

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

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE TABLETAS
DE SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM 400 Y 80 mg.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

JUAN FRANCISCO GALLARDO IBARRA.

MÉXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

Presidente. Prof. María del Socorro Alpízar Ramos.

Vocal. Prof. Raúl Lugo Villegas.

Secretario. Prof. Iván Alejandro Franco Morales.

1er suplente. Prof. María Eugenia Ivette Gómez Sánchez.

2do suplente. Prof. Enrique Amador González.

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Planta baja, Edificio A,
Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

Asesor del tema: M. en C. María del Socorro Alpízar Ramos.

Firma:

Supervisor Técnico: M. en C. Enrique Amador González.

Firma:

Sustentante: Juan Francisco Gallardo Ibarra.

Firma:

Agradecimientos:

A Dios, por estar siempre conmigo, a la Virgen, por interceder siempre por mí y ser siempre mi razón de ser en la vida.

A mis papás, ya que ellos fueron, son y serán siempre mi inspiración en la vida, a ellos dedico cariñosamente mi trabajo y mi empeño.

A mi hermano, por su apoyo y ánimo en todo momento.

A mis tíos, por ser también parte de mi crecimiento como persona.

A mis abuelos, que con sus enseñanzas aprendí algo nuevo cada día y con ello, lograr ser alguien de provecho.

A mis Profesores, en especial a la Maestra Socorro Alpizar y al Doctor Rafael Castillo, porque fueron y serán mis guías por el sendero profesional, todo honor y respeto por siempre.

A mis amigos, quienes me motivaron siempre a salir adelante y estuvieron conmigo en las buenas y en las malas.

Y a todos aquellos que hicieron posible la realización de este trabajo, de alguna u otra manera, toda contribución siempre será recordada con cariño.

ÍNDICE.

<u>TEMA.</u>	<u>PÁGINA.</u>
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
3. GENERALIDADES.....	4
3.1. SULFAMETOXAZOL.....	5
3.2. TRIMETOPRIM.....	6
3.3. COMBINACIÓN SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM.....	8
3.3.1. FARMACODINAMIA.....	8
3.3.2. FARMACOCINÉTICA.....	9
3.3.3. CONTRAINDICACIONES.....	11
3.3.4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.....	12
3.3.5. ALTERACIONES BIOQUÍMICAS E INTERFERENCIAS EN PRUEBASCLÍNICAS.....	14
3.4. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.....	15
3.4.1. ESTABILIDAD DE PRINCIPIOS ACTIVOS.....	15
3.4.2. COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES.....	16
3.4.3. CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DE POLVOS.....	16
3.5. ESTUDIOS DE FORMULACIÓN.....	19
3.5.1. FORMULACIÓN Y ASPECTOS GENERALES DE TABLETAS.....	19
3.5.2. MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS.....	23
3.5.3. GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA.....	27
3.5.4. CONTROLES DE PROCESO.....	29
3.5.5. CONTROL ANALÍTICO.....	30
3.6. EXCIPIENTES.....	32
3.6.1. FUNCIONALIDAD.....	34
3.6.1.1. DILUYENTES.....	34
3.6.1.2. AGLUTINANTES.....	35
3.6.1.3. DESINTEGRANTES.....	37
3.6.1.4. LUBRICANTES.....	39
3.6.1.5. ADSORBENTES.....	40
3.6.1.6. HUMIDIFICANTES.....	41
3.6.1.7. EXCIPIENTES COSMÉTICOS.....	41
3.6.2. MONOGRAFÍAS DE EXCIPIENTES UTILIZADOS.....	42
3.6.2.1. CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101).....	42
3.6.2.2. CROSCARAMELOSA SÓDICA (AC DI SOL).....	44
3.6.2.3. ESTEARATO DE MAGNESIO.....	46
3.6.2.4. POVIDONA (POLIVINILPIRROLIDONA).....	48
3.6.2.5. TALCO.....	51

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	53
4.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	54
4.2. PROPUESTA DE FORMULACIÓN BASE.....	54
4.3. PREFORMULACIÓN.....	56
4.3.1. ESTABILIDAD DE PRINCIPIOS ACTIVOS.....	56
4.3.2. COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES.....	58
4.3.3. CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DE PRINCIPIOS ACTIVOS.....	60
4.4. FORMULACIÓN.....	64
4.4.1. PROPUESTA DE FORMULACIÓN.....	64
4.4.2. FABRICACIÓN DE LOTES ESTÁNDAR.....	65
4.5. EVALUACIÓN ANALÍTICA DE TABLETAS.....	66
5. RESULTADOS.....	69
5.1. PREFORMULACIÓN.....	69
5.1.1. ESTABILIDAD DE PRINCIPIOS ACTIVOS.....	69
5.1.2. COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES.....	70
5.1.3. REOLOGÍA DE PRINCIPIOS ACTIVOS.....	71
5.2. FORMULACIÓN.....	72
5.2.1. REOLOGÍA LOTES DE PRUEBA.....	74
5.2.2. REOLOGÍA LOTES ESTÁNDAR.....	75
5.2.3. CONTROLES DE PROCESO LOTES PRUEBA Y ESTÁNDAR.....	76
5.3. EVALUACIÓN ANALÍTICA DE TABLETAS.....	78
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	80
6.1. PREFORMULACIÓN.....	80
6.2. FORMULACIÓN.....	82
6.3. EVALUACIÓN ANALÍTICA DE TABLETAS.....	85
7. CONCLUSIONES.....	86
8. BIBLIOGRAFÍA.....	87
ANEXO 1.....	89

1. INTRODUCCIÓN.

Uno de los objetivos del diseño y la fabricación de tabletas es permitir la dosificación oral de la cantidad correcta de principio activo, en la forma, en el tiempo y en el lugar deseado, conservando su integridad química en todo momento.⁽⁹⁾

La vía oral es la más utilizada para la administración de medicamentos, ya que presenta condiciones fisiológicas adecuadas, además de que es una ruta más sencilla, segura y cómoda para el paciente, e inclusive para el formulador.⁽¹⁸⁾

En el presente trabajo, se desarrolla la formulación de una tableta para dosificar dos principios activos, utilizados como antimicrobianos: Sulfametoxazol y Trimetoprim, los cuales presentan propiedades reológicas no adecuadas para el proceso de compresión (tableteado), principalmente el Sulfametoxazol, que es el principio activo que representa la mayor proporción en la forma farmacéutica en cuestión.

Este proyecto considera como primera fase realizar estudios de preformulación de los principios activos, con la finalidad de determinar los mecanismos que afectan su integridad física y química, además de la caracterización reológica de ambos. Lo anterior permite elegir a los excipientes que se incluyen en la formulación, considerando dentro de preformulación los ensayos de compatibilidad con cada excipiente a evaluar.

Posteriormente, se realizan los estudios de formulación de las tabletas, en los que se propone la formulación base. A continuación se evalúan las características de las tabletas obtenidas en lotes fabricados. Los parámetros considerados son: peso promedio, dureza y tiempo de desintegración.

Con la formulación desarrollada, se procede a la fabricación de lotes de mayor tamaño, designados a emplearse en el desarrollo experimental de la asignatura Desarrollo Analítico. De igual forma, se analizan durante el proceso de compresión las tabletas obtenidas, para contar con un control de proceso y establecer si existe consistencia y reproducibilidad del mismo.

La motivación en la realización de este proyecto, es la formación como farmacéutico, poseer el conocimiento de la tecnología y el desarrollo farmacéutico, disciplinas de mayor importancia para tal formación y que sirven de base en el desarrollo de la tesis, además de ser un excelente formulador no sólo de formas farmacéuticas sólidas, que es lo que comprende este trabajo, sino de cualquier forma farmacéutica que se requiera, ya que la visión es siempre de crecimiento, no de estancamiento ni de rezago.

2. OBJETIVOS.

Objetivo General.

-Desarrollar una formulación de tabletas de Sulfametoxazol y Trimetoprim, 400 mg y 80 mg respectivamente.

Objetivos Particulares.

- Realizar los estudios de preformulación y formulación para los principios activos con los excipientes seleccionados.
- Establecer las condiciones adecuadas para la fabricación de las tabletas, así como el procedimiento normalizado de operación (PNO) correspondiente.
- Fabricar las tabletas de Sulfametoxazol-Trimetoprim y evaluar los parámetros preestablecidos de calidad.

3. GENERALIDADES.

El control de los microorganismos es fundamental para la prevención y tratamiento de las enfermedades, por lo que la medicina moderna depende de sustancias quimioterapéuticas para tal propósito. Estas sustancias eliminan a los microorganismos patógenos o inhiben su crecimiento, en una concentración tal que presente menor toxicidad hacia el paciente.

Los antibióticos son productos microbianos o sus derivados que pueden matar a los microorganismos sensibles o inhibir su crecimiento. Fármacos como las sulfonamidas (sulfas) son denominadas a menudo antibióticos, aunque son quimioterapéuticos sintéticos, no producidos ni derivados de microorganismos. ⁽¹²⁾

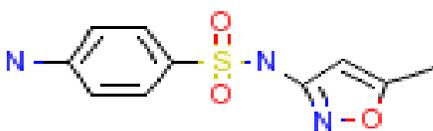
En cuanto a los principios activos utilizados en este proyecto, la combinación Sulfametoxazol-Trimetoprim inhibe los pasos secuenciales que conducen a la formación del ácido tetrahidrofólico. Este efecto inhibitor es amplificado por las acciones independientes de los fármacos en dos etapas metabólicas consecutivas y el efecto inicial, bacteriostático, puede convertirse en bactericida; por esta misma actividad, el espectro antibacteriano es amplificado. Se hablará más al respecto en el punto 3.3. ^(5,7,8)

3.1. SULFAMETOXAZOL.

Nombre químico y número de registro CAS:

4-Amino-N-(5-metil-3-isoxazolil)-bencenosulfonamida [723-46-6].

Estructura química:



Fórmula empírica: C₁₀H₁₁N₃O₃S

Peso molecular: 253.28 g/mol

Descripción:

Polvo cristalino blanco a blanquecino, prácticamente inodoro.

Preparación:

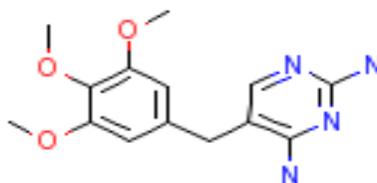
Se sintetizan por el método general de las sulfanilamidas N¹-sustituidas, utilizando 3-amino-5-metilisoxazol como amina de acople. Esta última puede prepararse calentando 5-metilisoxazol-3-carbamato de etilo con hidróxido de sodio acuoso. Patente de EU. 2.888.455.

Generalidades fisicoquímicas y biofarmacéuticas:

- Solubilidad: 1 g se disuelve en 3.400 mL de agua, 50 mL de etanol, 1.0 mL de cloroformo ó 1.0 mL de éter.
- Punto de fusión: 172° C
- Es muy hidrosoluble.
- Estable al aire.
- Posee un bajo grado de penetración y un volumen de distribución inferior al espacio extracelular.
- 68% del principio se fija a las proteínas de plasma.
- Vida media plasmática: 9-12 horas.
- Concentración mínima efectiva: 0.2 a 50 µg/mL.
- En altas concentraciones, se puede presentar como riesgo de toxicidad: cristaluria.^(5,6,7,8,12,16)

3.2. TRIMETOPRIM.**Nombre químico y número de registro CAS:**

5-[(3,4,5-Trimetoxifenil)metil]-2,4-pirimidinodiamina[738-70-5].

**Estructura química:**

Fórmula empírica: C₁₄H₁₈N₄O₃

Peso molecular: 290.32 g/mol

Descripción:

Polvo cristalino blanco a crema, inodoro y de sabor amargo.

Preparación:

Se forma por la interacción de un α -(etoximetil)-3,4,5-trimetoxicinamonitrilo y guanidina. El primero se prepara por condensación de 3,4,5-trimetixibenzaldehído con β -propionitrilo. Patente de EU. 3.049.544.

Generalidades fisicoquímicas y biofarmacéuticas:

- Solubilidad: Muy poco soluble en agua, 1 g se disuelve en aproximadamente 285 mL de alcohol absoluto o en 53 mL de cloroformo.
- Punto de fusión: 199-201°C.
- Posee un pKa alrededor de 6.6.
- Estable al aire.
- Se absorbe bien por vía oral y alcanza un máximo a las 2-3 horas.
- Aproximadamente el 45% se une a proteínas plasmáticas.
- El volumen de distribución es de 1.8 mL/g.
- La vida media es de 9-12 horas, aunque puede aumentar 2 ó 3 veces más cuando la depuración de creatinina cae por debajo de los 10 mL/min.^(5,6,7,8,12,16)

3.3. COMBINACIÓN SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM.

3.3.1. Farmacodinamia.

Esta combinación de principios activos inhibe pasos secuenciales en la formación del ácido tetrahidrofólico; la sulfonamida inhibe la formación del ácido dihidrofólico y el Trimetoprim inhibe la conversión de dihidrofolato al ácido tetrahidrofólico y, por ende, a ácido folínico.

La combinación Sulfametoxazol-Trimetoprim se utiliza en forma predominante para tratar infecciones urinarias, en especial recurrentes, crónicas o complicadas que no se puedan controlar con otros fármacos. También brinda el tratamiento o la profilaxis en neumonitis y enterocolitis en pacientes inmunocomprometidos.

El uso de esta combinación es útil en el tratamiento de los siguientes casos:

Infecciones del tracto respiratorio: Exacerbación aguda de la bronquitis crónica, otitis media en niños, cuando haya una buena razón para preferir trimetoprima y sulfametoxazol en lugar de un antibiótico único. Tratamiento y profilaxis (primaria y secundaria) de neumonía por *Pneumocystis carinii* en niños y adultos.

Infecciones del tracto urogenital: Infecciones del tracto urinario, uretritis gonocócica y chancroides.

Infecciones del tracto gastrointestinal: Fiebre tifoidea y paratifoidea, shigellosis (cepas susceptibles de *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei* cuando la terapia antibacteriana está indicada), diarrea del viajero causada por *Escherichia coli* enterotoxigénica y cólera (como un adjunto al reemplazo de fluidos y electrolitos).

Otras infecciones bacterianas: Infecciones provocadas por un amplio rango de organismos (tratamiento posiblemente en combinación con otros antibióticos), como brucelosis, osteomielitis aguda y crónica, nocardiosis, actinomicetoma, toxoplasmosis y blastomicosis sudamericana. ^(5.,7)

3.3.2. Farmacocinética.

Absorción.

