



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“DESARROLLO DE GUIONES
EXPERIMENTALES PARA LA ASIGNATURA DE
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA I (1709)”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

ZULEICA GISELA NUÑEZ PEÑA



MÉXICO, D.F

2010



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: Profra.: María del Socorro Alpizar Ramos

VOCAL: Profra.: Georgina Margarita Maya Ruiz

SECRETARIO: Profr.: Pedro Salvador Valadez Eslava

1er. SUPLENTE: Profra.: Ma. De Los Dolores Campos Echeverría

2° SUPLENTE: Profr.: Francisco García Olivares

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

M. EN C. MA. DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS _____

SUSTENTANTE (S):

ZULEICA GISELA NUÑEZ PEÑA _____

“Cada día que vivo, me convengo más de que
el desperdicio de la vida está en el amor que no damos,
las fuerzas que no usamos, la prudencia egoísta que nada arriesga,
y que, esquivándose del sufrimiento, hace perder también la felicidad.”

Carlos Drummond.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Antes que a todos, mi mayor agradecimiento a Dios por darme la vida, el tiempo y la perseverancia para llegar a esta, la primera de mis metas en el ámbito profesional.

Gracias a ti, en vida me ayudaste en cada uno de mis sueños, de mis anhelos; gracias porque nos diste todo el amor a mis hermanos y a mí. Gracias mi Angelito que me ha mandado lo mejor, por darme las fuerzas y no abandonarme nunca: mi tío Sergio ☩

A mi mamá, Olivia, por darme la gran enseñanza de vida, a luchar, a no desistir ante la adversidad, por enseñarme que todo cuesta y mientras más, más ricos son los frutos. Gracias por ser una madre ejemplar y valiente, por darme más amor del que un hijo necesita, por ser más que mi madre mi amiga y confidente.

A mi papá porque sé que a pesar de todo nos quieres, gracias porque sin ti no estaría aquí.

Gracias a mis hermanos, Damis y Davidsito, por su confianza. Hermanitos los admiro porque cada día son mejores seres humanos, continúen así por favor. Los quiero mucho, esto es para ustedes.

A mi esposo por vivir esta experiencia de vida a mi lado, sin dudar y dándome todo el amor y los ánimos siempre, por levantarme cuando me he caído, por amarme como soy. Por supuesto mil gracias por tu paciencia. No tengo más palabras que: te amo, te admiro y te respeto.

A mi tío Felipe, por darme el mejor ejemplo, por ti desde los 6 años está fue mi meta, mi sueño. Gracias por darme un hogar el tiempo que esto duró, por aguantar mis desveladas, por tu apoyo, por convertirte en una de las personas más importantes en mi vida.

A mis abuelitos, Felix y Lolis.

A mis amigos, Lina Escobar por tus jalones de oreja, tus empujoncitos cuando fueron necesarios, por todos los momentos compartidos. Liliana de León por estar aquí a pesar del tiempo y la distancia.

A la Maestra Socorro por este proyecto, por escucharme y darme buenos consejos. A toda dirección farmacéutica de CANIFARMA, compañeros y amigos que hicieron de mi primer empleo una de las mejores experiencias: Lau, Saris, Adrián, y Francisco. A mi primer jefe, y que también considero un sincero amigo Rivelino Flores por brindarme la oportunidad, y darme uno de los mejores ejemplos de cómo ser un excelente ser humano

A la UNAM y Facultad de Química y sus excelentes profesores.

ÍNDICE

1. OBJETIVO GENERAL	8
2. INTRODUCCIÓN.....	9
3. FORMA FARMACÉUTICA ^{1,3,4}	11
3.1 EXCIPIENTE ^{1, 3, 4, 5, 6, 7}	11
3.2. CLASIFICACIÓN	17
3.2.1. FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS	17
3.2.2. FORMAS FARMACÉUTICAS GASEOSAS	19
3.2.3. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS.....	20
4. KETOCONAZOL Y MÉTODOS ANALÍTICOS.....	41
4.1. PRINCIPIO ACTIVO: KETOCONAZOL.....	42
4.1.1. ESTRUCTURA	42
4.1.2. SÍNTESIS	42
4.1.3. DESCRIPCIÓN ¹	42
4.1.4. SOLUBILIDAD ¹	43
4.1.5. USO TERAPÉUTICO.....	43
4.1.6. MECANISMO DE ACCIÓN ^{7, 38, 39}	43
4.1.7. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS DEL KETOCONAZOL ¹⁹	51
4.1.8. INTERACCIONES ^{20, 30}	52
4.1.9. FORMAS FARMACÉUTICAS EN EL MERCADO.....	53
4.2. POLVO ANTIMICÓTICO DE KETOCONAZOL. MÉTODOS ANALÍTICOS. ^{1, 37, 46}	54
5. INDOMETACINA Y MÉTODOS ANALÍTICOS.....	63
5.1. PRINCIPIO ACTIVO: INDOMETACINA.....	64
5.1.1. ESTRUCTURA ²³	64
5.1.2. SÍNTESIS	64
5.1.3. DESCRIPCIÓN ¹	65
5.1.4. SOLUBILIDAD	65
5.1.5. USO TERAPÉUTICO.....	65
5.1.6. MECANISMO DE ACCIÓN ^{25,26}	65
5.1.7. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS ²⁸	67
5.1.8. INTERACCIONES ^{28,29}	68
5.1.9. FORMAS FARMACÉUTICAS EN EL MERCADO.....	69

5.2.	CÁPSULAS DE INDOMETACINA. MÉTODOS ANALÍTICOS. ^{1, 37, 46}	70
6.	GUIONES	81
6.1.	POLVO ANTIMICÓTICO DE KETOCONAZOL.....	82
6.1.1.	CERTIFICADO ANALÍTICO	86
6.2.	CÁPSULAS DE INDOMETACINA.....	88
6.2.1.	CERTIFICADO ANALÍTICO	93
7.	PERSPECTIVAS	95
8.	CONCLUSIONES.....	96
	GLOSARIO	97
	BIBLIOGRAFÍA.....	101

1. OBJETIVO GENERAL

- ✓ Desarrollar dos guiones experimentales para la enseñanza práctica de la asignatura de Tecnología Farmacéutica I.

OBJETIVOS PARTICULARES

- ✓ Desarrollar un guión experimental para la fabricación de cápsulas de Indometacina para la enseñanza práctica de la asignatura de Tecnología Farmacéutica I
- ✓ Desarrollar un guión experimental para la fabricación de polvo antimicótico de ketoconazol para la enseñanza práctica de la asignatura de Tecnología Farmacéutica I

2. INTRODUCCIÓN

Un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) es la sucesión cronológica de operaciones necesarias a realizar, claramente descritas y reproducibles, que se constituyen en una unidad de función para la realización de una actividad específica. Los procedimientos implican actividades y tareas del personal.²

Los procedimientos proveen información completa y exacta para todos los procesos, ayudan a asegurar que todos los procesos se lleven a cabo de manera homogénea y a tiempo, y sirven como herramienta de inducción y capacitación para personal de nuevo ingreso. Una de las aplicaciones de los PNOs es la fabricación de formas farmacéuticas.

De acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos una Forma Farmacéutica: “Es la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que presentan características físicas propias para su dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.”¹ Las Formas Farmacéuticas pueden ser líquidas, sólidas o semisólidas por ejemplo: los jarabes, cápsulas/tabletas y cremas respectivamente.

Una cápsula es un “cuerpo hueco (pequeño receptáculo), obtenido por moldeo de gelatina, que puede ser de textura dura o blanda; dentro de la cual se dosifica él o los fármacos y aditivos en forma sólida (mezcla de polvos o microgránulos) o líquida.

El polvo es una Forma Farmacéutica Sólida que contiene él o los fármacos y aditivos, finamente molidos y mezclados para asegurar su homogeneidad.

En el presente trabajo se desarrollaron dos guiones experimentales para el laboratorio de la asignatura de Tecnología Farmacéutica I, en el cual se indica el procedimiento a seguir para la elaboración de Cápsulas de Indometacina de 25 mg. y de Polvo Antimicótico de Ketoconazol.

Dichos guiones contienen el procedimiento normalizado cumpliendo con las Buenas Prácticas de Fabricación. Los guiones aportan a la asignatura de Tecnología Farmacéutica la base de lo que, para los alumnos, será el punto de partida para poner en práctica la manufactura de formas farmacéuticas bajo buenas prácticas de fabricación y así, posteriormente desarrollar sus propias formas farmacéuticas.

En general en los procedimientos para la producción de las formas farmacéuticas mencionadas se indicaron tanto el tamaño del lote y las medidas de seguridad que se deben adoptar antes de iniciar con la producción; posteriormente se lleva a cabo el surtido de los componentes de la fórmula maestra de acuerdo a la orden de producción correspondiente, a continuación están enlistados tanto el material y el equipo necesario para así dar inicio a la producción de la forma farmacéutica cuyos pasos constan del surtido de materias primas antes mencionado, la fabricación del granel, análisis del rendimiento del producto a granel, para las cápsulas, su dosificado y análisis del rendimiento del dosificado, y finalmente la evaluación de la calidad de ambas formas farmacéuticas su respectivo acondicionamiento el cual es propuesto por los alumnos, el cálculo del rendimiento final respecto al acondicionamiento (conciliación final) y la elaboración de los informes correspondientes.

3. FORMA FARMACÉUTICA ^{1,3,4}

Una forma farmacéutica, es la forma como se expende el producto farmacéutico, y es la mezcla de uno o más principios activos que, con o sin aditivos(excipientes), que posee las características físicas adecuadas para proveer una dosificación exacta mediante una administración fácil o conveniente para su biodisponibilidad, seguridad y eficacia.

Debiendo tener un proceso de manufactura bajo buenas prácticas, reproducible y económica.

Dependiendo de la forma farmacéutica, esta puede estar compuesta además del o los principios activos, por diferentes tipos de excipientes que favorezcan su formulación y/o presentación.

3.1 EXCIPIENTE ^{1, 3, 4, 5, 6, 7}

Es cualquier sustancia distinta del principio activo o del profármaco que se utiliza para la manufactura de formas farmacéuticas adecuadas con distintos propósitos, como:

- ✓ Optimizar el proceso de fabricación, mediante la modificación de las características físico-químicas de él o los principios activos o la preformulación y así facilitar su preparación. Por ejemplo con respecto al manejo de materiales a alta velocidad y en procesos automatizados;
- ✓ Favorecer la eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad ^{1, 4, 5}.
- ✓ Estabilizadores para mantener la calidad de la forma farmacéutica a lo largo de su manufactura, transporte y almacenamiento;
- ✓ Modificadores de la liberación del fármaco, aumentar su absorción o especificidad.

Los excipientes deben ser estables física y químicamente, no deben interferir con la biodisponibilidad, ser fisiológicamente inertes y de bajo costo³.

Se pueden encontrar diferentes tipos^{6, 7} de excipientes por su uso y de acuerdo a la forma farmacéutica por ejemplo:

Aglutinantes: Son agentes que proporcionan cualidades cohesivas, es decir, mantienen los ingredientes de una tableta unidos. Se utilizan en concentraciones del 10 al 20%. Algunos ejemplos de aglutinantes que se utilizan comúnmente son: polivinilpirrolidona (PVP, usado al 2%), lactosa, almidones, y celulosas como Hidroxipropil celulosa o carboximetil celulosa, gomas como goma arábica y alginato de sodio. También se utilizan azúcares alcohólicas como xilitol, sorbitol o maltitol.

Diluentes/rellenos (Fillers): Rellenan el contenido de una tableta o cápsula para ajustarlas a un volumen conveniente para la dosificación y su consumo. El uso de la celulosa vegetal es bastante extendido en dichas formas farmacéuticas. La lactosa es un diluyente utilizado para cápsulas. Otros diluentes son: fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina (Avicel), caolín, manitol, almidón.

Desintegrantes: estos son utilizados para facilitar la ruptura o desintegración, en una concentración del 5-15%. Los desintegrantes al hidratarse se expanden y disuelven, causando que la tableta se rompa en el tracto digestivo y libere los fármacos para su absorción. Este aditivo se mezcla generalmente: una parte con los principios activos y diluentes previo a la granulación y otra parte se mezcla con el lubricante antes de la compresión. Algunos desintegrantes utilizados son almidones, celulosas y polímeros de enlaces cruzados como por ejemplo croscarmelosa, crospovidona, conocidos como superdesintegrantes debido a los bajos niveles a los que son completamente efectivos (2-4%). El tiempo de desintegración, además del desintegrante, puede ser afectado por la cantidad de aglutinante y lubricante.

Lubricantes: previenen que los ingredientes de la formulación se agrupen en terrones y ayuda en el proceso de producción al evitar la adhesión del material y mejorar el flujo de éste a través del equipo por la disminución en la fricción entre

el producto y el equipo de producción por recubrimiento de la superficie rugosa de las partículas y por eliminación de la carga estática externa de las partículas. Se utilizan comúnmente concentraciones de lubricante finamente dividido desde un 0.5% hasta 5% (malla 60-100), siendo necesaria la mayor concentración cuando se usa talco. Se agrega al granulado seco. Los minerales comunes como talco o sílica, estearato de magnesio, ácido esteárico y polietilenglicol son los lubricantes más frecuentes en tabletas o cápsulas de gelatina dura. Pero una lubricación excesiva puede ocasionar una “impermeabilización” resultando de esto una escasa desintegración o disolución retardada. El lubricante más utilizado es el estearato de magnesio con propiedades hidrófobas que retardan la desintegración y la disolución.

Recubridores: Son utilizados para proteger a los ingredientes de la formulación sólida de los efectos del aire, de la humedad y ayudan a enmascarar sabores poco agradables, mejorando así la aceptabilidad del medicamento por parte del paciente. Comúnmente se utiliza una capa de celulosa (fibra vegetal) que está libre de sustancias alergénicas. Otros materiales utilizados son polímeros sintéticos u otros polisacáridos. Según la velocidad de disolución de un recubrimiento se puede determinar en qué lugar del tracto digestivo se liberen las proteínas, o el periodo de acción de estas.

Modificadores de la viscosidad: Son sustancias hidrófilas que interactúan con el agua a nivel molecular formando un sistema estructurado. Estos agentes viscosantes pueden ser macromoléculas solubles en agua, de cadena lineal o ramificada, que a su vez se clasifican en polímeros naturales, derivados semisintéticos de celulosa y polímeros sintéticos. También pueden ser coloides de asociación que consisten en partículas que se hidratan muy bien pero son insolubles, por ejemplo la celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal. Estos agentes pueden emplearse para obtener consistencias deseables en formulaciones tópicas y para retrasar la velocidad de sedimentación de la formulación. Algunos modificadores de la viscosidad son: metilcelulosa y

hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa (es menos afectada con las altas concentraciones de electrolitos que la metilcelulosa) y goma arábica.

Tensoactivos: Moléculas formadas por una porción hidrofílica que se orienta hacia líquidos o sólidos relativamente polares y una parte lipofílica orientada hacia sustancias no polares (aire, aceite). Los tensoactivos se adsorben en la interfase disminuyendo la tensión entre ellas (energía libre interfacial), se utilizan como humectantes, detergentes, espumantes, dispesantes, solubilizantes y emulsioinantes. Los tensoactivos se clasifican en:

- Aniónicos: sales de ácidos grasos que se ionizan en solución, Caracterizados por la presencia de cationes orgánicos e inorgánicos (Na^+ , K^+ , Ca^+ , Mg^{++} , NH_4^+) y la parte hidrofílica ($-\text{COO}^-$, $-\text{SO}_3^-$, $-\text{O}-\text{PO}_3^{2-}$). Se producen emulsiones con pH alcalino. Con ion positivo uni o bivalente generalmente forman emulsiones O/W o bien bi o trivalente que forma emulsiones W/O. Las sales de sulfatos de alquilo, sulfonatos y sulfatos son muy hidrófilos y forman siempre emulsiones O/W. Algunos ejemplos son: Alginato de sodio, tragacanto, ácido esteárico, oleico, palmítico, láurico, lauril sulfato de sodio.
- Catiónicos: Compuestos de 8-25 átomos de carbono (grupo hidrofóbico), por amonio cuaternario (grupo hidrofílico), y una parte aniónica (Cl^- , Br^- , OH^- , $-\text{SO}_4^{2-}$). Son muy hidrofílicos y por lo tanto solubles en agua, malos como emulsionantes pero buenos antimicrobianos. Ejemplo: Cloruro de benzalconio.
- No iónicos: Son tensoactivos neutros no se ionizan en solución y son estables en un amplio intervalo de pH, termoestables y no se ven afectados por altas concentraciones de electrolitos. Compatibles con tensoactivos aniónicos y catiónicos. Pueden ser naturales (alcohol estearílico) o sintéticos como el Span 80, tween 80. Estos tensoactivos se mezclan para obtener emulsiones O/W o W/O según

se desee, basándose en el sistema HLB (Balance hidrofílico-lipofílico).

- Anfóteros: Son aquellos que presentan en su molécula grupos aniónicos y catiónicos. Es decir, están formados por una cadena grasa con N cuaternario y un anión como radical; por lo tanto son estables en medios ácidos y alcalinos. Buena tolerancia cutánea, ejemplo: Betainas.

Edulcorantes (endulzantes), saborizantes: Se utilizan para mejorar la presentación comercial de un medicamento y por tanto incrementar la aceptación por parte del paciente.

Colorantes: Tienen como función mejorar la apariencia física de un medicamento, haciéndolo más atractivo, además de ser útil para facilitar la identificación (visual) de éste por parte del paciente. En formas farmacéuticas sólidas se puede incorporar el colorante a la formulación disolviéndolo en la solución aglutinante, si se utilizan colorantes insolubles éstos se adicionan a la mezcla que se aglutinará. Los colorantes también son utilizados en líquidos, polvos, ungüentos, emulsiones. Si la afinidad del colorante a los demás componentes es baja, el granulado tiene un proceso de secado brusco o a altas temperaturas; puede propiciar una apariencia moteada o la difusión del color. La cantidad que se adicionará debe ser lo suficiente para dar la coloración deseada pero lo suficientemente baja para no causar reacciones tóxicas. Existe una gran variedad de colorantes pero todos los utilizados en productos farmacéuticos, pueden ser de origen vegetal, animal, mineral (uso externo) ó sintéticos; ejemplos: rojo 40, óxido de hierro rojo, amarillo 5 o tartrazina, azul 2 o índigo carmín, dióxido de titanio. Y deben estar aprobados y certificados por la FDA clasificándose en FD&C para alimentos, medicamentos y cosméticos, D&C para medicamentos y cosméticos, D&C destinados a uso externo.

Antioxidantes: un antioxidante es una sustancia capaz de evitar o inhibir la oxidación, se agrega en el caso de los productos farmacéuticos cuyos principios activos o demás componentes son susceptibles al deterioro químico por este tipo de procesos, debido a que en la oxidación el producto se arriesga en cuanto a calidad, seguridad y tenderá a ser menos atractivo para el paciente. Los agentes quelantes son compuestos orgánicos que son capaces de formar complejos con iones metálicos y de este modo detienen la actividad catalítica en el proceso de oxidación. Los antioxidantes son muy recurridos en los vitamínicos. Un par de ejemplos de antioxidantes son BHT (butilhidroxitolueno) y bisulfito de sodio.

Conservadores: los conservadores son sustancias que se añaden a formas farmacéuticas no estériles, previenen el crecimiento de bacterias, hongos, levaduras y se agregan para evitar la degradación de las preparaciones por los microorganismos. Entre estos aditivos se encuentran: ácido dihidroacético, sorbato de potasio, ácido benzoico, metilparabeno. Cuando la preparación no contiene agua, por ejemplo tabletas y polvos no es necesario agregar conservador, tampoco cuando la formulación ya contiene algún componente que tiene esta propiedad. Algunas de las características que deben cumplir es que sean eficaces a bajas concentraciones y no ser tóxicos, deben ser estables en intervalos amplios de pH y de temperatura, ser solubles en las concentraciones que son requeridos, compatibles con una amplia cantidad de principios activos y excipientes, no ser reactivo.

3.2. CLASIFICACIÓN

Las formas farmacéuticas pueden ser líquidas, sólidas o semisólidas y gaseosas.

Las formas farmacéuticas sólidas pueden ser polvos, cápsulas, supositorios, tabletas o tabletas recubiertas. Por otro lado las formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones; éstas últimas también pueden ser formulaciones semisólidas al igual que los geles y espumas. En las formas gaseosas tenemos a los aerosoles.

3.2.1. FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS

3.2.1.1. SOLUCIONES^{1,3,7,8,9,10,14}

Son formas farmacéuticas líquidas que consisten en una mezcla molecularmente homogénea de dos o más componentes¹⁴, libre de partículas extrañas, en las que fármacos y excipientes (solutos) están disueltos en un líquido (solvente). Pueden ser de administración oral, ótica, nasal, parenteral, tópica¹.

