.....24

a) Equipo.....24

b) Instrumentos.....24

c) Material.....25

d) Disolventes.....25

e) Materias primas.....25

f) Diagrama de flujo.....26

g) Método.....27

VII. Resultados.....35

VIII. Análisis de resultados.....38

IX. Sugerencias.....40

X. Conclusiones.....41

XI. Bibliografía.....42

I. INTRODUCCIÓN.

En la Industria Farmacéutica siempre se han realizado estudios de preformulación proponiendo los posibles y más adecuados excipientes para una formulación de acuerdo a las propiedades del activo, realizando pruebas de compatibilidad para obtener una serie más limitada de estos, con los cuales se lleva a cabo dicha formulación.

Así mismo los excipientes pueden ser modificados al presentar problemas en el escalamiento, costos, presentación, innovación o en las pruebas físicas (desintegración, dureza, friabilidad).

El hecho de que este trabajo se llevara a cabo fue para resolver los problemas que presenta la formulación que se tiene para tabletas de Metronidazol, haciendo uso de carbopoles para liberación inmediata, modificando las proporciones de los excipientes y el proceso de fabricación.

Debido a que los nitroimidazoles son derivados extremadamente importantes, estos son usados extensivamente en el tratamiento de infecciones anaerobias y bajo continua investigación. El metronidazol es un fármaco usado como antibacteriano y antiprotozoario en el mundo desde hace 35 años. Hoy en día es uno de los 100 más prescritos. Este es un medicamento importante en la terapia de pacientes contra muchas bacterias y parásitos patógenos, incluyendo infecciones por Helicobacter pylori.(22)

Por lo anterior se realizaron varias pruebas para obtener una formulación óptima para tabletas de Metronidazol, llevando a cabo la optimización de dicho proceso de fabricación. Logrando obtener tabletas con una dureza mayor de 4 Kg., una desintegración menor de 30 min. y una friabilidad menor de 1%. Por tanto se concluye que se logró realizar la optimización del proceso de fabricación para las tabletas de metronidazol con el carbopol 974P NF, ya que dichas tabletas cumplieron con las especificaciones establecidas.

I. FUNDAMENTACION TEORICA.

1. TABLETAS.

En la historia de la Industria Farmacéutica se han modernizado todas las formas farmacéuticas de las cuales un 60 y/o 70% pertenecen a los sólidos debido a que tienen una mejor aceptación dentro del mercado, ya que, presentan varias ventajas como son: ser de dosis única, de fácil administración y fácil transporte. Existe una versatilidad de formas y tamaños, además son física, química y microbiológicamente estables.(1) Una de las desventajas de las tabletas es que no se pueden administrar a personas inconscientes o con problemas de deglución.

1.1. Definición.

Preparado sólido que se obtiene por compresión o moldeado, que contiene el o los principios activos y aditivos. Generalmente de forma discoide, plana, ranurado y de tamaño variado y que, cuando sea necesario, puede ser recubierto por una película que no modifica la forma original. Existen gran variedad de tabletas tales como: efervescentes, sublinguales, de acción y liberación prolongada, vaginales, multicapa y masticables.(2) (3)

Las características que deben tener las tabletas son las siguientes:

a) Tener una dureza y friabilidad adecuada para resistir el manejo durante la manufactura, empaque, envío y uso(4).

b) Deben ser uniformes en peso y contenido del principio activo por tableta.

c) Debe cumplir con la eficacia y estabilidad del principio activo.

2. COMPONENTES EN LA FORMULACIÓN DE TABLETAS.

Dentro de los componentes de las tabletas se consideran el principio activo y los excipientes, dentro de los cuales podemos encontrar los diluentes, desintegrantes, lubricantes, aglutinantes, saborizantes y colorantes.

2.1. Fármaco.

- Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.(5)
- Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.(6)

2.2. Excipientes.

a) Sustancia que se incluye en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de algunas de

sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.(6)

b) Son sustancias usadas como vehículos para los fármacos. En la Industria Farmacéutica se incluyen varios subgrupos como son: diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, saborizantes y fragancias.

Criterios que deben cumplir los excipientes para ser empleados en una formulación, son los siguentes:(4)

* Físicamente inertes.
* Aceptable por agencias regulatorias.
* Físicamente y químicamente estables.
* Compatible con el fármaco y otros excipientes.
* No intervenir con la biodisponibilidad del fármaco.
* Comercialmente disponible, grado farmacéutico.
* Bajo costo.

2.2.1 Diluentes.

Son excipientes que dan volumen y cuerpo a las tabletas, la selección de ellos depende del principio activo y de algunas combinaciones de ellos. Algunos ejemplos son: Lactosa, sucrosa, dextrosa, manitol, sorbitol, avicel, carbonato de calcio, etc.(4)

1.2.2 Aglutinantes.

Proporcionan cohesividad a los polvos para favorecer su flujo. Son adicionados a las formulaciones para ayudar a la cohesividad de polvos, de ese modo dan la unión necesaria para formar gránulos entre el fármaco y los demás excipientes, pueden ser adicionados en seco o en solución formando una granulación húmeda, algunos de ellos comúnmente usados son: Gelatina, glucosa, almidón, PVP, metilcelulosa, etc.

1.2.3 Lubricantes.

Son efectivos cuando se usan polvos muy finos. Cuando los lubricantes son adicionados a la mezcla de polvos forman una cubierta alrededor de las partículas la cual permanece más o menos intacta durante la compresión, esta cubierta puede afectar también la superficie de la tableta causando un incremento en el tiempo de desintegración y disminución en la velocidad de disolución.(4)

En la adición de un lubricante se debe considerar lo siguiente:

- Reducen la propiedad de unión de muchos excipientes.
- Se deben adicionar antes de la compresión y no mezclarse por más de diez minutos porque pueden reducir su efectividad.
- Un exceso puede interferir con la desintegración y disolución.(4)

2.2.4 Desintegrantes.

Facilitan la ruptura o desintegración de una tableta cuando está en contacto con un ambiente acuoso venciendo las fuerzas de cohesión debidas al aglutinante y la compresión. Algunos ejemplos de estos son: croscaramelosa sódica, crospovidona, almidón de maíz, metilcelulosa, glicolato sódico de almidón, etc.(4)

2.2.5 Colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Tienen la función de dar una apariencia más estética al producto final ya sea enmascarando los olores, sabores y la presentación final del producto.(4)

3. PROCESOS DE FABRICACIÓN.

La selección del método de fabricación adecuado para la fabricación de las tabletas está determinado por las propiedades reológicas del activo, la dosis y el método de operación.(4) A continuación se muestra las operaciones unitarias de cada método de fabricación.