El Trimetoprim y el Sulfametoxazol se absorben en forma rápida y casi completa en la porción superior del tracto gastrointestinal tras la administración oral. Tras una dosis de 800 mg de Sulfametoxazol y 160 mg de Trimetoprim se alcanzan concentraciones plasmáticas de 40-80 µg/mL del primero y 1.5-3 µg/mL del segundo después de 1-4 horas.

Distribución.

El volumen de distribución del Trimetoprim es de cerca de 130 L, el del Sulfametoxazol de 20 L. 45% del primero y 66% del segundo se unen a proteínas plasmáticas.

Metabolismo.

Entre el 50-70% de la dosis de Trimetoprim y 10-30% de Sulfametoxazol se excretan sin cambios en la orina. Los principales metabolitos del Trimetoprim son y 4- hidroxí; algunos metabolitos son microbiológicamente activos.

El Sulfametoxazol se metaboliza en el hígado, predominantemente por acetilación N₄, y en menor grado por conjugación con glucurónidos.

Eliminación.

La vida media de eliminación de ambos principios es muy semejante (ver puntos 2 y 3). Ambos, junto con sus metabolitos, se eliminan casi completamente por los riñones, lo que genera mayor concentración de ambos en orina en comparación con niveles en sangre. Una pequeña fracción de ambos se elimina en heces. ^(5,7)

3.3.3. Contraindicaciones.

No recomendado en los siguientes casos:

Pacientes con daño del parénquima hepático marcado; con insuficiencia renal grave cuando no se pueden monitorear las concentraciones plasmáticas; con una historia de hipersensibilidad a los principios activos o excipientes (lo cual se deberá colocar en la etiqueta correspondiente); lactantes durante las primeras 6 semanas de vida.⁽⁵⁾

Restricciones en Embarazo y Lactancia.

La inocuidad de la combinación Sulfametoxazol-Trimetoprim no ha sido establecida. A dosis muy superiores de la terapéutica en humanos, la Trimetoprima ha sido reportada como teratogénica en ratas, con los efectos típicos de antagonista de folato, los cuales pueden prevenirse con la administración de folato adicional en dieta.

En conejos se ha observado muerte fetal en conejos en dosis diez veces por encima de la terapéutica en humanos.

Dado que el Trimetoprim y el Sulfametoxazol interfieren con el metabolismo del ácido fólico, no se sugiere el uso de rutina de la combinación durante el embarazo,

a menos que a juicio del médico el beneficio potencial justifique el posible riesgo para el feto.

En el caso de lactancia, dado que ambos componentes de la combinación se excretan en el leche materna, no ha sido establecida la administración durante este periodo.⁽⁵⁾

3.3.4. Interacciones Medicamentosas.

En pacientes geriátricos que reciben medicamentos diuréticos en conjunción con Sulfametoxazol-Trimetoprim (en especial Tiazidas), puede presentarse un aumento en el riesgo de desarrollar trombocitopenia.

Pacientes que reciben Pirimetamina como profilaxis antipalúdica en dosis por encima de 25 mg/semana, pueden desarrollar anemia megaloblástica, cuando se administra Sulfametoxazol-Trimetoprim de manera concurrente.

Se potencializa la actividad anticoagulante de la Warfarina, a través de la inhibición estereoselectiva de su metabolismo.

Puede inhibirse el metabolismo de fenitoína; se observa un aumento del 39% en su vida media y una disminución del 27% en la velocidad de depuración metabólica, a dosis clínicas normales.

Es importante estar alerta a las señales de toxicidad por fenitoína si la administración de Sulfametoxazol-Trimetoprim es concomitante.

Se ha observado deterioro reversible de la función renal, manifestado por un aumento en la creatinina sérica, cuando se administra Sulfametoxazol-Trimetoprim, además de Ciclosporina, tras un trasplante renal.

En general las sulfas, como el Sulfametoxazol, compiten con la unión a proteínas y con el transporte renal del Metotrexato, aumentando la fracción libre de Metotrexato y la exposición sistémica al mismo.

El uso concurrente de Rifampicina con Sulfametoxazol-Trimetoprim produce un acortamiento en la vida media plasmática del Trimetoprim, después de una semana en tratamiento (aunque no se considera de importancia clínica).

Usar de manera concomitante Sulfametoxazol-Trimetoprim con Digoxina ha mostrado causar un aumento en los niveles séricos de éste último, semejante a niveles presentes en pacientes geriátricos. Es importante señalar que si se administran conjuntamente con otros medicamentos con acción antifólica, deberá agregarse un suplemento de ácido fólico.

Por último, hay que señalar que la presencia de Sulfametoxazol es capaz de potenciar los efectos de los fármacos mencionados con anterioridad, además de otros, mediante mecanismos que al parecer involucran inhibición del metabolismo y el desplazamiento de la fijación con la albúmina.⁽⁵⁾

3.3.5. Alteraciones Bioquímicas e Interferencias en Pruebas Clínicas.

En ciertos casos, se presenta elevación de la bilirrubina total, probablemente por hepatitis colestásica alérgica. Las alteraciones hematológicas que se pueden presentar son diversos tipos de anemias, incluyendo la aplásica, hemolítica y macrocítica, trastornos de la coagulación, púrpura y sulfohemoglobinemia.

El Trimetoprim puede interferir con la prueba clínica de determinación de niveles de Metotrexato por la técnica de unión a proteínas competitivas, cuando se utiliza dihidrofolato reductasa para producir la unión protéica. No existe interferencia si el Metotrexato es medido por la técnica de radioinmunoensayo.

La presencia de Sulfametoxazol-Trimetoprim puede interferir en la prueba de Jaffé para determinación de creatinina, resultando en subestimación del 10% en relación a los valores normales.⁽⁵⁾

3.4. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

Dentro de la práctica farmacéutica, uno de los procesos indispensables en el desarrollo y producción de una forma farmacéutica, sea convencional o novedosa, es el realizar pruebas o estudios de preformulación.

Esta etapa es de utilidad para el farmacéutico para conocer qué mecanismos afectan al principio activo en cuestión, cómo conservar su integridad física y química, y con esto, tomar en cuenta los criterios a considerar durante la formulación, producción, análisis, almacenamiento, etc. del producto.

3.4.1. Estabilidad de principios activos.

En esta etapa se analiza el principio activo para conocer los mecanismos que alteren sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, es decir, que afecten su integridad. El principio activo es confrontado en condiciones extremas a diferentes pruebas: si es susceptible a hidrólisis ácida o básica, si se oxida o no y si sufre algún cambio al exponerse a la luz.

Las pruebas de estabilidad definen las condiciones adecuadas de exposición y de almacenamiento.^(3, 4,17)

3.4.2. Compatibilidad con excipientes.

Antes de definir la formulación base, se proponen excipientes, con base en la revisión bibliográfica, que posiblemente puedan conformar a la misma y, principalmente, que no interaccionen químicamente con el principio activo, ya que puede verse afectada su actividad farmacológica.

El principio activo se enfrenta, en proporción 1:1, con los excipientes a probar; también se puede colocar con mezclas de excipientes para conocer mejor la interacción. Se utilizan condiciones extremas de humedad, temperatura, etc.^(3,4,7,15,17)

3.4.3. Caracterización reológica de polvos.

Con esta evaluación se pretende conocer el perfil reológico que posee un principio activo o un excipiente, esto es, el tipo de flujo, compresibilidad, tamaño de partícula, etc., que son determinantes para poder escoger a los excipientes adecuados y, dado el caso, mejorar esas propiedades si así se requiere.

Los parámetros inciden directamente en la vía de fabricación de la forma farmacéutica, y permiten conocer las características macroscópicas que tienen los materiales (polvos) a utilizar. Las determinaciones reológicas que se realizan son:

a) Distribución del tamaño de partícula.

Esta determinación permite dar a conocer la distribución y el tamaño de partícula promedio de un polvo o granulado, lo cual es importante considerar al momento del proceso de compresión. También es un indicativo del tipo de flujo que posee un polvo, además de que influye en otros aspectos como son: velocidad de disolución, uniformidad de contenido (y por lo tanto, de la mezcla), cohesividad y adherencia.

b) Densidad aparente (D_{ap}) y densidad compactada (D_c)

La D_{ap} se define como la relación que existe entre la masa de un polvo en un volumen dado, incluyendo los espacios intra e interparticulares. Esta determinación debe de realizarse con cuidado, ya que un mal manejo del recipiente donde se determina la misma, puede generar resultados incorrectos.

En tanto que D_c se calcula a partir de la masa conocida de un polvo, entre el volumen constante (de compactación), el cual se produce por medios mecánicos (sea por asentamiento o vibración) hasta que llegue a ese estado.

c) Índice de Carr (Porcentaje de compresibilidad)

A partir de los datos de las densidades, se puede calcular el índice de Carr, que es un indicativo importante del tipo de flujo que posee un polvo o granulado y que es determinante al momento de formular.

La ecuación es la siguiente:

$$\%C = [(D_c - D_{ap}) / D_c] \times 100$$

Tabla 3.1. Interpretación % Compresibilidad.

% Compresibilidad	Tipo de flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-25	Pobre
33-38	Muy pobre
>40	Pésimo

d) Ángulo de reposo.

Es la determinación reológica que se efectúa para conocer si el polvo posee la habilidad para fluir, considerando la fricción entre partículas, así como la cohesividad existente entre las partículas finas. Se realiza dejando caer por gravedad el polvo, y midiendo las dimensiones del cono que se forma al caer a la superficie. Se expresa de la siguiente manera:

$$\theta = \tan^{-1}(h/r), \text{ donde}$$

θ = ángulo de reposo

h = altura del cono formado en cm

r = radio del cono en cm

Tabla 3.2. Relación del ángulo de reposo con el tipo de flujo

Ángulo de reposo (θ)	Tipo de flujo.
<25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Regular
>40	Pobre

e) Velocidad de flujo.

Nos permite conocer la capacidad de flujo de un polvo o granulado, esto es, al deslizarse en forma homogénea; se ve influenciada por la fricción existente entre partículas y entre partículas-tolva de alimentación de la dosificadora de polvos o tableteadora. (1,2,3,7,8,9,13)

3.5. ESTUDIOS DE FORMULACIÓN.

Esta es una de las etapas más importantes del desarrollo de una formulación de cualquier forma farmacéutica, ya que el formulador va a definir qué excipientes de los que se probaron en preformulación, serán los definitivos, la proporción en la que van en la formulación y la función que desempeñan en la forma farmacéutica.

3.5.1. Formulación y aspectos generales de tabletas.

En cuanto a los estudios de formulación, los aspectos más importantes a considerar son:

- Elección de excipientes.
- Formulación tentativa o preliminar.
- Evaluación reológica de la formulación.
- Obtención de la fórmula con características deseadas (dureza, peso promedio, uniformidad de contenido, desintegración).
- Establecimiento de especificaciones, de conformidad con las características anteriores.
- Repetibilidad de proceso.
- Evaluación fisicoquímica de acuerdo a las especificaciones.^(3,9,10,11,17)

TABLETAS.

Definición.

Formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión o moldeo de polvos o granulados, conteniendo uno o más principios activos y los excipientes adecuados.

Clasificación.

Pueden clasificarse de acuerdo a su vía de administración, en la siguiente tabla se muestra la clasificación, respecto a la vía de administración.

Tabla 3.3. Clasificación de tabletas de acuerdo a la ruta de administración.

Vía de administración	Ejemplos
Uso oral	Comprimidos Masticables Recubiertas con película fina De acción prolongada De acción retardada y recubiertas con capa entérica
Uso en cavidad oral	Bucales Sublinguales Trociscos
Uso parenteral	Para implantación Para inyección.
Uso externo	Vaginales Para soluciones oftálmicas Uretrales Conos dentales

Ventajas y desventajas.

En la tabla siguiente, se muestran las principales ventajas que presentan las tabletas, en contraste con las desventajas que también poseen; estas mismas pueden ser tanto para el paciente, como para el fabricante y sirven para conocer las limitaciones que presentan al momento de formular este tipo de formas farmacéuticas:

Tabla 3.4. Comparación de las ventajas y desventajas de las tabletas.

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none">▪ Facilidad de manejo y administración.▪ Presentan exactitud de dosis.▪ Buena estabilidad química, física y microbiológica.▪ Facilidad de transporte, envase y almacenamiento.▪ Es posible elaborarlas elegantemente debido a la diversidad de formas que pueden obtenerse.▪ Costo de fabricación relativamente bajo.▪ Los procesos y la maquinaria son conocidos.	<ul style="list-style-type: none">▪ En ciertos casos, su manufactura puede ser compleja, ya que involucran muchos pasos de fabricación.▪ Principios activos líquidos no pueden formularse en tabletas^(a).▪ Fármacos con dosis muy grandes o muy pequeñas, dificultan la uniformidad de la misma y la compresión.▪ No pueden administrarse a pacientes inconscientes, ancianos, lactantes, o con problemas del tracto gastrointestinal.▪ Pueden llegar a confundirse con dulces, debido a la elegancia.

^(a) A excepción de aquellos que pueden ser adsorbidos en los componentes adecuados y posteriormente formularlos en tabletas.

Características de las tabletas.

- Deben tener la fuerza suficiente para resistir golpes y abrasión que sufren durante su fabricación, acondicionamiento, transporte y uso. Esta característica se mide por dos pruebas: dureza y friabilidad, que se revisarán más adelante en controles de proceso.

-
-
- El contenido de principio activo y la masa de la tableta deben ser uniformes; ambas pruebas se miden por la determinación de variación de peso y uniformidad de peso y contenido, respectivamente.

 - El principio activo debe estar biodisponible, para esto se realizan las pruebas de % de disolución y tiempo de desintegración.

 - Deben ser elegantes, considerando aspectos como color, dimensiones, formas y presencia de logos (si así lo requiere).

 - Deben de mantenerse estables, para garantizar la seguridad, eficacia y pureza del medicamento (producto terminado).

Aspectos a considerar al formular una tableta.