Ésta forma farmacéutica no es conveniente para fármacos inestables en agua (o el solvente), debido a que éste es el solvente presente en mayor proporción. Tampoco es adecuado para aquellos fármacos que son insolubles incluso con técnicas de solubilización.

Las soluciones son destinadas a diferentes usos y vías¹ de administración, así pues, hay soluciones óticas, nasales, colirios, colutorios, para irrigación, enemas, jarabes (solución oral viscosa), elixires (5-18% hidroalcohólicas),

Entre las desventajas de una solución encontramos que por su tamaño ocupa más espacio que otras formas farmacéuticas y su presentación requiere una mayor precaución en su manejo por lo es de difícil transporte y almacenamiento, además tienen mayor susceptibilidad al crecimiento microbiano.

Como ventaja, es de fácil administración en pacientes pediátricos y geriátricos que no podrían deglutir una cápsula o tableta por ejemplo.

3.2.1.2. EMULSIONES ^{1,3,7,8,9,10,15,14}

Es una mezcla heterogénea que se componen de al menos dos líquidos inmiscibles, uno de ellos en formando de gotitas o glóbulos (fase dispersa, interna o discontinua) que se encuentra disperso en el otro líquido (fase continua o externa) y un agente emulsificante del 0,2-3% como estabilizador de la emulsión.

Esta preparación es de apariencia lechosa, tendiendo a separar sus fases de forma reversible o irreversible.

Dependiendo de cuál sea la fase interna, se clasifican como agua en aceite o/w (oil in water) o viceversa. Dicha fase puede contener al fármaco, conservadores y saborizantes solubles en ella. También se pueden encontrar emulsiones múltiples de tipo o/w/o ó w/o/w. Las emulsiones pueden ser de administración oral (o/w), parenteral y tópica (o/w, w/o)¹.

Las orales son en su mayoría del tipo o/w ya que de esta forma se evita el contacto del aceite con la lengua y por lo tanto mejora el sabor, éste además puede influenciar la motilidad gástrica. Las emulsiones de uso tópico pueden ser medicamentos o cosméticos o/w o w/o en forma de cremas, pomadas, lociones

3.2.1.3. SUSPENSIONES ^{1, 3, 7, 8, 9, 10}

Son formas farmacéuticas heterogéneas, en las cuales un fármaco insoluble se encuentra disperso uniformemente en forma de partículas con un tamaño homogéneo en un vehículo que puede ser líquido, sólido o gaseoso con cierta viscosidad dada por un agente suspensor. También contienen conservadores, edulcorantes y saborizantes.

Las partículas dispersas en una suspensión tienen un diámetro de 0.5-3 µm.

Este sistema es adecuado para la formulación de fármacos insolubles y estables en disolventes. Y es una opción más para aquellos pacientes que no puedan deglutir una forma farmacéutica sólida

Entre las propiedades deseables en una suspensión son: baja velocidad de sedimentación, que sea fácilmente reconstituible, uniformidad de tamaño de partícula y uniformidad en la dispersión de éstas en el medio dispersante.

Las suspensiones pueden ser destinadas a uso oral, tópico, ótico y nasal.

3.2.2. FORMAS FARMACÉUTICAS GASEOSAS

3.2.2.1. AEROSOLES^{35,36,37}

Los aerosoles son formas farmacéuticas envasadas a presión que contienen el o los principios activos disueltos, suspendidos o emulsificados en un propelente licuado o mezcla de propelente y solvente.

Pueden ser sistemas bifásicos (gas/líquido), que consiste en una solución de propelente/codisolvente como una solución de alcohol y propilenglicol con los principios activos que se encuentra contenida en el propelente licuado y vaporizado; o pueden ser sistemas trifásicos, que son emulsiones o suspensiones que contienen los principios activos y éstas se encuentran en el propelente vaporizado.

La liberación de los fármacos del envase se realiza por medio de una válvula como una dispersión fina de líquido o sólido en un medio gaseoso.

Los aerosoles son destinados para uso tópico y local como las fosas nasales, pueden ser linguales o para inhalación (pulmones). Para éste último caso el tamaño de partícula se debe controlar para que el promedio sea menor a 5 μm .

Los componentes de un sistema de aerosol son: Envase, propelente, mezcla de ingredientes activos, válvula y disparador.

Las ventajas de los aerosoles inhalables es que son usados eficazmente para el tratamiento de enfermedades respiratorias además, esta vía tiene como ventaja la gran área superficial de los pulmones por lo que son un órgano perfecto para la administración de fármacos a nivel sistémico. Se evita la contaminación del resto

del producto, su acción es rápida, no es invasivo, evita efecto del primer paso y al ir directamente al sitio de acción se necesitan dosis menores.

Las desventajas son la pérdida de presión de disparo a lo largo del uso, la necesidad de una buena técnica de disparo-aspiración, efecto freón-frío (detención de la inspiración al impactar los propelentes a baja temperatura en la orofaringe), inflamabilidad y mal sabor de propelentes, así como el efecto negativo sobre la capa de ozono del uso de propelentes (hidrocarburos halogenados).

3.2.3. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

3.2.3.1. TABLETAS ^{1,2,7,8,9,10}

Forma farmacéutica sólida que contiene uno o más principios activos y excipientes, cada unidad posee una sola dosis, son de administración oral, bucal o vaginal. Las tabletas pueden ser masticables, efervescentes, sublinguales, o de liberación modificada.

Son la forma más ampliamente utilizada por los pacientes debido a su exactitud en cuanto a dosis, facilidad de administración, estabilidad en el almacenamiento en comparación con formas farmacéuticas líquidas; son de fácil identificación gracias a la variedad de colores, formas, tamaños, grabados, etc.

Su manufactura puede ser mediante tres diferentes métodos: compresión directa, granulación húmeda y granulación seca, la elección del método de fabricación depende de las características fisicoquímicas del fármaco.

3.2.3.1.1. *TABLETAS RECUBIERTAS*

Las tabletas pueden estar recubiertas de diversos polímeros como la hidroxipropil metilcelulosa, que es de los más utilizados debido a la facilidad con la que forma películas¹³.

Las tabletas recubiertas se fabrican con diversos fines como lo son: identificación, mejorar apariencia, enmascarar sabores o colores desagradables, evitar irritación de la mucosa gástrica, como barrera contra la luz, el aire y la humedad, y para controlar el sitio de liberación.

Sin embargo, suelen encontrarse algunas desventajas durante el proceso de recubrimiento, sobre todo en la elección del material de recubrimiento, el cual debe adherirse altamente, ser flexible y debe tener la capacidad de soportar variaciones en el proceso. La elección del polímero influye altamente en el tiempo de proceso, cantidad de material requerido, energía, y por ende costos.

3.2.3.2. *SUPOSITORIOS*^{1,3,7,8,10}

Son formas farmacéuticas sólidas cuyo peso y forma depende de su administración que puede ser:

- ✓ Rectal: cilíndricos o cónicos, y con una masa de 2 g. aproximadamente. Son los más comúnmente utilizados.
- ✓ Vaginal: ovoides, glóbulos, y masa entre 3-5 g.
- ✓ Uretral: en mujeres tienen una masa aproximada de 2 g. y en hombres de 4g.

Estas formas farmacéuticas pueden ser preparadas por moldeo, fusión o compresión.

Una vez introducidos en la cavidad, se fusionan, ablandan o disuelven para liberar el fármaco y ejercer su efecto terapéutico, el cual puede ser de acción local o

sistémica, y esto depende tanto de la naturaleza del fármaco (hidrosoluble/liposoluble) como de la base o vehículo empleado.

Los supositorios son muy convenientemente usados para administrarse en pacientes pediátricos, debilitados, con vómito, que no se les puede administrar por vía oral, para evitar el metabolismo entero hepático o porque el fármaco no es adecuado para ser administrado por otra vía.

3.2.3.3. POLVOS *1,3,7,8,9,10,32,33*

Como forma farmacéutica, son mezclas homogéneas de principios activos y excipientes secos en partículas finamente divididas con una distribución de tamaño uniforme.

Los polvos pueden contener agua de hidratación (eflorescentes) y en su manejo se pueden tornar pegajosos, o pueden absorber la humedad del aire (higroscópicos), y si éstos últimos absorben suficiente agua para disolverse se llaman polvos delicuescentes, este tipo de polvos generan una forma farmacéutica poco estable y una mala apariencia en el producto final. Los polvos eutécticos son aquellos que tienen un punto de fusión bajo, por lo que cambian su estado físico volviéndose viscosos fácilmente. Para prevenir estas situaciones, es preferible usar polvos en sus formas anhidras, optimizar el envase del producto final utilizando envases con cierre hermético, y utilizando sustancias inertes que adsorban la humedad con la finalidad de evitar la licuefacción, como por ejemplo almidón, óxido o carbonato de magnesio, lactosa.

Los polvos según el propósito de uso pueden ser para reconstitución, insuflaciones, aerosoles y para espolvorear. Son destinados para administración oral, inyectable o tópica principalmente.

Los polvos para uso inyectable, comúnmente liofilizados, son indicados cuando el principio activo es muy inestable en solución, así que se preparan en el momento

justo que se aplicará. Para este fin, los polvos deben ser estériles y libres de partículas extrañas.

Los polvos orales son más comúnmente granulados efervescentes que al contacto con el agua se da lugar a una reacción ácido-base con liberación de dióxido de carbono, un gas que ayuda a enmascarar ligeramente sabores salados o amargos. La granulación también sirve para la prolongar o retardar la liberación.

También pueden encontrarse polvos finamente divididos para suspenderse, disolverse o mezclarse con los alimentos blandos para su administración.

Los polvos destinados para uso tópico (espolvorear) son usados para fines terapéuticos, profilácticos o lubricantes y deben poseer un tamaño de partícula que pase mínimo por malla 100 que corresponde a 149 micras¹¹ de tal forma que no irrite la piel y que se adhiera a ésta. Por tal motivo se debe asegurar la homogeneidad en la distribución del tamaño de partícula. Dichos polvos son cuidadosamente mezclados con excipientes, de tal forma que se obtenga una mezcla homogénea para asegurar una buena dosificación. Estos productos no necesitan ser estériles pero sí deben estar libres de microorganismos patógenos. Se dispensan en frascos con la tapa perforada para espolvorear la zona afectada, por lo que el polvo debe fluir muy bien en el envase, esto se consigue gracias a la adición de excipientes que favorezcan el flujo como lo son los lubricantes.

Para conocer la calidad de nuestra forma farmacéutica en polvo existen diversos parámetros a evaluar, entre ellos: tamaño de partícula, densidad aparente, solubilidad en agua color, olor, sabor, presencia de partículas extrañas, peso y volumen. Claro que los parámetros a evaluar dependen de la forma como se presente el polvo: preparaciones para administración vía parenteral, semisólidos, soluciones, aerosoles, etc.

El tamaño de partícula se determina al hacer pasar el polvo a través de una malla de acero inoxidable, de abertura específica y bajo condiciones establecidas. Las aberturas de las mallas se muestran en la siguiente tabla:

LETRA GUÍA	No. MALLA	ABERTURA (mm)
	2	9,520
	4	4,760
A	8	2,380
A'	10	2,000
B	20	0,840
B'	30	0,590
C	40	0,420
C'	50	0,297
D	60	0,250
D'	70	0,210
E	80	0,177
E'	100	0,149
F	120	0,125
G	200	0,074

Tabla 1. Abertura de mallas de referencia. MGA 0891 FEUM 9ª ed.

El método de determinación por tamices se basa en la clasificación del polvo por su tamaño de partícula, que se muestra a continuación:

CLASIFICACIÓN	POLVOS VEGETALES Y ANIMALES				POLVOS QUÍMICOS			
	Partículas que pasan a través de:		Partículas que pasan a través de:		Partículas que pasan a través de:		Partículas que pasan a través de:	
	Malla	%	Malla	%	Malla	%	Malla	%
Muy grueso	A	100	D	<20				
Grueso	B	100	D	<40	B	100	C	<60
Semigrueso	C	100	E	<40	C	100	D	<60
Fino	D	100	E	<40	E	100		
Muy fino	E	100			F	100		

Tabla 2. Clasificación de los polvos según su tamaño de partícula. MGA 0891 FEUM 9ª ed.

Para polvos muy gruesos, gruesos y moderadamente gruesos: Se selecciona la malla indicada en la monografía correspondiente y se pesan exactamente de 25 g a 100 g de polvo y se colocan en la malla, se tapa y se agita vigorosamente, ya sea de forma manual o mecánica, sobre una superficie plana y lisa en forma rotatoria horizontal durante 15 ó 20 s se golpea suavemente sobre la superficie y se repite el proceso desde la agitación, continuarlo durante 20 min.

Para polvos finos o muy finos la muestra será menor a 25 g y durante un tiempo de 30 min. El porcentaje de polvo que pasó a través de la malla, debe estar dentro de los límites indicados en la monografía.

El flujo de un polvo no solo afecta la buena distribución al dosificar, sino que también interviene en el proceso de fabricación tanto de los polvos como de otras formas farmacéuticas en la que éstos son utilizados (cápsulas, tabletas, etc.). El tipo de flujo puede ser determinado mediante el índice de compresibilidad o índice de Carr calculando la densidad aparente (inicial) y densidad aparente compactada (final), con la siguiente fórmula:

$$\%C = [(P - A) * 100\%] / P$$

P= densidad aparente final.

A= densidad aparente inicial.

Carr indica que, a una mayor compactación del polvo, más pobre serán sus propiedades de flujo.

La densidad aparente inicial del polvo a dosificar se determina agregando una cantidad conocida de la mezcla de polvos en una probeta graduada, se mide el volumen ocupado por el polvo. Se divide el peso de la mezcla de polvos entre el volumen que éste ocupa (g/mL).

La densidad aparente compactada es obtenida mediante la vibración generada por “golpecitos” de la probeta sobre la superficie o bien mediante el equipo Neuman, de tal manera que el polvo se acomode en la probeta y ocupe los espacios vacíos, obteniéndose así un volumen menor al de la densidad aparente. La densidad compactada es el resultado de la división del peso original del polvo entre el volumen obtenido después de asentarlo en la probeta.

En la siguiente tabla se muestra el tipo de flujo de acuerdo al índice de compresibilidad:

Flujo	Ángulo de reposo	%Compresibilidad
Excelente	25-30	5-10
Bueno	31-35	11-15
Regular	36-40	16-20
Aceptable	41-45	21-25
Pobre	46-55	26-30
Muy Pobre	56-65	31-37
Demasiado pobre	66-90	>38

Tabla 3. Sistema de caracterización de los polvos según sus propiedades de flujo. 2004 Universidad de Antioquia.Facultad de Química Farmacéutica Vicerrectoría de docencia. <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/07/mcompresibilidad.html>

El ángulo de reposo que vemos en la tabla también es un indicativo de la capacidad de flujo y se define como el ángulo de la pendiente que se forma al dejar caer libremente el polvo desde un embudo de vidrio. En este caso, a mayor ángulo de reposo menor es la capacidad de flujo del material. La siguiente figura muestra la forma sencilla para medir el ángulo de reposo:

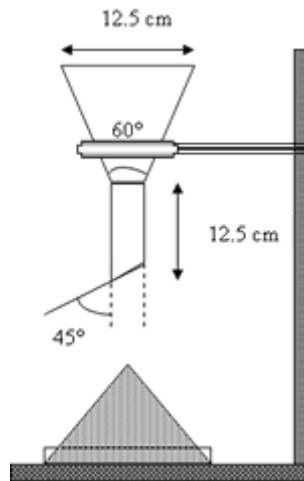


Figura 1. Montaje sencillo para hallar ángulo de reposo estático. Universidad de Antioquia <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/07/cflujo.html>

Un equipo medidor de flujo de polvos y granulados es el GTB de Erweka que determina el tiempo (velocidad), de flujo, gráficas tiempo vs peso y el ángulo de reposo.

Las operaciones básicas implicadas en la fabricación de polvos como forma farmacéutica y como base para otras formas son: molienda, tamizado y mezclado. Dependiendo de la técnica empleada también se utiliza el secado

Cuando pasan por un proceso de engrosamiento de partícula, es llamado granulación. Los granulados se componen de conglomerados de polvo cuyas características de un gránulo a otro difieren en masa, forma y tamaño dentro de

ciertos límites establecidos. Generalmente los gránulos son utilizados para uso interno y los polvos finos para uso externo.

Un mecanismo específico de la granulación de un polvo seco depende del método y equipo utilizado, pero un mecanismo general del proceso consiste en:

- ✓ Nucleación;
- ✓ transición;
- ✓ crecimiento de la bola;

La *nucleación* es aquella en la que el proceso de granulación comienza con el contacto y adhesión de las partículas, al aumentar la agitación aumenta la densidad (adhesión de partículas) y estos cuerpos actúan como núcleos para el crecimiento de los gránulos.

El segundo paso es la *transición* en la cual los núcleos crecen por adición de partículas aisladas y por adición de otros núcleos, en ésta etapa hay una gran cantidad de gránulos con una amplia distribución de tamaño.

La tercera etapa es el *crecimiento de la bola*, al continuar la agitación se produce un sistema de sobreamasado inutilizable, el resultado obtenido depende de la cantidad de líquido añadido y de las propiedades del polvo. Para que esta última etapa se lleve a cabo hay 4 mecanismos posibles:

- ✓ Coalescencia: Este mecanismo consiste en que dos o más gránulos se unen para formar uno mayor;
- ✓ rotura de los gránulos: Se rompen en fragmentos que se adhieren a otros gránulos;
- ✓ transferencia por erosión: Provocada por la agitación que desgasta a los gránulos y el material erosionado se adhiere a los demás;
- ✓ laminación: Ocurre al agregar un segundo lote de mezcla de polvo al granulado en proceso, el polvo se adhiere a los gránulos formando una segunda capa.

El control para evitar el sobreamasado en equipos lentos se realiza deteniendo el proceso, pero en un equipo más rápido solamente se puede evitar un sobreamasado con el control del tiempo cuando la velocidad de agitación es constante.

Existen dos métodos de granulación, dependiendo de las necesidades y las características de los polvos:

- ✓ granulación vía seca;
- ✓ granulación vía húmeda.

La granulación vía seca que no utiliza líquidos en el proceso, sino que se forman placas a alta presión ya sea mediante compactación por rodillos o doble compresión para después fragmentarlas mediante una molienda adecuada y un tamizado para establecer el tamaño de partícula y separar la fracción adecuada. Este método se utiliza en materiales sensibles a la humedad o aquellos que no se comprimen bien después de una granulación vía húmeda. Los granuladores en seco constan de una máquina para comprimir y una molienda para fragmentar el producto intermedio en gránulos. La granulación por doble compresión se realiza utilizando una tableteadora y el material compactado tiene un espesor entre 10-15mm.

La granulación vía húmeda sí requiere de líquidos y consiste en un “amasado” del material con un aglutinante en un disolvente volátil y no tóxico, por ejemplo el etanol que posteriormente se eliminará durante el secado. El aglutinante como ya se explicó anteriormente, mantiene a las partículas adheridas y así se deben mantener después del secado. Volviendo a la masa húmeda, ésta se hace pasar por un tamiz para formar los gránulos, se seca y posteriormente se tamiza para eliminar gránulos que no correspondan al tamaño deseado (fragmentar los mayores y eliminar el polvo). Hay distintos tipos de granuladores húmedos:

- ✓ Por cizalla;
 - ✓ secadores por pulverizado;
 - ✓ esferonizadores y peletizadores;
 - ✓ lecho fluído
 - Por cizallamiento, es el método tradicional;
 - secadores por pulverizado, parte de una solución y no de los polvos secos. Se justifica su uso solo cuando los gránulos no se puedan producir por otro método debido al alto costo, resulta un producto con buenas propiedades de compactación;
 - esferonizadores y peletizadores, consiste en elaborar microesferas de tamaño uniforme, utilizadas habitualmente para la liberación controlada, este tipo de granulación tiene la ventaja de poder producir esferas densas con alta concentración de fármacos y un mínimo de excipientes. Consiste en:
 - un mezclado en seco;
 - amasado húmedo (produciendo una masa plástica);
 - extrusión para formar bastoncillos del mismo diámetro;
 - esferonización;
 - secado;
 - un tamizado opcional, para una distribución de tamaño más estrecha.
- Por su gran número de pasos, su uso se limita para aquellos productos que necesariamente se requiere una esfera como gránulo;
- por lecho fluido, se requiere un equipo independiente y se realiza en una unidad, pero una probable desventaja es su alto costo inicial y la optimización de los parámetros en el proceso.