Diagrama de flujo 1. Método de fabricación de compresión directa.

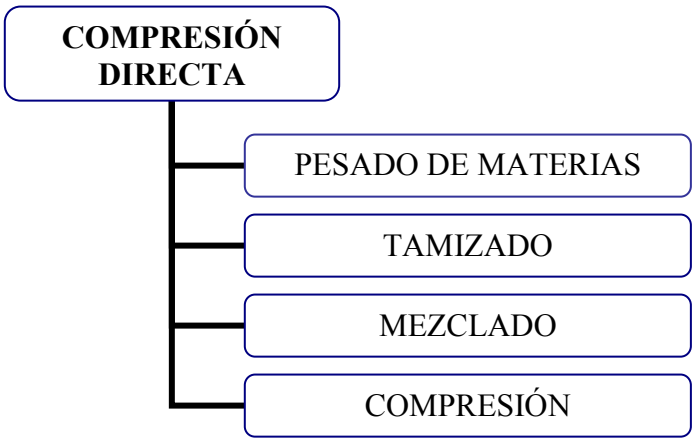


Diagrama de flujo 2. Método de fabricación por doble compresión.

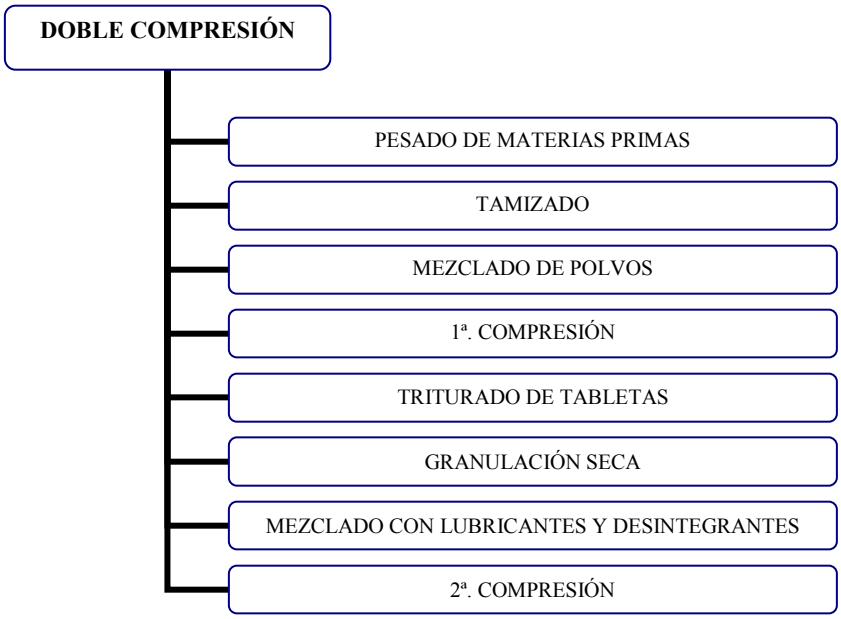
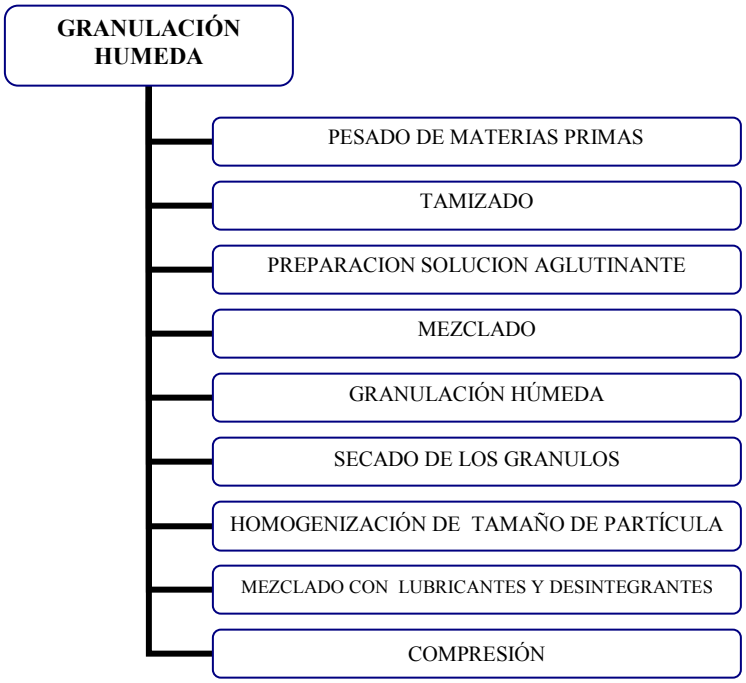


Diagrama de flujo 3. Método de fabricación por vía húmeda.



3.1 Granulación húmeda.

Este método se utiliza cuando los componentes de la fórmula son demasiado finos y no puede elaborarse directamente la compresión o cuando la mezcla del polvo nunca proporciona comprimidos uniformes, sino que conduce siempre a problemas al comprimir y a comprimidos desiguales con diferente contenido del fármaco. Una desventaja se presenta debido a la cantidad de pasos separados involucrados, así como el tiempo y el trabajo necesario para llevar a cabo el proceso.(7)(10) Las ventajas son: se obtienen gránulos compresibles, el color puede ser dispersado uniformemente y se utilizan fármacos estables al calor y la humedad. Diagrama de flujo 3.