- ❑ Dosis o cantidad de principio activo.
 - ❑ Estabilidad del principio activo.
 - ❑ Solubilidad, densidad real y compresibilidad.
 - ❑ Selección de excipientes.
 - ❑ Método de granulación (si se requiere) y su caracterización.
 - ❑ Capacidad, dimensiones y tipo de tableteadora a emplear.
 - ❑ Condiciones ambientales (humedad relativa, luz y temperatura).
 - ❑ Estabilidad final del producto.
 - ❑ Biodisponibilidad del principio activo.^(1,4,7,9,10,11,15,17)
-
-

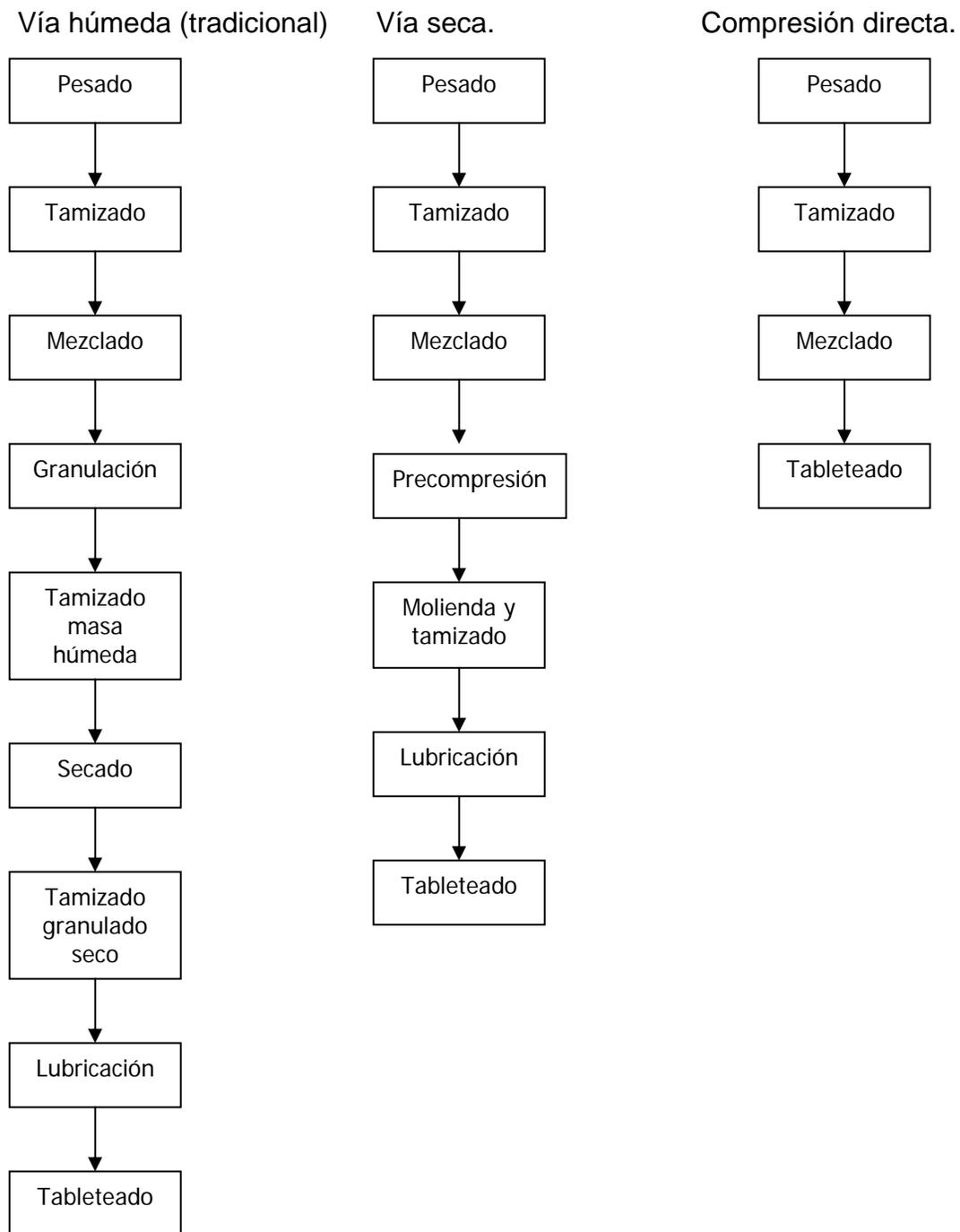
3.5.2. Métodos de fabricación de tabletas.

Existen tres métodos generales de fabricación de tabletas por compresión: granulación vía húmeda, granulación vía seca y compresión directa. El método de preparación y los excipientes agregados se seleccionan para conferir a la formulación de la tableta las características físicas convenientes para su compresión adecuada y eficiente, además de que se consideran las propiedades del principio activo.

Posterior al proceso de compresión, las tabletas deben de cumplir con ciertas propiedades particulares, como son: aspecto, dureza, friabilidad, capacidad de desintegración, disolución y biodisponibilidad adecuadas.

En el diagrama siguiente, se compararán las etapas que conforman cada uno de los procesos antes mencionados.^(1,7,9,10)

Diagrama 1. Comparación de los métodos de fabricación de tabletas.^(4,9,10)



a) Granulación Vía seca.

Método utilizado cuando los componentes de las tabletas, en especial los principios activos, son sensibles a la humedad o a las temperaturas de secado, o no cumplen con propiedades para compresión directa por tener baja densidad o poca fluidez.

Si los materiales empleados en las tabletas poseen propiedades cohesivas intrínsecas, puede emplearse la precompresión para poder formar gránulos. También se le conoce a este método de granulación seca como doble compresión o precompresión.

Ventajas.

- No se requiere de soluciones aglutinantes, por consiguiente, de humectación y secado.
- Pocas etapas, equipo, personal y espacio.
- Proceso totalmente automatizable y con un buen rendimiento.
- Se logra buena desintegración de la tableta.

Desventajas.

- Una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos.
- Pueden formarse escamas de gránulos en la superficie de la tableta final, las cuales son de lenta disolución.

-
-
- Proceso con mayor posibilidad de tabletas laminadas, alta friabilidad y baja dureza.^(1,4,7,9,10,11,17,18)

b) Compresión directa.

Proceso por el cual se obtienen tabletas al comprimir directamente, sin tratamientos previos, mezclas de principio(s) activo(s) y excipientes (diluentes, desintegrantes y lubricantes). Estos últimos deben de contar con buenas propiedades de fluidez, compactación y compresibilidad, además de buena adhesividad para tener la capacidad de ligar y conservar la integridad de la tableta.

Ventajas.

- Pocas etapas en el proceso de fabricación, lo que reduce costos, personal, tiempo y equipo.
- Al no utilizar humectación ni secado, aumenta la estabilidad física y química del fármaco.
- Desintegración y disolución adecuadas.
- Tamaño de partícula uniforme, lo que refleja una uniformidad de dosis correcta.

Desventajas.

- Excipientes costosos.
 - Fármacos de dosis pequeñas presentan inconvenientes en la uniformidad de contenido; distribución poco uniforme de contenido.
-
-

-
-
- Las características reológicas del fármaco son críticas, sobretodo la compresibilidad.
 - Puede ocurrir segregación, si existen diferencias en la densidad.^(1,4,7,9,10,11,17,18)

c) Granulación Vía húmeda.

Es el método más utilizado para la elaboración de las tabletas, ya que por este método es posible obtener granulados a partir de polvos, con propiedades de flujo y cohesividad para una compresión adecuada.

3.5.3. Granulación vía húmeda.

El método más ampliamente utilizado en la fabricación de tabletas es la granulación vía húmeda.

Esta metodología presenta el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales, aunque permite manejar sustancias que no son posibles de manejar en compresión directa o granulación vía seca.

Durante este proceso se transforman los polvos en gránulos, lo cual proporciona mejores condiciones de compresibilidad y propiedades de flujo a los polvos. El método se compone de las siguientes etapas:

-
- ❖ **Pesado de materias primas.**
 - ❖ **Tamizado de materias primas.**
 - ❖ **Mezclado.** En una primera etapa, se mezclan principio activo, diluyentes y, en ciertos casos, una parte (por lo general el 50%) del desintegrante para permitir la desintegración de los gránulos, posteriormente se adiciona el resto para la desintegración de la tableta.
 - ❖ **Preparación de solución aglutinante.** Generalmente son soluciones de macromoléculas, pueden ser acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas.
 - ❖ **Adición de solución aglutinante.** Proceso de humectación, debe adicionarse la solución con cuidado, no bruscamente y procurando que no sea en un solo punto.
 - ❖ **Tamizado masa húmeda.** Fragmentación de la masa húmeda para homogeneizar el tamaño de los gránulos.
 - ❖ **Secado masa húmeda.** Se elimina por evaporación el líquido utilizado para la aglomeración. El secado total o exceso de humedad conduce a dificultades en la compresión, produciendo tabletas con baja dureza, alta friabilidad y laminación.
 - ❖ **Tamizado granulado seco.** Conferir uniformidad al tamaño de los gránulos, si es que llegasen a formar terrones o a aglomerarse.
 - ❖ **Lubricación.** Mezcla con resto de desintegrante y lubricantes, para mejorar la fluidez, evitando fricción y adhesión a las piezas de la tableteadora.
 - ❖ **Compresión.** Finalmente, la obtención de las tabletas por medio de la compresión del granulado colocado entre dos punzones y una matriz.
-

Ventajas.

- Gran cantidad de fármacos pueden procesarse por este método.
- Pueden adicionarse ciertos componentes líquidos.
- Uniformidad de contenido aceptable.
- Aumento en la cohesividad de las partículas.
- Obtención de gránulos homogéneos en forma y tamaño.
- Se puede favorecer la disolución de un principio activo hidrófobo.

Desventajas.

- Como se mencionó anteriormente, es el método de fabricación de tabletas con el mayor número de etapas.
- Por lo mismo, costo elevado por el empleo de muchos componentes, espacio, personal, equipo y energía.
- No puede emplearse con principios activos sensibles a la humedad o al calor.
- Existe mayor número de mermas en el proceso. ^(1,4,7,9,10,11,17,18)

3.5.4. Controles de proceso.

Los controles de proceso van a determinar cómo se está llevando a cabo el proceso de compresión, además de ir controlando durante el proceso que las tabletas cumplan con especificaciones y se obtengan tabletas de calidad. Se utilizan las siguientes pruebas:

-
-
- A. **Reología de polvos.** Indicativo de si el producto posee las características de flujo y compresibilidad adecuadas, antes de llevar a cabo el proceso de compresión (tableteado).
 - B. **Peso promedio.** Señala el peso que deben de portar las tabletas, dentro de un margen establecido, considerando la desviación que existe en el proceso.
 - C. **Desintegración.** Tiempo necesario para que las tabletas se desintegren y puedan liberar el contenido de las mismas.
 - D. **Dureza.** Es la resistencia a la ruptura, debida al desgaste por roce y fricción durante almacenamiento, transporte, acondicionamiento, etc.
 - E. **Friabilidad.** Mide la resistencia a la abrasión con pérdida de material.

3.5.5. Control Analítico.

Al finalizar el proceso de tableteado, es vital realizar el control analítico de las tabletas, es decir, la evaluación física, química y fisicoquímica, para verificar si las tabletas cumplen con las especificaciones previamente establecidas. Las determinaciones que se realizan son las siguientes:

- Descripción.

Se evalúan aspectos como: dimensiones, forma, color, textura y si así se requiere, olor y sabor.

- Dureza.
 - Friabilidad.
-
-

-
-
- Tiempo de desintegración.

(Ver las determinaciones anteriores en el punto 3.5.4)

- Uniformidad de contenido.

Existen dos maneras de realizar esta prueba analítica, según la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM, 7ª Edición, 2000)

Variación de peso: si el producto contiene 50 mg o más de principio activo único, que constituya 50% o más del peso de la tableta, se procede a pesar una muestra de 10 tabletas y con el resultado de la valoración del principio activo, se calcula el contenido en cada tableta, obteniendo el promedio y la desviación estándar relativa.

Uniformidad de contenido: se analizan individualmente 10 tabletas conforme a la valoración correspondiente del producto, determinando la cantidad de principio en cada tableta.

En este método, se considera la cantidad de principio activo contenido de manera individual de un número de unidades de dosis únicas, para determinar si los contenidos individuales se encuentran dentro de los límites establecidos con respecto al porcentaje de contenido de la muestra y se debe aplicar cuando el principio activo se encuentre en proporciones menores que los establecidos para variación de peso (menor de 50 mg y/o menor del 50 % del peso total de la tableta).

Los resultados son aceptables en cada caso si el contenido en cada una de las 10 tabletas se encuentra en especificaciones de la monografía correspondiente, y la desviación estándar relativa es menor o igual a 6%.

-
-
- Por ciento (%) de Disolución.

En esta prueba se someten a las tabletas, en condiciones específicas según Farmacopea, a evaluación de la liberación del principio activo en un medio de disolución, a una velocidad y en un tiempo dado a 37° C +/- 5° C. Es preciso evitar burbujas, para que no haya interferencia en los resultados, además de que se debe permitir equilibrar la temperatura a la que se realizan las determinaciones

La finalidad de esta prueba farmacopéica es determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución de tabletas según la monografía de cada producto, la cual puede ser especificada de forma individual, o llevarse a cabo de la manera general con 6 muestras (S1) y ninguno de los resultados deberá ser menor de Q+5%. Se deberá proceder entonces como se indica en el Método General de la Farmacopea Nacional 7ª edición MGA 0291. Disolución.^(1,4,11,14)

3.6. EXCIPIENTES.

Son aquellas sustancias presentes en la forma farmacéutica, que se incluyen durante el proceso de fabricación o se encuentran incluidos en el producto final. Proveen a la forma misma estabilidad física, química y en algunos casos, biológica.

Los excipientes favorecen también la dosificación, tienen influencia en la biodisponibilidad del principio activo, ya que se modifican algunas propiedades que la caracterizan; también influyen en los parámetros que se evalúan en las tabletas.

Deben de cumplir con las características siguientes:

- Fácil adquisición.
- Sin sabor e inodoros (salvo en los casos que se requiera).
- Color compatible con el principio activo.
- Compatibles con los otros componentes de la formulación.
- Proporcionar estabilidad a la forma farmacéutica.
- Fáciles de utilizar en manufactura.
- No tóxicos.