El equipo utilizado a nivel industrial es el lecho fluido (Figura. 2) que engloba en un solo equipo más de una operación unitaria, ya que en él se puede aglomerar, granular y secar, teniendo como ventaja que para polvos muy finos o ligeros se hace uso de vibración para lograr un correcto proceso de secado. Puede ser de sistema abierto (evaporar agua) o cerrado (evaporar solventes). El proceso general de un lecho fluido e ilustrado en la siguiente figura es: el polvo (producto) se alimenta al equipo, se mezcla mediante la inyección de aire y se atomiza el aglutinante a cierta velocidad y presión; humectar las partículas y formar el aglomerado, se inyecta aire y calor siempre en constante movimiento, se separa la fracción deseada (por el tamaño de partícula) reciclando el polvo y aglomerados fuera de especificaciones previamente indicadas en el equipo, gracias a esto el proceso es automatizado y ahorra tiempo y pérdidas por transferencias.



Figura 2. Lecho fluidizado. <http://www.vibrasec.com/pag/tecseclecho1.htm>

Esta forma farmacéutica es adecuada para dispensar fármacos en dosis con volúmenes grandes de polvo o incluir fármacos inestables para su formulación en formas farmacéuticas líquidas, para ser formulados en tabletas o cápsulas, así también es adecuada para su administración en pacientes pediátricos y

geriátricos. Además no irritan la mucosa gástrica y poseen gran área superficial lo que le confiere una mayor disolución a comparación de las tabletas (por su compactación).

Una desventaja es que difícilmente se enmascaran malos sabores, aunque se pueden mezclar con alimentos y bebidas. También es difícil asegurar la dosis única y constante, además de ser más susceptibles a efectos ambientales.

Los polvos también son el punto de partida para la elaboración de otras formas farmacéuticas, como por ejemplo para la fabricación de aerosoles, jarabes, pomadas, así como las ya mencionadas tabletas y cápsulas.

3.2.3.4. CÁPSULAS ^{1,3,7,8,10,12,34}

Es la dosificación de fármacos y principios activos sólidos, en solución o en suspensión dentro de un cuerpo pequeño, sólido el cual puede ser de gelatina blanda (entre 20 y 40% de flexibilidad) o dura (5%), éstas últimas están compuestas por cabeza y cuerpo, cerradas por un sistema de sellado o autobloqueo¹² para impedir la separación de las piezas sin embargo es posible abrirlas por acción mecánica, mientras que las cápsulas de gelatina blanda tras su dosificación son selladas sin poderse abrir posteriormente.

Hoy en día existe una variedad muy amplia de cápsulas, para todo tipo de necesidades, tanto para la industria como para los pacientes; podemos encontrar:

- Cápsulas vegetarianas hechas a base de plantas para satisfacer necesidades de acuerdo al estilo de vida;
- cápsulas muy pequeñas, ideales para ensayos preclínicos y estudios de seguridad con roedores, no requieren excipientes o solventes, disimula olor y sabor, previene la irritación;
- cápsulas cristalinas, de alto brillo, muy baja permeabilidad de oxígeno que permite un tiempo prolongado de permanencia en estantería por su mayor estabilidad;

- cápsulas de gelatina dura para la dosificación de líquidos;
- cápsulas opacas, diseñadas para ensayos clínicos doble-ciego, con colores de aceptación reglamentaria mundial;
- cápsulas con cubierta entérica, de liberación retardada;
- cápsulas de liberación prolongada.

Para resistir la liberación del fármaco en los jugos gástricos cuando es importante retrasarla para evitar posibles problemas de inactivación del ingrediente activo o la irritación de la mucosa gástrica, se utilizan los “gránulos encapsulados” o cápsulas de liberación retardada o con cubierta entérica cuya función es liberar el fármaco hasta que haya pasado el estómago.

Por otro lado, las cápsulas de liberación prolongada llamadas también de liberación sostenida o de acción repetida, provoca una liberación del fármaco durante un período de tiempo prolongado después de su administración

La gelatina es una proteína natural obtenida por hidrólisis del colágeno en pieles y huesos de animales, con propiedades gelificantes que dependen del tipo, concentración, pH y temperatura de trabajo; con capacidad termorreversible.

Para la elaboración de las cápsulas tanto de gelatina blanda como dura se utilizan gelatinas alcalinas (B) que provienen de hueso y cuero, y gelatinas ácidas (A) que se obtienen de piel de cerdo, cuero y pescado. Pueden usarse individualmente o en mezcla de éstas.

La fabricación de las cápsulas de gelatina dura es un proceso en el cual se sumergen moldes de acero inoxidable llamados “pins” en gelatina caliente, formándose una película que posteriormente al ser retirados, la gelatina se gelifica y se corta al tamaño requerido, se desenmolda y se unen las dos porciones, cabeza y cuerpo. Es un proceso totalmente automatizado ilustrado en la Figura 3.

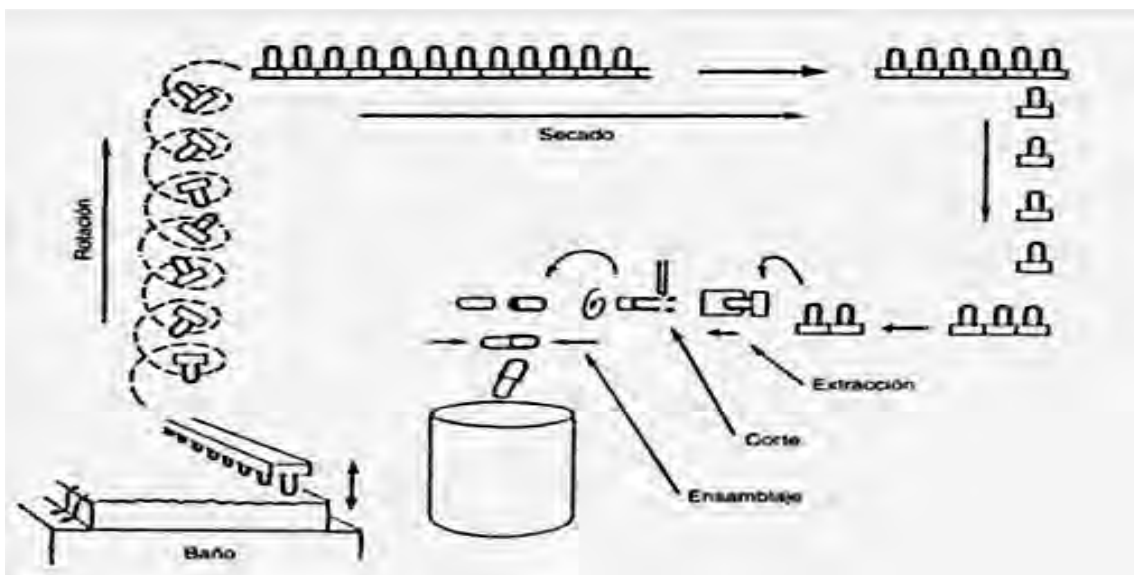


Figura 3. Secuencia de fabricación de las cápsulas de gelatina dura. <http://books.google.com.mx/books?id=r5k1fvqCi7IC&pg=PA368&dq=maquinaria+para+formas+farmacéuticas&lr=#v=snippet&q=capsula>.

Las cápsulas de gelatina blanda son cápsulas selladas herméticamente cuya cubierta es formada por gelatina, agua y plastificante (glicerina, sorbitol), así como opacificantes y colorantes en su caso. Se fabrican y se dosifican de forma simultánea en equipos de matrices rotativas, el proceso inicia en la elaboración de la “masa” de gelatina en donde se busca la viscosidad adecuada para continuar con el siguiente paso que es la formación de dos películas de gelatina (cintas), cada una pasa por una matriz y justo en el punto de unión se rellena con la mezcla de fármacos y se sella. Posteriormente al sellado, las cápsulas de gelatina blanda, se secan en el tambor de secado a una temperatura aproximada de 20°C y 25% HR dejando un porcentaje de agua residual, siendo un paso crítico en la fabricación de estas cápsulas.

Las cápsulas de gelatina blanda son utilizadas para contener pastas aceitosas y líquidos.

Los tamaños de las cápsulas varían, son 8 diferentes tamaños para administración en humanos ilustrados en la Figura 4, y se eligen de acuerdo al volumen que se dosificará.

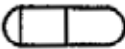


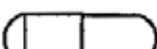
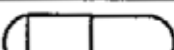



Nº	Tamaño real	Volumen (ml)
5		0,13
4		0,20
3		0,27
2		0,37
1		0,48
0		0,67
00		0,95
000		1,36

Figura 4. Se ilustra el tamaño y volumen de las cápsulas de gelatina dura. <http://www.sigmaldrich.com/chemistry/stockroom-reagents/learning-center/technical->

A continuación se muestran las capacidades aproximadas en mililitros de cada cápsula:

TAMANO	CAPACIDAD (mL)
5	0.12
4	0.21
3	0.30
2	0.37
1	0.50
0	0.67
00	0.95
000	1.36

Tabla 4 Capacidades aproximadas en mililitros.

Existen diferentes métodos para elegir el tamaño adecuado de la cápsula, la capacidad.

- ✓ La regla de los 6 es una técnica para conocer la densidad estimada de llenado para cada tamaño de cápsula, a continuación se indican los 6 pasos a seguir:
 1. Se escribe un renglón de 6 seises.
 2. Debajo de cada uno se enumeran los tamaños de cápsula del 0 al 5.
 3. Se resta a cada “6” el número asignado en el segundo paso. El número resultante es la capacidad de cada cápsula en grains.
 4. Se convierten grains a gramos con la siguiente equivalencia (1grain= 0.065 g).
 5. Para convertir a volumen de llenado (mL) tomar en cuenta la densidad aparente del polvo a dosificar.

La densidad aparente se determina agregando una cantidad conocida de la mezcla de polvos en una probeta graduada de 100mL, se mide el volumen ocupado por el polvo. Se divide el peso de la mezcla de polvos entre el volumen que éste ocupa (g/mL).

6. Se calcula la densidad de llenado aproximada de la cápsula dividiendo los valores (g) obtenidos en el paso 4 entre los valores del paso 5 (mL).

La densidad compactada se obtiene mediante una serie de “golpecitos” de la probeta sobre la superficie, de tal manera que el polvo se acomode en la probeta y ocupe los espacios vacíos, obteniéndose así un volumen menor al de la densidad aparente. La densidad compactada es el resultado de la división del peso original del polvo entre el volumen obtenido después de asentarlo en la probeta.

El índice de compresibilidad es obtenido al restar a 1 el resultado de dividir la densidad aparente entre la densidad compactada, multiplicado por 100. Equivalente a:

$$\%C = [(P - A) * 100\%] / P$$

P= densidad aparente final (compactada)

A= densidad aparente inicial

Mientras mayor sea el porcentaje de compresibilidad mayor cantidad de polvo puede dosificarse en la cápsula.

- ✓ Otro método para seleccionar el tamaño de cápsula a utilizar, es la regla de los 7, para obtener el tamaño de la cápsula a partir de la cantidad de polvo que se pretende dosificar por unidad.
 1. Convertir el peso de polvo por cápsula en grains;
 2. Restar 7 a los grains obtenidos;
 3. Relacionar el resultado con la Tabla 5.

Resultado	Tamaño de cápsula
-3	000
-2	00
-1 o 0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5

Tabla 5. Relación para determinación del tamaño de cápsula.

Esta regla de los 7, no funciona si el resultado en el paso 2, es mayor a 5 y menor a -3.

Los polvos para dosificar cápsulas deben tener un buen flujo (ver capítulo 3.1.1.3); no es recomendable formular fármacos delicuescentes o eflorescentes, ya que pueden ocasionar que la cápsula se torne quebradiza o muy blanda y propiciar crecimiento bacteriano respectivamente. Si la formulación se torna un tanto hidrófoba es conveniente agregar tensoactivos (humectantes) para no modificar la desintegración de la cápsula. Cuando el fármaco, debido a su potencia se administra en dosis pequeñas, la formulación también incluye diluentes para ajustar el peso y asegurar una dosificación uniforme.

El proceso de dosificado de las cápsulas de gelatina dura a nivel industrial se realiza con un equipo automatizado que separa cuerpo y tapa de las cápsulas, se suministran por separado y se cargan en tolvas de la máquina de llenado, se dosifican con la mezcla de polvos, se sellan y se expulsan para una posterior limpieza. Este proceso elimina las cápsulas defectuosas. A continuación se muestran esquemas de dichos equipos (Figura 5).

Diagrama de funcionamiento

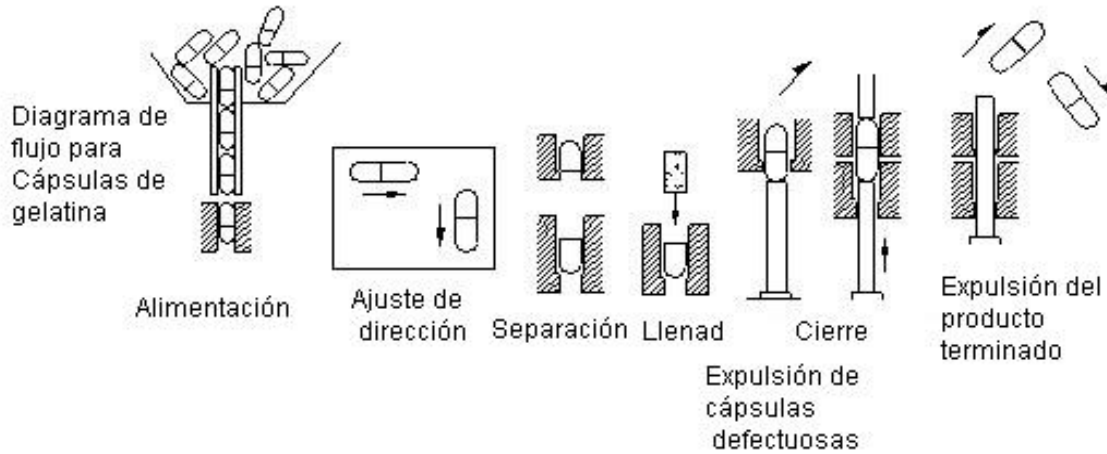


Diagrama esquemático de llenado

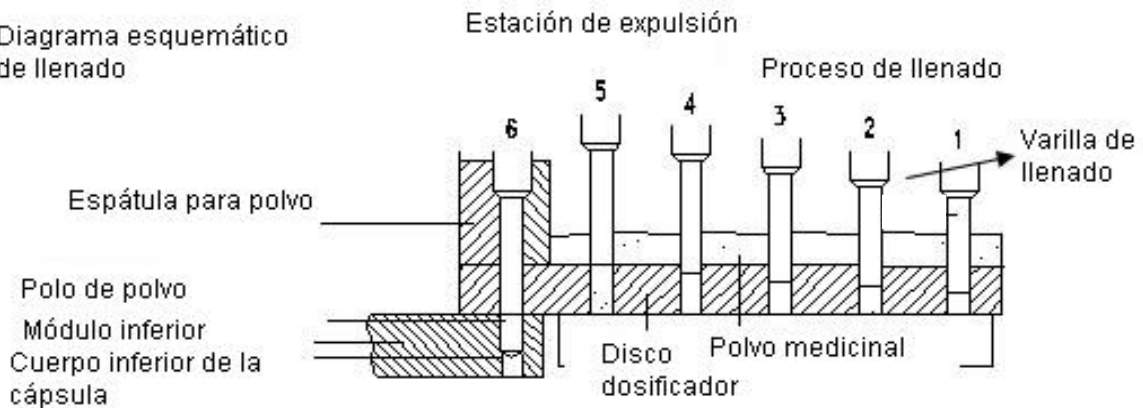


Diagrama de la mesa giratoria



Figura 5. Diagramas de funcionamiento del equipo de dosificado de cápsulas de gelatina dura. <http://www.capsulatech.com.ar/1-capsule-filling.html>

Para evaluar la calidad de las cápsulas como producto terminado se realizan evaluaciones de acuerdo a métodos farmacopéicos aplicables, entre otros: la inspección física (descripción), cuidando observar bien que la cápsula se encuentra íntegra, sin aspecto quebradizo o blando, decoloración, o mal sellada; dimensiones promedio; contenido neto, uniformidad de dosis, tiempo de disolución (preferentemente cuando son con cubierta entérica⁷, identificación del principio activo, valoración del principio activo.

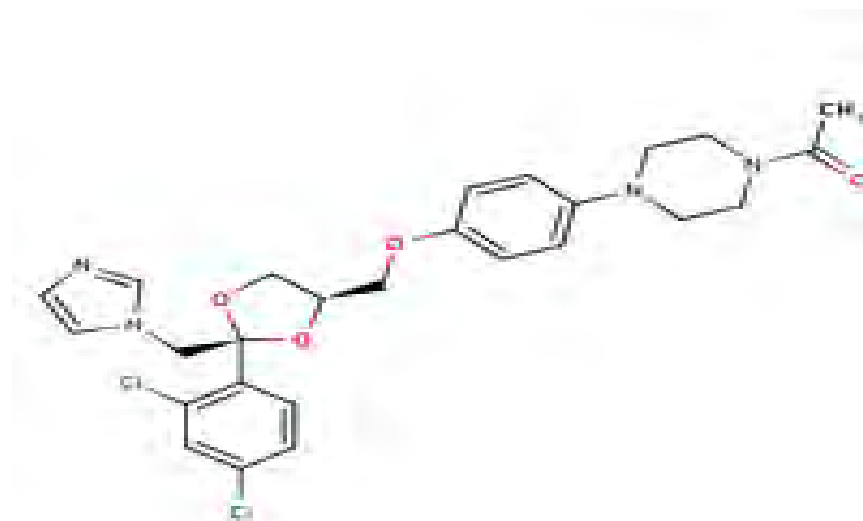
Las cápsulas son una forma farmacéutica elegante, fácilmente identificable y evita el contacto directo del fármaco y excipientes con la lengua enmascarando de esta forma sabores desagradables, son de fácil deglución ya que al contacto con la saliva se tornan resbaladizas, la liberación del fármaco es fácilmente controlable, y al igual que las tabletas tienen estabilidad tanto física, química y biológica. Las cápsulas de gelatina blanda mejoran la velocidad de absorción cuando el fármaco se dosifica en solución, puede mejorar la biodisponibilidad del fármaco.

4. KETOCONAZOL, POLVO DE USO TÓPICO Y MÉTODOS ANALÍTICOS.

4.1. PRINCIPIO ACTIVO: KETOCONAZOL.

4.1.1. ESTRUCTURA

Su fórmula molecular es: $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$



4.1.2. SÍNTESIS

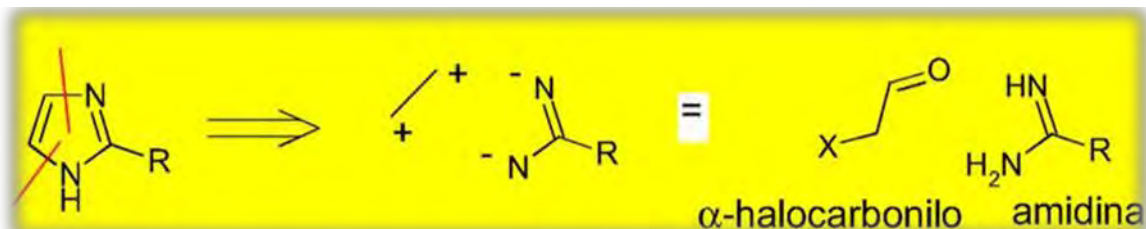


Figura 6. Formación de 1,3 azol http://www2.uah.es/quimica_organica/docencia/profesores/julioalvarez/2009-10-H/H08.pdf.

Mediante la reacción de una amidina y un halocarbonilo se obtiene un grupo 1,3 azol, como se muestra en la figura 7, que posteriormente reacciona con un grupo piperazina para formar el compuesto correspondiente.

4.1.3. DESCRIPCIÓN ¹

Polvo blanco o ligeramente amarillo que funde entre 148°C-152°C

Este fármaco antimicótico pertenece al grupo de los azoles de amplio espectro, se caracteriza por la presencia del grupo imidazol (N en 1, 3) y un grupo piperazina.

4.1.4. SOLUBILIDAD ¹

El Ketoconazol es muy soluble en cloruro de metileno (menos de una parte de disolvente en volumen para 1 parte de soluto); soluble en metanol (de 11 a 30 partes de disolvente por una de soluto); muy ligeramente soluble en alcohol (1001 a 10000 partes de disolvente por parte de soluto); casi insoluble en agua (más de 10000 partes de disolvente para una parte de soluto).

4.1.5. USO TERAPÉUTICO

Antimicótico utilizado en forma tópica y sistémica.

El Ketoconazol es empleado en terapias de micosis superficiales y cutáneas, dermatomicosis y dermatofitosis. Principalmente en micosis de mucosas y piel por *Candida*; también es eficaz en micosis moderadas por *Paracoccidioides*, *Blastomyces*, histoplasmosis y esporotricosis

¹⁷El ketoconazol usado tópicamente no muestra las resistencias, como las desarrolladas por la administración sistémica de imidazoles.