3.2. Granulación seca, precompresión o doble compresión.

Este método se utiliza cuando los componentes son sensibles a la humedad o incapaces de soportar las temperaturas durante el secado, o cuando los componentes de los comprimidos poseen propiedades inherentes aglutinantes o cohesivas, el método consiste en compactar una mezcla de polvos en unidades de peso mayor al peso de las tabletas finales, posteriormente son trituradas y tamizadas para dar el tamaño de gránulo, se adiciona el lubricante y desintegrante, se mezcla y se comprime para obtener las tabletas deseadas. Diagrama de flujo 2

3.3 Compresión directa.

Este método se utiliza sin modificar la naturaleza física de los componentes, reservada para un pequeño grupo de sustancias químicas cristalinas que tienen las características físicas necesarias para la formación de un buen comprimido y que poseen propiedades cohesivas y de fluidificación que hacen posible la compresión directa. Diagrama de flujo 1. Dentro de las ventajas del proceso de compresión directa encontramos:

- Disminución de costos.
- Menor probabilidad de contaminación cruzada.
- Facilidad durante el proceso de validación.
- Reducción de tiempos durante la producción.

4. CARBOPOLES.

4.1 Definición.

Los carbopoles son polímeros del ácido acrílico de muy alto peso molecular, que estan químicamente entrecruzados con los alcoholes polialquenílicos o con glicol divinilo.(15)

El carbopol es soluble en agua y alcohol formando geles.

4.2 Propiedades.

Los hidrogeles son sistemas que poseen dos características fundamentales: son permeables a solutos de pequeño tamaño y debido a su consistencia y composición son biocompatibles y producen mínima irritación mecánica cuando están en contacto con tejidos y células.

Las propiedades físicas de estos sistemas dependen de numerosos factores: Composición, medio en que se encuentran y otros factores como la luz, es por ello que ajustando la proporción de los componentes es posible ajustar la hidrofilia del sistema.

4.3. Disolución del fármaco.

Los hidrogeles son capaces de captar grandes cantidades de agua, manteniendo su estructura tridimensional. Este proceso además es reversible y dependiente de las condiciones ambientales.

Esta propiedad de absorción desorción reversible de solventes, se emplea para controlar la liberación de fármacos y es por ello que los hidrogeles se consideran como sistemas eficientes de liberación controlada.

Los hidrogeles son “matrices hidrofílicas”, con capacidad de hinchamiento cuando son colocadas en un medio acuoso. Normalmente, los hidrogeles son estructuras que presentan entrecruzamientos y por ello no se disuelven en el medio y sólo pueden absorber agua, (ver figura 1). Cuando los fármacos son colocados dentro de una matríz de hidrogel, el agua es absorbida dentro de la matríz y las cadenas se relajan, permitiendo la liberación de las moléculas del fármaco a través de los espacios o canales de la red del hidrogel.

Los hidrogeles también incluyen “matrices solubles” en agua, las cuales son capaces de hincharse en el agua infinitamente y los componentes moleculares se disuelven desde la superficie de la matríz.

La liberación de un fármaco puede ocurrir a través de los espacios o canales dentro de la red y además por efecto de la disolución y/o desintegración de la matríz. Estos son los llamados pseudo-hidrogeles, por ejemplo: las gomas naturales y derivados de la celulosa, algunos de los cuales presentan características adhesivas.[16,24]

Comportamiento de los polímeros en agua.

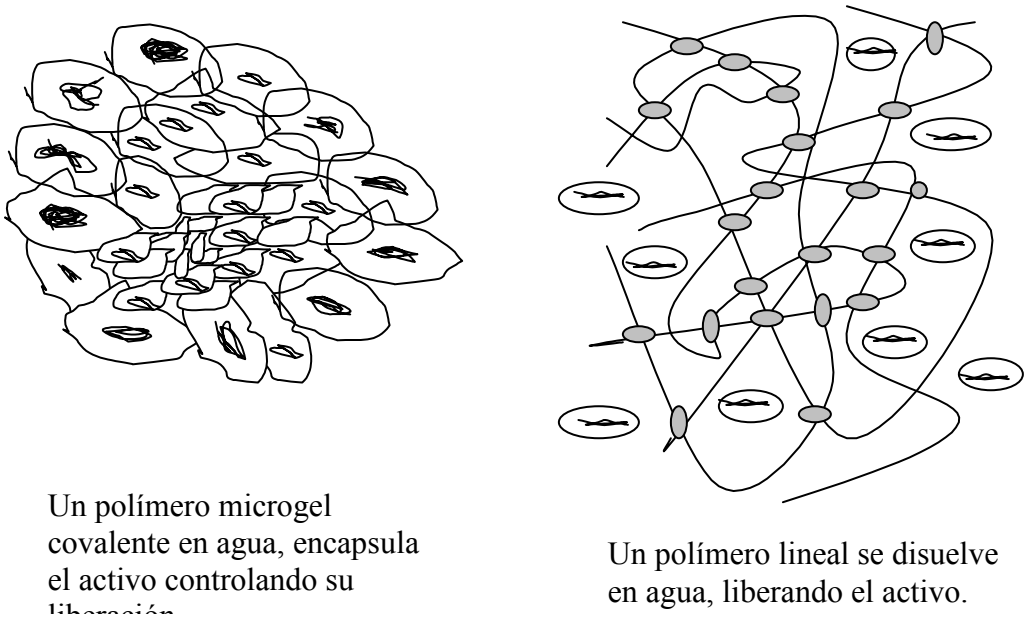


Fig. 1 Comportamiento de los carbopoles en agua dependiendo de sus características.

5. OPTIMIZACIÓN.

La industria farmacéutica investiga generalmente los estudios de optimización tratando de encontrar la fórmula que es más efectiva y funcional posible. Entendiéndose que la formulación desarrollada quizás no sea la mejor, pero si la más adecuada a las condiciones experimentales adaptadas, por eso tales estudios son continuos.