Se pueden dividir a los excipientes en dos grupos:

1. **BÁSICOS**: le proporcionan las características deseadas en el proceso; tales son: diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, adsorbentes, humidificantes.
2. **COMPLEMENTARIOS O COSMÉTICOS**: brindan características secundarias a la tableta, según se desee. Se utilizan: saborizantes, edulcorantes y colorantes. ^(1,4,7,9,10,11,17,18)

3.6.1. FUNCIONALIDAD.

3.6.1.1. Diluyentes.

Estos componentes se utilizan para ajustar la masa de la tableta, sobretodo si la cantidad de principio activo (dosis) es pequeña. También tienen como propósito que la tableta tenga un tamaño adecuado para el proceso de compresión. En la siguiente tabla se mencionan ejemplos de diluyentes más utilizados. ^(1,4,9,10,11,17,18)

Tabla 3.5. Ejemplos de diluyentes comerciales.

Excipiente.^(A)	Nombre comercial.	Observaciones.
Almidón de Maíz	Melojel, Meritena, Paygel 55, Pure-Gel	Usado también como desintegrante y aglutinante.
Almidón Pregelatinizado	Lycatab C, Pharma-Gel, Sepistab ST	Se puede ocupar como aglutinante y desintegrante. Es autolubricante, aunque se recomienda usar ácido esteárico como lubricante
Celulosa Microcristalina	Avicel, Emcocel	Posee propiedades lubricantes y desintegrantes.
Lactosa Monohidratada	Granulac 200, Lactochem, Tablettose 100, Pharmatose 200.	Usado en productos liofilizados. Productos para inhalación.
Sacarosa	Azúcar comercial.	Se ocupa como diluyente cuando el activo es fino, para mejorar la homogeneidad de la mezcla. En sistemas donde se requiera disolución rápida y efecto edulcorante.
Carbonato de Calcio	Barcraft, Calcipure, Calcarb.	Usado en preparaciones dentales. Tabletas dispersables. Opacificante en recubrimiento.

(A) Se utiliza la cantidad adecuada para ajuste de peso.

3.6.1.2. Aglutinantes.

Son los materiales que gracias a su propiedad de cohesividad, son capaces de “ligar” partículas de polvo para formar gránulos cohesivos con un contenido mínimo de finos, con el propósito de lograr una buena dureza y baja friabilidad. Así se asegura que las tabletas permanezcan intactas después de la compresión.

Pueden utilizarse tanto en polvo seco como en solución, dependiendo de los componentes presentes, el método de preparación, etc. Algunos ejemplos son:^(1,4,9,10,11,17,18)

Tabla 3.6. Ejemplos de aglutinantes más comunes.

Excipiente.	Nombre comercial.	Concentración utilizada (%).	Observaciones.
Pasta de Almidón	Paygel, Pharma Gel	5.0-25.0	Se recomienda usar recién preparada
Almidón Pregelatinizado	Prejel, Starch 1500, Unipure LD.	5-10	En seco, del 5-20 %
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	Methocel,	2.0-5.0	En esa proporción se utiliza en vía húmeda y compresión directa. En altos grados, su ocupan como matrices para liberación controlada.
Carboximetilcelulosa de Sodio.	Nymcell, Tylose CB, Aquasorb	1.0-6.0	Viscosante en productos tópicos y orales. En cosmética, productos de higiene.
Alginato de Sodio	Keltone, Kelcosol, Protanal.	1.0-3.0	Como desintegrante, del 2.5-10%
Polivinilpirrolidona	Plasdone, Kollidon	0.5-5.0	Se puede hacer solución aglutinante o agregar en seco y adicionar el líquido para aglutinar in situ.
Sacarosa	Azúcar comercial.	Jarabe conteniendo entre el 50-67 %	Usado en seco, del 2-20%
Maltodextrina	Maldex, Maltrin, Paselli MD10	3-10% vía húmeda	En compresión directa, de 2-40%

3.6.1.3. Desintegrantes.

En algunas ocasiones se utilizan sustancias, o mezcla de sustancias, que se agregan a la formulación para facilitar la ruptura y, como su nombre lo indica, la desintegración de la tableta.

Los principios activos deben de liberarse de la matriz de la tableta, para permitir su disolución, es por eso que se adicionan estos componentes, los cuales ayudan a acelerar la liberación y pueden adicionarse en fase previa a la compresión o en el primer mezclado (antes de la granulación), de igual manera, antes de la compresión. ^(1,4,9,10,11,17,18)

Tabla 3.7. Desintegrantes comunes en la industria farmacéutica.

Excipiente.	Nombre comercial.	Concentración utilizada (%).	Observaciones.
Almidón de Maíz	Melojel, Paygel,	3.0-15.0	---
Celulosa Microcristalina	Avicel PH, Tabulose Pharmacel, Celex.	5.0-15.0	Principalmente como diluyente/aglutinante, propiedades desintegrantes y lubricantes
Crospovidona	Kollidon CL, Polyplasdone XL	2.0-5.0	Tiene actividad capilar y capacidad pronunciada de hidratación, pequeña tendencia a formar geles.
Croscarmelosa sódica	Ac-Di-Sol, Explocel, Primellose, Vivasol.	0.5-5.0	En granulación húmeda, se agrega intra y extragranular
Alginato de Sodio	Keltone, Manugel	2.5-10.0	Ocupado en este rubro para liberación de proteínas y péptidos
Glicolato Sódico de Almidón	Explotab, Vivastar P, Primojel.	2.0-8.0	Su actividad no se ve afectada por la presencia de componentes hidrofóbicos.
Hidroxiopropil celulosa	Hyprollose de baja sustitución	5.0-25.0	Más usado en compresión directa para una desintegración rápida.

3.6.1.4. Lubricantes.

Son los materiales que van a tener como función reducir la fricción generada en la etapa de compresión, ya sea entre las partículas en la masa del polvo, entre el polvo y las superficies de punzones y matriz, entre la tableta y la matriz, entre otras. También permiten mejorar el flujo del granulado.

Las cantidades de lubricantes varían desde 0.1 hasta 5% (a excepción del talco, que utiliza concentraciones más elevadas). Se pueden clasificar en 3 grupos:

- a) Deslizantes: Son los que permiten el flujo gránulo-gránulo, facilita el flujo del granulado en la tolva hacia la matriz. Algunos ejemplos son: Dióxido de silicio, almidón de maíz, talco y estearatos de magnesio, calcio o zinc.
- b) Lubricantes: Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta. De los más utilizados se tienen: estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicoles, y benzoato de sodio.
- c) Antiadherentes: Disminuyen la fricción metal-tableta, evitando que la tableta se adhiera a matriz o los punzones. Se utilizan para este propósito: talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio. ^(1,4,9,10,11,17,18)

Tabla 3.8. Lubricantes más utilizados.

Excipiente.	Nombre comercial.	Concentración utilizada (%).	Observaciones.
Estearato de Magnesio.	---	0.25-5.0	Es hidrofóbico y puede retardar la disolución. Se recomienda usar la concentración más baja posible.
Talco	Altalco, Purtaico, Superiore.	1.0-10.0	Retardante de disolución en sistemas de liberación controlada.
Cloruro de Sodio.	Alberger, sal común.	5.0-20.0	Tiene la ventaja de ser lubricante soluble en agua.
Ácido Esteárico	Crodacid, Emersol, Industrene.	1.0-3.0	También se llega a usar como aglutinante y como acarreador de fármacos en liberación sostenida.
Palmitoestearato de Glicerilo.	Precirol ATO 5	0.5-5.0	Considerar que si el mezclado es prolongado, se favorece la desintegración, pero disminuye la dureza de las tabletas.

3.6.1.5. Adsorbentes.

Tienen como función captar por adsorción componentes líquidos o humedad. Los que mayormente se utilizan son: almidones, para captar aceites; dióxido de silicio, para agua y aceites; celulosa microcristalina, aceite, agua y pasta; fosfato de calcio tribásico, para aceites y pasta. ^(1,4,9,10,11,17,18)

3.6.1.6. Humidificantes.

Sirven para evitar que el granulado llegue a secarse de más, ya que la humedad del mismo no debe ser mayor de 3%, prefiriéndose 1%. Los más usados para este fin son: glicerina, de 1-3%, que se incorpora al líquido de la granulación, y almidones. ^(1,4,9,10,11,17,18)

3.6.1.7. Excipientes cosméticos.

Los excipientes cosméticos son aquellos componentes en la formulación que mejoran la apariencia y las propiedades organolépticas de la tableta (si así se requiere, como lo son tabletas masticables, por mencionar un caso), no deben de interaccionar con los principios activos y deben de ser materiales aprobados para tal propósito. Se pueden dividir en:

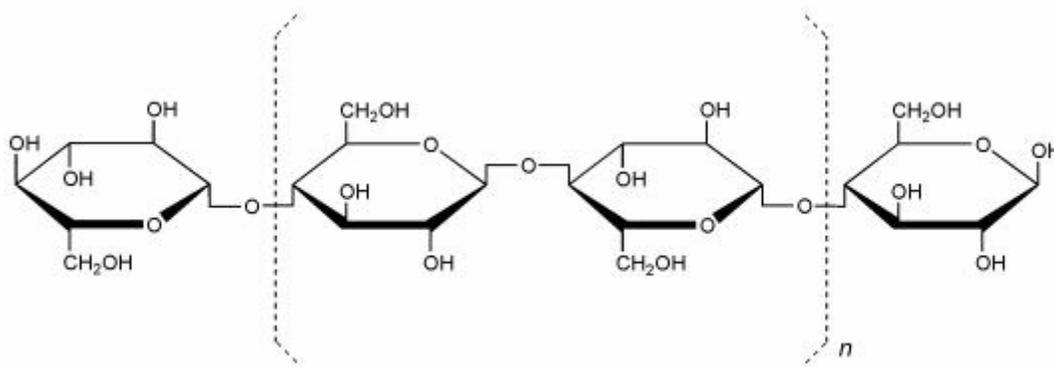
- a) **Colorantes**: tienen la finalidad de eliminar colores desagradables, es decir, mejorar la apariencia del producto; también sirven de medio de identificación de productos. Los más utilizados son FD&C y D&C en toda su gama de colores.
- b) **Saborizantes y edulcorantes**: su uso no es limitado a tabletas masticables; son materiales que pueden incorporarse en la solución aglutinante o en seco; los más utilizados son; sacarina, aspartame y sacarosa (en algunos casos). ^(1,4,9,10,11,17,18)

3.6.2. Monografías de excipientes utilizados.

3.6.2.1. Celulosa Microcristalina (Avicel PH 101).

Estructura

química:



Nombre químico y número de registro CAS:

Celulosa [9004-34-6]

Fórmula empírica:

$(C_6H_{10}O_5)_n$ donde $n \approx 220$.

Peso molecular: ≈ 36000

Descripción:

Es un polvo cristalino blanco, de partículas porosas, sin olor ni sabor. Comercialmente se encuentra en diferentes tamaños de partícula y grados de humedad según el uso que se le vaya a dar.

Categoría funcional:

Adsorbente, agente suspensor, diluyente en tabletas y cápsulas; desintegrante en tabletas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:

La celulosa microcristalina se usa ampliamente en formulaciones, primordialmente como aglutinante/diluyente en tabletas y cápsulas, en los procesos de granulación vía húmeda y compresión directa. También posee propiedades lubricantes y desintegrantes que pueden utilizarse en el proceso de compresión.

Tabla 3.9. Aplicaciones de celulosa microcristalina.

Usos.	Concentración (%).
Adsorbente	20-90
Antiadherente	5-20
Aglutinante/diluyente en cápsulas	20-90
Desintegrante en tabletas	5-15
Aglutinante/diluyente en tabletas	20-90

Incompatibilidades:

La celulosa microcristalina es incompatible con agentes oxidantes fuertes.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento:

La celulosa microcristalina es estable aún en presencia de materiales higroscópicos. Se debe almacenar en un contenedor frío, seco y bien cerrado.⁽¹³⁾

3.6.2.2. Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol).

Nombre químico y número de registro CAS:

Sal sódica de carboximetil éter de celulosa, entrecruzada. [74811-65-7]

Fórmula empírica y peso molecular:

La croscarmelosa sódica es un polímero entrecruzado de carboximetil celulosa de sodio.

Descripción.

Es un polvo blanco a blanco grisáceo, sin olor.

Categoría funcional:

Desintegrante de tabletas y cápsulas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:

La croscarmelosa sódica se utiliza en formulaciones farmacéuticas orales como desintegrante de cápsulas, tabletas y gránulos.

Es utilizada tanto en procesos de compresión directa como en granulación vía húmeda, en esta última puede agregarse en las etapas de primer mezclado y en la etapa posterior a la granulación (esto es, intra y extragranular).

Tabla 3.10. Usos de croscarmelosa sódica.

Usos.	Concentración (%).
Desintegrante en cápsulas	10-25
Desintegrante en tabletas	0.5-5.0

Incompatibilidades:

La eficacia de desintegrantes, como la croscarmelosa sódica, puede ser ligeramente mermada por la presencia de agentes higroscópicos, como sorbitol.

No es compatible con ácidos fuertes o con sales solubles de hierro y otros metales, como: aluminio, mercurio y zinc.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento:

Es estable aún con material higroscópico. Debe de conservarse en un contenedor bien cerrado, en un lugar fresco y seco.⁽¹³⁾

3.6.2.3. Estearato de Magnesio.

Nombre químico y número de registro CAS:

Sal de magnesio del ácido octadecanoico. [557-04-0]

Fórmula empírica: $C_{36}H_{70}MgO_4$

Peso molecular: 591.34 g/mol

Fórmula estructural:

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

Descripción:

Polvo blanco fino, con ligero olor característico a ácido esteárico, untuoso, hidrofóbico. Se adhiere fácilmente a la piel; libre de asperezas.

Categoría funcional:

Lubricante de cápsulas y tabletas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:

Se utiliza ampliamente en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas. Primordialmente se ocupa como lubricante en la fabricación de cápsulas y tabletas, en concentraciones entre 0.25-5.0%.

Incompatibilidades:

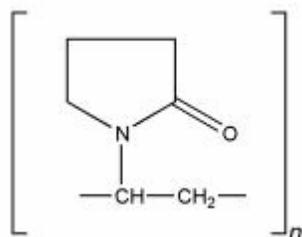
Incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro. Evitar mezclar con materiales fuertemente oxidantes. No puede ser utilizado en productos que contengan aspirina, algunas vitaminas y sobretodo, sales alcaloideas.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento:

El estearato de magnesio es estable y debe de almacenarse en contenedores bien cerrados, en un lugar fresco y seco. ⁽¹³⁾

3.6.2.4. Povidona (Polivinilpirrolidona).

Estructura química:



Nombre químico y número de registro CAS:

Homopolímero de 1-etnil-2-pirrolidinona. [9003-39-8]

Fórmula empírica: (C₆H₉NO)_n

Peso molecular: 2500-3000000

Descripción:

Se presenta como un polvo higroscópico, color blanco a crema, sin o casi sin olor, por lo general, el olor es característico.