4.1.6. MECANISMO DE ACCIÓN ^{7, 38, 39}

Las micosis superficiales son producidas por hongos que afectan la capa de queratina cornificada inerte de la piel y mucosas, y de la queratina de pelo y uñas. La selectividad con la que los dermatofitos afectan estructuras queratinizadas como uñas, pelo, capa córnea, se debe probablemente a que tienen queratinasas y enzimas proteolíticas específicas. Las dermatofitosis más frecuentes son: tinea pedis, tinea corporis, candidiasis, pitiriasis versicolor, tiña negra y piedras. La incidencia de la dermatofitosis es universal y afecta a ambos sexos, todas las edades y existen diferencias de las especies respecto a la ubicación geográfica.

El Ketoconazol, por medio del anillo imidazol”, bloquea la síntesis del ergosterol en las células micóticas, al ser un componente esencial para la integridad de la membrana de casi todos los hongos patógenos. La falta de ergosterol altera la permeabilidad de la membrana causando desestructuración de la célula y

organelos y la incapacidad de división. Por otro lado la acumulación de esteroides anómalos ayuda a la fragilidad y muerte celular, reforzado con la síntesis de fosfolípidos y triglicéridos por efecto del Ketoconazol¹⁸.

Su oxidación por parte de sistemas enzimáticos dependientes del citocromo P450 interfiere en el metabolismo del lanosterol (14 desmetilación) por medio del bloqueo de la 14 α lanosterol desmetilasa citocromo P450 dependiente, cuando el nitrógeno del compuesto azólico entra en el sitio activo, disminuyendo la síntesis de ergosterol y acumulando esteroides anómalos (1,4- alfa- metilados). En hongos como las cándidas, impiden la transformación en pseudohifas, lo que los hace más sensibles a los leucocitos del organismo.

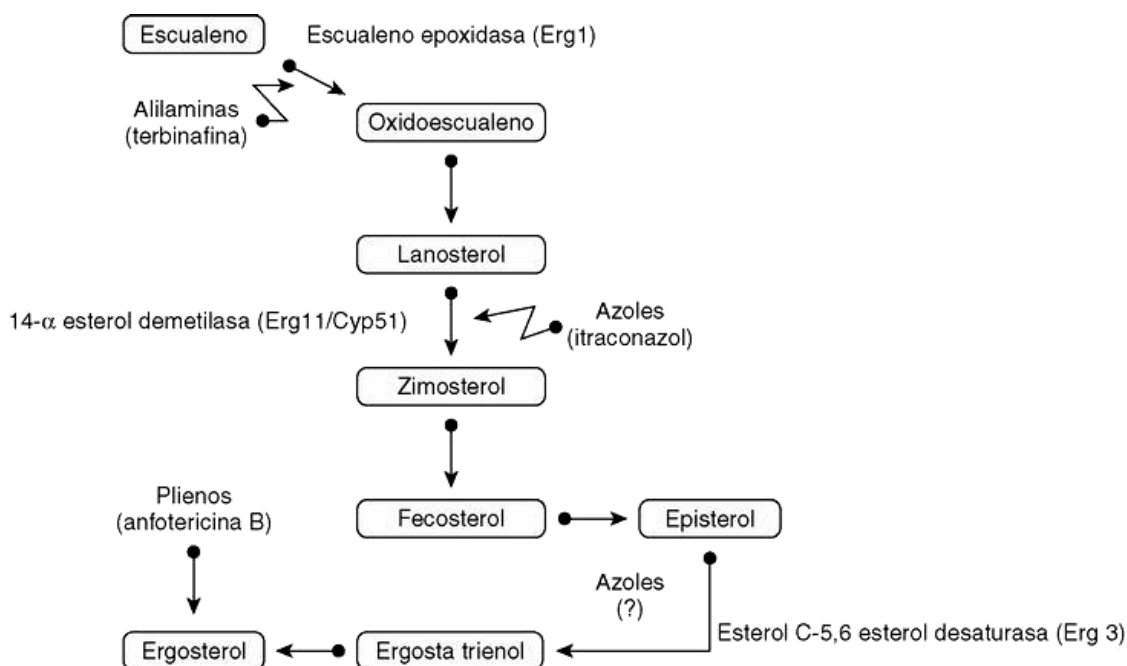


Figura 7. Biosíntesis del ergosterol, en donde se muestra el sitio de acción de los antimicóticos azólicos, grupo al cual pertenece el Ketoconazol. <http://external.doyma.es/images/28v20n10/grande/28v20n10-13039662tab02.gif>.

La selectividad del Ketoconazol se debe a que el ergosterol es más importante en la pared celular de los hongos que en las células humanas y también debido a la mayor afinidad de los primeros por los azoles.

Entre los hongos contra los que tiene actividad están: *Chromomyces*, *Coccidioides immitis*, dermatofitos (*Trichophyton sp*, *Epidermophyton sp*, *Microsporum sp*), levaduras (*Candida sp* y *Malassezia furfur*), *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Pseudallescheria boydii*. Tiene actividad moderada en: *Aspergillus*; *Criptococcus neoformans* y *Sporothrix schenckii*, pero no contra *Mucor*.

4.1.6.1. LA PIEL ^{40, 41, 42, 43, 44, 45}

La piel es el órgano más extenso, con una superficie de aproximadamente 2 m², elástico y rugoso, con capacidad regenerativa, tiene un grosor entre 0.5 mm en el conducto auditivo externo, aproximadamente 4 mm en las zonas plantares y un peso entre 3 y 5 kg⁴¹ (6% del peso corporal)⁴². Recubre al cuerpo en su totalidad funcionando como sensor y una barrera física que se encarga de protegerlo de la luz, el calor, lesiones e infecciones, regula la temperatura y almacena agua y grasa.

El grosor de la piel no es uniforme, éste varía de acuerdo a la zona que recubre, siendo más gruesa en la palma de las manos y planta de los pies.

La piel se compone por varias capas:

- ✓ Epidermis
 - estrato córneo;
 - estrato lúcido;
 - estrato granuloso;
 - estrato espinoso;
 - capa basal.
- ✓ Dermis.
- ✓ Capa subcutánea.
- ✓ Glándulas sudoríparas.

Cada una con distintas funciones, las cuales se describen a continuación desde la más superficial hasta la más interna:

- ✓ **Epidermis:** Es la parte externa, delgada de aproximadamente 1mm de espesor, no posee vasos sanguíneos ni nervios y está compuesta por (de la más superficial a la más interna):
 - **Estrato córneo:** Con una función protectora y metabólicamente inactivo, previene la entrada de sustancias y la pérdida de fluidos corporales. No contiene más del 15% de agua. Está formada por queratinocitos maduros (corneocitos) con proteínas fibrosas (queratina 70%) y 20% lípidos. Los corneocitos son células epidérmicas enucleadas con envoltura rígida que se encuentran apiladas en paquetes de 10 a 30 células, son formados por queratina, lípidos como ceramidas, colesterol, ácidos grasos entre otros componentes. En la siguiente figura se muestra la estructura de la capa córnea compuesta por los corneocitos y una matriz lipídica laminar que los envuelve y que cuya disposición laminar paralela protege de 100 a 100,000 veces más que en disposición vesicular.

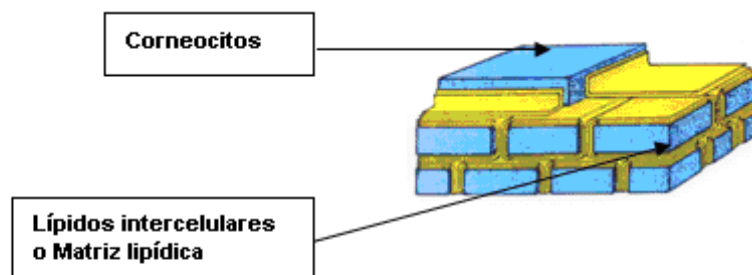


Figura 8.

Barrera CUTÁNEA o de permeabilidad natural de la piel 2005 Fisiogel ©
Website http://www.physiogel.com/pt/la_barrera_cutanea_6.htm

La capa córnea consta de una región compacta, que funciona como barrera de difusión y una región desprendible en donde se produce la descamación. Siendo esta la capa más externa, se renueva constantemente. No se encuentra presente en zonas mucosas.

- **Estrato lúcido o transparente:** Se encuentra solamente en palmas y plantas de los pies, constituida por heleidina, sustancia transparente que forma una capa delgada y homogénea que es producida a partir de la queratohialina.
- **Estrato granuloso:** Compuesta por 3 a 5 capas de células con gránulos de queratohialina que aún tienen su núcleo. En esta capa mueren las células de la epidermis para liberar el contenido de los gránulos y pasar al estrato corneo, formando láminas de sustancias lipídicas que actúan como una barrera impermeable.
- **Estrato espinoso:** Varias capas de células polimorfas que proporcionan a la capa un aspecto espinoso, junto con los queratinocitos conforman la capa de Malpagio.
- **Capa basal (germinativa):** La capa más profunda de la epidermis y la responsable de la regeneración continua de ésta. Formada por células basales cuboidales y/o cilíndricas de núcleo grande que continuamente se dividen y forman queratinocitos, y por melanocitos que son los productores de la melanina. Es la capa que separa a la dermis de la epidermis.

Las células progresan del estrato basal al estrato espinoso, al granuloso y al lúcido, hasta llegar al estrato córneo. Este proceso de recambio celular demora aproximadamente 21 días.

- ✓ **Dermis:** Es la capa intermedia de la piel de 3-5 mm de grosor, unida por fibras de colágeno en ella se encuentran los receptores del dolor y tacto, y está formada por:
 - Vasos sanguíneos;
 - vasos linfáticos;
 - folículos pilosos;
 - glándulas sudoríparas;
 - fibras de colágeno;

- fibroblastos;
- nervios.
- ✓ **Capa subcutánea:** Compuesta por una red de colágeno y grasa, ayuda a conservar el calor corporal y amortigua los impactos protegiendo así al cuerpo de lesiones, es la capa más profunda de la piel.
- ✓ **Glándulas sudoríparas:** van desde la dermis hasta el exterior, se clasifican en apocrinas y ecrinas, las ecrinas ayudan al control de la temperatura. Las glándulas sebáceas se encuentran adyacentes al folículo piloso, el sebo que forman contiene sustancias lipofílicas que junto con los ácidos del sudor proporcionan a la piel un pH ácido de 5 a 5,6 que provee a la piel de propiedades fungistáticas y bacteriostáticas; otra de las funciones del sebo es repeler la absorción de agua y prevenir la pérdida de la misma.

Como vemos, la piel, a diferencia de otras superficies del organismo, no está diseñada para la absorción de agentes. La permeabilidad de la piel es muy baja debido a las diferentes capas por las que está compuesta y su baja irrigación sanguínea. Una sustancia lipídica se absorbe a través de la difusión simple por el estrato córneo y demás capas epidérmicas y posteriormente pasa a la dermis para entrar así en contacto con los vasos capilares sanguíneos y linfáticos.

La velocidad con la que se absorberá una sustancia por la piel, depende de:

- La concentración de ésta;
- la superficie expuesta y la zona;
- las condiciones de hidratación en las que se encuentra la piel(humedad);
- edad y temperatura de la piel, a menor edad y mayor temperatura mayor es la velocidad;
- pH, sustancias no ionizadas se absorben mejor;
- interacción con modificadores de la permeabilidad.

La absorción por los folículos y glándulas es prácticamente despreciable.¹La utilización de agentes tensoactivos como coadyuvantes, modifica el grado de penetración de los medicamentos. Entre los métodos para incrementar el paso de fármacos a través de la piel, están: los profármacos, sistemas sobresaturados, modificadores del estrato corneo como ionoféresis, fonoféresis y electroporación, y los procedimientos poco invasivos mediante dispositivos que bombardean partículas, eliminan o atraviesan el estrato corneo.

La administración de medicamentos vía tópica consta de 3 etapas para el paso del fármaco a nivel sistémico:

1. Liberación del fármaco de los excipientes.
2. Penetración y permeabilización en la epidermis.
3. Paso a la dermis hacia la circulación sistémica.

1. **Liberación del fármaco de los excipientes** para entrar en contacto con la piel. Para una acción meramente local (superficial), se elegirá un excipiente con alta afinidad al principio activo.
2. **Penetración y permeabilización en la epidermis.** Ya sea vía transpendicular disolviéndose en el sebo y difundiendo a través del folículo piloso, glándulas sebáceas y sudoríparas (la absorción por estos medios se considera despreciable). O vía transepidérmica (intra o intercelular) penetrando en el estrato córneo, siendo éste, por su composición de lípidos, queratina y bajo contenido de agua, el principal obstáculo para la penetración de los medicamentos y el limitante en la velocidad de absorción.

La vía transcelular parece tener mayor relevancia para la formulación de medicamentos pero la mayor importancia en la absorción se encuentra en la naturaleza de las moléculas utilizadas en la formulación. Las sustancias lipofílicas con coeficiente de reparto octanol/agua entre 10 y 1000, de bajo peso molecular (menor a 500Da) y suficiente potencia para no necesitar una administración mayor a 10 mg/día dada la lenta difusión, penetrarán

con mayor facilidad el estrato córneo y en los lípidos de las glándulas sebáceas. Al cumplir dichos criterios, es posible formular para esta vía fármacos de baja biodisponibilidad oral.

3. Paso a la dermis hacia la circulación sistémica.

Sin embargo la vía transdérmica presenta ciertas ventajas como el acceso del fármaco directamente a circulación sistémica sin atravesar el tracto gastrointestinal evitando de este modo el efecto del primer paso, se tiene una absorción constante (teniendo una velocidad de liberación del dispositivo menor a la velocidad de absorción), además a ser un método no invasivo y de fácil administración es altamente aceptada por los pacientes, y con la posibilidad de interrumpirse la administración en caso de efectos indeseables. Entre las desventajas se encuentran la irritación y sensibilización, la dificultad de adhesión de acuerdo al tipo de piel, la complejidad para fabricación de estas formas farmacéuticas y el alto costo.

Los preparados para vía tópica pueden ser polvos, pastas, cremas, geles, lociones, linimentos y soluciones.

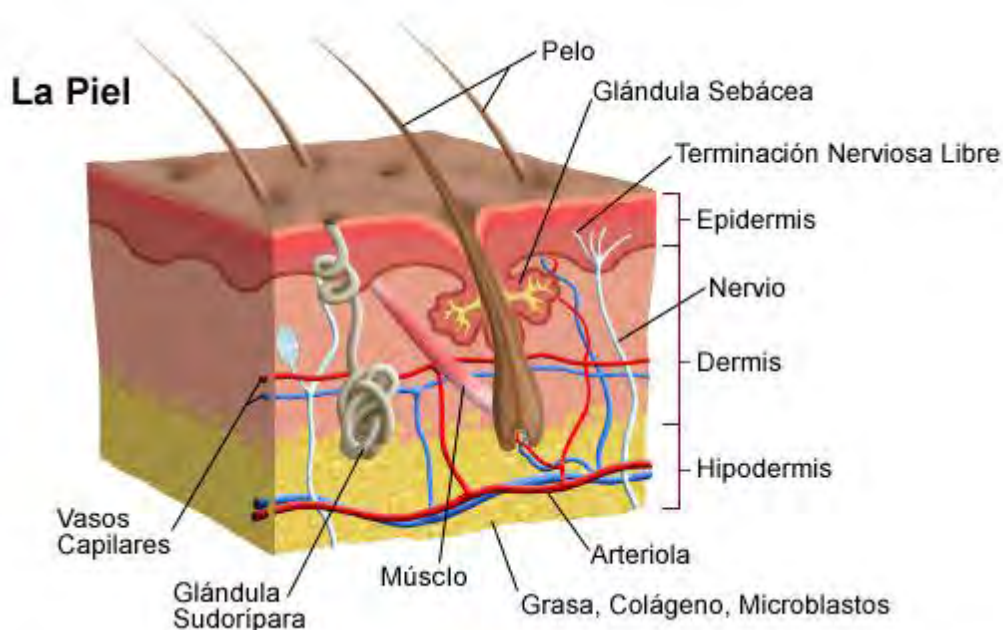


Figura 9. Anatomía de La Piel. Universidad de Virginia http://www.healthsystem.virginia.edu/uvahealth/adult_derm_sp/anatomy.cfm

4.1.7. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS DEL KETOCONAZOL ¹⁹

Administrado oralmente puede causar náuseas y vómitos principalmente, prurito y cólicos abdominales.

Son menos frecuentes la somnolencia, cefalea, diarrea, fotofobia, fiebre, trombocitopenia, impotencia y oligospermia (debido a bajos niveles de testosterona). Muy rara vez se presenta hepatitis. Todos los efectos colaterales son reversibles.

En ratas, el Ketoconazol es teratogénico. La teratogénesis puede ser causada por distintos mecanismos, ya sea por mutaciones causadas por el fármaco, alteración cromosómica por interferencias en la mitosis o en la replicación y transcripción de ácidos nucleicos, teratogénesis por efecto directo del fármaco o metabolitos en el feto por medio de la alteración hormonal de diferenciación sexual o alteración de membranas y finalmente teratogénesis por efecto indirecto en el cual se disminuye el aporte materno o el paso de nutrientes esenciales hacia el feto .

Después de dosis de 800 mg - 1.6 g diarios, se observó un decremento en la concentración de testosterona, irregularidades menstruales, azoospermia, oligospermia, impotencia y disminución de la libido.

En su uso tópico, el ketoconazol no se absorbe a través de la piel, así que los efectos adversos detectados se producen de forma local en la zona de aplicación, pudiendo aparecer sensación de quemazón local, prurito o dermatitis de contacto (debido a irritación o alergia).

4.1.8. INTERACCIONES ^{20, 30}

Cuando se administra ketoconazol oralmente, se deben tomar en cuenta las siguientes interacciones reportadas.

- ✓ **Los antagonistas de los receptores H₂** (ranitidina, famotidina o cimetidina): lo bloquean y no deben administrarse simultáneamente cuando se administra ketoconazol porque los niveles de éste se ven reducidos.
- ✓ **Antiácidos:** deben administrarse separados del ketoconazol. La rifampicina y posiblemente la isoniacida también disminuyen los niveles séricos.
- ✓ **Anticoagulantes** (warfarina): Aumentan sus niveles, con el riesgo de provocar una hemorragia.
- ✓ **Anticonceptivos orales:** Existe una inhibición del efecto anticonceptivo, debido a la destrucción de la flora intestinal por el antifúngico impidiendo la reabsorción de los estrógenos.
- ✓ **Antidepresivos tricíclicos:** Los niveles plasmáticos de los antidepresivos aumentan con una posible potencialización del efecto.
- ✓ **Ciclosporina, loratadina, tolbutamida:** Al administrar alguno de éstos simultáneamente con ketoconazol, deben monitorizarse sus niveles ya que pueden verse aumentados y producir nefrotoxicidad debido a la inhibición del metabolismo hepático por el Ketoconazol.

En su administración vaginal:

- ✓ **Productos anticonceptivos a base de látex:** Se debe evitar su uso ya que dicho material puede dañarse.

Administrado tópicamente no se encuentra ninguna interacción medicamentosa ya que el ketoconazol no se absorbe por esta vía.