Al seleccionar los distintos excipientes el problema es conocer que tan cerca se encuentra dicho sistema de lo óptimo. Las técnicas de diseño experimental y optimización permiten conocer con mayor detalle el

sistema en desarrollo y obtener en algunos casos, medicamentos que tengan características satisfactorias.

En esta etapa se fabrican lotes de regular tamaño en donde se varían los niveles de los excipientes dentro de rangos estrechos para mejorar determinadas especificaciones del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad.

La optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva, de esta manera se puede no sólo optimizar algunas características de la calidad, sino tambien el costo del producto.

Una vez optimizadas las concentraciones de los excipientes de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto.

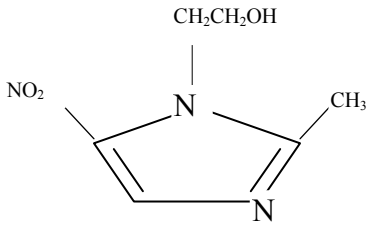
- Comprobando que el método desarrollado en el laboratorio puede producirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación.
- Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o de la fórmula.
- Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.
- Caracterizar y retar al proceso para determinar los límites de tolerancia dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

El hecho de no evaluar cada una de las etapas del método de manufactura con el sentido crítico descrito acarreará al formulador serias

dificultades para establecer las condiciones óptimas de operación y las especificaciones en proceso más adecuadas para controlar y asegurar la calidad del producto, durante su manufactura a gran escala.(11)(15)

6. METRONIDAZOL.

Metronidazol, 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol. Fig. 2



$C_6H_9N_3O_3$ Peso molecular: 171.16

Fig. 2. Fórmula desarrollada del metronidazol.

6.1. Descripción.

Polvo cristalino de color amarillo claro, estable al aire y se obscurece al exponerlo a la luz, punto de fusión de 158-160º, el pH en solución acuosa es de 5.8.(3)

6.2. Solubilidad.(8)

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/ml)
Agua	10.5
Metanol	32.5
Etanol	15.4
Cloroformo	3.8
Heptano	<0.01

Tabla 1. Solubilidad del metronidazol con diferentes disolventes a 25ºC(9)

6.3. Usos.

El metronidazol es un antiprotozoario derivado de los nitroimidazoles, es efectivo contra la amebiasis hepática e intestinal, también puede ser usado en el tratamiento de enfermedades causadas por otros protozoarios tales como giardiasis y balantidiasis.

El metronidazol manifiesta actividad antibacterial contra aerobios, anaerobios, bacilos gram+, bacilos gram–, especies bacteroides, esporas anaerobias, etc.(13)

6.4. Amebiasis.

La Amebiasis continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial, en México es un motivo de consulta frecuente, tan sólo en el Intituto Mexicano del Seguro Social se atienden más de medio millón de casos al año.

Es una de las parasitosis más comunes, y es la tercera causa de muerte dentro de todas las parasitosis que afectan al ser humano. Se ha estimado que existen alrededor de 500 millones de sujetos infectados en el mundo, aunque aproximadamente el 90% de ellos se mantienen asintomáticos. Las manifestaciones clínicas varían desde un cuadro de disenteria característico, hasta las formas graves de amebiasis extraintestinal, con absceso a nivel hepático, pulmonar o cerebral. En estas últimas presentaciones clínicas (extraintestinales) el comportamiento de la enfermedad tiende a ser más severo, y en consecuencia mayor su letalidad.[22][32]

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La necesidad de mejorar la productividad de los medicamentos y de tomar decisiones acertadas requiere que se evalúe eficazmente las formulaciones.

En la Industria Farmacéutica se recurre a la optimización de los métodos de fabricación para desarrollar formulaciones, reformulaciones o al adquirir equipo nuevo y con ello obtener medicamentos que cumplan con las Normas (NOM-059) y las especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, dado que la formulación de tabletas de Metronidazol presenta problemas de baja compresibilidad se recurre este caso a la optimización para reformular dichas tabletas manteniendo los excipientes iniciales en la formulación y variando sus concentraciones

IV. OBJETIVOS.

- Realizar la optimización del proceso de fabricación de tabletas de metronidazol por medio de la elección del método de fabricación en la Planta Piloto de la FES – Zaragoza.

- Realizar las pruebas físicas y químicas, durante todo el proceso a las tabletas de metronidazol para verificar que cumpla con las especificaciones.

V. HIPÓTESIS.

Se espera que al realizar la optimización del proceso de fabricación de tabletas de metronidazol se obtenga un producto que cumpla con las especificaciones establecidas en la Farmacopea y las Buenas Prácticas de Fabricación (NOM – 059) con el equipo y las condiciones de la Planta Piloto de la FES - Zaragoza.

VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

a) Equipos.

EQUIPO	MARCA Y MODELO
Tableteadora monopunzónica	Erweka, VDE050
Desintegrador.	Kinet DT5
Fragilizador	Erweka TA3R
Durómetro Manual	Pfizer Inc.
Mezclador de corazas gemelas	Erweka AR400
Flujómetro	Erweka GDT
Estufa	

Tabla No. 2 Equipo utilizado en el desarrollo de la formulación.

b) Instrumentos.

INSTRUMENTO	MODELO
Balanza semianalítica	Mettler toledo PC2000
Balanza Analitica	Ohaus AS120-s
Lámpara de Infrarrojo	AND Ad4714

Tabla No. 3 Instrumentos utilizados durante la formulación.

c) Material.

MATERIAL	
Mallas de acero inóxidable No. 60, 80, 10, 16.	Charolas de acero inóxidable
Vaso de acero inoxidable.	Bolsas de plástico
Embudo acero inoxidable	Material usual de laboratorio
Caframo con propela de marina	

Tabla No. 4 Material utilizado en el desarrollo de la formulación.

d) Disolventes.

DISOLVENTES
Agua purificada
Etanol RA

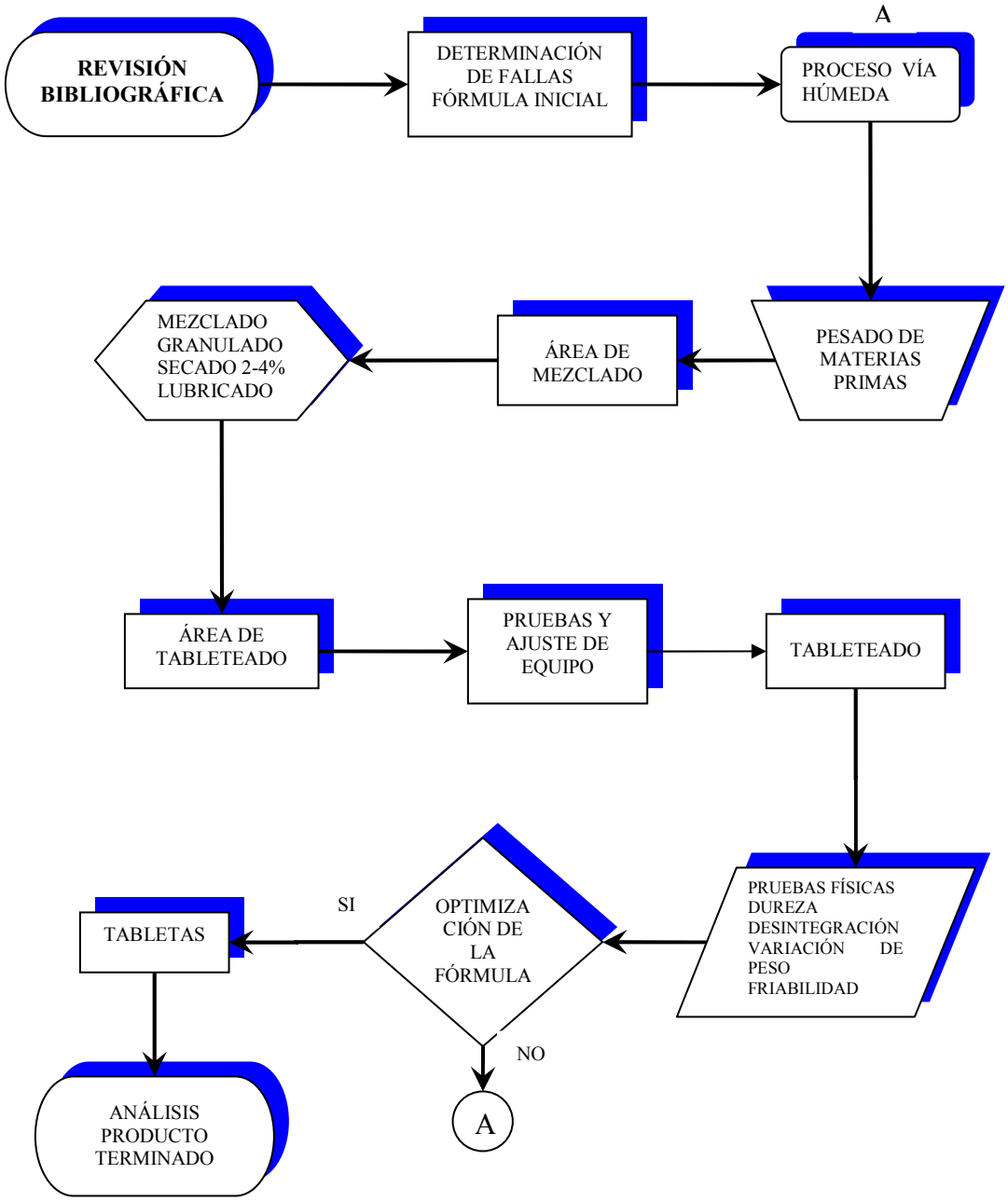
Tabla No. 5 Disolventes utilizados en la formulación.

e) Materias primas.

MATERIAS PRIMAS GRADO FARMACEUTICO
Metronidazol G.F.
Lactosa monohidratada.
Lactosa Flowlac 100.
Croscaramelosa sodica.
Carbopol 974P NF.
Estearato de Magnesio.

Tabla No. 6 Materias primas utilizadas en la formulación.

f) Diagrama de flujo por bloques para la optimización del proceso de fabricación de tabletas de Metronidazol.



g. MÉTODO.

Para conocer el problema de origen en la formulación de las tabletas de Metronidazol se realizaron dos lotes de 200g. con la fórmula propuesta. Tabla 7.

COMPONENTE	mg por tableta	%
Metronidazol	250	41.6
Lactosa flowlac 100	329	54.9
Croscaramelosa sódica	6	1.0
Carbopol 974P NF	9	1.5
Estearato de magnesio	6	1.0
Total	600	100

Tabla No. 7 Fórmula inicial propuesta para tabletas de Metronidazol.

Una vez determinado el problema en la formulación de tabletas de Metronidazol se realizaron varios lotes de acuerdo a las siguientes tablas.

COMPONENTES	lote 3	lote 4	lote 5	lote 6
Metronidazol	41.6%	41.6%	41.6%	41.6%
Lactosa monohidratada	54.9%	54.4%	54.4%	54.4%
Carbopol 974P NF	1.5%a	2.0%a	2.0%b	2.0%c
Croscaramelosa sódica	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
Estearato de magnesio	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%

Tabla No. 8 Lotes fabricados para tabletas de Metronidazol.

COMPONENTES	lote 7	lote 8	lote 9	lote 10
Metronidazol	41.6%	41.6%	41.6%	41.6%
Lactosa monohidratada	54.4%	55.4%	54.9%	54.9%
Carbopol 974P NF	2.0%d	1.0%e	1.0%f	1.0%g
Croscaramelosa sódica	1.0%	1.0%	1.5%	1.5%
Estearato de magnesio	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%

Tabla No. 9 Lotes fabricados para tabletas de Metronidazol.

COMPONENTES	lote 11	lote 12	lote 13	lote 14	lote 15
Metronidazol	41.6%	41.6%	62.5%	62.5%	62.5%
Lactosa monohidratada	55.4%	54.4%	34.5%	34.5%	34.5%
Carbopol 974P NF	1.0%h	1.0%h	1.0%h	1.0%i	1.0%j
Croscaramelosa sódica	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
Estearato de magnesio	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%

Tabla No. 10 Lotes fabricados para tabletas de Metronidazol.

a) El aglutinante es preparado en gel con agua.
b) El aglutinante es preparado en gel con alcohol al 70%.
c) Mezcla de polvos de activo, diluente y aglutinante se adiciona alcohol al 70% suficiente para obtener los gránulos.
d) Se adiciona 1.5% de aglutinante en polvo y 0.5% en gel preparado con agua.
e) Se adiciona 0.5% de aglutinante en polvo y 0.5% en gel preparado con agua.
f) Se adiciona la mitad del desintegrante al granular y 50% después de granular.
g) Se adiciona el desintegrante después de granular.
h) Se humecta la mezcla de polvos.
i) Se granula el activo, desintegrante y carbopol preparado con alcohol al 70%.
j) El peso total de la tableta cambia a 400mg y el carbopol es preparado con alcohol al 70%.

Los parámetros que se determinaron fueron:

Humedad: No más de 5%.

Colocar una muestra de polvo de 3g en la lámpara de infrarrojo durante 10 min. con una temperatura de 60-68ºC

Ángulo de reposo y velocidad de flujo: De 25-40º.

Se llena el embudo de acero inoxidable, se enrasa y se acciona el flujometro, se toma el tiempo que tarda en caer todo el polvo, se mide la altura de la montaña que se forma, el radio y el peso del polvo. Calculando con la sig. Fórmula:

Vel. de flujo = w(g) / t(s)

Ángulo de reposo = arc tang α = h / r

Donde: w = Peso de la muestra en gramos.
t = Tiempo en segundos.
h = Altura.
r = Radio.

Densidad aparente y compactada.

Pesar una cantidad conocida de polvo, colocar en una probeta de vidrio de 100ml, tomar el volúmen el cual corresponde al volúmen aparente, se golpea 100 veces en sentido vertical a una distancia de 5cm y se determina el volúmen final, el cual corresponde al volúmen compactado, la densidad aparente y compactada se calcula de la sig. manera:

$\int$ Aparente = w (g) / v (ml)

$\int$ Compactada = w (g) / v (ml)

Dureza: No menor de 4Kg/tab.

Determinar con un durómetro la dureza de 10 tabletas y obtener el promedio.

Desintegración: No más de 30min.

En cada uno de los seis tubos de la canastilla, depositar una tableta, colocar un disco y poner el aparato en movimiento, usando como líquido de inmersión agua destilada a 37º ± 2ºC, elevar la canastilla cuando todas las tabletas se hayan desintegrado completamente.

Friabilidad: No más del 1.0%

Pesar 20 tabletas libres de polvo y colocarlas en un fragilizador a 20 rpm. por cinco minutos, transcurrido el tiempo se limpian y se pesan nuevamente obteniendo por diferencia la pérdida de peso en porcentaje.

$$\% F = \frac{\text{Peso inicial} - \text{Peso final}}{\text{Peso inicial}} \times 100$$

Peso promedio: 400 mg/tab. ± 5%

Se realiza pesando individualmente 20 tabletas y sacando el peso promedio de las mismas.

Variación de peso: De 380 a 420mg/tab. (95-105%)

Se obtiene del peso promedio tomando el peso mínimo y el máximo obtenido y calculado en por ciento.

ORDEN DE FABRICACIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

PRODUCTO: Metronidazol **F.F.** Tabletas

USO: Tesis

1. ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO

1.1 FÓRMULA UNITARIA

Cada tableta contiene:

Metronidazol	250mg.
Lactosa flowlac 100	138mg.
Acdisol	4mg.
Carbopol 974P NF	4mg.
Estearato de magnesio	4mg.
Total	400 mg.

Todas las materias primas deben se grado farmacéutico.

1.2 TAMAÑO DEL LOTE

El tamaño del lote piloto de fabricación es de 1500 tabletas.

2. EQUIPO DE MANUFACTURA

a. Mallas manuales de acero inoxidable No. 60, 80, 10 16.

b. Mezclador planetario

c. Durometro

d. Flujometro

e. Fragilizador

f. Desintegrador

3. AREA DE TRABAJO

- Lavar con agua y jabón.
- Sanitizar con solución acuosa de alcohol etílico al 70% v/v.
- Colocar etiqueta de identificación al equipo y área de trabajo.

Operó:	Supervisó:

4.PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

A. Tamizar por malla No. 60 ____g. de Metronidazol, ____g. de lactosa flowlac, ____g. de carbopol 974P NF, ____g. de acdisol y por malla No. 80 ____g. de estearato de magnesio.

B. Preparacion de la solución aglutinante. Dispersar____g. de carbopol 974P NF en ____ml de agua destilada

C. En un mezclador planetario colocar el metronidazol, la lactosa y mezclar durante 10min. a 40rpm. Adicionar el acdisol y mezclar por 5min. más.

D. A la mezcla anterior adicionar la solución aglutinante lentamente y con agitación constante hasta humedecer la mezcla homogéneamente. Mezclar a 40rpm durante 5min.

E. Pasar la mezcla húmeda a través de una malla No. 10, recibir el granulado en una charola de acero inoxidable.

F. Secar el granulado húmedo en un horno a una temperatura que oscile entre 50 – 70ºC, durante ____hr. Realizar el control de humedad considerando los límites establecidos.

G. Pasar el granulado seco por malla No. 14 recibiendo el granulado en una charola de acero inoxidable.

H. Colocar la mezcla anterior en una bolsa de plástico identificada con la etiqueta de **"Uso NO Autorizado"** y cerrarla herméticamente.

I. Tomar una muestra representativa de la mezcla y proceder a realizar las pruebas reológicas de control de proceso para el producto.