Categoría funcional:

Desintegrante, auxiliar en disolución, agente suspensor, aglutinante en tabletas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:

Aunque la povidona es usada en diversas formulaciones farmacéuticas, se utiliza principalmente en formas sólidas. En fabricación de tabletas, se utilizan soluciones de povidona como aglutinantes en granulación vía húmeda. También se agrega a la mezcla de polvos en forma seca, granulando in situ con la adición de agua, alcohol o soluciones hidroalcohólicas. Es utilizada también como solubilizante en formulaciones orales y parenterales; además ha demostrado aumentar la disolución de fármacos poco solubles en formas sólidas.

Adicionalmente se ocupa como agente suspensor, estabilizante o viscosante en gran número de suspensiones y soluciones tópicas y orales.

Tabla 3.11. Aplicaciones comunes de la PVP.

Usos.	Concentración (%).
Acarreador de fármacos	10-25
Agente dispersante	Hasta 5
Gotas oftálmicas	2-10
Agente de suspensión	Hasta 5
Aglutinante, diluyente de tabletas o agente formador de película para recubrimiento	0.5-5

Incompatibilidades:

La povidona es compatible en solución con un amplio rango de sales inorgánicas, resinas naturales y sintéticas, además de otros químicos. Forma aductos moleculares en solución con sulfatiazol, salicilato de sodio, ácido salicílico, fenobarbital, taninos y otros compuestos, lo cual permite obtener ventaja al momento de formular en sistemas de liberación controlada y parenterales. La eficacia de ciertos preservativos, como el timerosal, puede verse afectada por la formación de complejos con la povidona.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento:

Se oscurece con calentamiento prolongado hasta los 150° C, disminuyendo su solubilidad acuosa. Es estable en un ciclo corto de exposición al calor cerca de los 110-130° C. La esterilización por vapor no altera sus propiedades. Las soluciones acuosas de povidona son susceptibles a contaminación por hongos, lo que requiere la adición de conservadores.

Se debe de almacenar en un lugar seco y fresco, en contenedores herméticos dada la higroscopicidad del polímero. ⁽¹³⁾

3.6.2.5. Talco.

Nombre químico y número de registro CAS:

Talco [14807-96-6]

Fórmula empírica y peso molecular:

Es silicato de magnesio hidratado, purificado, aproximándose a la fórmula $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$. puede contener cantidades pequeñas de silicato de aluminio y hierro.

Descripción:

Polvo cristalino, fino de blanco a blanco grisáceo, inodoro, impalpable, untuoso. Se adhiere fácilmente a la piel, suave al tacto; libre de asperezas.

Categoría funcional:

Deslizante, diluyente de tabletas y cápsulas; lubricante de cápsulas y tabletas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:

Es ampliamente utilizado en formulaciones de sólidos orales, como lubricante y diluyente, aunque hoy día se usa en menor proporción. Aún así, es útil como retardante en el desarrollo de formulaciones de liberación controlada.

En preparaciones tópicas, se utiliza como polvo de aplicación. Como el talco es un compuesto natural, es común que contenga microorganismos, por lo que debe ser esterilizado cuando se utilice como polvo de aplicación.

Adicionalmente, puede clarificar líquidos; se le utiliza también en alimentos y cosméticos, por sus propiedades lubricantes.

Tabla 3.12. Usos del talco.

Usos.	Concentración (%).
Polvo de aplicación	90.0-99.0
Lubricante/deslizante de tabletas	1.0-10.0
Diluyente de cápsulas/tabletas	5.0-30.0

Incompatibilidades:

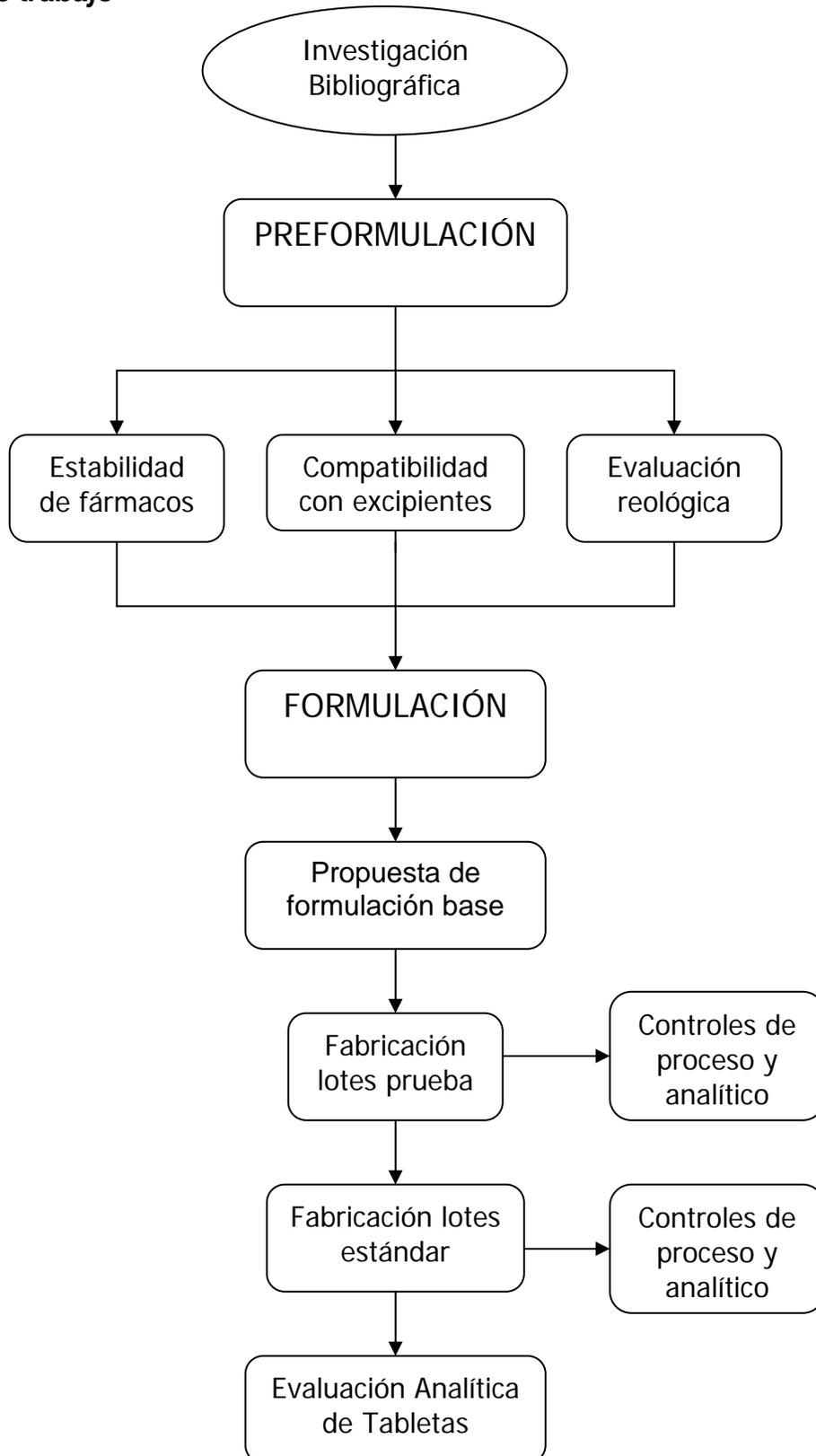
Es incompatible con sales cuaternarias de amonio.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento:

Es un material estable y puede ser esterilizado por calentamiento a 160° C por no menos de 1 hora, también se puede esterilizar por exposición con óxido de etileno o por radiaciones gamma.⁽¹³⁾

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

Diagrama de trabajo



4.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se formulará una tableta que contenga como principios activos dos antimicrobianos sintéticos conocidos: Sulfametoxazol y Trimetoprim, los cuales poseen propiedades de flujo y compresión pobres, por lo que se propone realizar en este proyecto el método de fabricación de las tabletas por granulación vía húmeda, para una adecuada solución al problema.

4.2. PROPUESTA DE FORMULACIÓN BASE.

Se desea llegar a una formulación tal que pueda garantizar la integridad de la tableta, tanto química como físicamente, conteniendo como principios activos: Sulfametoxazol (400.0 mg) y Trimetoprim (80.0 mg) en un peso final de 550 mg, para lo cual se proponen los siguientes excipientes:

Tabla 4.1. Cuadro de excipientes propuestos para la formulación.

Tipo de excipiente.	Excipientes propuestos.	Concentración a utilizar.
Desintegrantes	<ul style="list-style-type: none">• Croscarmelosa Sódica• Crospovidona	2%
Aglutinantes	<ul style="list-style-type: none">• Polivinilpirrolidona• Pasta de Almidón	3%
Lubricantes	<ul style="list-style-type: none">• Talco• Estearato de Magnesio	2% ⁽¹⁾
Diluentes	<ul style="list-style-type: none">• Avicel PH 101• Almidón de Maíz	5-7% ⁽²⁾

⁽¹⁾Se utiliza un sistema de lubricante/deslizante, 1:1 (Est. de Magnesio-Talco)

⁽²⁾Sirve sólo para ajustar el peso de la tableta al peso deseado.

Considerando a los principios activos, la formulación preliminar es la siguiente:

Componente.	Peso (mg).	%
Sulfametoxazol	400.0	72.7
Trimetoprim	80.0	14.6
Desintegrante	11.0	2.0
Aglutinante	16.5	3.0
Lubricante	5.5	1.0
Deslizante	5.5	1.0
Diluyente	31.5	5.7

4.3. PREFORMULACIÓN.

4.3.1. Estabilidad de los Principios Activos.

1. Se colocan 50 mg de principio activo en frasco vial, éste debe estar etiquetado con el nombre de la muestra, lote, fecha, condiciones a las que se encuentra (Temperatura y humedad relativa) y nombre de quien realiza el experimento.
2. Se toma una muestra de principio activo, 5 μ L de una solución al 1% en etanol y se le realiza cromatografía en capa fina como se indica al final de la metodología. Se calcula su R_f para verificar su pureza inicial.
3. Se adicionan 5 mL a cada vial de las siguientes soluciones:
 - 3.1. Solución HCl 1 N (frasco ámbar)
 - 3.2. Solución NaOH 1 N (frasco ámbar)
 - 3.3. Solución H₂O₂ al 30% (frasco ámbar)
 - 3.4. Muestra en estado sólido a T. Ambiente. (frasco transparente)
4. Los frascos se mantienen a 40° C (excepto el de muestra en estado sólido), cerrados herméticamente.
5. Se toman muestras en el tiempo señalado, y se realiza cromatografía en capa fina, como se indica en el inciso 2:

5.1. A las 24 horas.

5.2. A los 7 días.

5.3. A los 30 días.

6. Se observa si presenta degradación el principio activo, reportando el tipo de mecanismo que se trate.

Cromatografía en capa fina:

Se toma con la punta de la espátula una cantidad mínima de muestra (aproximadamente 1 mg), colocándola en un vidrio de reloj, se suspende en 1 mL de etanol y con capilar, se toma de la muestra suspendida aproximadamente 5 μ L. Se aplica esta suspensión en una placa de gel de sílice, para permitir su elución en el sistema de disolventes (fase móvil) que se menciona al final de esta metodología:

Soporte: Gel de sílice en placa de aluminio Merck 60F254.

Fase móvil: cloroformo-isopropanol (6:5)

Revelador: lámpara de UV.

4.3.2. Compatibilidad con Excipientes.

1. Se colocan 100 mg de principio activo en un frasco vial. Se verifica que cada frasco tenga su tapa correspondiente.
 2. Se realiza Cromatografía en capa fina inicial del principio activo, la cual sirve de referencia (Tiempo cero).
 3. Se adiciona a cada vial, en proporción 1:1, el excipiente señalado de acuerdo al número de experimento (Ver tabla de relación de experimentos).
 4. Se adicionan 5 μ L de agua, mezclando con espátula hasta homogeneidad.
 5. Los frascos se mantienen a 40° C, herméticamente cerrados.
 6. Tomar muestras en el tiempo señalado, 5 mg de cada frasco para hacer una suspensión en etanol y cromatografía en capa fina como se menciona en el punto 4.3.1.
 - 6.1. A las 48 horas (2 días).
 - 6.2. A los 7 días.
 - 6.3. A los 14 días.
 7. Se observa si se presenta degradación del principio activo, de ser así, descartar el excipiente para ser utilizado en la formulación.
 8. Se repite la metodología para combinaciones de excipientes (Ver tabla de combinaciones).
-

Tabla 4.2. Relación de excipientes utilizados en los ensayos.

No. de ensayo.	Principio activo-Excipiente (1:1)
1	Sulfametoxazol-AcDiSol.
2	Sulfametoxazol-Crospovidona.
3	Sulfametoxazol-Polivinilpirrolidona.
4	Sulfametoxazol-Almidón de maíz.
5	Sulfametoxazol-Talco-Estearato de magnesio.
6	Trimetoprim-AcDiSol.
7	Trimetoprim-Crospovidona.
8	Trimetoprim-Polivinilpirrolidona.
9	Trimetoprim-Almidón de maíz.
10	Trimetoprim-Talco-Estearato de magnesio.
11	Sulfametoxazol-Avicel PH 101.
12	Trimetoprim-Avicel PH 101
13	Sulfametoxazol-Lactosa

Tabla 4.3. Combinaciones de excipientes con los principios activos.

No. de ensayo.	P. Act 1-P. Act 2-Excipientes (1:1:1)
I.	Sulfa-Trime-AcDiSol
II.	Sulfa-Trime-Crospovidona.
III.	Sulfa-Trime-AcDiSol-PVP.
IV.	Sulfa-Trime-AcDiSol-Almidón.
V.	Sulfa-Trime-Cospovidona-PVP.
VI.	Sulfa-Trime-Crospovidona-Almidón.
VII.	Sulfa-Trime-AcDiSol-PVP-Talco-Est. de magnesio.
VIII.	Sulfa-Trime-AcDiSol-Almidón-Talco-Est. de magnesio.
IX.	Sulfa-Trime-Crospovidona-PVP-Talco-Est. de magnesio.
X.	Sulfa-Trime-Crospovidona-Almidón.Talco-Est. de magnesio.
XI.	Sulfa-Avicel PH 101.
XII.	Trime-Avicel PH 101.
XIII.	Sulfa-Trime-Avicel PH 101.