4.1.9. FORMAS FARMACÉUTICAS EN EL MERCADO

Nombre comercial	Fabricante	Presentación	Principio activo
AKORAZOL	Productos Farmacéuticos Collins, S.A. de C.V.	Crema	Cada 100 g de crema contienen: Ketoconazol.... 2.0 g
CONAZOL	Liomont, S.A. de C.V., Laboratorios	Tabletas	Cada Tableta contiene: Ketoconazol..200 mg
		Crema	Cada 100g de CREMA contienen: Ketoconazol.... 2.0 g
CONAZOL SPRAY	Liomont, S.A. de C.V., Laboratorios	Crema	CONAZOL® Crema: Cada 100g contienen: Ketoconazol....2g
		Solución	CONAZOL® Solución: Cada 100 ml contienen: Ketoconazol....2 g
		Talco	CONAZOL TALCO®: Cada 100g contienen: Ketoconazol....2g
		Spray	CONAZOL SPRAY®: Cada 100g contienen: Ketoconazol....2 g
FUNGORAL	Janssen-Cilag, S.A. de C.V	Crema	Cada 100 g crema contienen: Ketoconazol....2g
		Gel	Cada 100 ml gel contienen: Ketoconazol....2 g
		Tabletas	Cada tableta contiene: Ketoconazol 200 mg
KEPLOZOL	Victory Enterprises, S.A. de C.V.	Tabletas	Cada tableta contiene: Ketoconazol 200 mg
KETOCONAZOL	Comercializadora Farmacéutica de Chiapas, Productos Farmacéuticos, S.A. de C.V.	Crema	Cada g de crema contiene: Ketoconazol....2 mg
KETOWEST	Importadora y Manufacturera Bruluart, S.A.	Tabletas	Cada tableta contiene: Ketoconazol 200 mg
KONADERM	Valeant Farmacéutica, S.A. de C.V	Polvo	Cada 100 g contienen: Ketoconazol..2 g
KONATURIL	Industrias Químico Farmacéutica Americanas, S.A. de C.V	Tabletas	Cada tableta contiene: Ketoconazol 200 mg
LIZOVAG	Novag Infancia, S.A. de C.V.	Crema	Cada 100 g contienen: Ketoconazol. 2 g
		Tabletas	Cada tableta contiene: Ketoconazol 200 mg
MICOZOL	Sandoz, S.A. de C.V.	Tabletas	Cada tableta contiene: Ketoconazol 200 mg
MI-KE-SON'S-V	Química Son's, S.A. de C.V., Laboratorios	Óvulos	Cada óvulo contiene: Ketoconazol 400 mg

Tabla 6. Formas Farmacéuticas del Ketoconazol en el mercado.²¹

4.2. POLVO ANTIMICÓTICO DE KETOCONAZOL. MÉTODOS ANALÍTICOS. ^{1, 37, 46}

Debido a la inexistencia de una monografía de polvo antimicótico de ketoconazol, en la siguiente tabla, considerando la similitud, se encuentran tanto datos correspondientes a las monografías de tabletas de ketoconazol de la FEUM y USP, así como evaluaciones sugeridos por la farmacopea británica en su capítulo de polvos para uso tópico. La información de las mencionadas farmacopeas se tomará en cuenta para el producto fabricado y se realizará de acuerdo al material y equipo disponible. Para la aplicación de los procedimientos indicados, éstos se deben validar para obtener resultados confiables.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 9ª edición 2008	United, States Pharmacopeia USP 32 NF 27 2009	British Pharmacopoeia 2007 (BP) Polvos para uso tópico
Sustancia de referencia: • Ketoconazol y terconazol.	Sustancia de referencia: • <11>Ketoconazol y terconazol.	Cumplen requerimientos de contenedores. 3.1. Materiales usados 3.2. Contenedores
Ensayo de identidad: • MGA 0241. CLAR. • MGA 0241. Capa delgada ☺.	Identificación: • <621>Capa delgada.	Uniformidad de dosis. Para polvos de <u>dosis única</u> .
Uniformidad de dosis: • MGA 0299. Variación de masa.	Uniformidad de unidades de dosificación: • <905>Uniformidad de contenido. Sólidos envasados en <u>envases unitarios</u> y que contienen sustancias agregadas inactivas o activas.	Distribución del tamaño de partícula: • 2.9.12 Método mallas. Apéndice XVII B Mallas y filtros.
Disolución: MGA 0291 Aparato 2.	Disolución: <711>Aparato 2.	Calidad microbiológica: • Apéndice XVI D. categoría 2 2.6.12; 2.6.13
Valoración: • MGA 0241. CLAR.	Valoración: <621>Cromatografía de líquidos.	Esterilidad: • 5.1.1 Preparación de productos estériles.
Para polvos: • MGA 0221: Contenido mínimo.		Etiquetado: Para uso externo; en dónde se aplica; si es estéril.

Tabla 8. Comparación de los métodos de análisis empleados en las distintas farmacopeas.

A continuación se sugieren algunos métodos analíticos para llevar a cabo en el laboratorio de Análisis de medicamentos, siempre y cuando se disponga de los materiales y equipos adecuados.

DESCRIPCIÓN: Cumple con las especificaciones de legislación y del certificado analítico del producto. Polvo fino, blanco, libre de grumos y partículas extrañas

SUSTANCIAS DE REFERENCIA (FEUM): Ketoconazol y terconazol, manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.

ENSAYO DE IDENTIDAD (FEUM):

MGA 0241: Capa delgada.

Soporte: Gel de sílice capa de 0,25 mm. de espesor.

Fase móvil: n-Hexano: acetato de etilo: metanol: agua: ácido acético glacial (42: 40: 15: 2:1).

Preparación de referencia: Preparar soluciones de la SRef de ketoconazol en cloroformo, que contengan 1mg/mL

Preparación de la muestra: Pesar una cantidad de polvo equivalente a 50mg de ketoconazol, pasar a un matraz volumétrico de 50mL, adicionar 30mL de cloroformo, agitar mecánicamente durante 2min, llevar al aforo con cloroformo, mezclar y filtrar.

Procedimiento: Aplicar a la cromatoplaça, en carriles separados 10µL de la preparación de la muestra y 10 µL de la preparación de la referencia. Dejar secar las aplicaciones.

Desarrollar el cromatograma hasta $\frac{3}{4}$ partes arriba de la línea de aplicación, retirar la cromatoplaça de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar con corriente de aire seco y examinar bajo la lámpara de luz UV de onda corta.

La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde en tamaño, color y Rf a la mancha obtenida con la preparación de referencia.

VALORACIÓN:

MGA 0241. CLAR.

Fase móvil. Solución de diisopropilamina al 0,2 por ciento (m/v) en metanol: solución de acetato de amonio al 0,5 por ciento (m/v) (7: 3), filtrar y desgasificar.

Patrón interno. Preparar una solución de la SRef de terconazol en una mezcla de volúmenes iguales de metanol y cloruro de metileno, que contenga 2,5 mg/mL de terconazol.

Preparación de referencia. Pesar 10 mg. de la SRef de Ketoconazol, pasar a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 5 mL del patrón interno, agitar hasta disolución, llevar al aforo con una mezcla de volúmenes iguales de metanol y cloruro de metileno. Esta solución contiene 400 µg/mL de ketoconazol.

Preparación de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 200mg de ketoconazol, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con una mezcla de metanol: cloruro de metileno (50: 50), agitar mecánicamente durante 30 minutos y centrifugar una porción de la mezcla. Pasar una alícuota de 5 mL de la solución clara sobrenadante a un matraz volumétrico de 25 mL, agregar una alícuota de 5 mL del patrón interno, llevar al aforo con la mezcla de metanol: cloruro de metileno y mezclar.

Condiciones del equipo. Columna de 30 cm x 3,9 mm, empacada con L1; detector de luz UV a una longitud de onda de 225 nm y un flujo de 3 mL/min.

Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (20µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta. Calcular el

coeficiente de variación que no es mayor que 2,0 por ciento. El factor de resolución entre ketoconazol y terconazol no es menor que 2,0. El tiempo de retención relativo es aproximadamente 0,6 para Ketoconazol y 1,0 para terconazol. Una vez cumplida esta especificación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (20µL) de la preparación de la referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus cromatogramas correspondientes y medir el área bajo los picos para ketoconazol y terconazol, eluidos en este orden. Calcular la cantidad de $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ en la porción de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:

$$CD (A_m/A_{ref})$$

Donde:

C= Cantidad por mililitro de ketoconazol en la preparación de referencia;

D= factor de dilución de la muestra;

A_m = área relativa obtenida en los cromatogramas de la preparación de la muestra;

A_{ref} = área relativa obtenida en los cromatogramas de la preparación de referencia.

CALIDAD MICROBIOLÓGICA DE PREPARADOS FARMACÉUTICOS (BP):

APÉNDICE XVI D.

Durante la manufactura, acondicionamiento, almacenamiento y distribución, se debe asegurar la calidad microbiológica. Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo a su naturaleza, deben cumplir con los criterios descritos de acuerdo a su categoría.

- Categoría 1: Para preparaciones estériles;
- categoría 2: Preparaciones de uso tópico y uso en el tracto respiratorio, excepto las estériles;
- categoría 3: Preparaciones para uso oral, rectal.

Para efecto de nuestro polvo antimicótico, corresponde la categoría 2, cuyos requisitos son:

- Conteo de microorganismos aerobios: No más de 10^2 microorganismos por gramo, mililitro o por parche;
- para parches transdérmicos: Ausencia de enterobacteria y de cualquier otro gram negativo, por parche. Para otras preparaciones: no más de 10^1 enterobacteria u otro microorganismo gram negativo por gramo o por mililitro;
- ausencia de *Pseudomonas aeruginosa*, determinado en un gramo, mililitro o parche;
- ausencia de *Staphylococcus aureus*, determinado en un gramo, mililitro o parche.

CONTENIDO MÍNIMO (FEUM):

MGA 0221. Tiene como objetivo establecer los lineamientos para determinar la cantidad de peso o volumen neto del producto contenido en el envase primario que permita asegurar la existencia de la cantidad y dosis señaladas en la etiqueta de diferentes productos como las cremas, geles, polvos de uso tópico; cuyo contenido indicado en la etiqueta no sea mayor a 150 g o 150 mL.

Para productos cuyo contenido se exprese en la etiqueta en gramos, seleccionar una muestra de 10 envases y con la ayuda de un paño limpio y disolvente adecuado, eliminar cualquier traza de material de etiquetado y otros residuos del exterior del envase que puedan alterar el peso del producto, dejar secar y pesar de manera individual cada envase. Remover la tapa y conservar.

Vaciar cuantitativamente el contenido de cada envase, lavar con un disolvente adecuado y secar completamente, pesar de manera individual cada envase vacío junto con sus aditamentos de cierre. La diferencia entre los 2 pesos obtenidos será el contenido neto del producto.

El contenido neto promedio para los 10 envases de producto, no debe ser menor que la cantidad especificada en la etiqueta y para el caso de productos cuyo

contenido indicado en la etiqueta sea de 60,0 g ó 60,0 mL o menos, el contenido neto individual no deberá ser menor al 90,0 por ciento de la cantidad etiquetada. En productos cuyo contenido establecido en la etiqueta sea mayor de 60,0 g ó 60,0 mL pero no mayor que 150,0 g ó 150,0 mL, el contenido neto individual no deberá ser menor a 95,0 por ciento de la cantidad etiquetada.

Especificaciones internas:

DETERMINACIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA (FEUM):

MGA 0891 Para polvos muy gruesos, gruesos y moderadamente gruesos: Se selecciona la malla indicada en la monografía correspondiente y se pesan exactamente 25g a 100g de polvo y se colocan en la malla, se tapa y se agita vigorosamente, ya sea de forma manual o mecánica, sobre una superficie plana y lisa en forma rotatoria horizontal durante 15 ó 20 s. se golpea suavemente sobre la superficie y se repite el proceso desde la agitación, continuarlo durante 20 min.

Para polvos finos o muy finos la muestra será menor a 25 g y durante un tiempo de 30 min. El porcentaje de polvo que pasó a través de la malla, debe estar dentro de los límites indicados en la monografía, en este caso en el certificado analítico.

LETRA GUÍA	No. MALLA	ABERTURA (mm)
	2	9,520
	4	4,760
A	8	2,380
A'	10	2,000
B	20	0,840
B'	30	0,590
C	40	0,420
C'	50	0,297
D	60	0,250
D'	70	0,210
E	80	0,177
E'	100	0,149
F	120	0,125
G	200	0,074

Abertura de mallas de referencia. MGA 0891 FEUM 9ª ed.

CLASIFICACIÓN	POLVOS VEGETALES Y ANIMALES				POLVOS QUÍMICOS			
	Partículas que pasan a través de:				Partículas que pasan a través de:			
	Malla	%	Malla	%	Malla	%	Malla	%
Muy grueso	A	100	D	<20				
Grueso	B	100	D	<40	B	100	C	<60
Semigrueso	C	100	E	<40	C	100	D	<60
Fino	D	100	E	<40	E	100		
Muy fino	E	100			F	100		

Clasificación de los polvos según su tamaño de partícula. MGA 0891 FEUM 9ª ed.

Apéndice XVII B. Mallas y filtros (BP). El tamizado mecánico es adecuado cuando la mayoría de las partículas son mayores a 75 µm. El tamaño de la muestra es de por lo menos 25 g. No indica el tiempo de tamizado.

Cumple con las especificaciones del certificado analítico: no menos del 43,2 por ciento y no más del 52,8 por ciento por la malla 150.

DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA:

La densidad aparente(A): Agregar una cantidad conocida de la mezcla de polvos en una probeta graduada, limpia y seca, se mide el volumen ocupado por el polvo. Se divide el peso de la mezcla de polvos entre el volumen que éste ocupa (g/mL).

La densidad compactada (P) se obtiene mediante la vibración generada por “golpecitos” de la probeta sobre la superficie o bien mediante el equipo Neuman, de tal manera que el polvo se acomode en la probeta y ocupe los espacios vacíos, obteniéndose así un volumen menor al de la densidad aparente. La densidad compactada es el resultado de la división del peso original del polvo (medido en la densidad aparente) entre el volumen obtenido después de asentarlos en la probeta.

Las densidades obtenidas cumplen con las especificaciones del certificado analítico del producto:

Densidad aparente: no menos de 0,39 g/mL y no más de 0,48 g/mL.

Densidad compactada: no menos de 0,59 g/mL y no más de 0,73 g/mL.

ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD (%C): Se calcula a partir de los valores de densidad aparente y compactada obtenidos, con base en la siguiente fórmula:

$$\%C = [(P - A) \cdot 100\%] / P$$

P= densidad aparente final

A= densidad aparente inicial

El %C calculado se encuentra en el intervalo indicado en las especificaciones del certificado del producto. No menos de 31,3 por ciento y no más de 38,3 por ciento.

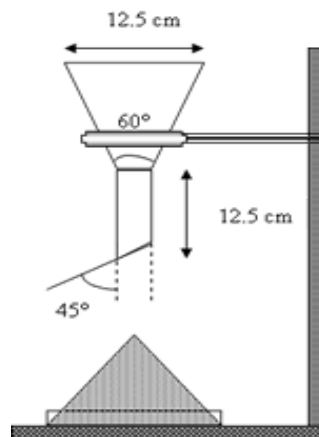
VELOCIDAD DE FLUJO:

El método para medir la capacidad de flujo por medio del ángulo de reposo (pendiente formada por el cono que forma el polvo al dejarse caer libremente) nos indica si el flujo es excelente-pobre.

Flujo	Ángulo de reposo	%Compresibilidad
Excelente	25-30	5-10
Bueno	31-35	11-15
Regular	36-40	16-20
Aceptable	41-45	21-25
Pobre	46-55	26-30
Muy Pobre	56-65	31-37
Demasiado pobre	66-90	>38

Sistema de caracterización de los polvos según sus propiedades de flujo. 2004 Universidad de Antioquia. Facultad de Química Farmacéutica Vicerrectoría de docencia. <http://docencia.udea.edu.co/gf/farmacotecnia/07/mcompresibilidad.html>.

A continuación se ilustra el montaje para determinar el ángulo de reposo, mismo que se utilizará para calcular la velocidad de flujo midiendo con un cronómetro el tiempo exacto que tarda en caer todo el material (a una distancia conocida) a la base horizontal y plana. Por triplicado.



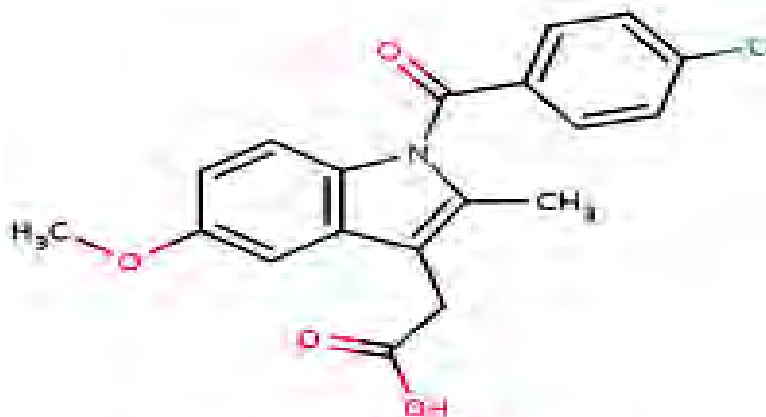
La velocidad de flujo debe cumplir con la especificación del certificado analítico, no menos de 1,20 g/s y no más de 1,47g/s.

5. INDOMETACINA CÁPSULAS Y MÉTODOS ANALÍTICOS.

5.1. PRINCIPIO ACTIVO: INDOMETACINA.

5.1.1. ESTRUCTURA ²³

Su fórmula molecular es: $C_{19}H_{16}ClNO_4$



5.1.2. SÍNTESIS

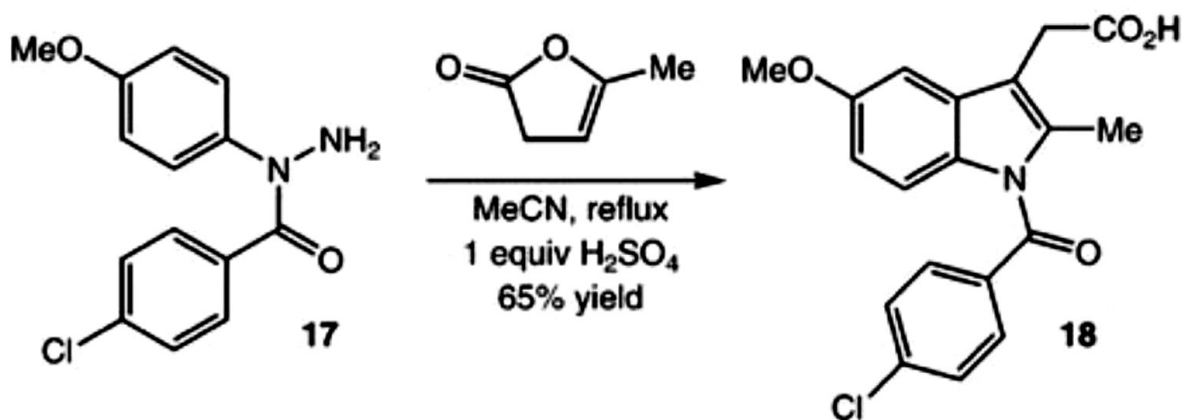


Figura 10. La síntesis de indometacina

<http://mail.fq.edu.uy/~qfarm/Cursos/archivos/QO203b/HetrociclosBenc.pdf>

La obtención de la Indometacina se basa en la síntesis de indoles de Fischer en la cual se hace reaccionar una arilhidrazona de un aldehído o cetona con un ácido que causa la formación del heterociclo deseado.

5.1.3. DESCRIPCIÓN ¹

Polvo cristalino color blanco a amarillo.

La indometacina es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) clasificado como un indolacético con propiedades analgésicas y antipiréticas.

5.1.4. SOLUBILIDAD

La Indometacina es soluble en cloroformo (de 11 a 30 partes de disolvente por una parte de soluto); poco soluble en alcohol y éter dietílico (de 31 a 100 partes de disolvente por una parte de soluto); casi insoluble en agua (más de 10000 partes de disolvente por una parte de soluto).

5.1.5. USO TERAPÉUTICO

Éste fármaco está indicado para artritis reumatoide moderada-severa, osteoartritis (artritis causada por un deterioro del recubrimiento de las articulaciones), gota, espondilitis. Procesos crónicos inflamatorios

Coadyuvante en el postoperatorio ortopédico, inflamación y dolor post-reducción e inmovilización de fracturas y luxaciones.

En procesos agudos de inflamación sensibilidad y dolor como: eventos odontológicos, hombro doloroso (bursitis, inflamación de la bolsa que contiene el líquido de la articulación), lumbalgia, lumbociática, síndrome premenstrual y dismenorrea.

5.1.6. MECANISMO DE ACCIÓN ^{25,26}

La indometacina, como antiinflamatorio no esteroideo (AINE), inhibe la ciclooxigenasa, enzima necesaria en la formación de las prostaglandinas. Dicha inhibición se lleva a cabo al actuar la indometacina como competidor del ácido araquidónico por el sitio activo de la ciclooxigenasa (COX) ²⁵.

²⁶En la gama de fármacos AINEs se encuentran compuestos que no tienen relación química pero sí tienen en común que actúan sobre la enzima

ciclooxigenasa 1 y ciclooxigenasa 2, la inhibición de la primera ocasiona los efectos colaterales como consecuencia de la disminución de la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Entre los usos terapéuticos de los AINEs se encuentran: antiinflamatorio, analgésico, antipirético y actualmente antiagregante plaquetario. Estos fármacos se clasifican por sus grupos químicos en salicilatos, derivados pirazolónicos, derivados del para-aminofenol, derivados carboxílicos y pirrolpirrólicos, derivados del ácido fenilacético, derivados del n-acetilnaranjina, derivados del ácido propiónico, derivados enólicos, grupo de naftilalcanonas y derivados del ácido acético; a éste último pertenece la indometacina.