- Humedad
- Velocidad de flujo
- Ángulo de reposo
- Densidad aparente
- Densidad compactada

Si el resultado es aprobatorio proceder a:

A. Colocar el granulado aprobado en el mezclador de corazas gemelas, adicionar el estearato de magnesio previamente tamizado y mezclar durante 5min. a 40rpm.

B. Proceder a tabletear la mezcla anterior empleando la tableteadora monopunzónica, considerando los siguientes parámetros establecidos para el control durante el proceso:

   Variación de peso

   Dureza

   Friabilidad

   Desintegración

   Cumpliendo la tabla de control por variables para variación de peso.

C. Recibir el producto en una bolsa de plástico identificada con la etiqueta de “Uso NO Autorizado” y cerrarla herméticamente.

D. Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar los controles establecidos para el producto a granel.

E. De acuerdo a los resultados obtenidos proceder a: reprocesar, rechazar o aprobar el producto.

F. Si el resultado es aprobatorio proceder a acondicionar.

VII. RESULTADOS.

Los resultados obtenidos al llevar a cabo el estudio de optimización de tabletas de Metronidazol en la planta piloto de la FES-Zaragoza se muestran en las tablas 11 – 14, sin considerar los dos primeros lotes que se fabricaron para conocer el problema en la formulación.

Resultados de pruebas realizadas a las tabletas de Metronidazol por vía húmeda.

PROPIEDAD	Lote 3	Lote 4	Lote 5	Lote 6
Humedad	2.0%	2.0%	1.9%	2.1%
Ang. reposo	29.74º	31.46º	31.40º	32.27º
Vel. flujo	6.47g/s	4.14g/s	7.25g/s	6.08/s
∫Aparente	0.446g/ml	0.537g/ml	0.633g/ml	0.637g/ml
∫Compacta.	0.606g/ml	0.605g/ml	0.745g/ml	0.750g/ml
Dureza	3.6Kg/tab.	3.6Kg/tab.	3.8Kg/tab.	3.8Kg/tab.
Friabilidad	1.5%	1.37%	1.62%	1.61%
Desintegra.	----	----	>30min.	>30min.
Observación	Baja dureza y alta friabilidad	Baja dureza y alta friabilidad	Alta friabilidad	Alta friabilidad

Tabla No. 11 Resultados obtenidos de las formulas de Metronidazol.

Resultados de pruebas realizadas a las tabletas de Metronidazol por vía húmeda.

PROPIEDAD	Lote 7	Lote 8	Lote 9
Humedad	2.2%	3.0%	3.0%
Áng. Reposo	32.82º	32.27º	30.91º
Vel. flujo	5.88g/s	5.20g/s	7.58g/s
∫Aparente	0.589g/ml	0.476g/ml	0.446g/ml
∫Compactada	0.662g/ml	0.517g/ml	0.480g/ml
Dureza	3.3Kg/tab	5.82Kg/tab	----
Friabilidad	laminan	0.85%	----
Desintegración	>30min.	>30min.	----
Observación	No desintegran en medio seca	No desintegran queda una matriz dura	No comprime

Tabla No. 12 Resultados obtenidos de las formulas de Metronidazol.

Resultados de pruebas realizadas a las tabletas de Metronidazol por vía húmeda.

PROPIEDAD	Lote 10	Lote 11	Lote 12
Humedad	3.1%	2.2%	2.7%
Ang. Reposo	33.98º	16.54º	28.13º
Vel. flujo	3.23g/s	8.97g/s	4.22g/s
∫Aparente	0.474g/ml	0.643g/ml	0.473g/ml
∫Compactada	0.521g/ml	0.775g/ml	0.584g/ml
Dureza	2.0Kg/tab	2.4Kg/tab	5.91Kg/tab
Friabilidad	____	Laminan	0.78%
Desintegración	>30min	>30min	25min.
Observación	No desintegra esponjan y dentro residuo seco	Alta friabilidad por laminación	Alta desintegración

Tabla No. 13 Resultados obtenidos de las formulas de Metronidazol.

Resultados de pruebas realizadas a las tabletas de Metronidazol por vía húmeda.

PROPIEDAD	Lote 13	Lote 14	Lote 15
Humedad	2.7%	2.6%	3.6%
Ang. Reposo	29.92º	28.30º	26.30º
Vel. flujo	4.38g/s	7.05g/s	7.8g/s
∫Aparente	0.472g/ml	0.623g/ml	0.633g/ml
∫Compactada	0.530g/ml	0.735g/ml	0.745g/ml
Dureza	2.2Kg/tab	----	4.8Kg/tab
Friabilidad	1.32%	----	0.98%
Desintegración	28min	----	10min
Observación	Alta friabilidad	Hay separación de gránulos	Se reproduce para escalamiento

Tabla No. 14 Resultados obtenidos de las formulas de Metronidazol.

VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Al llevar a cabo la formulación tal como se proponía en un inicio se determinó que el polvo no comprimía, por lo que se decidió cambiar el método de fabricacion de vía seca por vía húmeda, además de cambiar la lactosa flowlac por lactosa monohidratada, manejando las mismas concentraciones de todos los excipientes, adicionado en gel el carbopol preparado con agua, lo cual no resultó como se esperaba ya que las tabletas resultantes tenían poca dureza, con una alta friabilidad, se decidió humectar el polvo de la fórmula inicial a un 2.5% con lo que se vio que comprimía el polvo dando buenos resultados, pero al llevar a cabo el escalamiento no funcionó; se propuso posteriormente aumentar la proporción de carbopol a un 2%, se observó que las tabletas aumentaban su dureza, disminuía su friabilidad pero aumentaba su tiempo de desintegración se aumentó entonces la proporción del desintegrante, lo cual, no fue muy viable ya que se laminaban las tabletas.

Finalmente se llevó a cabo la fabricación de las tabletas por vía húmeda, disminuyendo la proporción de carbopol a 1% en gel preparado con alcohol al 70% y disminuyendo el peso total de la tableta de 600mg a 400mg. manteniendo la dosis del activo y las proporciones de los excipientes croscaramelosa sódica, carbopol, Estearato de magnesio

igual y disminuyendo en proporción la lactosa monohidratada. De lo cual se pudo observar que las propiedades físicas de las tabletas mejoraban ya que la dureza resulto mayor de 4Kg/tab., friabilidad menor de 1% y la desintegración menor de 30min.