4.3.3. Caracterización Reológica de Principios Activos.

a) Distribución del tamaño de partícula.

Material:

-Juego de mallas de acero inoxidable No.: 20,40,60,80,100 y 150.

-Rotap.

-Balanza analítica.

-Cronómetro.

-Espátula de cromo-níquel.

Se utiliza un equipo Rotap con mallas del No. 20, 40, 60, 80, 100, 150, base y tapa, colocadas en forma descendente de abertura.

Se pesan aproximadamente 10 g de polvo (principios activos, por separado), para depositarlos sobre la malla No. 20, se tapa el juego de mallas y se coloca en el equipo Rotap. Se acciona el equipo por 5 minutos. Previamente, se pesa cada malla por separado, para posteriormente pesarlas con el polvo que retuvieron después de apagar el equipo. Con la cantidad pesada en cada malla, se calcula el % retenido conforme a la siguiente expresión: ^(2,4,11,17)

$$\%Ret = \frac{\text{Peso de muestra en cada malla(g)} \times 100}{\text{Peso de muestra utilizado (g)}}$$

b) Densidad aparente (D_{ap}) y compactada (D_c)

Material:

-Probeta de vidrio 100 mL graduada.

-Balanza analítica.

-Medidor de densidad Compactada.

b.1) D_{ap} : Se pesan alrededor de 15-20 g de polvo, para depositarlos en el interior de una probeta, evitando golpearla y se mide el volumen que ocupa el polvo. Se obtiene la relación masa/volumen y se reporta. ^(2,4,11,17)

$$D_{ap} = \frac{\text{Peso de la muestra (g)}}{\text{Volumen ocupado(mL)}}$$

b.2) D_c : Con la muestra anterior se determina la densidad compactada de la siguiente manera: Se coloca la probeta con el polvo en el medidor de densidad compactada, sometiendo a la misma a vibración por golpeteo aproximadamente por 5 minutos, hasta llegar a un volumen constante. ^(2,4,11,17)

$$D_c = \frac{\text{Peso de la muestra (g)}}{\text{Volumen constante (mL)}}$$

c) Índice de Carr (Porcentaje de Compresibilidad)

Como se indica en el punto 3.4.3 de Generalidades, se procede a calcular el porcentaje de compresibilidad y se reporta. Se analiza conforme a la tabla posterior de ese punto. ^(2,4,11,17)

d) Ángulo de reposo.

Material:

- Balanza analítica.
- Vernier.
- Embudo de vidrio tallo corto.
- Soporte universal con anillo metálico.
- Hoja de papel milimétrico.

Se coloca sobre el anillo metálico el embudo de tallo corto, a una altura de 10 cm, tomados de la base o superficie plana (mesa) hasta la punta del tallo del embudo, cubriendo la punta de embudo con papel aluminio. Se pesan alrededor de 10 g de polvo y se colocan sobre el embudo, se retira rápidamente el papel de aluminio y se deja fluir libremente la muestra. Con el cono que se forma de polvo, se determina el ángulo con la ecuación que se presenta en el punto 3.4.3 inciso d. Se reporta el ángulo calculado y se describe el tipo de flujo. ^(2,4,11,17)

e) **Velocidad de flujo.**

Material:

-Flujómetro.

-Balanza analítica.

-Vaso de precipitados 100 mL

Se pesan aproximadamente alrededor de 10 g de polvo, para colocarlos en la tolva de alimentación del flujómetro; el polvo se recibe en un vaso previamente tarado. Se acciona el flujómetro al mismo tiempo que el cronómetro y se deja fluir todo el polvo. Se pesa el polvo recibido en el vaso tarado. Se calcula la relación de velocidad conforme la siguiente expresión. ^(2,4,11,17)

$$V = \frac{\text{Masa del polvo (g)}}{\text{Tiempo en segundos (s)}}$$

4.4. FORMULACIÓN.

4.4.1. Propuesta de Formulación.

Con base en los resultados de preformulación, se seleccionan los excipientes adecuados para la formulación de las tabletas y posteriormente, de conformidad con los resultados obtenidos en el control de proceso, se evaluarán analíticamente los lotes obtenidos de tabletas, tanto de los lotes de prueba como los lotes estándar.

4.4.2. Diagrama de formulación.

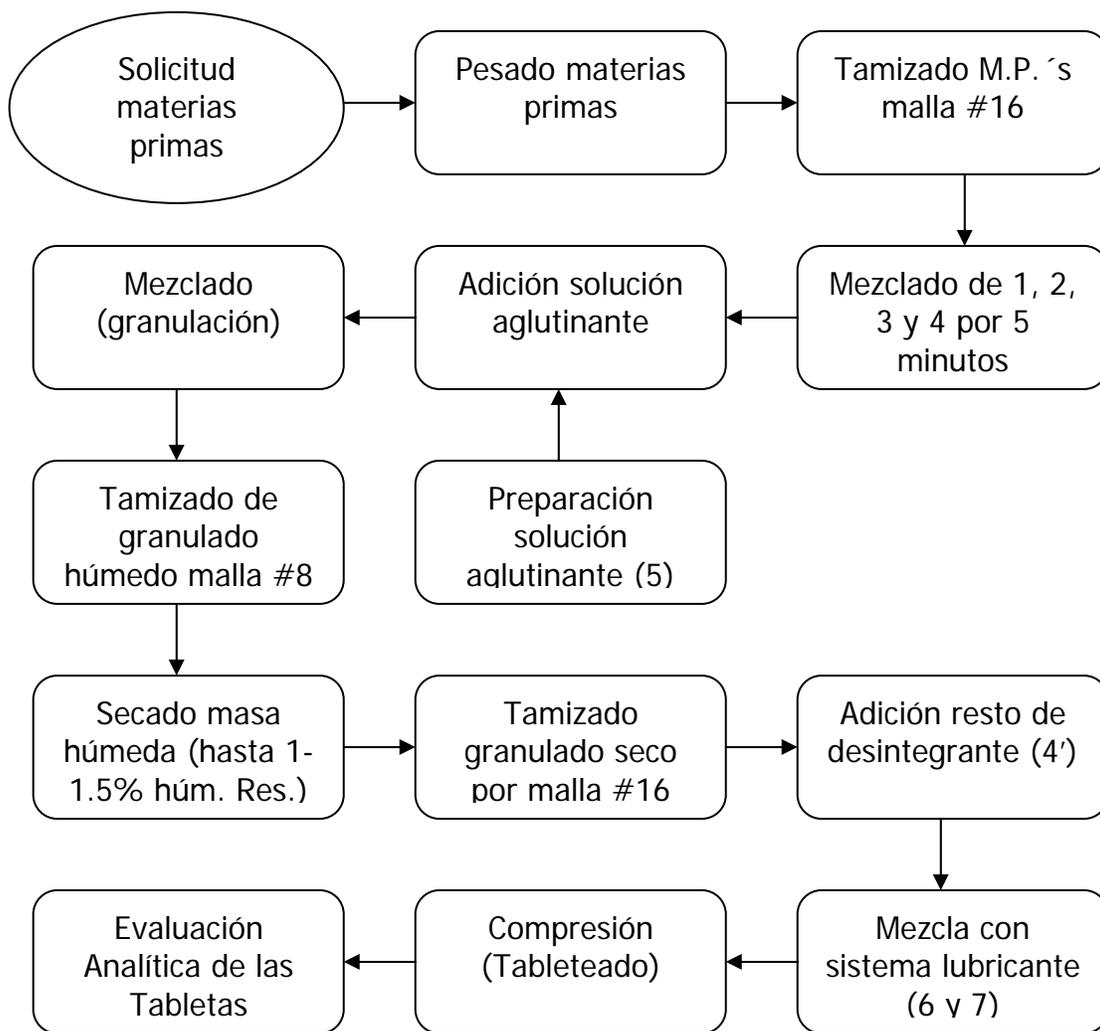


Figura. Diagrama de flujo fabricación de lotes de prueba y estándar.

Clave de los componentes:

1. Sulfametoxazol.
2. Trimetoprim.
3. Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)
4. Croscarmelosa sódica. (Intragranular)
5. Polivinilpirrolidona (PVP), Solución al 20% en Etanol/Agua 1:1
6. Talco.
7. Estearato de magnesio.

4'= Resto de desintegrante (extragranular)

4.5. EVALUACIÓN ANALÍTICA DE TABLETAS.

a) Apariencia.

Se colocan 20 tabletas sobre papel manila, en una superficie plana. Se miden las dimensiones de cada una con vernier. La descripción de las tabletas debe ser la siguiente: Tabletillas blancas, biconvexas, lisas, diámetro de 12 mm, libres de partículas extrañas.

b) Peso promedio.

Material:

- Pinzas de disección.
- Balanza analítica Sartorius.

Se toma una muestra aleatoria de 20 tabletas y se pesan una por una en balanza analítica. Se reporta el peso promedio y la desviación estándar. ^(2,4,11,17)

c) Dureza.

Material:

- Durómetro Schleuniger digital.
- Pinzas de disección.

Se toma una muestra aleatoria de 10 tabletas de cada lote. Se determina la resistencia mecánica al rompimiento, reportando dureza promedio. ^(2,4,11,17)

d) **Friabilidad.**

Material:

- Friabilizador Erweka.
- Balanza analítica.
- Pinzas de disección..
- Brocha pequeña cerdas finas.

Se coloca un número de tabletas equivalente a 6 g (alrededor de 10 tabletas) en el fragilizador, accionando el equipo a 25 rpm por 5 minutos. Se deben de desempolvar las tabletas antes de accionar el equipo y antes de pesar las tabletas. Se calcula el % de friabilidad conforme a la ecuación siguiente: ^(2,4,11,17)

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso final}) \times 100}{\text{Peso inicial}}$$

e) **Tiempo de desintegración.**

Material:

- Desintegrador ELECSA.
 - Vaso de precipitados 1000 mL
 - Termómetro con escala -10°-110° C.
 - Agitador de vidrio.
 - Parrilla de calentamiento.
 - Cronómetro.
-
-

Se toman 6 tabletas en forma aleatoria, colocando una por una en las canastillas del desintegrador; como medio de disolución, se utiliza agua purificada a $37^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$. Se acciona el equipo al mismo tiempo que el cronómetro y se observa hasta que las 6 tabletas de hayan desintegrado. Se registra el tiempo en que se desintegran las 6 tabletas. ^(2,4,11,17)

5. RESULTADOS.

5.1. PREFORMULACIÓN.

5.1.1. Estabilidad principios activos.

En la tabla posterior, se presentan los resultados obtenidos de los ensayos de Estabilidad, a las condiciones señaladas en el punto 4.2.1. Conforme a los resultados obtenidos, se discute el manejo que se debe tener hacia las materias primas, como almacenamiento, exposición a la luz, tipo de material de empaque, etc.

Tabla 5.1. Relación de experimentos: estabilidad.

No. Experimento	24 horas	7 días	30 días	Observaciones.
1. Sulfa+ HCl	-	+	+	Se observa 1 mancha, además de la referencia, la de referencia tiene un Rf=0.7, y la otra mancha Rf=0.3.
2. Sulfa+ NaOH	-	-	-	No se observan productos de degradación
3. Sulfa+ H ₂ O ₂	-	-	-	No se observan productos de degradación.
4. Sulfa+ luz	-	-	-	No se observan productos de degradación.
1. Trime+ HCl	-	-	-	No se observan productos de degradación.
2. Trime+ NaOH	-	-	+	En la última semana del experimento, se observa 1 mancha, además de la referencia, ésta tiene un Rf=0.2, la otra tiene un Rf=0.5.
3. Trime+ H ₂ O ₂	-	+	+	A partir de la segunda semana, se observa otra mancha, además de la referencia, con un Rf=0.55.
4. Trime+ luz	+	+	+	A las 48 horas se observó otra mancha, la de referencia Rf=0.2, la otra mancha con un Rf=0.15.

(+)Presenta productos de degradación (-) No presenta productos de degradación

5.1.2. Compatibilidad con excipientes.

En las siguientes tablas se enumeran los excipientes a probar para una posible formulación de la tableta. En la primera de ellas, se enlistan las pruebas realizadas de los principios activos, de manera individual, enfrentándose 1:1 con un solo excipiente. Posteriormente, en la segunda tabla, se encuentran los resultados relativos a la mezcla de principios activos con diferentes combinaciones de excipientes.

Tabla 5.2. Compatibilidad de excipientes (1a parte).

No. Experimento.	48 horas	14 días	21 días	Observaciones.
1	-	-	-	No se observan productos de degradación.
2	-	-	-	No se observan productos de degradación.
3	-	-	-	No se observan productos de degradación.
4	-	-	-	No se observan productos de degradación.
5	-	-	-	No se observan productos de degradación.
6	-	-	-	No se observan productos de degradación.
7	-	-	-	No se observan productos de degradación.
8	-	-	-	No se observan productos de degradación.
9	-	-	-	No se observan productos de degradación.
10	-	-	-	No se observan productos de degradación.
11	-	-	-	No se observan productos de degradación.
12	-	-	-	No se observan productos de degradación.
13	+	+	+	Se observa una mancha con $R_f = 0.46$, mientras que la referencia es $R_f = 0.7$

(+)Presenta productos de degradación (-) No presenta productos de degradación.

Tabla 5.3. Compatibilidad con excipientes (2ª parte).

No. Experimento.	48 horas	14 días	21 días	Observaciones.
I	-	-	-	No se observan productos de degradación.
II	-	-	-	No se observan productos de degradación.
III	-	-	-	No se observan productos de degradación.
IV	-	-	-	No se observan productos de degradación.
V	-	-	-	No se observan productos de degradación.
VI	-	-	-	No se observan productos de degradación.
VII	-	-	-	No se observan productos de degradación.
VIII	-	-	-	No se observan productos de degradación.
IX	-	-	-	No se observan productos de degradación.
X	-	-	-	No se observan productos de degradación.
XI	-	-	-	No se observan productos de degradación.

(+)Presenta productos de degradación (-) No presenta productos de degradación

5.1.3. Reología principios activos.

En las tablas que se muestran a continuación, se pueden apreciar las propiedades reológicas que poseen ambos principios activos, que van a influir directamente en la propuesta de formulación y la vía de fabricación de las tabletas.

Tabla 5.4. Reología Sulfametoxazol.