El ácido linoléico se ingiere en la dieta y de él proviene el ácido araquidónico que se encuentra unido por esterificación a los fosfolípidos de membrana. Al activarse la fosfolipasa A2 (FLA2) por algún cambio en los tejidos, ésta hidroliza dicha esterificación, liberando así al ácido araquidónico (Figura 12) de la membrana celular (los corticoesteroides inhiben a FLA2). Por otro lado en la síntesis de prostaglandinas, la primera enzima es la sintetasa de endoperóxido de prostaglandina llamada ciclooxigenasa (COX), en sus isoformas 1 y 2. La COX 1 se encuentra distribuida de forma generalizada, mientras que la COX 2 se induce en células inflamatorias promoviendo la formación de los mediadores de la inflamación: prostaglandinas. Al inhibirse la COX 2 se detiene el proceso descrito, pero también se inhibe la producción de TX A-2 que es una sustancia vasoconstrictora y agregante plaquetario.

El ácido araquidónico también es metabolizado por la lipooxigenasa, formando leucotrienos que, junto con las prostaglandinas son responsables de las manifestaciones clínicas de la inflamación.

En cuanto al síndrome premenstrual, el desprendimiento del endometrio desencadena la formación de ácido araquidónico y prostaglandina $F_{2\alpha}$ causante

de la contracción del músculo liso y vasos uterinos que causan el dolor. Si la PEG $F_{2\alpha}$ aumenta su concentración aparecen los efectos de la dismenorrea.

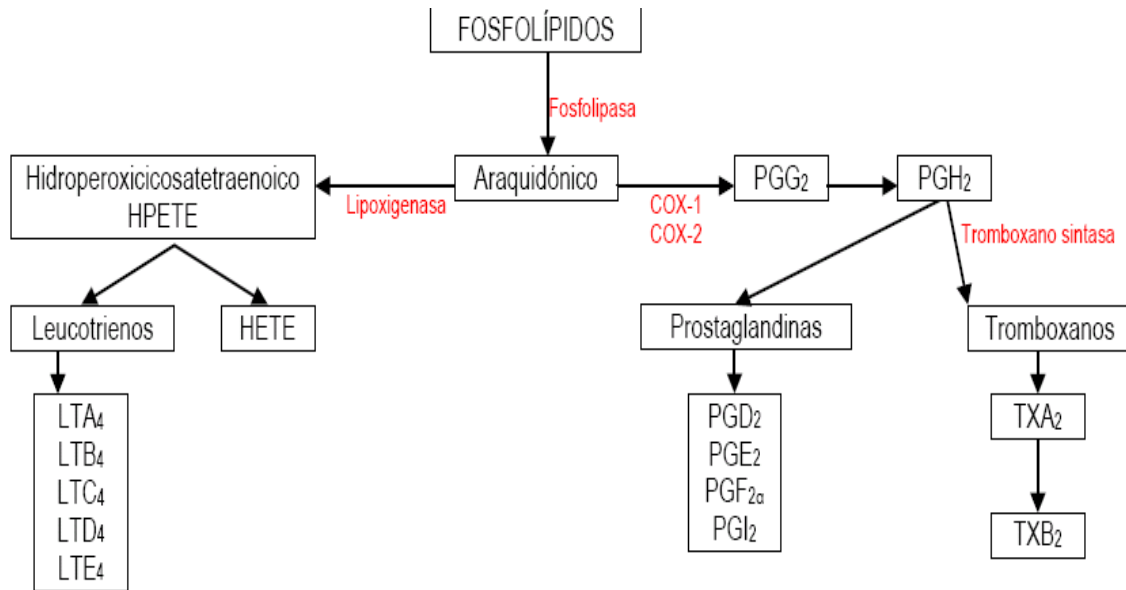


Figura 11. Esquema general de la síntesis de Leucotrienos y prostaglandinas, responsables de la inflamación. <http://mural.uv.es/monavi/disco/primer/bioquimica/Tema30.pdf>

5.1.7. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS ²⁸

Sistema gastrointestinal: Úlceras, perforación y hemorragias esofágicas, gástricas, duodenales o intestinales. Náuseas, vómito, dolor epigástrico, dispepsia, diarrea, constipación. Aumento de dolor abdominal en pacientes con colitis ulcerativa. Reacciones menos frecuentes son: flatulencia, anorexia, úlcera péptica, gastroenteritis, sangrado rectal, proctitis, estomatitis ulcerativa, estrechamiento intestinal.

Sistema genitourinario: Existen reportes en humanos de nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria, y ocasionalmente, síndrome nefrótico. También se ha reportado hipercaliemia, sangrado vaginal.

Sistema óptico: Dolor orbitario y periorbitario, depósitos en la córnea y trastornos rutinarios incluyendo alteraciones maculares, estas reacciones se ven manifestadas en pacientes que reciben un tratamiento prolongado.

Sistema nervioso central: Principalmente fatiga, depresión, somnolencia, vértigo y mareo, cefaleas. En menor frecuencia insomnio, nerviosismo, ansiedad, debilidad muscular, movimientos musculares involuntarios, síncope, parestesias, agravamientos de epilepsia y parkinsonismo, episodios psicóticos, confusión mental, despersonalización, neuropatía periférica, convulsiones, disartria.

Efectos sobre sentidos especiales: Frecuentemente se observa *tinnitus*, y con menos frecuencia trastornos auditivos y sordera.

Efectos metabólicos: Ocasionalmente se presenta edema, aumento de peso, retención de fluidos, enrojecimiento o sudación, hiperglucemia, glucosuria, hipercaliemia.

Sistema cardiovascular: Esporádicamente se presenta hipertensión, hipotensión, taquicardia, dolor torácico, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, palpitaciones.

En piel: Prurito, rash, dermatitis exfoliativa, eritema nudoso, alopecia, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, petequias por equimosis.

5.1.8. INTERACCIONES ^{28,29}

Se debe evitar el consumo de alcohol y procurar tomar el medicamento inmediatamente después de los alimentos o con antiácidos para reducir la irritación de la mucosa gástrica.

A continuación se muestran interacciones de la indometacina con otros medicamentos.

- ✓ **AINE**: Administrar indometacina con otro AINE, incrementa el riesgo de toxicidad gastrointestinal.
- ✓ **Anticoagulantes (warfarina)**: Causa alteraciones en el tiempo de protrombina aumentando el efecto anticoagulante.

- ✓ **Probenecid:** Aumenta niveles plasmáticos de indometacina, disminuyendo la dosis total diaria con un efecto terapéutico satisfactorio.
- ✓ **Metotrexato:** La indometacina incrementa la toxicidad de éste.
- ✓ **Ciclosporina:** La toxicidad inducida por ciclosporinas se ve aumentada probablemente asociado a la disminución de la síntesis de prostaciclina renales.
- ✓ **Digoxina:** Administradas simultáneamente se debe monitorear la concentración de digoxina en suero ya que tiende a elevarse.
- ✓ **Diuréticos:** En algunas ocasiones la administración simultánea puede reducir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos del asa, ahorradores de potasio y diuréticos de tiazida.
- ✓ **Bloqueadores beta-adrenorreceptores:** Disminución del efecto antihipertensivo.
- ✓ **Litio:** Aumentan los niveles plasmáticos del litio, aunado a la disminución de su depuración que conlleva a una intoxicación.

5.1.9. FORMAS FARMACÉUTICAS EN EL MERCADO

Nombre comercial	Fabricante	Presentación	Principio activo
ANTALGIN	Productos Medix, S.A. de C.V	Cápsulas de liberación prolongada	Indometacina 60 mg
INDAFLEX	Industria Farmacéutica Andrómaco S.A. de C.V.	Crema	Cada 100 g contiene: Indometacina 2.5 g
INDANET	Importadora y Manufacturera Bruluart, S.A	Cápsulas	Indometacina 25 mg
MALIVAL	Silanes, S.A. de C.V., Laboratorios	Cápsulas	Indometacina 25 mg
MALIVAL AP	Silanes, S.A. de C.V., Laboratorios	Cápsulas	Indometacina 50 mg
STRATASIN	Landsteiner Scientific, S.A de C.V	Cápsulas	Indometacina 25 mg

Tabla 7 Formas Farmacéuticas de Indometacina en el mercado. ²¹

5.2. CÁPSULAS DE INDOMETACINA. MÉTODOS ANALÍTICOS. ^{1, 37, 46}

En la siguiente tabla se encuentran los métodos de análisis que se requieren y las especificaciones que deben cumplir las cápsulas de indometacina, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª edición, con referencias también de métodos sugeridos de la British Pharmacopoeia (BP 2007) y United, States Pharmacopoeia (USP 2009).ediciones.Más adelante también se indican las evaluaciones sugeridas por la British Pharmacopoeia en su capítulo de Cápsulas. Sin olvidar que además se debe cumplir con parámetros o especificaciones internas del laboratorio, por ejemplo: contenido neto promedio, dimensiones, color.

Los análisis sugeridos se llevarán a cabo de acuerdo a los materiales y equipos disponibles en el laboratorio de Análisis de medicamentos.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª edición 2008 (FEUM)	United, States Pharmacopeia USP 32 NF 27 2009	British Pharmacopoeia 2007 (BP)
Contienen no menos del 90,0 por ciento y no más del 110,0 por ciento de la cantidad de C ₁₉ H ₁₆ CINO indicada en el marbete.	Contienen no menos del 90,0 por ciento y no más del 110,0 por ciento de la cantidad declarada de C ₁₉ H ₁₆ CINO.	90,0 a 110,0% de la cantidad indicada en el marbete.
Ensayos de identidad: Espectro de absorción infrarroja. MGA 0361. Espectro UV. ☉ MGA 0241. Capa delgada.	Identificación: Espectro de absorción infrarroja. <621> Capa delgada.	Identificación: Apéndice IIA espectro de absorción infrarroja. Espectro UV Formación de solución colorida.
Sustancias Relacionadas: MGA 0241. Capa delgada.		Sustancias relacionadas: Apéndice IIIA capa delgada.
Disolución: MGA 0291. Aparato I, Q=80%, 100rpm, 20min. Absorbancia UV. Medio de disolución: 750 mL SA fosfatos pH 7,2: agua (1:5).	Disolución: <711> Aparato I, 100rpm, 20 min. No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de C ₁₉ H ₁₆ CINO ₄ Absorbancia UV. Medio de disolución: 750 mL SA fosfatos pH 7,2: agua. 4 volúmenes de agua	Disolución: Apéndice XIID. Aparato II 50rpm. La cantidad de principio activo no es menor a 70% por cada cápsula. Absorbancia UV. Calcular el contenido total de Indometacina tomando 196 como valor de A (1%, 1cm.). Medio 900 mL fosfatos pH 7,2.
Uniformidad de dosis. MGA 0299. Por uniformidad de contenido. Obtener la absorbancia de muestra y referencia a la longitud de onda de máxima absorbancia de 318nm.	Uniformidad de unidades de dosificación: <905> Uniformidad de contenido. Obtener la absorbancia de muestra y referencia a la longitud de onda de máxima absorbancia de 318nm.	
Valoración: Con no menos de 20 cápsulas, determinar contenido neto promedio, pesarlas vacías y limpias, obtener por diferencia el peso neto promedio. Preparar y obtener absorbancia de muestra y referencia (31.25 µg/mL de indometacina) a la longitud de onda de máxima absorbancia de 318nm.	Valoración: Transferir el contenido de no menos de 20 cápsulas para determinar el peso promedio. Preparar y obtener absorbancia de muestra y referencia (aproximadamente 31µg/mL de indometacina) a la longitud de onda de máxima absorbancia de 318nm.	Valoración: Mezclar el contenido de 20 cápsulas y pesar el equivalente a 50mg. de Indometacina. Preparar la muestra y medir la absorbancia a la longitud de onda de máxima absorbancia de 320nm. Calcular el contenido tomando 196 como el valor de A (1%, 1 cm.)

Tabla 9. Comparación de los métodos de análisis empleados en las distintas farmacopeas.

Las evaluaciones e indicaciones para cápsulas, del capítulo “Cápsulas” de la British Pharmacopoeia son:

- (5.1.4) Calidad microbiológica de preparaciones farmacéuticas.
- Uniformidad de dosis:
 - (2.9.6) Uniformidad de contenido;
 - (2.9.5) uniformidad de masa.
- (2.9.3) Disolución
- Almacenamiento: a no más de 30°C.
- Etiquetado: debe indicar el nombre de cualquier agente antimicrobiano agregado como conservador.
- (2.9.1) Desintegración, para cápsulas de gelatina dura.

Contienen no menos del 90,0% y no más del 110,0% de la cantidad de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$) indicada en el marbete.

DESCRIPCIÓN: Cumple con la descripción indicada en el certificado analítico del producto otorgado por el proveedor. Cápsulas de gelatina dura, opacas, del número 2, conteniendo polvo blanco libre de partículas extrañas visibles.

SUSTANCIA DE REFERENCIA (FEUM): Indometacina, manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.

ENSAYOS DE IDENTIDAD (FEUM):

A. MGA 0351

Preparación de referencia: pesar una cantidad de la SRef equivalente a 10 mg de indometacina, disolver con 10mL de éter dietílico, agitar durante 2 min y filtrar. Evaporar el filtrado a sequedad sobre BV, secar el residuo a 100°C, a una presión diferencial de 5 mm de mercurio durante 2h.

Preparación de la muestra: Pesar no menos de 10 cápsulas, determinar su contenido neto promedio, pesar una cantidad de polvo equivalente a 50 mg de

indometacina, pasar a un matraz Erlenmeyer con tapón esmerilado, agregar 50 mL de éter dietílico y proceder como se indica en la preparación de referencia a partir de “...agitar durante 2 min y filtrar...”.

Procedimiento: Elaborar las pastillas correspondientes efectuando una dispersión de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra en bromuro de potasio y obtener los espectros de absorción infrarroja, de ambas preparaciones. El espectro obtenido de la preparación de la muestra corresponde con el obtenido de la preparación de la referencia.

B. *MGA 0361.*

El espectro UV obtenido con la preparación de la muestra corresponde con el obtenido con la preparación de la referencia, preparados como se indica en la Valoración.

C. *MGA 0241. Capa delgada.*

La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde en tamaño, color y R_f con la mancha obtenida en el cromatograma con la solución I de referencia, según la prueba de *Sustancias Relacionadas*.

D. Identificación (obtenida de BP 2004)

- a. Mezclar el contenido de una cápsula (se sugiere la cantidad equivalente a 25 mg de indometacina) con 2mL de agua y 2mL de NaOH 2M. Produce un color amarillo brillante que se desvanece rápidamente.

SUSTANCIAS RELACIONADAS:

MGA 0241 Capa delgada.

Soporte. Gel de sílice HF₂₅₄ en solución de ortofosfato dihidrogenado de sodio al 4,68 por ciento (m/v).

Fase móvil. Éter dietílico: éter de petróleo con intervalo de destilación entre 60°C y 80°C (70: 30).

Preparaciones de referencia.

Solución I. Preparar una solución que contenga 2 mg/mL de SRef de indometacina en cloroformo.

Solución II. Pasar una alícuota de 1,0 mL de la solución I de referencia a un matraz volumétrico de 200 mL, llevar al aforo con cloroformo y mezclar. Esta solución contiene 10 µg/mL de indometacina.

Preparación de la muestra. Mezclar el contenido de no menos de 10 cápsulas, pesar una cantidad de polvo equivalente a 50 mg de indometacina, pasar a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar al aforo con cloroformo, agitar vigorosamente y filtrar.

Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaça, en carriles separados, 25 µL de las soluciones I y II de referencia y de la preparación de la muestra. Desarrollar el cromatograma, dejar correr la fase móvil hasta $\frac{3}{4}$ partes arriba de la línea de aplicación, retirar la cromatoplaça de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar con corriente de aire seco y observar bajo la lámpara de luz UV. Cualquier mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, diferente de la mancha principal, no es más grande ni más intensa que la mancha obtenida con la solución II de referencia.

DISOLUCIÓN (FEUM):

MGA 0291, Aparato 1 (canastillas). Q=80%

Medio de disolución: SA de fosfatos pH 7,2: agua (1:5).

Preparación de referencia: Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 10 mg de indometacina, pasar a un matraz volumétrico de 25 mL, disolver con 1,5 mL de metanol, llevar al aforo con el medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene 32µg/mL de indometacina.

Blanco de las cápsulas: Vaciar y limpiar tan completamente como sea posible 6 cápsulas, disolver las cápsulas vacías en 750 mL del medio de disolución y filtrar. Pasar una alícuota de 10mL del filtrado anterior a un matraz volumétrico de 50mL, llevar al aforo con el medio de disolución y mezclar.

Procedimiento: Colocar cada cápsula en el aparato con 750mL del medio de disolución, accionarlo a 100rpm durante 20min y filtrar inmediatamente una porción del medio de disolución, empleando un filtro inerte. Obtener la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra y del blanco de las cápsulas a la longitud de onda de máxima absorbancia de 318nm, empleando celdas de 1cm y medio de disolución como blanco de ajuste. Si es necesario, hacer los ajustes para que la concentración de la preparación de la muestra sea similar a la de la preparación de referencia. Calcular el porcentaje de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$) disuelta en la en la solución, por medio de la siguiente fórmula:

$$(100DC/E)(A_m - A_b/A_{ref})$$

Donde:

C= Cantidad por mililitro de la preparación de referencia.

D= Factor de dilución.

E= Cantidad de principio activo indicada en el marbete.

A_m = Absorbancia de la preparación de la muestra.

A_b = Absorbancia de la preparación del blanco de las cápsulas.

A_{ref} = Absorbancia de la preparación de referencia.

UNIFORMIDAD DE DOSIS (FEUM):

MGA 0299. Cumple los requisitos.

Por uniformidad de contenido, se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales expresada en términos de desviación estándar relativa (DER) está dentro de los límites establecidos.

Analizar individualmente 10 unidades de dosis como se indica en Valoración del principio activo, a menos que se indique otra cosa en el procedimiento para la uniformidad de contenido.

Cuando se indique un método de análisis especial, corregir los resultados como a continuación se indica: Mezclar el contenido de las cápsulas para obtener una mezcla homogénea que proporcione la cantidad de muestra requerida para la cuantificación del principio activo por el método indicado en la valoración, más la cantidad de muestra requerida para cuantificar el principio activo por el método indicado en la uniformidad de contenido según se describe en la monografía del producto. Destinar una cantidad exactamente medida de la mezcla homogénea para valoración y otra para el método descrito en la monografía del producto para la uniformidad de contenido.

Preparación de referencia: Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 10mg de indometacina, pasar a un matraz volumétrico de 100mL, disolver con 40mL de agua, llevar al aforo con metanol y mezclar. Pasar una alícuota de 25mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100mL, llevar al aforo con una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7,0: metanol (1:1) y mezclar. Esta solución contiene 25µg/mL de indometacina.

Preparación de la muestra: Pasar cuantitativamente el contenido de una cápsula a un matraz volumétrico de 100mL, agregar 10mL de agua, dejar reposar 10min,

agitando ocasionalmente, llevar al aforo con metanol, mezclar y filtrar. Pasar una alícuota del filtrado, equivalente a 2,5mg de indometacina, a un matraz volumétrico de 100mL, llevar al aforo con una mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7,0 en metanol (1:1) y mezclar.

Procedimiento: Obtener la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 318nm, empleando celdas de 1cm y la mezcla de SA de fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio pH 7,0 en metanol (1:1) como blanco de ajuste. Calcular la cantidad en miligramos de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$) por cápsula, por medio de la siguiente fórmula:

$$CD(A_m / A_{ref})$$

Donde:

C= Cantidad por mililitro de indometacina en la preparación de referencia.

D= Factor de dilución.

A_m = Absorbancia de la preparación de la muestra.

A_{ref} = Absorbancia de la preparación de referencia.

VALORACIÓN:

Preparación de la muestra: Pesar no menos de 20 cápsulas, determinar su contenido neto promedio, vaciar su contenido tan completamente como sea posible a un envase, limpiar perfectamente las cápsulas vacías con ayuda de corriente de aire, pesarlas y por diferencia obtener el peso neto promedio. Mezclar perfectamente la muestra y pesar una cantidad de polvo equivalente a 25mg de indometacina, pasar a un matraz volumétrico de 200mL, agregar 4mL de metanol, agitar mecánicamente durante 10min, llevar al aforo con SA de fosfatos pH 7,2 y mezclar. Pasar a un tubo de centrifuga 50mL de la solución anterior, centrifugar

durante 15min, pasar una alícuota de 25mL del líquido sobrenadante a un embudo de separación de 125mL y extraer con 3 porciones de cloruro de metileno, de 25mL cada una. Filtrar los extractos a través de una torunda de algodón, recibir el filtrado en un matraz volumétrico de 100mL, lavar el filtrado con cloruro de metileno, llevar al aforo con el mismo disolvente y mezclar.

Preparación de referencia: Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 12,5mg de indometacina. Pasar a un matraz volumétrico de 100mL, disolver con 2mL de metanol, llevar al aforo con SA de fosfatos pH 7,2 y mezclar. Pasar una alícuota de 25mL de la solución anterior a un embudo de separación, extraer con 3 porciones de cloruro de metileno, de 25mL cada una. Filtrar los extractos a través de una torunda de algodón recibiendo en un matraz volumétrico de 100mL, lavar el filtrado con cloruro de metileno y llevar al aforo con el mismo disolvente, mezclar, Esta solución contiene 31,25µg/mL de indometacina.

Procedimiento: Obtener la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 318nm, empleando celdas de 1cm y cloruro de metileno como blanco de ajuste. Calcular los miligramos de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$) en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:

$$CD(A_m / A_{ref})$$

Donde:

C= Cantidad por mililitro de indometacina en la preparación de referencia.

D= Factor de dilución.

Am= Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

Aref= Absorbancia obtenida con la preparación de referencia

CALIDAD MICROBIOLÓGICA DE PREPARADOS FARMACÉUTICOS (BP):

APÉNDICE XVI D.

Durante la manufactura, acondicionamiento, almacenamiento y distribución, se debe asegurar la calidad microbiológica. Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo a su naturaleza, deben cumplir con los criterios descritos de acuerdo a su categoría.

- Categoría 1: Para preparaciones estériles;
- categoría 2: Preparaciones de uso tópico y uso en el tracto respiratorio, excepto las estériles;
- categoría 3: Preparaciones para uso oral, rectal.

Para las cápsulas de indometacina, corresponde la categoría 3, cuyos requerimientos son:

- Conteo de microorganismos aerobios: No más de 10^3 bacterias y no más de 10^2 hongos por gramo o por mililitro;
- ausencia de *Escherichia coli* por gramo o por mililitro.

Especificaciones internas:

DESINTEGRACIÓN:

MGA 0261. No implica solubilización completa. Es la condición en la que no quedan más que residuos insolubles de la cápsula sobre la malla del aparato de prueba. En cada uno de los 6 tubos de la canastilla, se deposita una cápsula y se coloca un tamiz de alambre removible (malla 10) en la parte superior de la canastilla. Poner el aparato en operación utilizando como líquido de inmersión agua a 37°C. Observar las cápsulas cuando haya transcurrido el tiempo especificado en el certificado analítico. Como dato interno 5 minutos.

Interpretación: todas las unidades de dosis deben haberse desintegrado completamente; de no suceder con 1 ó 2 unidades, repetir la prueba con otras 12 cápsulas, siendo un total de 18, por lo menos 16 deben desintegrarse completamente.

El procedimiento indicado en la British Pharmacopoeia en el apéndice XII A es exactamente el mismo al igual que las especificaciones.

CONTENIDO NETO PROMEDIO

Appendix XII G. Uniformidad de peso (masa). Pesar con exactitud 20 cápsulas individuales, identificándolas. Vaciar el contenido de cada cápsula sin perder ninguna parte, limpiarla y pesar cada una vacía, registrar los pesos correlacionando con el peso de la cápsula llena. Calcular el contenido neto individual por diferencia entre el peso bruto y el peso de cápsulas vacías.

La masa promedio para cápsulas con un peso menor a 300 mg, corresponde al indicado en la especificación interna.

6. GUIONES

A continuación se presentan los guiones para la fabricación de “Polvo antimicótico de ketoconazol” y de “Cápsulas de indometacina” en la asignatura práctica de Tecnología farmacéutica I, clave 1709. El producto final obtenido de ambos guiones se recomienda que se utilice como insumo para la parte práctica de la asignatura de Análisis de Medicamentos, clave 1705.

6.1. POLVO ANTIMICÓTICO DE KETOCONAZOL

Polvo Antimicótico KETOCONAZOL 2%			Procedimiento de Fabricación	
			PNO: TFCE-001	En vigor:
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a: Nueva	
		M.S. Alpízar Ramos	Próxima revisión:	

Equipo: _____
Página 1 de 4

Integrantes: _____

Lote No. _____

Fecha de inicio: _____
Fecha de término: _____

1.-Tamaño estándar del lote: 200 gramos.

2.-Descripción: Polvo fino, color blanco, libre de grumos.

3.-Seguridad:
El personal involucrado en la manufactura de polvo antimicótico, deberá portar zapatos cerrados, bata blanca limpia en buen estado, cerrada. Cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe 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 actué como supervisor.

4.-Orden de producción (P/a= peso aproximado)

Componente	Clave	Lote No.	Análisis No.	Para 100 g	Para 200 g	Realizó	Fecha	Verificó	Fecha
Ketoconazol				2.0 g					
Óxido de Zinc				2.0 g					
Ácido Benzoico				0.5 g					
Dióxido de Silicio				0.45 g					
Talco				95.05 g					

5.-Equipo y material:

- Espátula de acero inoxidable
- Espátula de cromo – níquel acanalada
- Tamiz de acero inoxidable # 20
- Balanza analítica. Resolución: 0,0001 g.
- Cucharón de plástico
- Brocha de cerdas suaves

6.-Procedimiento

6.1.-Surtido y pesado de materias primas

Realizó

Verificó

a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas

b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas

c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas

d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas

e) Pesar e identificar las materias primas

f) Verificar el pesado de las 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

	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
c) Mezclar en una bolsa de polietileno grande el 50 % del talco con el ketoconazol durante 5 minutos (mezcla “A”). Tamizar ésta mezcla a través de malla # 20.	_____	_____
d) Por separado, colocar en una bolsa de plástico el óxido de zinc, el ácido benzoico y el dióxido de silicio; mezclar durante 5 minutos. Tamizar ésta mezcla por malla # 20.	_____	_____
e) Adicionar el polvo anterior a la mezcla “A” y mezclar nuevamente durante 5 minutos más.	_____	_____
f) Agregar el resto del talco previamente tamizado por malla # 20 a la mezcla total y nuevamente mezclar por 5 minutos más.	_____	_____
g) Vaciar la mezcla en una bolsa de polietileno tarada, e identificar.	_____	_____
h) Pesar el granel obtenido	_____	_____

Conciliación parcial:

Peso teórico: _____ gramos **(1)**

Peso obtenido: _____ gramos **(2)**

% Rendimiento = **(2)/(1)** x 100 = _____ / _____ x 100 = _____

Observaciones:

6.3.-Evaluación de la calidad del lote fabricado.

	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Descripción; distribución del tamaño de partícula (48% malla 150 +/- 10%);	_____	_____
Densidad aparente (0.434 g/mL +/- 10%);	_____	_____
Densidad compactada (0.66 g/mL +/- 10%);	_____	_____
Velocidad de flujo (1.34 g/seg +/- 10%);	_____	_____
% de compresibilidad (34.8 % +/- 10%)	_____	_____
b) Dictamen de control de calidad:	_____	_____

Conciliación final :

Peso teórico: _____ gramos **(1)**

Peso real: _____ gramos **(2)**

% Rendimiento = **(2)/(1)** x 100 = _____ / _____ x 100 = _____

Observaciones:

6.4.-Acondicionamiento

Material	Clave	Lote no.	P/	pieza	Realizó	Fecha	Supervisó	Fecha

	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado	_____	_____
b) Verificar la identidad de los materiales surtidos	_____	_____
c) Identificar el cubículo asignado	_____	_____
d) Acondicionar el producto	_____	_____

Conciliación de acondicionamiento:

Número de piezas teóricas acondicionadas: _____ **(1)**

Número de piezas reales acondicionadas : _____ **(2)**

% Rendimiento: **(2)/(1)** x 100 = _____ / _____ x 100 = _____

Observaciones:

6.1.1. CERTIFICADO ANALÍTICO

Tecnología Farmacéutica

Polvo Antimicótico KETOCONAZOL 2%			CERTIFICADO ANALÍTICO	
			PNO: CC-001	En vigor:
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por: M.S. Alpízar Ramos	Substituye a: Nueva	
			Próxima revisión:	Página <u>1</u> de <u>1</u>

Equipo: _____ Lote No. _____
 Nombre del producto: _____ Presentación: _____
 Fecha de análisis: _____ Fecha de reanálisis: _____

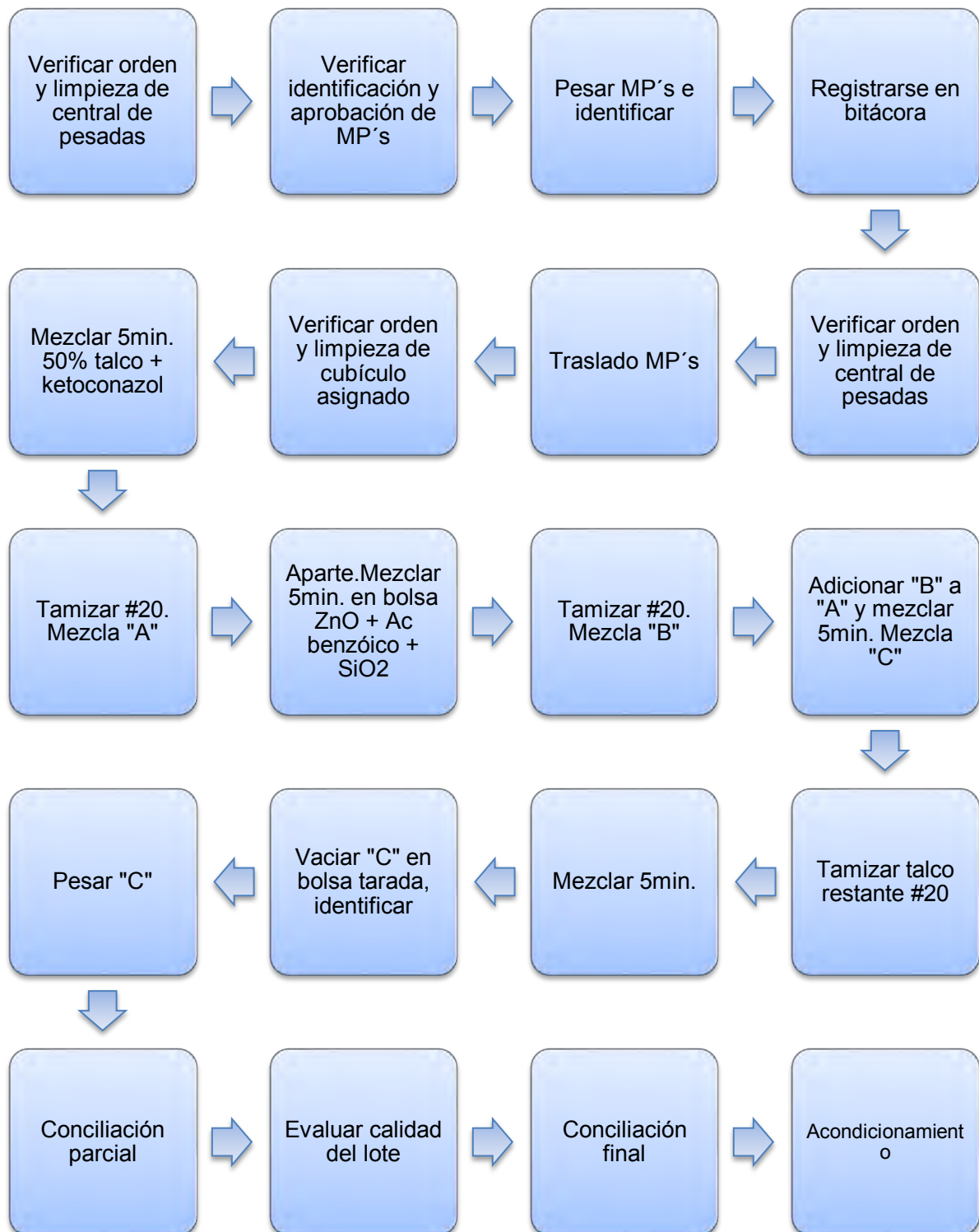
<i>Parámetro</i>	<i>Especificación</i>	<i>Resultados</i>	<i>Analista</i>
Descripción	Polvo fino, color blanco, libre de grumos.		
Distribución de tamaño de partícula (malla 150)	43.2 - 52.8 %	# Tamiz % Retenido 20 40 60 80 100 150 Base	
Densidad aparente	0.390 - 0.477 g/mL		
Densidad compactada	0.59 - 0.73 g/mL		
Velocidad de flujo	1.20 – 1.47 g/s		
% de compresibilidad	31.3 – 38.3 %		

Dictamen: _____ Fecha: _____

Observaciones: _____

Vo. Bo. Gerencia de Control de Calidad: _____

Diagrama 1. Fabricación de polvo antimicótico



6.2. CÁPSULAS DE INDOMETACINA

Cápsulas de Indometacina (25 mg)			Procedimiento de Fabricación	
			PNO: TFCE-003	En vigor:
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a: Nueva	
		M.S. Alpízar Ramos		

Equipo: _____

Página 1 de 5

Integrantes: _____

Lote No. _____

Fecha de inicio: _____

Fecha de término: _____

1.-Tamaño estándar del lote: 150 Cápsulas

2.-Descripción: Cápsulas de gelatina dura, opacas del número 2

3.-Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura de cápsulas de indometacina, deberá portar zapatos cerrados, bata blanca limpia en buen estado, cerrada. Cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe 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.

4.-Orden de Producción

FÓRMULA MAESTRA			SURTIDO		Inició	h.	Terminó	h.	
Clave	Componente	Para una cáp. 240 mg.	Lote No.	Análisis No.	Para 150 cáps.	Surtió	Fecha	Verificó	Fecha
	Indometacina	25 mg							
	Almidón de maíz	36 mg							
	Estearato de Magnesio	5 mg							
	Lactosa anhidra	174 mg							
	Cápsulas de gelatina dura no. 2	1 cáp.							

5.-Equipo y material:

- Cronómetro
- Espátula de cromo – níquel acanalada.
- Tamiz de acero inoxidable # 20 de 20 cm. de diámetro
- Balanza analítica. Resolución : 0,0001 g.
- Dosificadora de cápsulas formato no.2 Dott Bonapace
- Desintegrador ELECSA
- Calibrador
- Cucharones de plástico (2)
- Parrilla de calentamiento
- Vaso de vidrio de precipitados de 1 L
- Vaso de vidrio de precipitados de 100 mL
- Termómetro -10° a 110°C

6.-Procedimiento Fecha de inicio _____

6.1.-Surtido y pesado de materias primas

Realizó

Verificó

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

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Evaluar las características físicas de las cápsulas vacías: Color, olor, peso promedio, dimensiones del cuerpo y tapa de acuerdo a las especificaciones que sean proporcionadas

6.2.-Fabricación del granel

Realizó

Verificó

a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado

b) Identificar el cubículo asignado

c) Tamizar en el siguiente orden las materias primas por tamiz # 20:

1) Indometacina

2) Almidón de maíz

3) Estearato de magnesio

4) Lactosa anhidra

Recibir la indometacina en una bolsa de plástico tarada e identificada y los aditivos 2), 3) y 4) en otra bolsa de plástico tarada e identificada como mezcla “A”

Inició _____h

Terminó _____h

d) Mezclar con movimientos circulares durante 5 minutos, los aditivos identificados como mezcla “A”.

Inició _____h

Terminó _____h

e) Adicionar el 25 % de la mezcla “A” a la bolsa que contiene la indometacina y mezclar durante 5 minutos.

Inició _____h

Terminó _____h

f) Adicionar el resto de la mezcla “A” a la mezcla anterior y mezclar nuevamente durante 5 minutos.

Inició _____h

Terminó _____h

g) Pesar la mezcla total (considerando la tara de la bolsa), e identificar y registrar el granel obtenido.

Inició _____h

Terminó _____h

Conciliación parcial:

Peso teórico: _____ gramos **(1)**

Peso obtenido: _____ gramos **(2)**

% Rendimiento = $(2)/(1) \times 100 = \text{_____} / \text{_____} \times 100 = \text{_____}$

Observaciones:

6.3.-Dosificado (llenado) de cápsulas

Realizó

Verificó

a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de dosificado de cápsulas _____

b) Verificar la limpieza y ajuste de la encapsuladora (formato # 2) _____

c) Identificar el cubículo de dosificado _____

d) Dosificar el lote de cápsulas a un peso de 300 mg ± 10% y peso de contenido 240 mg ± 10 %.

Inició _____ h Terminó _____ h

e) Realizar gráficas de control en proceso (para peso promedio de cápsulas llenas). _____

f) Eliminar el polvo de la superficie externa de la cápsula. _____

g) Colectar las cápsulas obtenidas en una bolsa de plástico tarada e identificada, eliminando las defectuosas. _____

h) Pesar las cápsulas obtenidas _____

i) Evaluar la calidad del lote fabricado.
Dimensiones, descripción, peso promedio (300 mg +/- 10%);
Uniformidad de peso (240 mg +/- 10%); tiempo de desintegración (máximo 5 minutos)

Inició _____ h Terminó _____ h

j) Dictamen de control de calidad: _____

Conciliación parcial (dosificado) :

Peso teórico: _____ gramos = _____ cápsulas **(1)**

Peso real: _____ gramos = _____ cápsulas **(2)**

% Rendimiento = **(2)/(1)** x 100 = _____ / _____ x 100 = _____

Observaciones:

6.4.-Orden de Acondicionamiento

Material	Clave	Lote no.	P/ pieza	Realizó	Fecha	Supervisó	Fecha

- | | <u>Realizó</u> | <u>Verificó</u> |
|--|----------------|-----------------|
| a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado | _____ | _____ |
| b) Verificar la identidad de los materiales surtidos | _____ | _____ |
| c) Identificar el cubículo asignado | _____ | _____ |
| d) Acondicionar el producto | _____ | _____ |

Inició _____h Terminó _____h

Conciliación de acondicionamiento:

Número de piezas teóricas acondicionadas: _____ (1)

Número de piezas reales acondicionadas : _____ (2)

% Rendimiento: (2)/(1) x 100 = _____ / _____ x 100 = _____

Observaciones:

CONCILIACIÓN FINAL:

Cápsulas teóricas: _____ (1) Cápsulas defectuosas: _____

Merma de Control de Calidad: _____ Cápsulas obtenidas: _____ (2)

% Rendimiento final: (2)/(1) x 100 = _____

Comentarios finales:

6.2.1. CERTIFICADO ANALÍTICO Tecnología Farmacéutica

Cápsulas de Indometacina (25 mg)			CERTIFICADO ANALÍTICO	
			PNO: CC-003	En vigor:
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a: Nueva	
		M.S. Alpízar Ramos	Próxima revisión:	Página <u>1</u> de <u>1</u>

Equipo: _____ Lote No. _____
 Nombre del producto: _____ Presentación: _____
 Fecha de análisis: _____ Fecha de reanálisis: _____

Parámetro	Especificación	Resultados	Analista	Referencia
Descripción	Cápsulas de gelatina dura opacas del número 2, color __, conteniendo polvo blanco homogéneo, libre de partículas extrañas visibles			CAPSUGEL, S. A.
Peso promedio (cápsulas llenas)	300 mg +/- 10%			Especificación interna Referencia: MGA 0299FEUM, 9a ed.
Contenido neto promedio	240 mg +/- 10%			Especificación interna Referencia: MGA 0299FEUM, 9a ed.
Dimensiones	Altura: 2.0 cm +/- 5 %			CAPSUGEL, S. A.
	Diámetro: 0.58 cm +/- 5 %			CAPSUGEL, S. A.
Tiempo de desintegración	No más de 5 minutos			CAPSUGEL, S. A.

Dictamen: _____ Fecha: _____

Observaciones: _____

Vo. Bo. Gerencia de Control de Calidad: _____

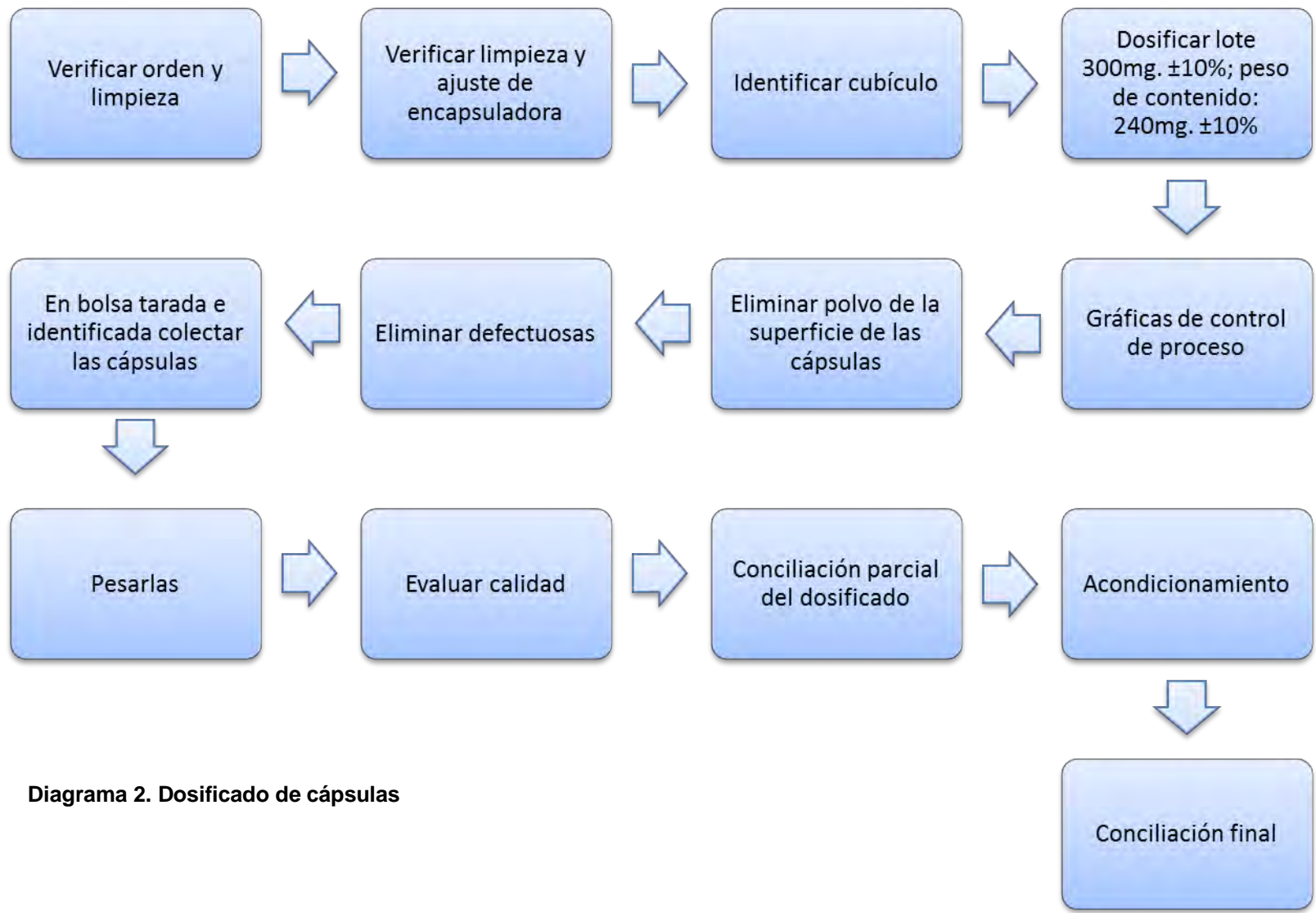


Diagrama 2. Dosificado de cápsulas

7. PERSPECTIVAS

En la actualidad los tratamientos farmacológicos han propiciado una mejora en la esperanza y calidad de vida debido al impacto en la prevención y cuidado de enfermedades crónicas. Todo esto se ha visto directamente influido tanto por la investigación en nuevas moléculas como por la mejora en la tecnología farmacéutica para el desarrollo y optimización de formas farmacéuticas. Así pues, el objetivo de la tecnología farmacéutica es diseñar, fabricar y controlar formas farmacéuticas con la finalidad de obtener, no solo soportes para el principio activo o la mejor presentación para ser administrado, sino de obtener medicamentos que aseguren su correcta dosificación y alcanzar la eficacia terapéutica deseada.

La industria farmacéutica se encuentra en constante crecimiento e innovación como nos podemos percatar con la llegada de los sistemas de liberación controlada, los péptidos y proteínas para utilización clínica, la terapia génica, los dispositivos médicos y la nanotecnología. Por lo cual es imprescindible que los estudiantes de la asignatura de Tecnología Farmacéutica I conozcan las bases de los procesos en el desarrollo de formas farmacéuticas.

8. CONCLUSIONES

Por medio del conocimiento de los procedimientos se puede tener una concepción clara y sistemática de las operaciones a realizar, en este caso, en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Su utilidad radica en la información que contienen por lo que es muy importante mantenerlos actualizados mediante revisiones periódicas.

Una vez que un procedimiento es elaborado, autorizado e impreso, debe difundirse a los encargados y responsables de su aplicación; lo que hace necesario impartir la capacitación adecuada al personal responsable.

Se desarrollaron dos guiones para la asignatura de Tecnología Farmacéutica I , cápsulas de Indometacina y polvo antimicótico de Ketoconazol con la finalidad de aportar material de apoyo actualizado para la enseñanza práctica, para comprender la importancia de dicha asignatura en la vida profesional del Químico Farmacéutico Biólogo, reconociéndola como un campo más de desarrollo y como un complemento de gran importancia en otras áreas de la industria ya que integra tanto investigación, desarrollo y legislación farmacéutica.

En este trabajo se sugiere utilizar el producto final como insumo para la asignatura práctica de Análisis de Medicamentos clave 1705, de éste modo mejora la dinámica académica, disminuyen gastos generados por destrucción de residuos del laboratorio de Tecnología Farmacéutica y por la compra de insumos para el laboratorio de Análisis de Medicamentos. Además aumentará el interés y la responsabilidad de los alumnos al saber que su trabajo será evaluado por sus propios compañeros, resaltando la integración de las materias de su carrera.

GLOSARIO

Artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por provocar inflamación crónica principalmente de las articulaciones (cartílago y membrana sinovial), que produce destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional.

Azoospermia: es un trastorno orgánico en el cual el hombre no tiene un nivel mensurable de espermatozoides en su semen. Se asocia con muy bajos niveles de fertilidad.

Colirio: es una forma farmacéutica que consiste en disoluciones o suspensiones estériles de una o varias sustancias medicamentosas en un vehículo acuoso u oleoso, destinadas a su instilación en el saco conjuntival.

Colutorio: o enjuague bucal, es una solución que suele usarse después del cepillado de dientes, para eliminar las bacterias y microorganismos causantes de caries y eliminar el aliento desagradable.

Corneocitos: son células aplanadas y sin núcleo rellenas de queratina, dispuestas en número variable de capas.

Dalton, unidad: o unidad de masa atómica (uma) equivale a una doceava parte de la masa del núcleo del isótopo más abundante del carbono: el ^{12}C . Se corresponde aproximadamente con la masa de un protón (o un átomo de hidrógeno). En el Sistema Internacional de Magnitudes (ISO 80000-1), se da como único nombre el de dalton. 1 g equivale a la masa de 1 mol de unidades de masa atómica. Así pues, un mol de átomos de carbono-12 tiene una masa de 12 g.

Dermatofitosis: es una infección usualmente contagiosa superficial de la epidermis queratinizada y de anexos queratinizados (pelos y uñas) producida por un grupo de hongos llamados dermatofitos.

Dismenorrea: (del griego: dis-,menós: mes y rhein: fluir) o menstruación dolorosa es una irregularidad de la función menstrual. Se caracteriza por períodos dolorosos que aparecen con la regla

Dispepsia: (comúnmente conocido como indigestión) comprende todo trastorno de la secreción, motilidad o sensibilidad gástricas que perturben la digestión; designa cualquier alteración funcional asociada al aparato digestivo.

Diurético de asa: grupo de medicamentos que actúan sobre la porción de la nefrona llamada Asa de Henle. En medicina, los diuréticos del asa son usados para tratar la hipertensión, el edema causado por insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal.

Dolor epigástrico: dolor en la parte superior del estómago, que suele ser quemante o lacerante y es típico de la úlcera. En ocasiones, se trata de un dolor leve pero continuo y en muchos pacientes, no está bien definido y se puede describir como presión abdominal o sensación de hambre.

Enema: es el procedimiento de introducir líquidos en el recto y el colon a través del ano. Los enemas pueden llevarse a cabo por razones médicas o de higiene, con fines diagnósticos, o como parte de terapias alternativas o tradicionales.

Equimosis: es una coloración causada por el sangrado superficial dentro de la piel o de las membranas mucosas como la boca, debido a la ruptura de vasos sanguíneos como consecuencia de haber sufrido algún golpe contuso, el tipo más leve de traumatismo. También pueden ser causados por diátesis hemorrágica. Popularmente el hematoma es también conocido como cardenal (en España) o moretón (en Latinoamérica) por la coloración que adquiere la piel en la zona afectada.

Eritema nodoso: es un tipo característico de lesión de la piel que consiste en la presencia de nódulos dolorosos que presentan signos inflamatorios (enrojecimiento y aumento de temperatura) y afectan predominantemente las extremidades inferiores.

Esporotricosis: es una enfermedad infecciosa, generalmente de la piel y crónica, causada por el hongo *Sporothrix schenckii*. Puede también haber infecciones del pulmón, hueso y el cerebro y tiene la peculiaridad de ser inoculado por rosales.

Estomatitis: Inflamación de la mucosa oral debida a factores locales o sintéticos, que puede afectar a la mucosa bucal y labial, paladar, lengua, suelo de la boca y encías.

Glándulas sudoríparas apócrinas: desemboca en el folículo pilosebáceo saliendo al exterior su contenido junto con el sebo. Están formadas por un gran lóbulo secretor y un conducto excretor dérmico que desemboca en el folículo pilosebáceo. Estas glándulas apócrinas están en involución o poco importantes en el ser humano, son poco numerosas y se localizan en axila, periné, pubis y conducto auditivo externo. Estas glándulas son las encargadas de la secreción de las feromonas. La glándula mamaria es una glándula sudorípara apócrina modificada. Las glándulas sudoríparas apócrinas producen sustancias muy olorosas que son las responsables del olor característico de zonas como las axilas y los órganos sexuales.

Glándulas sudoríparas ecrinas: están formadas por un glomérulo secretor y un conducto excretor que desembocan directamente a la superficie de la piel. Existen unas 600 glándulas por centímetro cuadrado de piel, con mayor concentración en palmas de las manos, plantas de los pies y región frontal de la cara.

Glucosuria: es la presencia de glucosa en la orina.

Hematuria: es la presencia de sangre en la orina. El color de la orina puede variar desde el color rojo sangre (o rojo vivo) hasta el color café, dependiendo de si esta sangre es fresca o ha sido transformada en hemoglobina ácida por efecto del pH urinario. Puede ser originada por problemas renales, de vejiga, de próstata, de uretra y por algunos fármacos.

Hipercalemia: (del latín *hiper*, alto, y *kalium*, potasio) es un trastorno hidroelectrolítico que se define como un nivel elevado de potasio plasmático, por encima de 5.5 mmol/L. Sus causas pueden ser debido a un aumento del aporte, redistribución o disminución de la excreción renal. Niveles muy altos de potasio constituyen una urgencia médica debido al riesgo de arritmias cardíacas.

Histoplasmosis: es una micosis sistémica, caracterizada por lesiones necrogranulomatosas, que afecta a carnívoros, equinos y humanos por la infección con una de las tres subespecies del hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*.

Insuflar: Introducir en un órgano o en una cavidad un gas, un líquido o una sustancia pulverizada.

Lumbalgia: es un término para el dolor de espalda baja, en la zona lumbar, causado por un síndrome músculo esquelético, es decir, trastornos relacionados con las vértebras lumbares y las estructuras de los tejidos blandos como músculos, ligamentos, nervios y discos intervertebrales. Se origina por distintas causas y formas, siendo las más comunes el estrés, el sobre esfuerzo físico y las malas posturas.

Lumbociática: es el dolor lumbar irradiado a lo largo del trayecto del nervio ciático.

Natriurético: fármaco o sustancia que inhibe la reabsorción de iones sodio del filtrado glomerular renal, permitiendo así una mayor excreción de sodio por la orina.

Necrólisis epidérmica tóxica (NET): es una enfermedad cutánea grave caracterizada por la aparición de ampollas y lesiones exfoliativas de la piel, por lo general provocado por la reacción a un medicamento, frecuentemente antibióticos o anticonvulsivantes. La necrólisis epidérmica tóxica comparte aspectos causales, patogenéticos, histológicos y terapéuticos con el síndrome de Stevens-Johnson.

Oligospermia: bajo volumen de semen, se confunde a menudo con oligozoospermia, lo que significa pocos espermatozoides en el semen.

Orofaringe: bucofaringe, mesofaringe o porción bucal de la faringe o garganta, es una región anatómica que nace en la porción más posterior de la boca, desde el

paladar blando hasta el hueso hioides e incluye el tercio posterior de la lengua. En su cara anterior, la orofaringe limita con la cavidad bucal por medio de los pilares palatinos anteriores y posteriores y a cada lado con las amígdalas palatinas.

Osteoartritis: es una deformación producida por el desgaste de los cartílagos entre los huesos, de tal manera que estos cartílagos desaparecen provocando que se rocen los huesos unos con otros, principalmente en las extremidades.

Petequia: son lesiones pequeñas de color rojo, formadas por extravasación de un número pequeño de eritrocitos cuando se daña un capilar.

Proctitis: Es la inflamación del recto que causa dolor, sangrado y, ocasionalmente, una secreción de moco o pus.

Profármaco: es una sustancia farmacológica que se administra en forma inactiva o poco activa. Posteriormente, el profármaco es metabolizado in vivo hasta un metabolito activo. Una de las razones por las que se usan profármacos es la optimización de los mecanismos de absorción, distribución, metabolización y excreción (ADME). Los profármacos suelen estar diseñados para mejorar la biodisponibilidad oral en casos de mala absorción en el tracto gastrointestinal, que suele ser un factor limitante.

Proteinuria: es la presencia de proteína en la orina en una cantidad superior a 150 mg en la orina de 24 horas.

Síncope: llamado también desmayo; es la pérdida brusca de conciencia y de tono postural, de duración breve, con recuperación espontánea sin necesidad de maniobras de reanimación.

Síndrome nefrótico: es un trastorno renal causado por un conjunto de enfermedades, caracterizado por aumento en la permeabilidad de la pared capilar de los glomérulos renales que conlleva a la presencia de niveles altos de proteína en la orina (proteinuria), niveles bajos de proteína en la sangre (hipoproteinemia o hipoalbuminemia), ascitis y en algunos casos, edema y colesterol alto (hiperlipidemia) y una predisposición para la coagulación.

Síndrome Stevens-Johnson: también conocido como ectodermosis erosiva pluriorificialis, eritema multiforme exudativo, y eritema multiforme flictenular; es un cuadro severo que afecta piel y mucosa, además de otros órganos internos, y que se manifiesta con lesiones en zonas genitales, bucales y cutáneas.

Tinnitus: o acúfenos es un fenómeno perceptivo que consiste en notar golpes o pitidos en el oído, que no proceden de ninguna fuente externa.

Trombocitopenia: es cualquier trastorno en el cual hay una cantidad anormalmente baja de plaquetas, que son partes de la sangre que ayudan a coagularla. Esta afección algunas veces se asocia con sangrado anormal.

BIBLIOGRAFÍA

¹Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª Edición. Vol. 1 y Vol. 2 págs. 7,37,50, 51, 57, 282-291, 301-305, 308-312, 329-339, 1795,1796, 1819, 1820

² <http://www.euatm.upm.es/auditoria/PROCED%20DE%20PROCED.pdf>
Universidad Politécnica de Madrid. Guía para la elaboración de procedimientos.

³Encyclopedia Of Pharmaceutical Technology Vol. 1-6 3rd Edition. James Swarbrick. North Carolina USA, 2007 págs. 164, 406, 419, 636, 648, 988-1000, 1548-1550, 1561, 1609, 1610, 1612, 1613, 1646, 1658, 2971, 3257, 3597.

⁴ NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-001-SSA1-2009, Que instituye el procedimientos por el cual se revisará, actualizará y editará la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

⁵ Diario Oficial de la Federación 17 Abril 2009. Ley General de Salud Art 221.

⁶<http://es.wikipedia.org/wiki/Excipiente>.

⁷Farmacia. Tomo 2 pág. 2031,2436-2445,2470-2519, Remington 19ª edición. Editorial Médica Panamericana 1995.

⁸The Art, Science, And Technology Of Pharmaceutical Compounding. Págs 93-99, 117-124, 133-140, 161-167, 189-193, 197, 204, 231-233, 239-247, 249-253, 263-276, 394-400. 2nd Edition 2002. American Pharmaceutical Association, Washington, D .C. Loyd V.Allen Jr.

⁹Physicochemical Principles Of Pharmacy. Págs. 229-262. 4th Edition 2006, London Uk. Alexander T.Florence And David Attwood.

¹⁰Práctica Contemporánea en Farmacia. Págs. 183-186, 197,205, 215-225, 239-243, 245,246, 285, 313, 314, 345, 350, 407-412, 431-434, 485-491, Judith Thompson. 2^{da} Edición 2006. México D.F. Mc. Graw Hill Interamericana Editores S.A.de C.V.

¹¹<http://www.sigmaaldrich.com/chemistry/stockroom-reagents/learning-center/technical-library/particle-size-conversion.html>

¹²<http://www.sigmaaldrich.com/chemistry/stockroom-reagents/learning-center/technical->

¹³Pharmaceutical Technology Jan-Feb 2009. Vol. 6 Núm. 6 pág. 11-14

¹⁴<http://books.google.com.mx/books>. Traducción de: Farmacia: Ciencia y diseño de formas farmacéuticas. Michael E. Aulton 2da Ed, Elsevier España, 2004. Págs: 16,342

¹⁵<http://depa.pquim.unam.mx/fqangeles/fisicoquimica/Articulos/Unidad%202/FIRP231Emulsiones%20propiedades%20y%20formulacion.PDF>

¹⁶<http://www.drugbank.ca/drugs/DB01026> (Ketoconazole)

¹⁷ <http://www.sepeap.es/libros/MEDICINE98/Artikulu/m9103.pdf>

¹⁸ http://es.wikipedia.org/wiki/Ketoconazol#Mecanismo_de_acci.C3.B3n

¹⁹<http://www.webgenericos.com/paciente/productos/fichas/pdf/teclogKetoconazol.pdf>

²⁰ <http://www.sepeap.es/libros/antibioticos/4.pdf> . Módulo 2 Antifúngicos. Criterios de uso racional Guía Práctica Terapéutica. Antifúngicos Sistémicos, C. Rubio Calvo; Antifúngicos Dermatológicos^a P. Grasa Jordán, G. Simal Gómez págs.7-13, 5-46, 5-68

²¹ Diccionario de Especialidades Farmacéuticas Edición 54, 2008.

²³<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00328>

²⁴<http://mail.fq.edu.uy/~qfarm/Cursos/archivos/QO203b/HetrociclosBenc.pdf>

²⁵<http://es.wikipedia.org/wiki/Indometacina>

²⁶ http://bvs.sld.cu/revistas/est/vol39_2_02/Est04202.htm “Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Consideraciones para su uso estomatológico” Facultad de Estomatología. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana

²⁷ <http://mural.uv.es/monavi/disco/primerio/bioquimica/Tema30.pdf> Universidad de Valencia. España.

²⁸http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Indometacina.htm

²⁹

<http://www.ffyb.uba.ar/gxpsites/agxppdwn.aspx?2,1,878,O,S,0,521%3BS%3B1%3B32>,. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires

³⁰ Facultad de Medicina, UNAM.

http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Ketoconazol.htm

³¹ Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid
http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_General/F_G_T43.pdf

³² 2004 Universidad de Antioquia. Facultad de Química Farmacéutica Vicerrectoría de docencia.
<http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/07/mcompresibilidad.html>

³³ Erweka, Quality Through Experience.
http://www.erweka.com/Granulate_Testers__Bulk_Density__GTB__es.html

³⁴ Rousselot a Vion Company. Gelatina Rousselot. <http://www.rousselot.com/>

³⁵ 2002 Universidad de Valencia. www.uv.es/~mbermejo/aerosoles05.pdf

³⁶ Grupo Respiratorio. 2001. Guía de práctica clínica del asma.
http://www.cica.es/aliens/samfyc-gr/guia_asma/guia_inh.htm

³⁷ Unites States Pharmacopeia 32 NF 27 2009 Pág. 2898, 2899, 2999, 3000.

³⁸ <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no46-4/RFM46404.pdf>

³⁹ <http://es.wikipedia.org/wiki/Dermatofitosis>

⁴⁰ La Dermatología. Anatomía de La Piel. Universidad de Virginia
http://www.healthsystem.virginia.edu/uvahealth/adult_derm_sp/anatomy.cfm

⁴¹ Junio 2007. ¿Qué es la piel? http://blogbellezza.com/la_piel/que_es_la_piel

⁴² La Dermatología. Anatomía de La Piel. Universidad de Virginia
http://www.healthsystem.virginia.edu/uvahealth/adult_derm_sp/anatomy.cfm

⁴³ Agosto 2008. La Piel: Órgano Fundamental, Su Micro Estructura
<http://www.editum.org/La-Piel-Organ-Fundamental-Su-Micro-Estructura-p-1430.html>

⁴⁴ Agosto 2003. Organos de los sentidos. Revista ciencias
<http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EpypZlkkAZzXuUuegg.php>

⁴⁵ <http://la-piel.tripod.com/id2.html>

⁴⁶ British Pharmacopeia 2007 Vol. III pág. 557. Vol III, topical powders.