IX. SUGERENCIAS.

- Realizar el escalamiento de la fórmula final manteniendo una humedad de 2.5 a 4%, un peso final de 400mg, la dosis del activo y los excipientes en la misma proporción.

- Realizar los estudios de estabilidad a las tabletas como producto terminado.

- Para evitar el sabor amargo del Metronidazol se podría pensar en recubrir las tabletas.

X. CONCLUSIONES.

Con lo anterior se concluye que se cumplió parcialmente con los objetivos propuestos, ya que, se obtuvo la formulación de tabletas de Metronidazol las cuales cumplieron con las especificaciones de las pruebas físicas pero no se realizó escalamiento del producto para determinar las pruebas como producto terminado.

XI. BIBLIOGRAFÍA.

1. Lachman l., *The Theory and Practice Pharmacy*, Ed. Lea & Febiger, 3ª ed. Philadelphia, 1986, 293-329.
2. Farmacopea De los Estados Unidos Mexicanos. 7ª edición. México D.F. Secretaria de Salud, 2000: Tomo I.
3. Howard G. N., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Fifth edition. USA: Lea & Febiger, 1990.
4. Lachman L., Lieberman h., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Ed. Marcel Dekker, Inc., 2ed. New York, 1989, 131-179, 591.
5. NOM-059 SSA-1-1993. Buenas practicas de fabricación para establecimientos de la Industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
6. NOM-176-SSA1-1998, Validación de proveedores de fármacos y materias primas para la elaboración de medicamentos de uso humano.
7. Pharma News. *Compressed Tablets by Direct Compression* Vol. 2, No. 11 y 12.
8. The Merck Index. Twelfth edition. USA: Merck & CO., INC., 1996.
9. Florey K., *Analytical Profiles of Drug Substances*. New York: Academic Press, 1976: vol. 5.
10. Gennaro R. A. Farmacia Remingnton. 19º edición. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana, 1998: Tomo 2.

11. Montejo V. Tecnología Farmacéutica, Zaragoza España: Editorial Acribia, 1979.
12. Roman F. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. 1ª ed. México D.F. Asociación Farmacéutica Mexicana A. C., 1990.
13. Goodman & Gilman., *the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª ed. New York, Mc Graw Hill Medical Publishing 2001, pág. 1105-1109.
14. Ceschel G.C., *Optimization of a tablet containing chlorthalidone*. Drug Develoment an industrial pharmacy, 1999, 25(11), 1167 – 1176.
15. Ceulemans J., *Optimization of carbomer viscous eye drop: an in vitro experimental design approach using rheological techniques*, European J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2002, 54, 41-50.
16. Neau S. H., *Formulation and process consideration for beads containing carbopol® 974P, NF resin made by extrusion-spheronization*, Int. J. Pharm. 2000, 199, 129-140.
17. Goskonda V. R., *Solid-state stability assessment of controlled release tablets containing carbopol® 971P*, J. Controlled Release, 1998, 54, 87-93.
18. World Heath Organization, Essential Drug, WHO Drug Information, 1999, 11, 22.

19. Cruz A. et. al., *Comparison between two common methods for measuring Giardia lamblia susceptibility to antiparasitic drug in vitro*, Acta tropica, 2003, 88, 131-135.

20. Cavalcanti J. C. M, et. al., *Effect of the leaving group on the electrodic reduction mechanism of anti-Helicobacter pylori metronidazole derivatives, in aprotic and protic media*, Bioelectrochemistry, 2003, 63, 353-357.

21. Jenks P. J. and Edwards D. I., *Metronidazole resistance in Helicobacter pylori*, Int. J. Antimicrobial. Agents, 2002, 19, 1-7.

22. Cavalcanti J. C., M. et. al., *Evidence of self-protonation on the electrodic reduction mechanism of an anti-Helicobacter pilory metronidazole isotere*, J. Electro analytical Chem., 2004, 571, 177-182.

23. Ulger N., *Antimicrobial susceptibilities of Bacteroides fragilis and Bacteroides thetaiotaomicron strains isolated from clinical specimens and human intestinal microbiota*, anaerobe, 2004, 10, 255-259.

24. Jiménez A. F., *Equilibrium properties and mechanism of kinetic release of metoclopramide from carbomer hydro gels*, Int. J. Pharm. 2002, 250, 129-136.

25. Greten Z., *Inactivation of residual CHG activity by thickened alcohol solution*, A. J. Infection Control, 2004, 32, E26.

26. Dobrozsi D. J., *Comparative mucoretention of sucralfate suspensions in an averted rat esophagus medel*, Int. J. Pharm., 1999, 189, 81-89.

27. Viches A. P., *Release kinetics and up-take studies of model fluoroquinolones from carbomer hydro gels*, Int. J. Pharm., 2002, 246, 17-24.

28. Simovic S., An *Investigation into interaction between polyacrylic polymers and a non-ionic surfactant: an emulsion preformulation study*, Int. J. Pharm., 1999, 184, 207-217.

29. Perioli L., *Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for the treatment of periodontal disease*, J. Controlled Release, 2004, 95, 521-535.

30. Chang Y. J., *Optimization of metabolic pathways under stability considerations*. Computers & Chemical Engineering, 2004, 8, 13.

31. Llabot J. M. et. al. *Drug release from carbomer: carbomer sodium salt matrices with potential use as mucoadhesive drug delivery system*, Int. J. Pharm., 2004, 276, 59-66.

32. Turay C. D. *Estudio prospectivo en la población de niños de EL Camarón, Municipio de San Miguel Huautepec, Oaxaca*. Ministerio Medico Universidad de Montemorelos México, 2003.

33. Farmacopea de los Estados Unidos de América 29, 2006, 3291-3294.