Determinación.	Resultado.	Observaciones.
Tamaño de partícula	55% pasa a través de malla 100	Polvo muy fino, además de que presenta efecto de estática.
Densidad aparente (g/mL)	0.4560	---
Densidad compactada (g/mL)	0.6170	---
% de Compresibilidad	26.1	Flujo y compresibilidad pobre.
Velocidad de flujo (g/s)	0.1317	---
Ángulo de reposo. (°)	38.1	Flujo regular (tendencia a pobre)

Tabla 5.5. Reología Trimetoprim.

Determinación.	Resultado.	Observaciones.
Tamaño de partícula	52% pasa a través de malla 100	Polvo muy fino, a diferencia del Sulfametoxazol, no presenta estática
Densidad aparente (g/mL)	0.6363	---
Densidad compactada (g/mL)	0.7381	---
% de Compresibilidad	13.8	Flujo y compresibilidad excelente.
Velocidad de flujo (g/s)	4.62	---
Ángulo de reposo. (°)	18.7	Flujo regular.

5.2. FORMULACIÓN.

Para la formulación de las tabletas, se fabricaron 2 lotes de prueba, de 100 g en tamaño cada uno. La clave de los lotes son: TDF-L1 y TDF-L2.

Más adelante, en el escalamiento del tamaño de lote, se fabricaron dos lotes tamaño estándar: el primero, de 500 g clave TF-ST1; mientras que el segundo fue clave TF-ST2, con un tamaño de 732.8 g.

En una primera instancia, la propuesta de formulación fue la siguiente:

Tabla 5.6. Formulación 1.

Componente.	Masa p/1Tableta (mg).	%
Sulfametoxazol.	400.0	72.7
Trimetoprim.	80.0	14.6
PVP K30	16.5	3.0
Avicel PH 101	31.5	5.7
AcDiSol	11.0	2.0
Talco	5.5	1.0
Estearato de Magnesio	5.5	1.0
	550.0	100.0

Esta formulación no se utilizó, ya que se optó por incrementar el tamaño de la tableta, considerando el 70% de la masa total de principios activos en la tableta (tabla 5.7), no el 87.3% de la formulación inicial (tabla 5.6), por lo que se llevó a una tableta de 685.0 mg de peso, obteniendo la siguiente formulación.

Tabla 5.7. Formulación 2.

Componente.	Masa p/1Tableta (mg).	%
Sulfametoxazol.	400.0	58.4
Trimetoprim.	80.0	11.6
PVP K30	20.55	3.0
Avicel PH 101	157.55	23.0
AcDiSol	13.7	2.0
Talco	6.85	1.0
Estearato de Magnesio	6.85	1.0
	685.0	100.0

En esta formulación, sólo se modifican las proporciones de los principios activos y del diluyente, para ajustar al peso de 685 mg, pero ya en el proceso de tableteado, el peso máximo de las tabletas fue de 640 mg. Es necesario disminuir el peso de las tabletas, para ajustar el peso de las mismas en la tableteadora, por lo que se modificó la proporción de diluyente.

Tabla 5.8 Formulación 3.

Componente.	Masa p/1Tableta (mg).	%
Sulfametoxazol.	400.0	64.5
Trimetoprim.	80.0	12.9
PVP K30	18.6	3.0
Avicel PH 101	96.7	15.6
AcDiSol	12.4	2.0
Talco	6.2	1.0
Estearato de Magnesio	6.2	1.0
	620.0	100.0

Esta última formulación fue la que dio mejores resultados, los cuales se analizarán posteriormente.

5.2.1. Reología lotes de prueba.

En este apartado se muestran las determinaciones reológicas que se realizaron a los lotes de prueba, teniendo como propósito establecer qué formulación es la mejor y la más adecuada para llevar el proceso de compresión. Conforme a los resultados que se obtengan, tendrán consecuencia en el análisis que se realicen a las tabletas de cada lote.

Tabla 5.9. Reología del lote TDF-L1.

Determinación.	Resultado.	Observaciones.
Tamaño de partícula	78% pasa a través de malla 100.	Presencia aún mayor de finos, se deben disminuir. Por lo tanto, mejorar la aglutinación.
Densidad aparente (g/mL)	0.4336	---
Densidad compactada (g/mL)	0.5420	---
% de Compresibilidad	20.0	Flujo y compresibilidad regular.
Velocidad de flujo (g/s)	4.63	---
Ángulo de reposo. (°)	21.6	Flujo excelente.

Tabla 5.10. Reología del lote TDF-L2.

Determinación.	Resultado.	Observaciones.
Tamaño de partícula	26% pasa a través de malla 100.	Disminuye la proporción de finos.
Densidad aparente (g/mL)	0.4627	---
Densidad compactada (g/mL)	0.5527	---
% de Compresibilidad	16.3	Flujo y compresibilidad buenos.
Velocidad de flujo (g/s)	4.65	---
Ángulo de reposo. (°)	24.1	Flujo excelente.

5.2.2. Reología lotes estándar.

Tabla 5.11. Reología del lote TF-ST2.

Determinación.	Resultado.	Observaciones.
Tamaño de partícula	33% pasa a través de malla 100.	Presencia de finos, aunque el 50 % de muestra utilizado, se encuentra en las mallas 80, 100 y 150.
Densidad aparente (g/mL)	0.4729	---
Densidad compactada (g/mL)	0.5604	---
% de Compresibilidad	13.5	Flujo y compresibilidad excelente.
Velocidad de flujo (g/s)	ND	---
Ángulo de reposo. (°)	20.9	Flujo excelente.

Tabla 5.12. Comparación de la reología de los tres lotes fabricados.

Determinación.	Lote TDF-L1	Lote TDF-L2	Lote TF-ST2	Observaciones.
Tamaño de partícula	78% pasa malla 100	26% pasa malla 100	33% pasa malla 100	Conforme se modifica la formulación, disminuye la presencia de finos.
Densidad aparente (g/mL)	0.4336	0.4627	0.4729	---
Densidad compactada (g/mL)	0.5420	0.5527	0.5604	---
% de Compresibilidad	20.0	16.3	13.5	Mejora el % de compresibilidad, en la última formulación.
Velocidad de flujo (g/s)	4.63	4.65	ND	---
Ángulo de reposo (°)	21.6	24.1	20.9	Al disminuir el valor, se mejora el flujo, relacionado también con el % de compresibilidad.

ND = No determinada

5.2.3. Controles de proceso lotes prueba y estándar.

Determinación de especificaciones.

En la Formulación 2, se establecieron los siguientes parámetros de calidad de las tabletas:

Peso Promedio: 685 mg \pm 5% (650.8 mg – 719.3 mg)

Dureza: 5.0 KP – 11.0KP

Friabilidad: No mayor 1%

Tiempo de desintegración: No mayor 20 minutos.

Cabe señalar que el lote de prueba TDF-L1 se llevó a cabo utilizando la formulación anterior, mientras que el lote TDF-L2 utilizó la Formulación 3, es decir, la definitiva, cuyas especificaciones fueron:

Peso Promedio: 620 mg \pm 5% (589 mg – 651 mg)

Dureza: 5.0 KP- 11.0 KP

Friabilidad: No mayor 1%

Tiempo de desintegración: No mayor 20 minutos.

En todos los casos, se obtendrán tabletas blancas, redondas, biconvexas, lisas, de 12 mm de diámetro, como especificación de **Apariencia** (Aspecto físico).

Comportamiento en los controles de lotes prueba y estándar fabricados.

Cuadro1. Variaciones que se presentaron en los controles de los lotes prueba.

Lote	Variación de peso. (Intervalo)⁽¹⁾	Variación de dureza.	Observaciones.
TDF-L1	632-641 mg	7.7-10.4 KP	No se determinaron friabilidad ni dureza, solo hasta la evaluación final del lote.
TDF-L2	602-639 mg	6.2-6.7 KP	No se determinaron friabilidad ni dureza, solo hasta la evaluación final del lote.

⁽¹⁾ Los intervalos representan el peso mínimo y el peso máximo que se presentaron al momento de comprimir.

Comportamiento en los lotes estándar.

Cuadro 2. Variaciones que se presentaron en los controles de los lotes estándar.

Lote.	Variación de peso.(Intervalos)⁽¹⁾	Variación de dureza.	Observaciones.
TF-ST1	545-586 mg	3.4-4.8 KP	En primera instancia, ya que se tiene que ajustar la tableteadora para mantener el proceso estable.
TF-ST1	622-627 mg	4.4-4.7 KP	No se logró ajustar la presión en los punzones, aunque la propiedad de dureza mejora al dejar funcionar la máquina tableteadora.
TF-ST2	534-573 mg	8.0-21.2 KP	El granulado tuvo que ser remezclado, porque los resultados de las determinaciones de los controles no son adecuadas.
TF-ST2	581-623 mg	5.6-12.2 KP	Después de remezclar, se obtienen mejoras en los resultados esperados.

⁽¹⁾ Los intervalos representan el peso mínimo y el peso máximo que se presentaron al momento de comprimir.

5.3. EVALUACIÓN ANALÍTICA DE TABLETAS.

En las tablas que se presentan en este punto, se muestran los resultados obtenidos de la evaluación fisicoquímica de los lotes de tabletas fabricados. Cabe señalar que las tabletas obtenidas en los lotes TF-ST1 y TF-ST2 serán evaluadas en la asignatura Desarrollo Analítico.

Tabla 5.12. Resultados evaluación lote TDF-L1.

Determinación.	Resultado (Promedios).	Observaciones.
Apariencia	Tabletas blancas, redondas, biconvexas, lisas, de 12 mm diámetro.	Cumple.
Peso promedio (mg)	633.5; DE =1.6%	No Cumple.
Dureza (KP)	9.2	Cumple.
Friabilidad (%)	1.22	No cumple.
Tiempo de desintegración (min)	1.0	Cumple.

Tabla 5.13. Resultados evaluación lote TDF-L2.

Determinación.	Resultado (Promedios).	Observaciones.
Apariencia	Tabletas blancas, redondas, biconvexas, lisas, de 12 mm diámetro.	Cumple
Peso promedio (mg)	659.0; DE =3.3%	No cumple.
Dureza (KP)	13.7	No cumple.
Friabilidad (%)	1.07	No cumple.
Tiempo de desintegración (min)	0.5	Cumple.

Tabla 5.14. Resultados evaluación lote TF-ST1.

Determinación.	Resultado (Promedios).	Observaciones.
Apariencia	Tabletas blancas, redondas, biconvexas, lisas, de 12 mm diámetro.	Cumple.
Peso promedio (mg)	619.5; DE =1.0%	Cumple.
Dureza (KP)	5.0	Cumple.
Friabilidad (%)	0.63	Cumple.
Tiempo de desintegración (min)	0.5	Cumple.

Tabla 5.15. Resultados evaluación lote TF-ST2

Determinación.	Resultado (Promedios).	Observaciones.
Apariencia	Tabletas blancas, redondas, biconvexas, lisas, de 12 mm diámetro.	Cumple.
Peso promedio (mg)	617.0; DE =0.8%	Cumple.
Dureza (KP)	7.7	Cumple.
Friabilidad (%)	1.20	No cumple.
Tiempo de desintegración (min)	0.6	Cumple.

Considerando estos resultados, es posible realizar la discusión de los mismos, para ver qué ocurrió durante el proceso, y las posibles causas que hicieron que se corrigieran las propiedades de las tabletas, para conseguir los parámetros adecuados.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

6.1. PREFORMULACIÓN.

En esta primera parte del desarrollo de la forma farmacéutica, se pretende conocer qué tipo de mecanismos de degradación sufren los principios activos a formular, sometiéndolos a condiciones adversas, como fueron; medio ácido, medio básico, medio oxidante y exposición a la luz. Para acelerar el proceso, se colocaron las muestras a 40° C (a excepción del de exposición a la luz), esto permite que la interacción de las moléculas del fármaco interactúen mejor con el medio.

Por los resultados obtenidos, se puede ver, acorde con lo reportado en la literatura, que el mecanismo de degradación del Sulfametoxazol es por hidrólisis ácida, lo cual hay que considerar al momento de formular, esto es, no involucrando agentes ácidos a la formulación, ya que pueden interactuar con este activo.

Lo que refiere al Trimetoprim, la literatura no reporta ningún mecanismo de degradación, lo cual podría indicar que este activo es estable en cualquier condición; en la tabla de estabilidades (5.1) se muestra lo contrario: es inestable a la luz, se hidroliza en medio básico y se puede oxidar en presencia de agentes oxidantes fuertes. Se deben considerar estas propiedades al momento de

formular, en especial la cantidad de luz al trabajar con el Trimetoprim, ya que podría degradarse si no se maneja con cuidado.

En los ensayos de compatibilidad con excipientes, la primera parte indica si existe interacción de los principios activos con el excipiente en forma individual, esto es enfrentando principio activo-excipiente 1:1, y utilizando como control positivo de interacción a la lactosa 1:1 con Sulfametoxazol, que se sabe que interactúan y forma productos de degradación con aminos primarios. No se observaron productos de degradación ni otro tipo de interacciones entre los principios activos y los excipientes probados, por lo que pueden utilizarse para la formulación cualquiera de ellos.

En la segunda parte de compatibilidad, donde se prueban combinaciones de excipientes para una posible formulación, tampoco se observan productos de degradación ni interacción alguna, por lo tanto, se pueden utilizar cualquiera de las combinaciones para la formulación de las tabletas.

Por último, en la evaluación reológica, se observó lo siguiente: el Sulfametoxazol presentó un flujo y propiedades de compresibilidad pobres, además de que es un polvo fino con estática, lo cual podría provocar que se quedara adherido a la tolva de alimentación de la tableteadora y los punzones, además del material de vidrio que se utilice en otras determinaciones.

El Trimetoprim presentó mejores propiedades de compresibilidad y flujo, sólo que el Sulfametoxazol es el que va en mayor proporción, 5 veces más que el Trimetoprim, por lo que va a ser el que tenga mayor influencia en la mezcla para la compresión y, por ende, en las propiedades reológicas de la misma. Lo que puede influir también al momento de comprimir, es que también es un polvo muy fino, por lo que tiene que considerarse muy bien esto en la formulación.

6.2. FORMULACIÓN.

Para llevar a cabo el proceso de tableteado y resolver los problemas de compresibilidad, flujo y distribución de partícula, reflejado en porcentaje que pasa malla número 100, se recurrió a granulación vía húmeda, con la cual se incrementó el tamaño de partícula, logrando disminuir el porcentaje que pasa malla número 100, observando así una disminución en los finos, mejorando la cohesividad de los polvos y permitiendo una compresión adecuada.

Para la granulación, se utilizó una solución de PVP al 20 % en mezcla de disolventes Etanol-Agua (1:1) para lograr una aglutinación de las partículas. En cuanto al flujo del granulado, se adicionaron el Talco y el Estearato de Magnesio, para mejorar la velocidad de flujo además de que al momento del tableteado, se evitó la fricción con la tolva y los punzones, logrando así un desempeño adecuado en el proceso de tableteado.

La adición de Croscarmelosa Sódica como desintegrante, intra y extragranular permitió que la tableta se lograra disgregar adecuadamente para lograr la liberación de los principios activos y su posterior hidratación para una adecuada solubilidad.

Cabe señalar que se realizaron 3 propuestas de formulación por diversos motivos: en primer lugar, se intentó formular una tableta con 550 mg de peso total, ya que ese es el peso aproximado de las tabletas comerciales que se conocen (Bactrim®, de Roche) y en base a eso, proponer los excipientes. Posteriormente, se pensó en incrementar el tamaño de la tableta, para poder adicionarle una mayor proporción de diluyente y proporcionar mayor estabilidad fisicoquímica a la tableta; dado que no se contaba con un punzón de tamaño adecuado y no se alcanzó el peso deseado con los punzones con que cuenta el laboratorio, se disminuyó el tamaño de la tableta y se ajustó la proporción de diluyente en la misma, de hecho, esta es la función de este componente en la formulación.

Los controles de proceso ayudaron a obtener durante el proceso las propiedades adecuadas de las tabletas, según las especificaciones de las mismas, para obtener productos de buena calidad, y poder ser analizadas en ocasiones posteriores.

Esto mismo ayudó a observar que en el lote TF-ST2 las tabletas no mostraron resultados adecuados en las determinaciones de peso individuales de las tabletas, ni de dureza, por lo que se detuvo la fabricación de las tabletas y se procedió a revisar en dónde radicaba el problema. Para ello se realizó la reología del lote, encontrándose que el mismo se comportaba con un flujo y compresibilidad muy buenas. Para resolver el problema, se remezclaron los polvos por 2 minutos antes de comprimir, mejorando sus resultados en la evaluación analítica (ver tabla 5.15), la única determinación que no cumplió con especificaciones fue % de friabilidad, aunque no es determinante para este caso, ya que los lotes de tabletas fabricados (TF-ST1 y TF-ST2) sólo servirán para cuantificación de Trimetoprim en la asignatura de Desarrollo Analítico, y puede deberse ese porcentaje de friabilidad a que se tardó en realizar el proceso de compresión; si se observa en la tabla 5.14, las tabletas son aprobadas en todas las determinaciones adecuadamente, por lo que la formulación sí es adecuada para fabricar las tabletas.

6.3. EVALUACIÓN ANALÍTICA DE TABLETAS.

La evaluación de tabletas nos permite ver si las tabletas cumplen con los parámetros de calidad establecidos en un principio, esto es, cumplir con especificaciones que el fabricante pre-estableció.

En los lotes de prueba, se observa que no muestran resultados adecuados en cuanto a especificaciones las tabletas, lo que es indicativo de que el proceso debe de mejorar, haciendo más eficiente el proceso de granulación, y los mezclados involucrados durante todo el proceso, ya que son los puntos críticos de todo el proceso de fabricación de tabletas.

7. CONCLUSIONES.

- Durante las pruebas de Estabilidad, se observó qué tipo de degradación sufren los principios activos a las condiciones mencionadas, para poder considerar estas propiedades en la manufactura de los mismos. De igual manera, en Compatibilidad, no se observó ninguna interacción con los excipientes probados, por lo que pueden utilizarse para realizar la formulación
- Se realizó el proceso de compresión (tableteado) para las formulaciones 2 y 3, con sus controles de proceso y evaluación analítica de los parámetros preestablecidos.
- El método seleccionado para la fabricación de los graneles de tabletas, fue el de compresión por Granulación Vía Húmeda, porque permite mayor homogeneidad en la mezcla de polvos y aumentar el tamaño de partícula, consiguiendo propiedades de flujo y compresión adecuadas para la formulación.
- Se lograron obtener tabletas de Sulfametoxazol-Trimetoprim 400 y 80 mg, mediante el desarrollo de una formulación adecuada, para obtener tabletas con parámetros establecidos aceptables.

8. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Alpizar R., M. S., Hernández B., E. Formas Farmacéuticas Sólidas. FQ, UNAM. FFarmacia, UAEMorelos. México, 2004. pp. 41-59.
 - (2) Alpizar R., M. S. Manual de Prácticas. Tecnología Farmacéutica II. FQ, UNAM, México, 2006. pp. 16-22.
 - (3) Connors, K. A. et.al. Chemical Stability of Pharmaceuticals. A Handbook for Pharmacists. Ed. John Wiley & Sons. N.Y., U.S.A., 1986 pp. 115-133.
 - (4) Cornejo G., J. Desarrollo de Tabletas de *Rubus coriifolius*. Tesis Licenciatura. FQ, UNAM. México, 2005. pp. 8-29, 37-39.
 - (5) Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. PLM. Ed. Thomson. México, 2003, pp. 556-566.
 - (6) Florey, K. Analytical Profiles of Drug Substances. Academic Press, NY, USA, 1973. Vols. 2 & 7. pp. 445-475, 467-485.
 - (7) Gennaro, A. Remington. Farmacia. Médica Panamericana. Buenos Aires, 2003. pp. 996-1007, 1803-1804.
 - (8) Howe-Grant, M. Chemotherapeutics and Disease Control. Ed. John Wiley & Sons. N.Y., U.S.A. 1993, pp. 90-97.
 - (9) Lachman, L., Lieberman, H. The Theory & Practice of Industrial Pharmacy. 3rd Ed. Lea & Febiger. Philadelphia, USA, 1986. pp. 66-88, 293-329.
 - (10) Lieberman, H. Lachman, L. Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets. Vol. 1. Macer Dekker. NY, USA, 1980. pp. 1-7, 109-116.
-
-

-
-
- (11) Páez E., M. Desarrollo de una Formulación de Tabletas conteniendo un Antiinflamatorio no Esteroideo. Tesis Licenciatura. FQ, UNAM. México, 2005. pp. 2-25.
- (12) Prescott, L. Microbiología. 4a Ed. Mc Graw Hill. Madrid, 1999. pp. 832.
- (13) Rowe, R. C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 4th Ed. Pharmaceutical Press & American Pharmaceutical Association. UK-USA, 2003. pp. 108-111, 181-183, 354-357, 508-513, 641-643.
- (14) Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7^a Edición. México, 2000, pp. 238-241, 245-251.
- (15) Swarbrick, J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol. 14. Ed. Marcel Decker Inc. N.Y., U.S.A. 1996, pp. 385-394.
- (16) The Merck Index. 13a Ed. 2001. pp. 1589,1730.
- (17) Urbina R., M. E. Desarrollo de Tabletas de Famotidina 40 mg por Compresión Directa. Tesis Licenciatura. FQ, UNAM. México, 2005. pp. 21-27.
- (18) Vila J., J. L. Tecnología Farmacéutica Vol. II Formas Farmacéuticas. Ed. Síntesis. Madrid, 2001. pp. 55, 87-142.
-
-

ANEXO 1.

TABLETAS DE SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM 400 Y 80 mg. Compresión por granulación vía húmeda.			<i>Procedimiento de fabricación</i>	
			PNO: TDF-ST	En vigor: Marzo, 2007
Escrita por: J.F. Gallardo I.	Revisada por: M. S. Alpízar R.	Aprobada por: R. Mata E.	Sustituye a: NUEVO	
			Próxima revisión: Marzo, 2008	

Equipo: _____.

Página 1 de 8
Lote No. _____.

Integrantes: _____

Fecha de inicio: _____
 Fecha de término: _____.

1. Tamaño estándar del lote. _____ Tabletas

2. Descripción : Tabletas redondas, blancas, lisas, convexas.

3. Formulación

Componente	Clave	Lote N°	Análisis N°	P/ 1 tableta (mg)	P/ _____ Tabletado (mg)	Realizó	Fecha	Verificó	Fecha
Sulfametoxazol				400.0					
Trimetoprim				80.0					
PVP K30				18.6					
Avicel PH 101				96.7					
Ac-Di-Sol				12.4					
Talco				6.2					
Estearato de magnesio				6.2					
Agua-etanol 1:1				cbp					

4. Seguridad.

El personal involucrado en la manufactura de tabletas de sulfametoxazol-trimetoprim 400 y 80 mg, deberá portar bata blanca limpia, en buen estado, cerrada, cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No deberá portar ningún tipo de maquillaje o joyería.

Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actúe como supervisor.

5. Material y equipo

- Balanza analítica
- Parrilla de calentamiento
- Termómetro -10° a 100° C
- Vaso de precipitados de 1000 mL
- Vaso de precipitados de 250mL
- Agitador de vidrio.
- Embudo de vidrio tallo corto
- Probeta de vidrio (100 mL)
- Charolas de plástico
- Cucharones de plástico
- Pinzas de disección
- Espátula de acero inoxidable con mango de madera (15 cm)
- Espátula de cromo-níquel
- Tableteadora Killian, con juego de punzones y matriz de 12 mm
- Medidor de dureza Schleuniger
- Brocha
- Juego de tamices mallas 20, 40, 60, 80, 100, 150 y base
- Tamices de acero inoxidable mallas # 8 y 16 (ó 20)
- Cronómetro.
- Friabilizador Erweka
- Desintegrador ELECSA
- Horno y charolas J M Ortiz

6. Procedimiento.

6.1. Surtido y pesado de materias primas

	Realizó	Verificó
a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesada	_____	_____
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas	_____	_____
c) Verificar la identificación de las materias primas utilizadas	_____	_____
d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas	_____	_____
e) Pesar e identificar las materias primas	_____	_____
f) Verificar el pesado de materias primas	_____	_____
g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado	_____	_____
h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida	_____	_____
i) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	_____	_____

6.2. Fabricación del granel

	Realizó	Verificó
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado	_____	_____

b) Identificar el cubículo asignado _____

c) Tamizar por malla 16, el sulfametoxazol, el trimetoprim, el Avicel PH101, el AcDiSol, el estearato de magnesio y el talco. _____

d) Colocar en una bolsa grande de plástico el Avicel PH 101, el sulfametoxazol, el trimetoprim y 50 % de la cantidad de AcDiSol. Mezclar con movimientos circulares durante 5 minutos. _____

e) Solución Aglutinante de polivinilpirrolidona:
Solución al 20%: Colocar la PVP previamente pesado en un vaso de precipitados, llevar a volumen con probeta utilizando como disolvente mezcla etanol-agua 1:1. Mezclar hasta completa disolución de la PVP. _____

g) Granular la mezcla obtenida en (d) con la solución aglutinante. Mezclar hasta completa incorporación. Humectar si es necesario con la mezcla etanol-agua 1:1. _____

h) Tamizar la masa húmeda a través de malla #10. Recibir el granulado en una charola con papel manila. _____

i) Secar el granulado húmedo a 30° C por 45 minutos, o hasta conseguir una humedad entre 1.0-1.5% _____

j) Identificar y pesar el granulado seco obtenido _____

k) Colocar el granulado seco en una bolsa grande de plástico, Adicionar resto de AcDiSol, talco y estearato de magnesio. Mezclar por 3 minutos

l) Pesar e identificar la mezcla final obtenida.

CONCILIACIÓN PARCIAL :

Peso teórico: _____ gramos (1)

Peso obtenido: _____ gramos (2)

% Rendimiento = $2/1 \times 100 =$ _____ / _____ $\times 100 =$ _____

OBSERVACIONES:

6.3. Proceso de Compresión

Realizó Verificó

a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado

b) Identificar el cubículo asignado

c) Verificar la limpieza de la tableteadora Killian.

d) Alimentar la tolva de alimentación de la tabletadora con el granel, empleando punzones planos, lisos, de 12 mm de diámetro. Ajustar la máquina: peso promedio: 620 mg \pm 5% (589mg-651mg); Dureza: 5.0-11 KP; friabilidad no mayor 1% y tiempo de

Desintegración no mayor a 20 minutos. _____

d) Comprimir el lote, tomando una muestra de 5 tableta cada 2 minutos, durante todo el proceso. _____

e) Verificar la variación de peso y dureza en las muestras tomadas. Registrar las lecturas tomadas. _____

f) Recibir las tabletas en una bolsa de polietileno previamente tarada. Identificar y pesar el granel de tabletas obtenido. _____

g) Realizar la Evaluación analítica del lote fabricado:
Tableta redonda, blanca, lisa, convexa. Peso promedio:
620 mg ± 5% (589mg-651mg);Dureza: 5.0-11 KP;
friabilidad no mayor 1% y tiempo de
desintegración no mayor a 20 minutos. _____

h) Limpiar la Tableteadora utilizada, así como el cubículo asignado. Verificar la misma. _____

CONCILIACIÓN PARCIAL (COMPRESIÓN) :

Peso teórico: _____ gramos = _____ tabletas.(1)

Peso obtenido: _____ gramos = _____ tabletas.(2)

% Rendimiento = $2/1 \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Mermas del proceso de compresión: Ajuste de tableteadora: ___ tabletas.

Control en proceso: ___ tabletas. Control de calidad: ___ tabletas.

OBSERVACIONES:

6.4. Acondicionamiento

Material	Clave	Lote N°	Análisis N°	P/ pieza	Realizó	Fecha	Verificó	Fecha

Realizó Verificó

- a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado _____
 - b) Identificar el cubículo asignado _____
 - c) Verificar la identidad de los materiales surtidos. _____
 - d) Acondicionar el producto _____
-
-

CONCILIACIÓN PARCIAL (ACONDICIONAMIENTO):

Número de piezas teóricas acondicionadas: _____.(1)

Número de piezas reales acondicionadas: _____.(2)

Página 8 de 8

% Rendimiento = $2/1 \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

OBSERVACIONES:

CONCILIACIÓN FINAL:

Tabletas teóricas: _____(1) Tabletas defectuosas: _____.

Merma de Control de Calidad: _____.

Tabletas finales Obtenidas: _____.(2)

% Rendimiento final = $2/1 \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

COMENTARIOS FINALES:
