

11  
24



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILAN

PROBLEMAS TECNOLÓGICOS MAS FRECUENTES  
QUE SE PRESENTAN DENTRO DE LA INDUSTRIA  
FARMACEUTICA.

T E S I S

Carlos Miguel Hernández Covarrubias

1 9 8 2 .



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

C O N T E N I D O.

Capítulo.		Página.
I.-	INTRODUCCION .....	1
II.-	GRANULADOS Y TABLETAS .	
	2.1.- Generalidades .....	3
	2.2.- Características de las Formulaciones y sus problemas generales .....	5
	2.3.- Métodos de granulación .....	9
	2.31.- Importancia de la elección .....	10
	2.32.- Influencia de algunos parámetros de granulación sobre las propiedades de una tableta .....	13
	2.4.- Fase de compresión .....	15
	2.41.- Descripción del funcionamiento y mante- nimiento de la maquinaria.....	15
	2.42.- Factores involucrados en la compresión.	18
	2.43.- Principales defectos de una tableta....	20
III.-	CAPSULAS.	
	A.- Cápsulas de gelatina dura.	
	3.1.- Principales efectos causados por la formula - ción de excipientes en una cápsula .....	21
	3.2.- Descripción del Equipo de Manufactura.....	23
	3.3.- Factores asociados al uso de cápsulas duras...	25
	B.- Cápsulas de gelatina blanda.	
	3.4.- Consideraciones a la composición de la cápsula.	26
	3.5.- Tipos de materiales por encapsular.....	27

Capítulo.	Página.
3.6.- Descripción de equipos y procesos .....	28
3.7.- Factores asociados al uso de cápsulas - blandas .....	30
<b>IV.- EMULSIONES Y SUSPENSIONES.</b>	
<b>A.- Emulsiones.</b>	
4.1.- Generalidades .....	31
4.2.- Aspectos de Formulación .....	32
4.21.- Selección del emulsificante.....	33
4.22.- Estabilidad de emulsiones.....	35
4.3.- Equipo de Manufactura y Preparación .....	35
<b>B.- Suspensiones.</b>	
4.4.- Generalidades.....	36
4.5.- Características Fisicoquímicas .....	37
4.6.- Formulación de Agentes Suspensores .....	37
4.61.- Principios Activos .....	39
4.7.- Manufactura y Estabilidad .....	40
<b>V.- PRODUCTOS PARENTERALES.</b>	
5.1.- Introducción .....	41
5.2.- Contaminación Biológica .....	43
5.21.- Factores del Área de manufactura.....	43
5.22.- Procesos de esterilización .....	45
5.23.- Pirógenos .....	48
5.3.- Formulaciones .....	50
5.31.- Elección del vehículo .....	50
5.32.- Aditivos .....	53
5.33.- Envases .....	55

Capítulo.	Página.
5.4.- Selección del personal .....	57
VI.- SOLUCIONES ACUOSAS.	
6.1.- Generalidades .....	59
A.- Soluciones.	
6.2.- Definiciones .....	59
6.3.- Formulación. ....	60
6.31.- Preservativos .....	60
6.32.- Saborizantes y colorantes .....	61
6.33.- Adición de tensoactivos .....	62
6.4.- Métodos de Manufactura .....	62
B.- Jarabes.	
6.5.- Introducción .....	63
6.6.- Consideraciones de Formulación .....	63
6.7.- Métodos de Manufactura .....	64
VII.- SUPOSITORIOS.	
7.1.- Generalidades .....	66
7.2.- Formulación .....	67
7.21.- Bases para supositorios .....	67
7.22.- Factores de liberación y absorción ....	69
7.3.- Métodos de Manufactura .....	70
7.31.- Principales problemas .....	71
7.32.- Empaque y almacenamiento .....	72
VIII.- CONCLUSIONES. ....	73
IX.- RESUMEN .....	75
BIBLIOGRAFIA .....	76

## CAPITULO I

### INTRODUCCION.

A la Tecnología Farmacéutica le corresponde en gran parte la responsabilidad de la salud del hombre, al aceptar dicha obligación su práctica adquiere un valor social de primer orden, principalmente en los países en desarrollo, los cuales carecen de una tecnología apropiada a sus condiciones.

Para los países como el nuestro, la tecnología se identifica plenamente con el progreso, el desarrollo acelerado y la amplia variedad de materiales, métodos y equipos, propician que se presenten una gran diversidad de problemas y factores que tienen que tomarse en cuenta dentro de un proceso farmacéutico. Por lo tanto el concepto de una tecnología apropiada debe relacionarse completamente con el proceso de planeación encaminada a resolver los problemas que se presenten, mediante los recursos existentes.

La Tecnología Farmacéutica se define como una parte de las Ciencias Farmacéuticas, que agrupa los conocimientos de los procesos físicos, químicos y biológicos en la preparación, conservación y acondicionamiento de medicamentos.

Para que la Tecnología Farmacéutica alcanzara el grado de desarrollo actual, precisó del esfuerzo de muchas personas, que con la aportación de sus conocimientos, lograron establecer las bases científicas del campo farmacéutico. El desarrollo científico y tecnológico ha impuesto la especialización y esta área técnica no ha sido la excepción, lo cual multiplica las posibilidades de encontrar una muy amplia problemática a este respecto.

En nuestro país ocurre con frecuencia que muchos laboratorios farmacéuticos operen como simples manufactureros, sin el apoyo de un verdadero departamento de investigación y desarrollo, debido a la falta de recursos económicos o a la carencia de sentido ético y científico en la elaboración de medicamentos, siendo importante destacar que no existe una verdadera justificación ante tal deficiencia. En México la investigación sobre medicamentos y Tecnología Farmacéutica es casi nula, situación que es aprovechada por esta industria inminentemente trasnacional, factor que permite la dependencia tecnológica.

En 1976 esta industria produjo bienes con un valor de 12 285 millones de pesos, tenía 6000 millones en activos y proporcionaba empleo a casi 58 000 personas.

Por lo tanto se debe fomentar este tipo de investigaciones por medio de tesis que profundicen y particularicen este amplio campo de la Tecnología Farmacéutica. Al tratar los aspectos de salud, salta a la vista la cuestión de la calidad y el precio de los medicamentos es notorio que muchos de ellos no cumplen las especificaciones ni se atienen a los procedimientos de fabricación que marcan las normas internacionales de calidad y sin embargo, poseemos la industria farmacéutica más importante de Latinoamérica.

## C A P I T U L O II

### GRANULADOS Y TABLETAS.

#### 2.1.- GENERALIDADES.

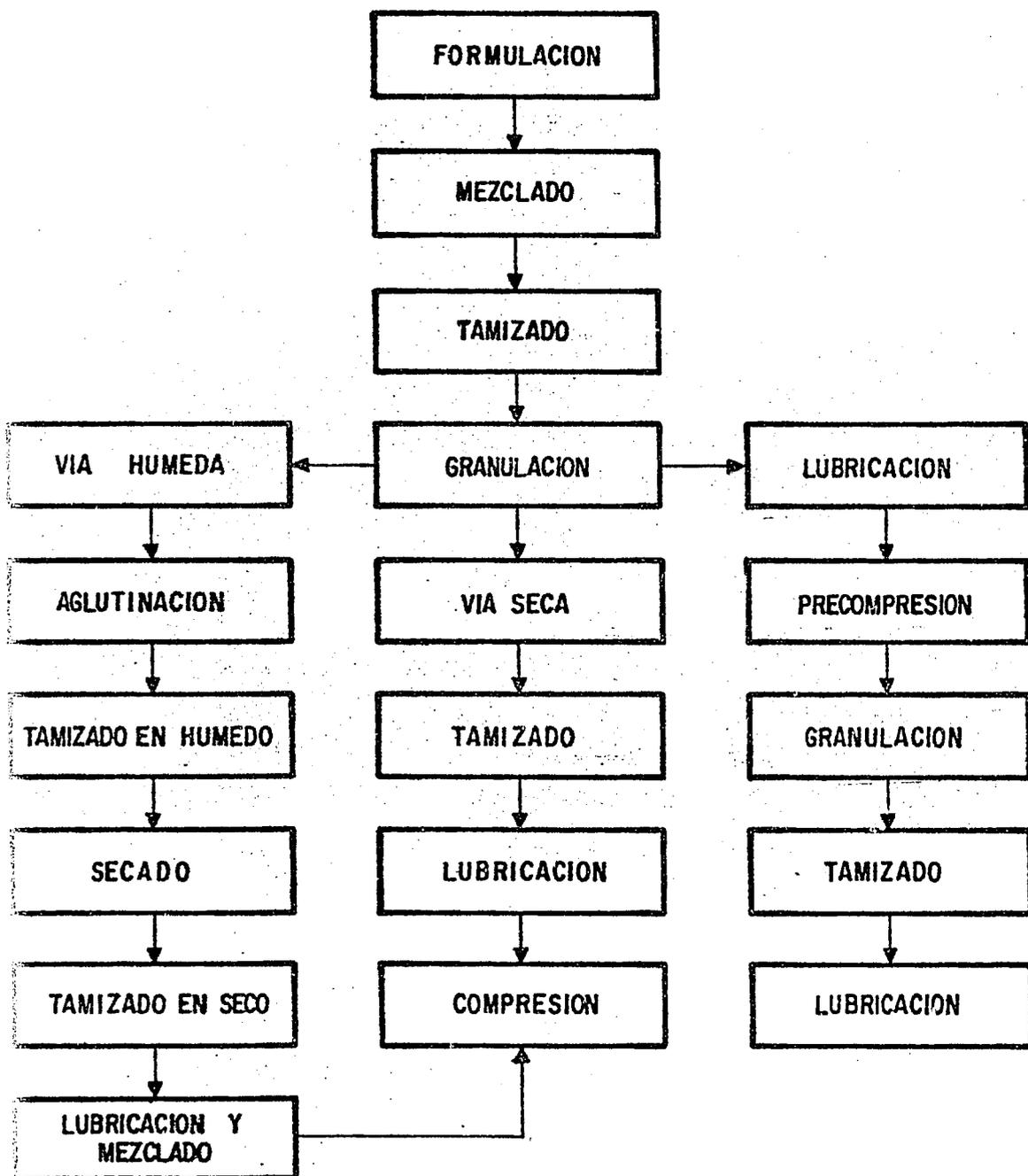
Las tabletas son formas farmacéuticas, que dosifican diversas sustancias terapéuticas en estado sólido y son preparadas por métodos de compresión de polvos o granulados, adecuadamente formulados.

Los granulados son aglomerados asimétricos de porosidad variable, consistentes de partículas separadas, obtenidas a partir de moliendas, mezclas y tamizados homogéneos de la conjugación correcta de diversos componentes utilizados para realizar una compresión adecuada (diluientes, aglutinantes, lubricantes) y los componentes que modifican las propiedades físicas de las tabletas (desintegrantes, saborizantes y colorantes) y naturalmente los principios activos.

La granulometría es un conjunto de evaluaciones de las características físicas y de comportamiento de estos aglomerados, mismas que influyen determinadamente en los procesos subsecuentes para la obtención de una tableta. Las características físicas que agrupan a la forma y tamaño del aglomerado son: tamaño de partícula, proporción de polvos finos, superficie específica y forma de partícula; y las de densidad de aglomeración como son densidad aparente y la porosidad. Entre las características de comportamiento tenemos a las propiedades de flujo, abrasión, compresibilidad y uniformidad del principio activo.

Con respecto al equipo de grabulación se sabe que existe una gran variedad de equipos y por mencionar algunos tenemos al granulador --

# SECUENCIA GENERAL DE LA FABRICACION DE UNA TABLETA



planetario, al granulador oscilante y al granulador de lecho fluidizado, desarrollado en 1959 por Wuster. Las máquinas compresoras de granulados o tableteadoras, son prensas que funcionan por impacto y que constan de una matriz de acero, punzones móviles, una tolva alimentadora y una pestaña reguladora. El funcionamiento de las mismas es -- primeramente por la alimentación de la tolva con granulado sobre el hueco de la matriz, seguida del deslizamiento del punzón hasta comprimir el granulado, asciende el punzón superior y a la vez también el punzón inferior, el cual expulsa automáticamente a la tableta.

## 2.2.- Características de las Formulaciones y sus problemas generales.

Las funciones de cada material utilizado para la obtención de --- estas formas farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, desintegrantes, lubricantes y aglutinantes, pueden variar considerablemente en función a sus características físico-técnicas como son:

a) Polimorfismo.

c) Forma de Partícula.

b) Tamaño de Partícula.

d) Compresibilidad.

Estas propiedades y muchas más, pueden afectar la efectividad de los demás excipientes, las características del proceso de tableteado y por ende la calidad del producto final.<sup>24</sup>

a) Diluyentes.- Son materiales que se adicionan al principio activo que mejoran la exactitud en la dosificación y el proceso de compresión. Son sustancias inertes y de bajo costo, entre los más utilizados tenemos al almidón, lactosa, fosfato de calcio, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina, caolín, etc.

Se han observado problemas de biodisponibilidad de fármacos hidrofóbicos, cuando se emplean diluyentes solubles en agua. El almidón

tiene bajas velocidades de flujo, la sacarosa granulada presenta un ángulo de reposo bajo, pero se utiliza en tabletas sublingüales. De los mejores diluyentes es la celulosa microcristalina que presenta cortos tiempos de desintegración y es un excipiente ideal para compresiones directas.

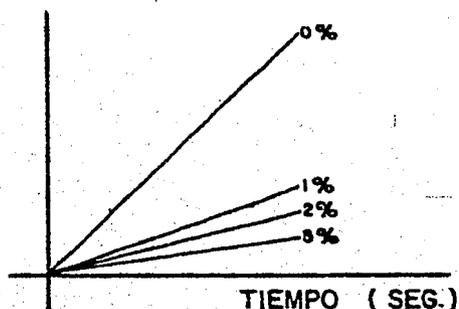
Uno de los diluyentes más usados es el disacárido lactosa, pero es conveniente señalar que comercialmente existen diferentes tipos de lactosa, los cuales influyen sobre las propiedades de cohesión de una tableta. Se necesita de menores fuerzas de compactación cuando se utiliza lactosa "spray dried" que con lactosa cristalina, asimismo para lactosa alfa anhidra que para lactosa hidratada; la lactosa es un agente reductor que por este efecto protege a los principios activos oxidables. El polimorfismo es importante, por ejemplo la lactosa debe contener cristales amorfos (15-20%) ya que éstos influyen en la compactación durante el tableteado e influye en la estabilidad del principio activo, evitando su cristalización.

b) Lubricantes.- La aplicación de estas sustancias a los granulos próximos a comprimirse, previenen la adhesión del granulado a la superficie de los punzones de la máquina tableteadora, reducen la fricción entre las partículas y facilitan la expulsión de la tableta como ejemplos tenemos al talco que se utiliza al 5% y a los estearatos de calcio y magnesio en proporciones menores al 1%.

Los lubricantes son en muchos casos materiales hidrófobos y una mala formulación de estos, puede dar como resultado una impermeabilización de las tabletas, teniendo consecuentemente una lenta desintegración, por lo que se pueden utilizar lubricantes solubles en agua

como el benzoato de sodio, acetato de sodio o Carbowax 4000. Estas impermeabilizaciones se comprenden mejor con la adición de estearato de magnesio a diferentes concentraciones, como lo muestra la siguiente gráfica:

PROFUNDIDAD DE LA PENETRACION DEL LIQUIDO ( cm<sup>2</sup> )

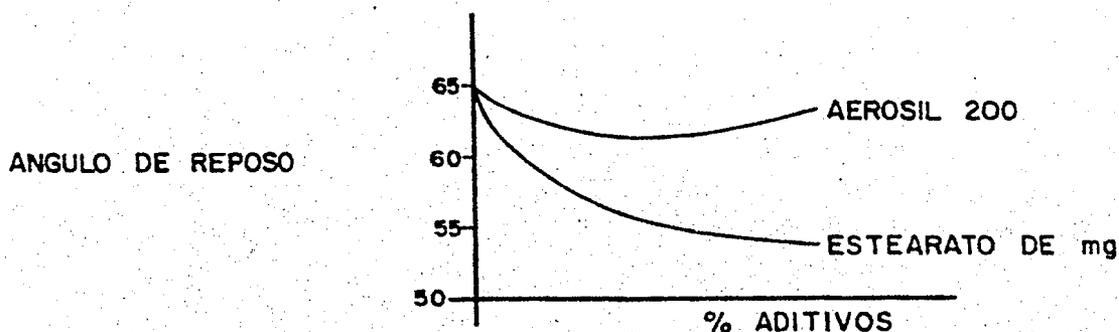


Dentro de ésta categoría de excipientes puede haber materiales con diferentes características. Los deslizantes aumentan la velocidad de flujo y disminuyen el ángulo de reposo. Los antiadherentes evitan que se peguen las partículas a las paredes de la tolva y los lubricantes reducen las fuerzas interparticulares y el desgaste; también disminuyen el ángulo de reposo.<sup>21</sup>

Es conveniente advertir que muchas de las sustancias utilizadas como lubricantes reúnen dos de las propiedades anteriores, pero prácticamente ninguna agrupa las tres propiedades.

MATERIAL	Concentración	Deslizante	Antiadherente	Lubricante
Aerosil 200	2%	Excelente	Excelente	Malo
Talco	1-10%	Bueno	Excelente	Excelente
Estearato Mg	1%	Malo	Bueno	Excelente
Almidón de maíz	5-10%	Excelente	Excelente	Malo

Se han reportado muy buenos resultados haciendo mezclas de estearato de magnesio y Aerosil U 200. Los lubricantes deben beneficiar las propiedades del granulado sin causar posteriormente problemas en la disolución del producto terminado, como es el caso de los estearatos metálicos; ni tampoco debe alterar su volumen aparente -- como es el caso del Aerosil 200, el cual aumenta el volumen del granulado hasta en un 100%.<sup>28</sup>



c) Aglutinantes.- Son sustancias que le confieren cohesividad al polvo durante el proceso de granulación y a la tableta. Pueden ser adicionados en seco, pero son más efectivos cuando son adicionados en soluciones de acacia, gelatina en concentraciones del 10-20%, pastas de almidón al 10-20%, soluciones glucosadas de un 25-50%. Para granulaciones en seco tenemos a la celulosa microcristalina (Avicel) siéndo uno de los mejores para compresiones directas, como lo es -- también la etilcelulosa disuelta en alcohol al 5% para granulaciones secas.

El uso de pastas de almidón imprime tiempos de desintegración -- cortos a las tabletas. La acacia o goma arábica posee oxidasas, se contaminan fácilmente, no es compatible con la gelatina y las tabletas tienden a aumentar su dureza. La gelatina es susceptible de con-

taminarse y no puede formularse con taninos.

d) Desintegrantes.- Estos materiales son adicionados con el fin de mejorar la disgregación de una tableta, cuando se pone en contacto con los líquidos corporales.

Para tener la cantidad óptima de agente desintegrante en una formulación, debe regularse con la fuerza de compresión y tomar en cuenta la influencia del aglutinante y lubricante, evaluada naturalmente con el tiempo de desintegración.

El desintegrante más utilizado es el almidón de maíz o de papa, debido a su gran afinidad por el agua que por un mecanismo de capilaridad, el cual incrementa la porosidad de la tableta provocando la ruptura de la matriz de la tableta. El almidón puede ser usado al 5% pero si se desea un menor tiempo de desintegración las concentraciones pueden aumentar a un 10-15%. Son igualmente convenientes las mezclas de almidón con Veegum HV, metilcelulosa, agar, bentonita al 5%, como también las esponjas naturales, resinas de intercambio iónico y tensoactivos como el lauril sulfato de sodio en concentraciones del 1%.

La celulosa microcristalina (Avicel) es ligeramente sensible a la humedad por lo que no es un buen desintegrante y el almidón puede desecarse a bajas temperaturas y pierde sus propiedades desintegrantes.

### 2.3.- METODOS DE GRANULACION.

El objetivo final de un polvo granulado, es el de consolidarse para producir mediante una presión al comprimido final. El propósito de granular un polvo próximo a comprimir es porque:

- a) Mejora la uniformidad de la distribución del fármaco dentro del polvo.
- b) Incrementa la velocidad de flujo.
- c) Facilita el proceso de compresión.

Se pueden distinguir varios métodos de granulación, como son el método seco, húmedo, precompresión y el de "spray dried".

#### 2.31.- Importancia de la elección.

La elección de un método de granulación, depende principalmente de la naturaleza y propiedades del principio activo; de manera general si existe inestabilidad al agua, por parte de algún ingrediente del material, se proceden a granulaciones secas o anhidras, por ejemplo con isopropanol utilizando polivinilpirrolidona como aglutinante o alguna otra granulación seca.

Los pasos para una granulación húmeda, es primeramente transferir los polvos al mezclador, mezclar, adicionar la solución aglutinante, se seca y se tamiza. La granulación húmeda puede hacerse en forma manual para lotes pequeños, pero para estudios de preformulación y manufactura debe realizarse preferentemente en un granulador planetario.

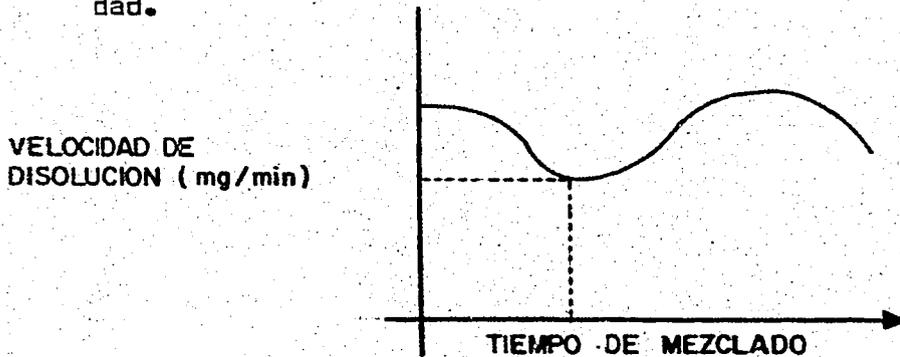
Es importante señalar que una vez producida la granulación debe mantenerse un límite a la agregación, por lo que últimamente se han desarrollado aparatos electrónicos analizadores integrados a los granuladores, que una vez que la granulación es óptima, este sistema detiene el aparato automáticamente.

Entonces se deduce la importancia del tiempo de granulación y mezclado, destacando que existe un rango en el cual las condicio--

nes de nuestro granulado son óptimas. Para poder ejemplificar lo anterior tenemos lo siguiente:

-Incrementando el tiempo de mezclado, se mejora la eficiencia de un lubricante hasta cierto punto que hay problemas de demezclado.

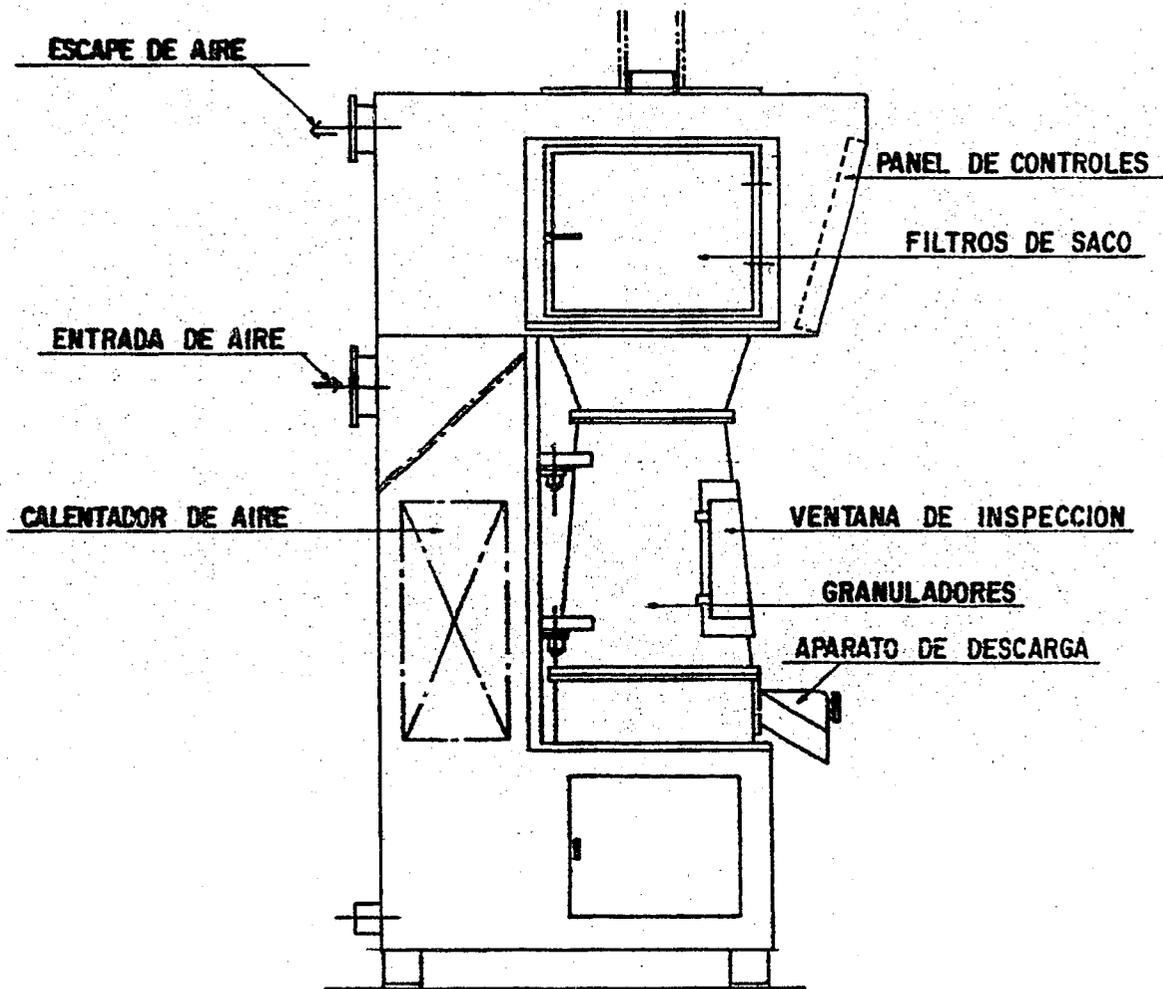
-Un decremento en el tamaño de partícula de un principio activo con grandes cantidades de diluyentes, influye sobre el tiempo de mezclado, por lo que se deben realizar pruebas de uniformidad.



Actualmente el método más versátil es el de granulación en lecho fluidizado o "spray dried", que funciona proporcionando tres operaciones farmacéuticas que es la de mezclar, granular y secar. En la cámara del aparato se dispersa la solución aglutinante por atomización los cuales son ciclados junto con el polvo a granular. Las variables a cuidar en este proceso, es el tamaño y distribución del gránulo, tipo y variedad de atomización de la solución aglutinante y la diferencia de temperaturas entre el aire de secado y la del producto a granular.<sup>50</sup>

Seager y Burt han reportado la relación entre el método de granulación con las propiedades de tableteado y son como siguen:<sup>50</sup>

# GRANULADOR DE LECHO FLUIDIZADO

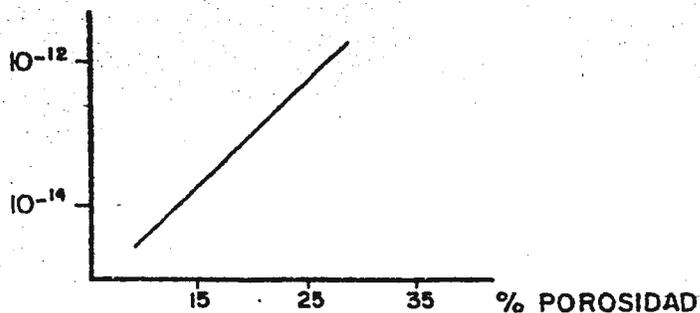


Método de Granulación.	Estado del Aglutinante.	Posibles Mecanismos.	Propiedades de Tableteado.
PRECOMPRESION	Partículas desintegradas.	Deformación plástica.	Pobres.
HUMEDO	Película de matriz interna.	Cohesión aglutinante.	Buenas.
SPRAY DRIED	Cubierta superficial.	Cohesión aglutinante.	Muy Buenas.

### 2.32.- Influencia de algunos parámetros de granulación sobre las características de una tableta.

a) Porosidad.- La porosidad de un granulado dependerá de la distribución del tamaño y forma de partícula. Existen estudios concluyentes, en donde se midió la permeabilidad del aire y de líquidos; los resultados muestran que la estructura del poro intergranular, permite un movimiento más rápido del líquido a través de la tableta deduciéndose la correlación entre la constante de disolución y la porosidad del granulado.<sup>20</sup>

PERMEABILIDAD ( $m^2$ )

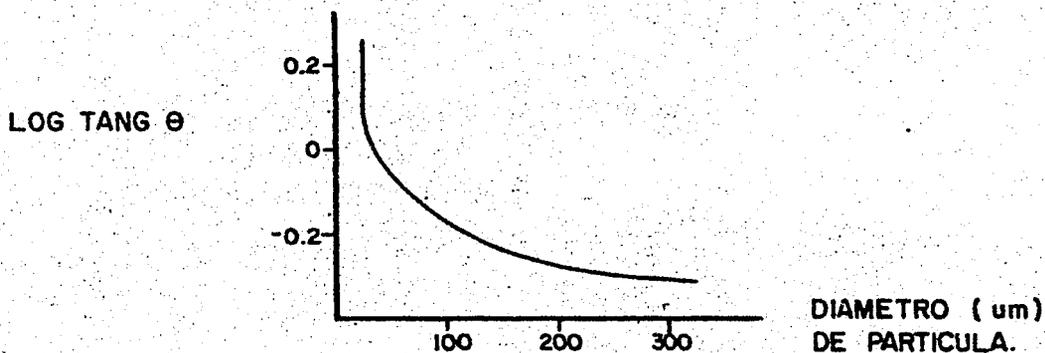


Sin embargo debe existir un límite de porosidad, ya que si este es grande, el desintegrante se hincha y ocupa los espacios intergranula-

res evitando el contacto con los líquidos. Además un granulado muy poroso produce tabletas capeadas o fragmentadas, debido a la excesiva inclusión de aire en el granulado.<sup>18</sup>

b) Angulo de reposo.- La influencia de este parámetro es fundamental sobre la velocidad de flujo de un granulado y principalmente sobre el tamaño de partícula y para ejemplificar esto, hay que notar lo siguiente:

- i) Partículas de 200 micrometros tienen pequeños ángulos de reposo y presentan buenas características de flujo.
- ii) Partículas entre 100 y 200 micrometros, el ángulo de reposo es grande y el flujo es pobre.
- iii) Partículas de 100 micrometros, el ángulo de reposo es de aproximadamente  $90^{\circ}$  y la velocidad de flujo es muy pobre.



Obviamente existe una gran interrelación entre estas variables, que definitivamente influirán en la calidad de una tableta.

c) Tamaño de partícula.- Es importante cuidar el tamaño de partícula y la distribución de este. Es sabido que un exceso de polvos finos, producirá defectos en el tableteado, como son las tabletas fragmentadas. Hay que tomar en cuenta que la mezcla de pequeñas cantidades de sustancias finamente divididas con grandes cantidades de

diluyentes, es una operación farmacéutica importante. Este factor es de interés principalmente en el caso de fármacos en el que su absorción se ve limitada por la velocidad de disolución en los fluidos - gastrointestinales, o sea que se absorben por mecanismos pasivos, sin embargo una reducción en el tamaño de partícula, puede aumentar considerablemente su potencial tóxico.<sup>14</sup>

FARMACO	Efecto clínico después de reducir el tamaño de partícula.
Bis-Hidroxicumarina	Se incrementa
Griseofulvina	Se incrementa
Sulfadiazina	Se incrementa
Tolbutamida	Se incrementa

#### 2.4.- Fase de Compresión.

Una vez que se llega a esta fase, se alcanza el último paso para la obtención de las tabletas a granel. Todos los cuidados aplicados al granulado se conservarán, únicamente si la compresión del mismo se lleva a cabo correctamente.

##### 2.41.- Descripción del funcionamiento y mantenimiento del equipo.

Existen dos tipos de máquinas tableteadoras que son las de simple impacto y las rotativas. Las máquinas de simple impacto consisten de una matriz, punzones móviles, platinas de compresión y una tolva alimentadora. El movimiento de los punzones son regulables, la platina de compresión contiene a la matriz y la tolva contiene la carga de alimentación del granulado. Los movimientos están sincroni-

zados por un árbol de levas que son impulsados por un motor eléctrico, transmitiendo la fuerza por medio de un volante pesado, el cual disminuye el esfuerzo del motor por concepto de compresiones bruscas y momentáneas. Existen tres principales calibraciones para este tipo de máquinas: ajuste de matriz y punzones, calibración de peso y ajuste de dureza.<sup>33</sup> (Stokes; Colton)

Las máquinas rotativas se caracterizan porque la tolva es fija, la matriz y los punzones se desplazan sobre una platina circular, - la cual tiene movimientos giratorios. La fase de compresión principia con la alimentación de una tolva fija, se regula automáticamente la carga con una pestaña niveladora, una vez que se llena la cavidad por acción de dos cuñas de acero los punzones comienzan a deslizarse, produciendo un efecto de precompresión; al terminar la superficie de la cuña, los punzones son completamente desplazados por una rueda de presión produciendo así la compresión.

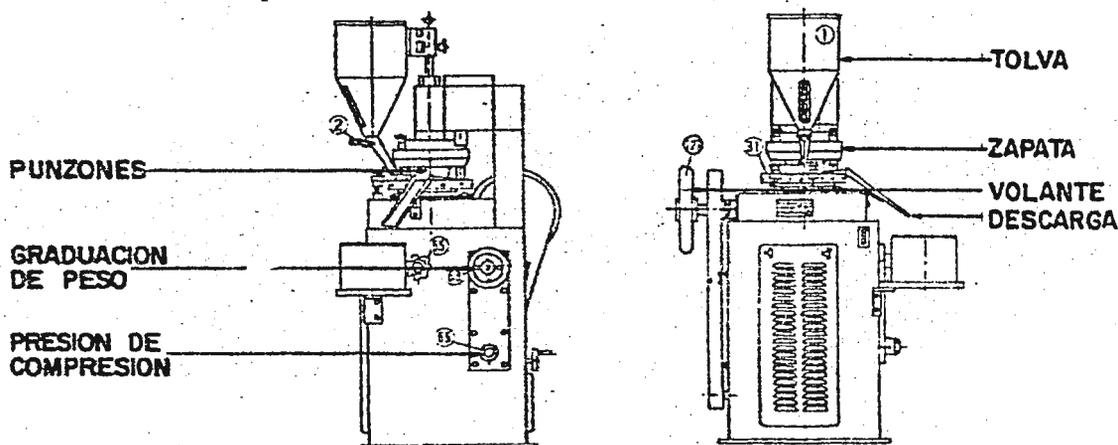
El rendimiento de las máquinas rotativas es alto, pueden ser desde 16 a 50 pares de punzones y más aún si tienen dos estaciones de llenado y compresión, por lo que pueden llegar a producir unas - - 100 000 tabletas/hora. (Kilian)

Actualmente los equipos tienden a adoptar ciertos accesorios de controles de presión de aceite, velocidad, presión de punzón, los cuales son útiles para cuidar la maquinaria. Es interesante mencionar - que en 1976 los laboratorios Merck Sharp & Dohme en Inglaterra han iniciado su producción de tabletas en forma computarizada.<sup>7</sup>

El mantenimiento de las máquinas tableteadoras requiere de su - limpieza inmediatamente después de usarse, se aspiran los polvos ,

se desarma, se limpian los punzones y matrices con alcohol; nunca se deben usar sustancias abrasivas, verificar el nivel de aceite y revisar la cantidad de lubricante oleoso en las graseras.

A continuación se describe una rutina para echar a funcionar una máquina tableteadora de tipo rotativo, la cual si se sigue correctamente, seguramente no ocurran problemas debidos al equipo.



- 1.- Conectar a corriente y dar vuelta al motor de acuerdo a la dirección marcada, para no alterarlo.
- 2.- Checar la lubricación de todas las partes de la máquina.
- 3.- Colocar el granulado dentro de la tolva.
- 4.- Mover manualmente el volante de acuerdo a su dirección marcada y proceder a correr pruebas a las tabletas obtenidas.
- 5.- En base a estas pruebas se ajusta el espesor, dureza y peso de acuerdo a los requerimientos.
- 6.- Una vez calibrada, se procede a la producción total.

Las máquinas tableteadoras deben ser colocadas en áreas individuales específicas, que presenten características de temperatura, hu-

medad y limpieza óptima. Cada máquina deberá contar con extractores de polvo, permitiendo buenas condiciones de higiene industrial y - más aún si en la misma máquina se procesan tabletas de diferentes - productos.

En este tipo de máquinas la seguridad industrial es importante - porque funcionan por impacto y en lo posible hay que evitar que el operador se accidente por calibrar las variables cuando el sistema - esté funcionando debido a la automatización y al empirismo de muchos operadores.

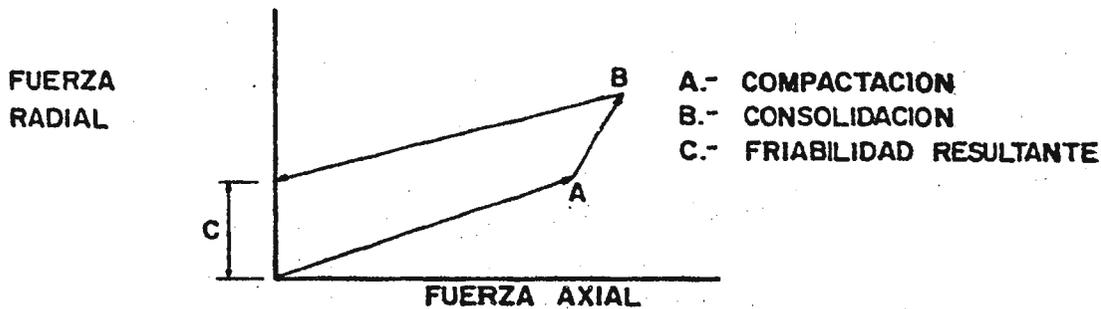
#### 2.42.- Factores involucrados con la compresión.

Para que ocurra la compresión, se observan dos estados de transi- ción que son el de compactación y consolidación del granulado.

La compactación ocurre en diferentes pasos, principalmente entre- las partículas, los espacios interparticulares y el lecho del pol - vo, esta compactación es una deformación irreversible de las parti- culas del polvo.

La consolidación es el paso final, la cual ocurre por fuerzas de cohesión, adhesión o por ganchos mecánicos. Estas dos clases de inter- acciones particulares, determinará en gran parte las propiedades de- una tableta.<sup>17</sup>

Es importante destacar la influencia de las fuerzas que ocurren- durante el proceso de compresión, estas fuerzas son conocidas como axiales y radiales. Para explicarlos hay que considerar lo siguiente: si un cuerpo es perfectamente elástico cuando ocurre una fuerza a- xial de peso o de carga (presión del punzón), esta se transmitirá de manera radial (presión en la matriz).



Mc Cluskey y Smith, han observado el efecto del tipo geométrico - de la cara de un punzón, el cual puede cambiar la distribución de la dureza en la superficie debido a la curvatura del punzón.<sup>33</sup>

Una relación muy importante es la existente entre la fuerza de tensión de la tableta y la fuerza de compactación, la cual es de tipo lineal. La fuerza de compactación depende en la mayoría de los casos del tamaño de partícula del granulado, por ejemplo si el tamaño de partícula disminuye, la fuerza de compactación debe aumentarse para producir el mismo efecto. Lo anterior es de antemano importante si se toma en cuenta que el tiempo de desintegración y la liberación del fármaco, dependen de estas fuerzas de compactación.<sup>12, 13</sup>



Finalmente, los resultados obtenidos por Britten y Pilpel han demostrado que la temperatura de compresión tiene un efecto marcado sobre la resistencia de una tableta y estos son porque existen incrementos en la deformación plástica interparticular, debido al calor producido en las máquinas.<sup>10</sup>

## 2.43.- Principales defectos de una tableta.

I.- Peso incorrecto.- Debe ser investigado a fondo, ya que el llenado de la matriz siempre es volumétrico y el error está en la falta de uniformidad del granulado, excepto cuando la máquina requiera de un ajuste. Las causas probables pueden ser las siguientes:<sup>1</sup>

- a) Exceso o ausencia de polvos finos.
- b) Deficiente lubricación del granulado.
- c) Punzón inferior flojo.

II.- Formación o separación de capas y tabletas fragmentadas.

- a) Demasiada fuerza de compactación.
- b) Exceso de polvos finos.
- c) Granulados muy porosos.
- d) Presencia de polimorfismos desfavorables.

III.- Tabletado manchadas.

- a) Inestabilidad química.
- b) Suciedad en mezcladores,
- c) Contaminación de aceites lubricantes.
- d) Alta humedad en la matriz.

## C A P I T U L O   I I I .

### C A P S U L A S .

Las cápsulas son formas sólidas de dosificación de diversos diversos agentes farmacológicos, contenidos dentro de un envase o cubierta soluble dura o blanda, obtenida con una gelatina adecuada.

#### A.- Cápsulas de gelatina blanda.

Las cápsulas de gelatina dura, son conocidas también como cápsulas llenadas en seco, la constituyen dos secciones, una de las cuales se adapta sobre la otra, envolviendo completamente al polvo medicinal.

El tamaño de las cápsulas de gelatina dura varía de la 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4 y 5, siendo esta última la de menor tamaño y su capacidad es de 30mg hasta 600 mg , dependiendo de la densidad del polvo. Las gelatinas utilizadas son derivados de colágenos animales, como lo es la piel de cerdo. Las cápsulas casi no presentan sabor y son fácilmente administrables.

#### 3.1.- Principales efectos causados por la formulación de excipientes en una cápsula.

Los mayores problemas del formulador de cápsulas son la liberación del fármaco y la adición de excipientes para mejorar las características de flujo del polvo durante el proceso de llenado de las cápsulas. Estas dos situaciones deben equilibrarse ya que si por ejemplo, se adicionan lubricantes hidrófobos en exceso, se observa una buena lubricación del polvo, pero la liberación del fármaco decrece de manera notable.

Existe una estrecha relación entre la formulación de distintos excipientes utilizados en cápsulas duras como los lubricantes y diluyentes. Una mala formulación de éstos, influirá directamente sobre la solubilidad del fármaco y si se tiene en cuenta que dicha solubilidad es el principal factor de control de liberación del fármaco, se comprenderá la magnitud de estos efectos.<sup>23</sup>

La adición de estearato de magnesio como lubricante produce un efecto negativo sobre la liberación del fármaco, debido a la naturaleza hidrofóbica de este excipiente. Sin embargo la adición de un porcentaje relativamente pequeño de éste, reduce notablemente la fuerza de compresión comparado con materiales no lubricados. El efecto que presenta el estearato de magnesio de retardar la liberación del fármaco puede ser disminuido, por la adición de pequeñas cantidades de lauril sulfato de sodio. Lo anterior nos indica que los requerimientos de lubricación de una formulación de cápsulas, nos muestran una vez más la relación existente entre las variables de la máquina y los efectos debidos a las necesidades de lubricación.<sup>48</sup>

Asimismo se observa que se decrementa la liberación de fármacos, cuando es utilizado el almidón como diluyente, cabe hacer notar que la celulosa microcristalina y el almidón, son excipientes que requieren de niveles relativamente bajos de estearato de magnesio, que los comparados para lactosa anhidra.<sup>38</sup>

La naturaleza hidrofílica de la lactosa tiende a promover altas velocidades de disolución del fármaco, a tal grado que la liberación del fármaco está en función de la cantidad de lactosa presente.<sup>37</sup>

La granulación puede llevarse a cabo como una alternativa para

resolver problemas de disolución de fármacos insolubles, que con la adición de diluentes hidrófilos y de lubricantes solubles en agua se puede superar este problema.

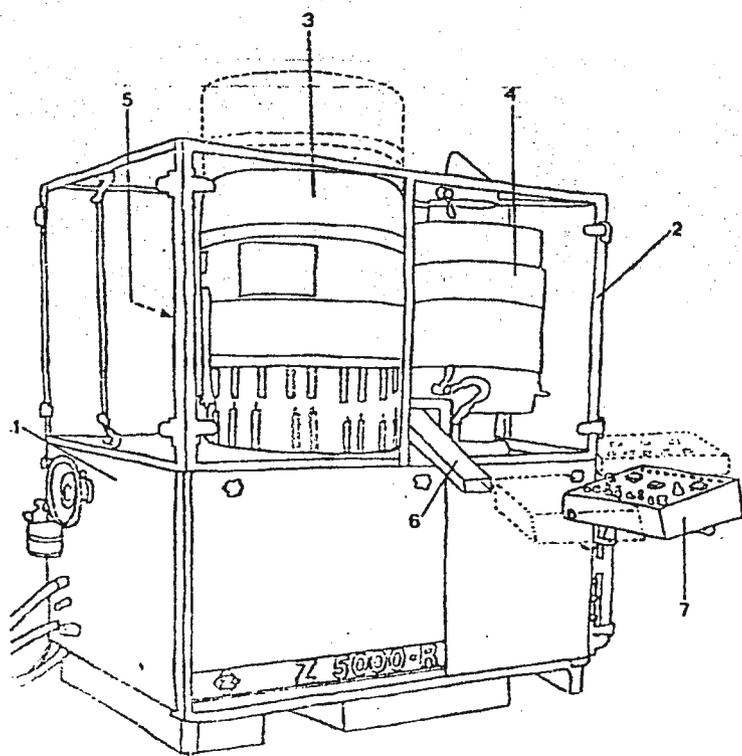
### 3.2.- Descripción del Equipo de Manufactura.

Existen varios tipos de máquinas llenadoras de cápsulas, primeramente tenemos a las máquinas manuales, en estas el operario quita las tapas por medio de dos planchas, las bases de las cápsulas descansan sobre la plancha inferior y las tapas quedan en la plancha superior. Se distribuye el polvo sobre las bases de las cápsulas, se aprieta o comprime el polvo por medio de un punzón metálico simple hasta que son llenados completamente. Se colocan las tapas sobre las bases por medio de un tornillo de precisión, el cual acopla las dos planchas y a la vez une el cuerpo de la cápsula. (Cap Fill; Irhig)

Las máquinas semiautomáticas funcionan primeramente cuando las cápsulas vacías caen de una tolva y son atraídas a los orificios de un anillo por vacío. El operador separa el anillo que divide a las cápsulas en una operación. La mitad del anillo que contiene las bases de las cápsulas, se coloca bajo una tolva de llenado y se deposita el polvo sobre el anillo. Se juntan los dos componentes del anillo, se cierran las cápsulas y finalmente las cápsulas son expulsadas de los anillos. (Colton)

Las máquinas automáticas como la Zanazi 5000 o la Cesare Pedini, operan con el siguiente ciclo de trabajo: la alimentación de las cápsulas vacías provienen de una única torre rotativa, construida ésta de tal manera que los soportes de las cápsulas no permiten roturas -

de éstas durante el traslado. La apertura de las cápsulas se realiza mediante vacío, cuya regulación puede ser efectuada con la máxima precisión. La selección de cápsulas se realiza automáticamente, rechazando las defectuosas a un depósito de recuperación. La alimentación del contador principal al depósito rotativo es controlado por sensores de carga que paran la máquina cuando falta la cantidad mínima necesaria. La dosificación del producto es de tipo volumétrico por regulación micrométrica, la regulación de los dosificadores y de la compresión es simultánea para todos los elementos y puede ser realizada cuando la máquina está en movimiento. El cerrado de la cápsula llena se efectúa mediante dispositivos mecánicos que permiten la regulación simultánea de la longitud de cerrado para todas las estaciones. La expulsión de la cápsula es llevada a cabo por expulsores mecánicos y finalmente son limpiadas mediante aire a presión.



- 1- BASE MAQUINA
- 2- CUBICULO PROTECCION ACCIDENTES
- 3- TORRE DOSIFICADORES
- 4- TORRE ALIMENTACION DE CAPSULAS
- 5- CONTENEDOR POLVOS O MICROGRANULADOS
- 6- DISPOSITIVO SALIDA DE CAPSULAS
- 7- CONSOLA DE MANDOS Y CONTROL

Encapsuladora Zanasi 5000

### 3.3.- Factores asociados al uso de cápsulas duras.

Entre los más importantes tenemos que las cápsulas de gelatina no pueden proteger a los materiales higroscópicos de la humedad atmosférica. El contenido de agua en las cápsulas varía entre un 12 y 16%, pero este puede variar cuando baja la humedad esta se vuelve quebradiza y si se aumenta la humedad, esta se vuelve flácida; por lo que debe tenerse especial cuidado con las condiciones de temperatura y humedad durante su manufactura y almacenaje.

Las cápsulas duras comienzan a desintegrarse en el esófago y gradualmente vacían su contenido en el estómago. Es importante controlar la velocidad de disolución de la cápsula misma. En muchas formulaciones la dispersión del contenido de la cápsula es bajo in vivo, que el sugerido por el tiempo de desintegración in vitro.<sup>37</sup>

Las cápsulas se distinguen por sus cortos tiempos de desintegración y por la menor cantidad de aditivos terapéuticamente inertes, que pueden llegar a afectar la biodisponibilidad del fármaco.<sup>38</sup>

### 8.- Cápsulas de gelatina blanda.

Son conocidas también como cápsulas elásticas, constituidas de una cubierta globular de gelatina, cantidades adecuadas de glicerina, plastificantes y diversos aditivos. Estas cápsulas pueden utilizarse para administrar una gran variedad de líquidos y sólidos.

Existen diversos tipos de cápsulas como son: redondas, ovaladas, oblongas y de tubo; la capacidad de llenado óptimo va desde 0.062 ml (una mínima) hasta 7.3 ml, esta capacidad está expresada por volumen de agua en condiciones normales. Existe otro tipo en forma de supositorios con capacidades de 0.6 ml hasta 4.9 ml, el peso del contenido

de la cápsula depende de la gravedad específica del material que va a ser encapsulado.

La fabricación de cápsulas de gelatina blanda se hace con el objeto de satisfacer los requerimientos tanto de la industria farmacéutica como la alimenticia. La ventaja de la cápsula de gelatina blanda estriba en que puede ser usada su máxima capacidad y porque facilita la encapsulación de medicamentos líquidos, principalmente.

El equipo de manufactura debe localizarse en sitios adecuados, ya que los materiales requieren de condiciones especiales y dentro de estos se deben incluir controles de aire, secado y de acondicionamiento, lo cual facilita un control absoluto de las condiciones óptimas para llevar a cabo el proceso.

#### 3.4.- Consideraciones a la composición de la cápsula.

Las características químicas y físicas de la gelatina son muy especiales, lo que la convierten en un material ideal para el encapsulado de muchos fármacos. Debido a que la gelatina es una entidad química compleja e inespecífica, cada tipo de gelatina se distingue de las demás en algunas propiedades físicas. Las especificaciones de los materiales por encapsular pueden llegar a determinar la elección de una gelatina, entonces el formulador tendrá en cuenta una amplia selección de características del producto para una aplicación específica basado en la adecuada combinación de factores que se involucran dentro de una formulación.

La gelatina debe presentar diversas características que pueden influir tanto en la formulación como en la calidad del producto, por lo

que los formuladores han establecido los siguientes parámetros:

Bloom.- 150-250 g.	Viscosidad.- 25-45 mps
pH.- 4-6	Bacterias.-no más de 100/g.
Coliformes.- Negativos	Pentaclorofenol.- Negativo.
Hierro Total.- menos de 15 ppm.	Nitritos.- menos de 10 ppm.
Dióxido de azufre.-menos de 5ppm.	Preservativos.- Exentos.

Con respecto al origen de la gelatina, la calidad es muy semejante aunque algunos fabricantes prefieren la gelatina grado farmacéutico de tipo oseínico(huesos de res tratados con cal), que la obtenida a partir de piel de cerdo o de res grado farmacéutico.

La envoltura globular de gelatina debe ser adecuadamente formulado con plastificantes que le dan un grado de flexibilidad, por lo que estas cápsulas están herméticamente selladas para impedir que se contraigan las paredes de esta forma farmacéutica.<sup>56</sup>

### 3.5.- Tipos de materiales por llenar.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser eligidas como formas farmacéuticas, por lo que pueden administrarse diversos líquidos y sólidos. Los materiales que se encapsulan en estas formas y que tienen función de excipientes, se agrupan en cuatro tipos:

a) Líquidos inmiscibles en agua.-son líquidos orgánicos volátiles y no volátiles(aceites, hidrocarburos clorados, éteres, ésteres, hidrocarburos aromáticos y alifáticos) de peso molecular relativamente alto.

b) Líquidos miscibles en agua no volátiles.-son los líquidos de

naturaleza orgánica como los tensoactivos no iónicos (tween 80) y las diferentes series del polietilenglicol.

c) Líquidos miscibles en agua, relativamente no volátiles.- son los líquidos como la glicerina, el propilenglicol y el alcohol isopropílico.

d) Sólidos.- son los referentes a los principios activos que son encapsulados en forma de suspensiones.

Debido a la gran solubilidad de la gelatina en agua, no deben encapsularse aquellos medicamentos que utilicen vehículos acuosos, - sustancias de bajo peso molecular miscibles en agua como alcoholes, cetonas, aminoácidos y ésteres por lo que tampoco se encapsulan emulsiones acuosas o/w o'w/o.

Algunos de los principios activos que más se encapsulan por esta forma farmacéutica son las vitaminas (vitaminas A, B<sub>12</sub>, C, D, E, riboflavina y nicotinamida), fumarato ferroso, lecitina, menta, guayacol, ibuprofen, yodoclorohidroxiquinoleína, nifedipina, clofibrato y levaduras de cerveza.

### 3.6.- Descripción de equipos y procesos.

Para la fabricación industrial de cápsulas blandas se emplean en la actualidad cuatro métodos distintos, los cuales son: Accogel, - Norton, Troqueles giratorios y el Proceso de placas.<sup>16</sup>

a) Máquina Accogel.- El sistema es completamente automático, la máquina se adapta a numerosos procesos ya que puede preparar cápsulas con polvos, líquidos y suspensiones.

Es un sistema de matrices rotatorias, en donde inicialmente son preparadas dos bandas de gelatina de manera automática y continua,

las cuales pasan a una matriz rotatoria en donde toman la forma, se llena una mitad con el material por encapsular, la segunda banda de gelatina llega por encima de esta y es sellada de manera hermética, en una parte de la máquina que se conoce como sellador rotatorio. La gelatina sobrante por corte y moldeado puede ser vuelta a utilizar. La capacidad de producción de estas máquinas depende de el tamaño de la matriz (determina el número de matrices dentro de un plato), la velocidad de la máquina y de las características físicas del material a encapsular.

b-) Máquina Norton.- Este proceso es conocido como de matrices recíprocas, produce cápsulas blandas de manera automática, transportando dos películas de gelatina entre un juego de matrices verticales, estas al cerrarse y abrirse forman una serie de bolsas a lo largo de la película de gelatina. Se llenan con el material a encapsular, al seguir su marcha a través de las matrices se sellan, moldean y separan, tomando la forma de la cápsula. Las cápsulas resultantes caen dentro de un líquido refrigerado, el cual facilita la acción del sellado y evita la adherencia de unas con otras.

c-) Troqueles Giratorios.- Este diseño fué perfeccionado en el año de 1933, el cual permitió superar las especificaciones de exactitud y uniformidad referentes a las cápsulas blandas.

La máquina de troqueles giratorios obtiene cápsulas de manera continua y automática. El sistema forma dos láminas continuas de gelatina que se unen sobre un par de troqueles giratorios y una cufia de inyección al mismo tiempo que se van llenando a presión, se sellan y cortan, formando finalmente las cápsulas.

Este aparato puede encapsular sustancias viscosas como los semi-sólidos, este procedimiento es ideal cuando se requiere de mucha -- exactitud ya que la variación teórica del contenido es de apenas un miligramo.

d)- Proceso de Placas.- Este método representa una de las primeras técnicas comerciales, para la manufactura de cápsulas blandas. El proceso de placas tiene un equipo que se compone de cuatro unidades coordinadas que son: a) máquina para preparar gelatina, b) placa o molde, c) unidad automática llenadora y d) una matriz-prensa. Los anteriores son manejados por dos operadores que simultáneamente llenan y presionan dos moldes, por medio de vacío y una matriz-prensa.

### 3.7- FACTORES ASOCIADOS AL USO DE CÁPSULAS BLANDAS.

Debido a que por estas formas, se encapsulan sustancias que se degradan por el solo contacto con el medio ambiente, por ejemplo -- las vitaminas, el funcionamiento del equipo requiere en algunos casos de la aplicación de bióxido de carbono, para proteger a aquellos principios activos oxidables, antes de la encapsulación.

Al igual que las cápsulas duras, las condiciones extremas de temperatura y humedad, afectan a la cápsula por lo que debe evitarse -- lo siguiente:

-Manejar el almacenaje fuera de los siguientes límites:

Temperatura de 21-26°C.

Humedad Relativa de 25-45%

-Almacenar con cargas encima de las cápsulas.

## C A P I T U L O   I V

### EMULSIONES   Y   SUSPENSIONES.

Un sistema polifásico se compone de una fase dispersa que se encuentra distribuída en todas las partes de una fase continua, los cuales pueden clasificarse de acuerdo al tamaño de partícula de la fase dispersa. Los sistemas polifásicos que contienen agregados moleculares desde 0.001 hasta una micra son conocidos como dispersiones coloidales. Las suspensiones son dispersiones polifásicas de partículas sólidas de tamaños mayores a una micra y las emulsiones son dispersiones de partículas líquidas mayores a una micra en un líquido inmiscible.

#### A.- EMULSIONES.

##### 4.1.- GENERALIDADES.

Una emulsión es un sistema polifásico de dos líquidos inmiscibles, los cuales se encuentran dispersos. Las emulsiones son termodinámicamente inestables, como consecuencia del exceso de energía libre asociada a la tensión interfacial de los dos líquidos, por lo que es necesaria la incorporación de un tercer componente conocido como agente emulsificante, el cual minimiza dichos fenómenos y concede una estabilización a la emulsión.

El principal problema por solucionar en esta área, es la estabilidad de la emulsión, la cual se denota simplemente por la separación de fases, misma que es resultante de la aglomeración y coalescencia de la fase dispersa asimismo dependiendo de la formulación, esta puede ser reversible o irreversible.

Los glóbulos del líquido dispersado son generalmente entre 1 y 100 micras de diámetro. La frecuencia y fuerza de colisión interparticular influyen a la estabilidad, por lo que un incremento en la temperatura, provoca un aumento en la energía cinética de las partículas, lo que disminuye la viscosidad del medio, originando una emulsión mucho menos estable.

Si el aceite es la fase dispersa, la emulsión se denomina emulsión aceite en agua (o/w); si el medio acuoso es la fase dispersa, la emulsión será de agua en aceite (w/o). Generalmente una emulsión o/w tiene una consistencia cremosa y las emulsiones w/o tienen tacto graso.

Los principios de la emulsificación se aplican ampliamente a la formulación de cremas, lociones, aerosoles y cosméticos; estos sistemas pueden emplearse para formular fármacos susceptibles a la hidrólisis u oxidación.

El sistema presenta diversas ventajas como por ejemplo, sus características de absorción, enmascaramiento de olores y sabores por el proceso de emulsificación y puede producir gratos efectos emolientes si se aplican de manera tópica.

#### 4.2.- Aspectos de Formulación.

El formulador debe primeramente determinar las características físicas y químicas del fármaco, teniendo en cuenta básicamente lo siguiente: a) Solubilidad, b) Punto de Fusión, c) Estudios de Estabilidad, d) Fórmula Estructural, e) Dosis y f) Interacciones químicas específicas. Para los demás ingredientes deben ser consideradas sus solubilidades, tanto en medios acuosos como no acuosos. Debido a que la fase acuosa de la emulsión favorece el crecimiento de mi-

croorganismos, debe por esto adicionarse un preservativo preferente mente solubles en agua, tal como el benzoato de sodio, aunque tam-- bién son utilizados con buenos resultados los ésteres del ácido - - p-hidroxibenzoico, clorobutanol, clorocresol, propilgalato, tocofe-- roles y ascorbil palmitato, entre otros. El preservativo se selec-- cionará teniéndolo en cuenta las posibles incompatibilidades entre el preservativo y los componentes de la emulsión, siendo de las más -- frecuentes las producidas entre el tensoactivo y el preservativo, - que como ejemplo se tiene que el clorocresol pierde su actividad -- preservativa en un 60% cuando se formula con Tween 80.

#### 4.21.- Selección del Emulsificante.

Si se prepara una emulsión homogeneizando dos líquidos puros, la separación de fases de los componentes será generalmente rápida. De lo anterior se desprende que las funciones de un agente emulsifi-- cante son la de facilitar la formación de la emulsión y promover la estabilidad de la misma. Algunas de las propiedades deseables de --- un agente emulsificante son: 1) que posean actividad superficial, capaz de reducir la tensión superficial hasta 10 dinas/cm, 2) que - sean rápidamente adsorbidos alrededor de los glóbulos dispersos y - prevengan la coalescencia, 3) que impartan a los glóbulos un poten-- cial eléctrico, tal que origine una atracción mutua, 4) incremente la viscosidad de la emulsión y 5) sea efectivo a bajas concentra-- ciones.

Los agentes emulsificantes pueden clasificarse como sigue:

a) Tipo Sintético.- son agentes tensoactivos, los cuales forman un tipo de película monomolecular y estos se clasifican en Anióni-- cos (laurato de potasio, lauril sulfato de sodio), Catiónicos (brg

muro de cetilmetil amonio) y los no iónicos (tween, span y arlacel).

La naturaleza anfifílica de los tensoactivos, especialmente los no iónicos, pueden expresarse en términos de una escala empírica de números llamados HLB. Los tensoactivos menos hidrofílicos tienen los valores HLB más bajos. El HLB óptimo para formar una emulsión depende en gran parte de la naturaleza del sistema que se trate, cuidando a la vez la influencia de este parámetro con la duración de la acción de algunos medicamentos.

b) Tipo Natural.- son sustancias de origen natural que pueden formar capas multimoleculares (acacia, gelatina) y las que forman capas monomoleculares (lecitina y colesterol).

c) Sólidos finamente pulverizados.- agrupa a sustancias como Bentonita, Veegum, e hidróxidos metálicos, los cuales forman capas de partículas sólidas, basados en que si el sólido se moja preferentemente por una de las fases, se pueden acomodar más partículas en la interfase si esta se convexe hacia la fase que moja, o sea la fase que moja preferentemente es el medio de dispersión, por ejemplo la Bentonita se moja principalmente por agua y tiende a dar emulsiones o/w.

Asimismo es conveniente incluir dentro de la formulación a los agentes auxiliares de la emulsificación o protectores colidales, que estabilizan al sistema como antagonistas de la coalescencia y la agregación para lo cual se utiliza a la caseína, almidón, carboximetilcelulosa, alginatos, goma de tragacanto y alcohol estearílico y polivinílico.

Los porcentajes empleados de un emulsificante dependerá del tipo de emulsión, concentración de fases y del diámetro de partícula deseado.

#### 4.22.- Estabilidad de Emulsiones.

Los principales factores asociados con la estabilidad física son

- 1) movimiento de glóbulos dispersos que originan la sedimentación,
- 2) agregación y posible coalescencia de las gotas dispersas, 3) la incorporación de aire en una emulsión reduce enormemente la estabilidad física 4) la estabilidad depende en buena medida del tamaño de los glóbulos de la fase dispersa.

15,55

#### 4.3.- EQUIPO DE MANUFACTURA Y PREPARACION.

El equipo está en función del tipo de emulsión por ejemplo para emulsiones fácilmente dispersibles o las hechas a base de aceites de baja viscosidad, se utiliza únicamente un sistema de agitadores. Para emulsiones más finas y complejas es conveniente utilizar el Molino Colidal, el cual mezcla las fases de una emulsión entre un estator y un rotor de alta velocidad de hasta 18 000 rpm. Es conveniente observar la utilización de un mismo homogeneizador para todos los lotes, ya que no todos ofrecen el tamaño deseable de glóbulo.

Con respecto a los métodos de preparación, Becher los clasifica de acuerdo al orden de adición de los componentes y se tienen los siguientes; a) Emulsificante en agua, se disuelve el emulsificante en agua y el aceite se adiciona con agitación a la solución acuosa, b) Emulsificante en aceite, el emulsificante es disuelto en aceite, la mezcla se adiciona directamente al agua o viceversa y c) Adición alternativa, la emulsión se prepara por adición de agua y aceite de manera alternativa a el agente emulsificante, mismo que es conocido como Método Inglés.

## B.- SUSPENSIONES.

### 4.4.- GENERALIDADES.

Una suspensión farmacéutica puede ser definida como una dispersión que contiene materiales insolubles finamente divididos, suspendidos en un medio líquido.

La dispersión de partículas y la velocidad de sedimentación deben de ocurrir en un período de tiempo razonable, que permita la re-suspensión con un mínimo de esfuerzo por parte del paciente, con lo que el producto podrá ser fácilmente administrado.

La formulación de una suspensión debe hacerse bajo un criterio dispuesto a superar los tres mayores problemas asociados con esta forma farmacéutica, los cuales son: a) adecuada dispersión de las partículas en el vehículo, b) arreglo de las partículas dispersadas y c) endurecimiento o "caking" de esas partículas en el sedimento, lo cual produce una resistencia a la redispersión.<sup>19</sup>

El uso de suspensiones contempla tres tipos que son: 1) Suspensiones orales, las cuales presentan la ventaja para ser administrada a pacientes que tienen dificultad para deglutir cápsulas o tabletas y para administrar fármacos inestables en solución, 2) Suspensiones tópicas, estas incluyen principalmente a las Lociones, mismas que son aplicadas tópicamente y pueden contener alcohol y 3) -- Suspensiones Parenterales, son productos que se inyectan subcutánea e intramuscularmente y obviamente no se administran intravenosamente o en el canal espinal, cuidando en este apartado que el diámetro de las partículas dispersadas es menor a 5 micras, para minimizar la irritación a los tejidos.

#### 4.5.- CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS.

Cuando se consideran las propiedades interfaciales de las partículas dispersadas, dos factores fisicoquímicos deben ser considerados. El primero es por el aumento de la energía libre superficial y el segundo advierte la presencia de una carga eléctrica sobre la superficie de las partículas dispersas.

a) Energía Libre Superficial.- Cuando un material sólido reduce su tamaño, estos tienden a aglomerarse, el incremento en la energía libre superficial es debido al incremento en el área superficial -- producida cuando el tamaño de partícula disminuye.

b) Floculación y Defloculación.- El potencial Zeta es una medida que indica el potencial existente en la superficie de una partícula. Cuando el potencial Zeta es alto, la fuerza de repulsión entre dos partículas excede a las fuerzas de atracción y las partículas son dispersadas en forma de sólidos que existen como entidades separadas, la cantidad y velocidad de sedimentación es pequeña y es difícil, si no imposible, la redispersión de estas suspensiones, conocidas como defloculadas, propiedades que las convierte farmacéuticamente inadecuadas.

La adición de compuestos aniónicos capaces de disminuir la carga eléctrica de el potencial superficial y progresivamente también el potencial Zeta, contribuirán con la formación de pequeños agregados particulados, altas velocidades de sedimentación, sedimentos fácilmente redispersables, lo que la convierte en una suspensión floculada adecuada como medicamento.<sup>32</sup>

#### 4.6.- Formulación de Agentes Suspensores.

Un agente suspensor es una substancia que incrementa la viscosidad de una suspensión con el fin de retardar el proceso de sedimen-

tación, por lo que su adecuada selección va a permitir ciertas ventajas sobre las características de flujo y estabilidad del sistema.

El agente suspensor ideal debe ser terapéuticamente inerte, químicamente estable a través de la escala de pH y que mantenga una viscosidad adecuada que imponga una buena estabilidad física a bajas concentraciones.

Como agentes suspensores se cuentan al Alginato de Sodio, el cual es una sal aniónica, estable a pH mayores de 5, los calentamientos prolongados a 50°C produce hidrólisis a la molécula debido a su naturaleza polisacárida y produce viscosidades de 1000 cps en concentraciones del 1%, pudiendo potenciar el efecto si este es formulado con iones calcio.

La gelatina es otro agente suspensor de naturaleza polipeptídica, obtenida a partir de la hidrólisis parcial de materiales colágenos. Existen dos tipos de gelatina, las cuales se diferencian de acuerdo al tratamiento ácido-base en su obtención. La gelatina tipo A es catiónica debido al pH ácido existente en su obtención, la gelatina tipo B se prepara alcalinamente a un pH de 8, lo que la convierte en una molécula aniónica capaz de abatir el potencial Zeta y a la vez aplicable a la formulación de suspensiones, teniendo en cuenta que esta última puede unirse al cloruro de benzalconio y la tipo A interacciona con el lauril sulfato de sodio.<sup>43</sup>

Las Celulosas son ampliamente utilizados como agentes suspensores, por ejemplo la metilcelulosa produce viscosidades de hasta 1500 cps en concentraciones del 2%, variando de acuerdo a la calidad de la misma; es estable en pH de entre 3 y 11, puede interaccio

nar con el lauril sulfato de sodio y con el cetilpiridinio pero no con el cloruro de benzalconio. Otra celulosa empleada es la Carboximetilcelulosa sódica, es una molécula aniónica y soluble en agua, es estable en pH de 6 a 10 y como es de pronosticar, reacciona con agentes catiónicos como el cloruro de sodio y además este polímero reduce en un 70% la potencia biológica del sulfato de estreptomina. La utilización de estos polímeros permite la suspensión de partículas, en función de las propiedades de adsorción del polímero, que proveen una fuerza estabilizadora capaz de controlar la agregación de las partículas y mejoran la redispersibilidad.<sup>42</sup>

En caso de que la viscosidad sea baja, a pesar de la adición de agentes suspensores, frecuentemente se formulan al lado de tensoactivos, probablemente porque tienen un efecto determinante sobre la floculación.<sup>34</sup>

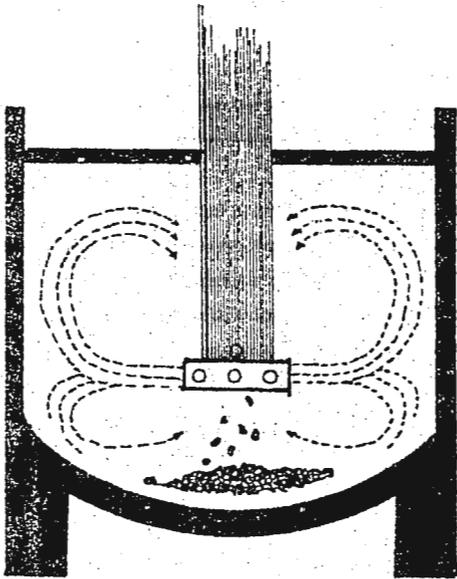
#### 4.61.- Principios Activos.

Los fármacos formulados en suspensión requieren de ser previamente divididos y poseer amplios estudios sobre su biodisponibilidad para ser empleados a través de esta forma farmacéutica. Por este medio pueden disimularse los sabores desagradables de los fármacos o de sus derivados y presentan ventajas de estabilidad química sobre las soluciones. Por lo tanto es importante determinar el carácter iónico del fármaco, tamaño de partícula ideal de suspensión y la estabilidad química.

#### 4.7.- Manufactura y Estabilidad.

El equipo para preparar suspensiones es el mismo que para otro sistema polifásico, por ejemplo el Molino Coloidal, el Homogeinizador o el Mezclador de Turbina equipado con "baffles".

Concluyendo se dice que una suspensión es estable cuando puede resuspenderse con agitación moderada, conteniendo en estas las dosis uniformes y homogéneas de principios activos con una adecuada distribución del tamaño de partícula, con el objeto de no alterar la biodisponibilidad con respecto al tiempo.<sup>35</sup>



MEZCLADOR EMULSIFICANTE.

Reduce eficientemente el tamaño de partícula en suspensiones y el tamaño de glóbulo en las emulsiones. (Silverson)

## C A P I T U L O    V

### PRODUCTOS PARENTERALES.

#### 5.1.- Introducción.

El término parenteral, se refiere a una ruta de administración de fármacos por medio de una inyección a través de la piel o membranas. Debido a la importancia de esta vía de administración las formas de dosificación deben presentar una gran pureza, para la cual se requieren procedimientos que mantengan eficazmente la calidad especificada del producto.

Evidentemente día a día adquiere mayor énfasis la esterilidad de estos productos dentro de la industria farmacéutica, este factor es considerado en términos absolutos como la ausencia de microorganismos pero de manera más exacta es el proceso por el cual las células bacterianas o sus componentes celulares son eliminados biológicamente o son removidos de tal manera en que no son detectados posteriormente en un medio de cultivo adecuado.

Entre los agentes esterilizantes tenemos al calor seco, el cual - está condicionado al porcentaje de humedad relativa dentro de las - cámaras. El óxido de etileno es empleado universalmente y una revisión de la literatura nos da una idea acerca de la diversificación de sus aplicaciones. La filtración es empleada para producir esterilidad en ciertos productos, este proceso depende de la remoción física de microorganismos por adsorción sobre el medio filtrante o por un mecanismo de tamiz, es un método comúnmente usado para la esterilización de productos termolábiles como los antibióticos o soluciones oleosas. Sin embargo uno de los métodos que con más frecuencia se utiliza pa-

ra producir esterilidad es por medio de calor húmedo, sistema que es conocido como autoclave. Dentro del proceso de esterilización es muy importante demostrar la eficiencia del mismo, razón por la cual en el año de 1970 se implementó el uso de indicadores biológicos que certifican que el procedimiento se ha llevado a cabo correctamente. Se han recomendado principalmente el uso de microorganismos del género *Sacillus*, utilizando una especie para un proceso determinado.

Un factor muy importante dentro de la producción de parenterales es la elección del vehículo, éstos generalmente no presentan actividad terapéutica y son atóxicos relativamente. Es interesante saber que la absorción de un fármaco ocurre rápidamente cuando se administra en soluciones acuosas, siendo menor ésta cuando se cambia el vehículo por líquidos miscibles o inmiscibles en agua.

Entre los vehículos acuosos tenemos a las soluciones inyectables de cloruro de sodio, dextrosa y lactosa, como vehículos miscibles en agua tenemos al alcohol etílico y a las series líquidas de polietilenglicol. Los vehículos inmiscibles en agua son principalmente de tipo oleoso como el aceite de maíz, algodón y sésamo los cuales son usados principalmente en formulaciones hormonales.

Con respecto a los aditivos tenemos que deben tener características de calidad microbiológica, apirogénica, de solubilidad y de pureza que ayuden a evitar problemas de estabilidad y de contaminación, entre estos aditivos tenemos:

- a) Agentes antimicrobianos.- Timerosal, parabenos, fenoles.
- b) Buffers.- Sales de citratos, acetatos, y fosfatos.
- c) Antioxidantes.- Sulfitos, formaldehído de sodio. <sup>4</sup>

Los pasos que constituyen una producción de parenterales es primeramente la preparación y mantenimiento de la asepsia de equipo y del sistema ambiental, preparar el producto, filtrar la solución, llenar los envases, sellar los recipientes y esterilizar el producto.

## 5.2.- Contaminación Biológica.

Los agentes que frecuentemente contaminan los materiales y los productos farmacéuticos en fabricación, así como el ambiente de trabajo pueden ser cocos grampositivos, bacilos grampositivos, enterobacterias y hongos de los géneros *Penicilium*, *Aspergillus*, *Mucor* y *Candida*. Estos tipos de contaminantes no son limitados y la presencia de un microorganismo, depende del origen de la contaminación.

Las rutas mediante las cuales un microorganismo o materia orgánica penetra a los productos parenterales para convertirse en un contaminante es mediante la materia prima, el equipo, por el medio ambiente circundante al sitio de fabricación y al personal que procesa estos productos.

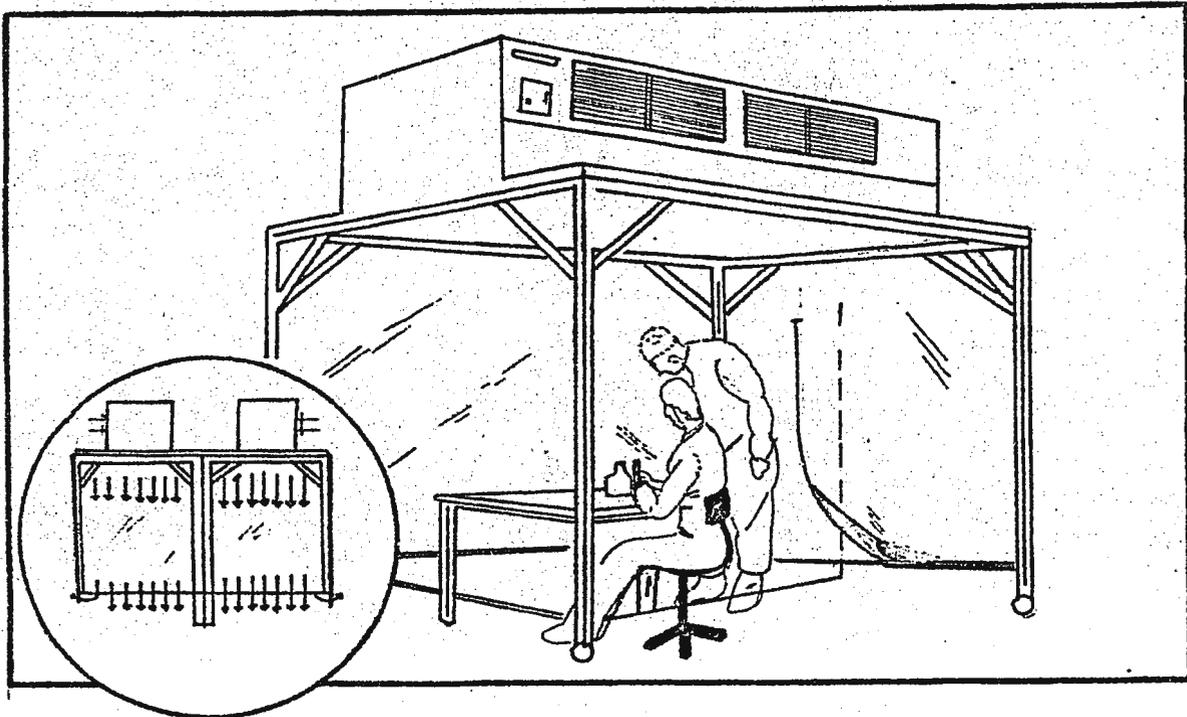
### 5.21.- Factores del área de manufactura.

El área aséptica requiere de una construcción sanitaria especial de tal manera que ofrezca un máximo de seguridad, así como el mantenimiento de la asepsia de techos, paredes y pisos, no solamente lavándolos sino también serán tratados con distintos tipos de antisépticos para cada uso.

Uno de los más recientes avances en ingeniería sanitaria para mantener constante la asepsia en el área de manufactura es la aplicación del equipo de flujo de aire laminar. Es evidente el contras-

te entre un cuarto con una estación de flujo laminar y un cuarto limpio convencional, debido a la alta eficiencia de dichos equipos ya que cuentan con filtros de aire altamente eficientes, éstos últimos se conocen como filtros HEPA con una eficiencia del 99% para remoción de partículas de hasta 0.3 micras a una velocidad efectiva de 2.8 lt/min de aire purificado.

Existen factores que disminuyen la eficiencia de las estaciones de flujo laminar, el sistema puede no funcionar si este se coloca de manera que el flujo de aire sea horizontal, debido a que el cuerpo puede obstruirlo, principalmente en la fase de llenado, por lo que se recomienda utilizar el flujo de aire laminar en posición vertical.



Cuarto limpio equipado con flujo de aire laminar de tipo vertical.

La concentración de contaminantes que ingresan al área de manufactura depende del tamaño de poro del medio filtrante y a su vez depende del tamaño del área por fluir, siendo preferentemente lo más pequeño posible para obtener un máximo de eficiencia y lógicamente una menor posibilidad de contaminación.<sup>54</sup>

Es conveniente instalar lámparas de luz ultravioleta dentro del área aséptica, las radiaciones serán directas al cuarto, cuidando que ninguna persona esté presente en el área de irradiación ya que son irritantes a la piel, particularmente a los ojos. Este procedimiento reduce los niveles microbianos de manera continua, principalmente cuando las radiaciones tienen una intensidad de 20 microamper/cm<sup>2</sup>, en la cual presentan actividad antimicrobiana.

Es importante señalar que una buena planeación de esta área de manufactura, permitirá un mayor control sobre la contaminación de productos parenterales, que junto con equipos de acero inoxidable, dan como resultado el logro de los objetivos planteados para el correcto funcionamiento del área de manufactura.

#### 5.22.- Procesos de Esterilización.

Las técnicas de esterilización fueron desarrolladas como un método fundamental para la preparación de productos parenterales, para esto se entiende al proceso de esterilización como la técnica que utiliza agentes físicos o químicos para eliminar totalmente los microorganismos viables en una región determinada.

La esterilización es un proceso que presenta una cinética de reacción de primer orden, en la que matemáticamente se representa que el

logaritmo de microorganismos supervivientes disminuye linealmente con respecto al tiempo de aplicación.<sup>54</sup>

$$\ln A^0 = \ln A - kt$$

Tradicionalmente el calor es el método de elección para la esterilización de la mayoría de los materiales, excepto para aquellos que son termolábiles, este proceso es rápido y la totalidad de microorganismos son sensibles al calor. Estos materiales son esterilizados en autoclave a temperaturas de 121°C durante 15 minutos, a esta temperatura la presión de vapor (1.03 Kg/cm<sup>2</sup>) excede a la presión atmosférica, correspondiente al nivel del mar.

Cuando un autoclave es utilizado, es importante señalar que no deben existir obstáculos para que el vapor de agua desplace al aire, antes de incrementar la temperatura, ya que en caso contrario el calentamiento no es uniforme en la cámara, por lo que siempre se debe purgar al sistema.

Por otro lado, tenemos que utilizándo filtros con un tamaño de poro entre 0.18 - 0.25 A<sup>0</sup> pueden obtenerse filtrados exentos de hongos y bacterias. Este método frecuentemente se utiliza para producir esterilidad en soluciones que no pueden ser esterilizadas por calor, como por ejemplo sueros y soluciones de proteínas.

Existen muchos tipos de filtros para producir esterilidad a una solución como los filtros Seitz de asbesto, los filtros Selas de porcelana no esmaltada, los filtros Corning UF de cristal conglomerado, pero seguramente los más efectivos y utilizados sean los filtros de nitrocelulosa o filtros Millipore, que también son conocidos como filtros de membrana.

De los métodos de esterilización por gases, se tienen al óxido de

de etileno, el cual es un agente alquilante y constituye el método más adecuado para la esterilización gaseosa de superficies secas, aunque sus inconvenientes lo limiten como son los peligros de toxicidad residual, la posible acción carcinogénica debido a su poder alquilante y por ser un gas muy explosivo. Pero esto último se puede eliminar mezclándolo al 90% con bióxido de carbono y sin embargo el óxido de etileno es ampliamente utilizado para la esterilización de objetos sensibles al calor.

Para tener un criterio sobre la selección adecuada de un método de esterilización determinado, se debe tomar en cuenta lo siguiente:

Los productos termolábiles serán esterilizados por métodos no térmicos como por ejemplo la utilización de filtros de retención bacteriana. Se tienen cuatro clases de productos que no pueden ser esterilizados por filtración o por algún otro medio térmico y son:

- 1) Sustancias termolábiles solubles, inestables en solución.
- 2) Suspensiones termolábiles que son estables en el vehículo.
- 3) Polvos termolábiles que requieren dilución.
- 4) Polvos termolábiles que requieren incorporación en una base semisólida.

Para éstos casos como por ejemplo, los polvos secos de penicilina, estreptomycin, vitaminas y hormonas, se esterilizan mediante radiaciones ionizantes o por esterilización gaseosa con óxido de etileno.

Finalmente y como anteriormente se expresó, la determinación de la efectividad de un proceso de esterilización es importante. La utilización de testigos biológicos, imprime un mayor grado de confiabilidad al proceso de esterilización.<sup>22</sup>

En 1971 Brewer y Mc Laughlin han determinado el tipo de indicador biológico para cada proceso de esterilización, los cuales se muestran

a continuación:

P R O C E S O	MICROORGANISMOS .
CALOR SECO	Bacillus subtilis.
CALOR HUMEDO	Bacillus stearothermophilus.
RADIACIONES	Bacillus pumilus.
OXIDO DE ETILENO	Bacillus subtilis.

### 5.23.- Pirógenos.

Es importante que el proceso de esterilización no significa necesariamente la eliminación de una bacteria o de sus productos, aunque sean utilizados estos significados indistintamente. Así al preparar productos parenterales por vía intravenosa, no es suficiente certificar su esterilidad sino también es necesario prevenir al máximo la contaminación bacteriana, ya que a pesar de que el producto pase por el ciclo del autoclave o los filtros de membrana, pueden existir endotoxinas bacterianas conocidas como pirógenos.

Los pirógenos se presentan originalmente como contaminantes en los fármacos crudos, en general la presencia de pirógenos en un producto terminado, indica que es un producto preparado bajo condiciones inadecuadas.

Los pirógenos causan reacciones febriles en humanos con otros síntomas que incluyen escalofríos, dolores en espalda y malestar en general, sin embargo los pirógenos son raramente fatales pero producen grandes incomodidades al paciente.

Los pirógenos son productos del crecimiento de microorganismos, las más potentes sustancias pirogénicas son las producidas por bacterias gramnegativas, pero algunas son producidas en menor grado por bacterias grampositivas y hongos. Químicamente son materiales de naturaleza lipídica que contienen fósforo y están unidos a polisacáridos o a proteínas. Pueden ser destruidos a altas temperaturas, el procedimiento recomendado para una despirogenización del equipo como los recipientes de vidrio, es calentandolos a una temperatura de 250°C durante 45 minutos. En la bibliografía se han reportado procesos a 650°C durante un minuto y es conveniente volver a mencionar que las condiciones del autoclave ni las del filtrado no afectan la actividad de los pirógenos.<sup>4</sup>

Una de las rutas de entrada de los pirógenos hacia los productos parenterales es por la adhesión de dichas endotoxinas a las paredes de los equipos, por lo que es recomendable un proceso de despirogenización, lavando el equipo primeramente con un detergente, calentar el equipo y simultáneamente será tratado con bases fuertes o soluciones de tipo oxidante. También se han reportado métodos que previenen esta contaminación en el agua destilada con resinas de intercambio iónico, cuando ésta es obtenida por el método de ósmosis reversible. En el método de purificación de agua inyectable por destilación no es necesaria la despirogenización directa, ya que estos son sustancias no volátiles y que por lo tanto se quedan en los remanentes del destilado. A la fecha existen métodos que se están estudiando como la aplicación de adsorbentes, extracción selectiva, aplicación de álcalis y ácidos débiles y de agentes oxidantes; siendo su limitante principal los efectos adversos sobre los componentes de los productos.

### 5.3.- Formulaciones.

Cada fármaco presenta características específicas tanto de orden físico y químico que deben ser tomados en cuenta para poder formular correctamente todo producto farmacéutico y esto es aún de mayor importancia cuando se trata de los componentes de un producto parenteral.

Las especificaciones de éstos fármacos por tanto se coordinarán con lo requerimientos de la formulación; la mayoría de las limitantes normalmente las encontramos con las soluciones acuosas, particularmente si el producto va a ser esterilizado por medio de altas temperaturas, las cuales aceleran las posibles reacciones de inestabilidad, efecto que puede ser contrarrestado con la utilización de vehículos no acuosos tomando en cuenta los factores adversos por la utilización de vehículos no acuosos.

#### 5.31.- Elección del vehículo.

Si se toma en cuenta la alta proporción de un vehículo dentro de un medicamento inyectable, se observa inmediatamente la importancia de éstos, aunque normalmente no presenten actividad terapéutica. Consecuentemente su importancia radica en una correcta elección del vehículo, que vaya de acuerdo al fármaco y principalmente al grado de absorción que presente algún tipo de vehículo.

La absorción de un fármaco ocurre rápidamente cuando este es administrado en un vehículo acuoso y es interesante observar que una modificación de un vehículo miscible en agua por vehículos no acuosos, da como resultado una disminución en la velocidad de absorción.<sup>49</sup>

Sin lugar a dudas el vehículo de mayor importancia es el agua, por lo que debe presentar una calidad especial y puede ser purificada por

los métodos de destilación y de ósmosis reversible. Esta agua inyectable presenta una pureza tal que no rebasa concentraciones de 10 ppm de sólidos totales, es preferible utilizarla inmediatamente después que se obtenga y por razones de seguridad no debe almacenarse más de 24 horas. En casos de que sea necesario almacenarla, ésta será colectada asépticamente en un sistema cerrado de acero inoxidable equipados con purificadores de aire que eviten la entrada de aire contaminado, cuando los tanques se estén vaciando; en algunos casos se utilizan lámparas de inmersión ultravioleta, ó los tanques se mantienen a temperaturas de 80°C y no deben utilizarse filtros de membrana porque existe la posibilidad de que estos puedan incorporar o permitir una contaminación por pirógenos.

Los vehículos acuosos son los disolventes para la mayoría de los fármacos utilizados por vía parenteral, que aunado a la aceptación del paciente por su no irritabilidad, los hace ser los vehículos casi ideales, aunque sin embargo éstos facilitan las reacciones de inestabilidad de un medicamento y dificultan la incorporación de sustancias liposolubles.

Cuando por razones de estabilidad, biodisponibilidad o solubilidad de un fármaco, no pueda ser formulado junto con un vehículo acuoso, en algunos casos deberá formularse en un vehículo no acuoso, como por ejemplo la preparación de soluciones de glucósidos cardíacos, barbitúricos, algunos alcaloides y hormonas. En éstos casos es de importancia tener un criterio para la elección de el vehículo no acuoso, como son las siguientes:

- 1.- Que no presenten olor ni sabor desagradables, debido a que algunos metabolitos se eliminan por saliva.<sup>49</sup>
- 2.- De apariencia clara, casi incolora.
- 3.- Baja viscosidad.
- 4.- El pH del vehículo debe ser compatible con los fluidos biológicos, lo cual puede prevenir la hemólisis.
- 5.- El vehículo debe tener una baja presión de vapor para minimizar los problemas con las temperaturas de esterilización.
- 6.- Miscibilidad con algunos solventes farmacéuticos y los fluidos biológicos.
- 7.- Que tenga estabilidad frente a la luz, el oxígeno y a las temperaturas de esterilización.
- 8.- Sin posibilidad de que sea un medio de cultivo de microorganismos.
- 9.- Que sea relativamente atóxico.

El uso de vehículos no acuosos, principalmente los de tipo oleoso, presentan diversas desventajas como son las de ser viscosos y que puedan requerir de un calentamiento previo a su administración, además causan dolor; las agujas y jeringas son difíciles de limpiar cuando se administran medicamentos de vehículos oleosos y cuando son introducidos a la corriente sanguínea, pueden provocar trombos.

Se ha destacado que la irritación provocada por los vehículos no acuosos depende de factores como la presión osmótica, la densidad y el pH del vehículo. Existe un estudio experimental que analiza comparativamente el grado de irritación de los vehículos no acuosos y los resultados se reportan en orden creciente como sigue:

Aceite de sésamo, miristato de isopropilo, tween 80, polistilén-

glicol 500, polietilenglicol 400, gliceril formaldehído, polietilenglicol 300, lactato de etilo, alcohol bencílico, polietilenglicol 200, alcohol etílico y el más irritante es propilenglicol.

Este orden se debe seguramente al número de OH que va relacionado directamente con el grado de irritación. Concluyendo, una elección adecuada de un vehículo deberá hacerse tomando en cuenta una buena biodisponibilidad, estabilidad de los fármacos y un confort para el paciente durante y después de la aplicación.

#### 5.32.- Aditivos.

Las especificaciones de pureza para los aditivos sólidos utilizados en un inyectable, son de características químicas y de pureza muy especial, tales como los niveles microbianos, contaminación pirogénica, la solubilidad y las propiedades físicas y químicas que determinan la estabilidad de estos medicamentos. Las farmacopeas marcan que los aditivos comprendidos para inyectables son los que se adicionan para asegurar la calidad del producto.

Agentes Antimicrobianos.- Son un grupo de agentes bacteriostáticos o fungistáticos adicionados a las preparaciones contenidas en recipientes para dosis múltiples. Estos se adicionan en una concentración adecuada, de tal forma que prevenga el crecimiento de microorganismos que se puedan introducir accidentalmente por algún mecanismo determinado. Existen concentraciones límites para emplearse en éstos medicamentos y como algunos ejemplos tenemos al nitrito de fenilmercurio, timerosal, cloruro de benzetonio y al cloruro de benzalconio que se utilizan al 0.01%. Para preparaciones oleosas se prefieren compuestos de hexil resorcinol al 0.5% y el benzoato de

fenil mercurio al 0.1%.

Como se sabe estos agentes son muy diversos así como sus usos y por lo tanto deben ser estudiadas sus compatibilidades con los demás componentes de la fórmula, porque no es raro que un agente que sea efectivo para una formulación e ineficaz para otra.<sup>47</sup>

Ejemplos de éstos efectos tenemos:

- Hay inactivación biológica de los parabenos, del cloruro de benzalconio y otros tensoactivos aniónicos, cuando son formulados con macromoléculas de polisorbato 80, esto es debido a que dichas moléculas presentan un alto grado de adsorción por éstos agentes.
- Se ha observado que tanto metil y propil parabeno se unen al polietilenglicol 4000.
- El efecto del pH sobre la actividad de los agentes antimicrobianos es muy importante ya que esta variable, afecta el grado de disociación del agente y altera por lo tanto su actividad antimicrobiana, tal es el caso del clorocresol, alcohol bencílico, fenoxetol, diacetato de clorohexidina y el cloruro de benzalconio, entre otros.
- Un cambio en el pH en la solución da como resultado una alteración en la solubilidad y la estabilidad del fármaco, como por ejemplo se tiene que la penicilina G potásica, permanece activa a un pH de 6, pero es destruida en corto tiempo a un pH de 3.

Antioxidantes.- Son repetidamente requeridos para preservar productos que contengan sustancias factibles de oxidarse. El bisulfito de sodio es el antioxidante más utilizado en concentraciones del -

0.1% como también formaldehído sódico sulfoxilado y la tiourea.

Este grupo de aditivos suelen denominarse como estabilizantes y aunque parezca contradicción, éstos agentes también provocan problemas. Dentro de los agentes antioxidantes tenemos a los agentes reductores y a los antioxidantes en sí. La protección que brindan los primeros es que son más fácilmente oxidables que el principio activo y como ejemplo son los sulfitos y el ácido ascórbico. El otro grupo actúa reaccionando con el oxígeno atmosférico, proporcionando así un efecto antioxidante, como es el caso de los polifenoles.

Los problemas que puedan presentarse se pueden evitar eficazmente si se realiza un estudio analítico acerca de los potenciales redox, que compone al sistema parenteral, una vez realizado dicho estudio se elegirá el antioxidante y a la vez la cantidad óptima.

Como ejemplo de los problemas que puedan presentarse son:

- Los sulfitos son inestables en medio ácido.
- Existe degradación química de la penicilina, cuando se formula con sulfitos como antioxidantes.
- No se debe formular como antioxidante al ácido ascórbico con aminoácidos y pantenol, por su incompatibilidad manifestada por una coloración roja.<sup>44, 2</sup>
- El formular como un antioxidante a un sulfito frente a tiamina origina la inestabilidad de ésta vitamina.
- Los alquil galatos son incompatibles con efedrina y alcaloides.

### 5.33.- Envases.

Los envases o recipientes son parte integral de una formulación de un producto parenteral y pueden ser considerados como un compo -

nente de ésta. La selección del tipo de envase se basa en la composición del líquido que se quiera envasar.

Recipientes de plástico.- Se utilizan materiales poliméricos de tipo termoplástico y se emplean para envasar grandes volúmenes parénterales. Sin embargo éstos plásticos presentan desventajas considerables como son:

- 1) Presentan permeabilidad a los vapores.
- 2) Presentan permeabilidad a los componentes de la fórmula.
- 3) No son transparentes como el vidrio.

Cabe señalar que éstas fallas pueden ser corregidas, gracias al acelerado desarrollo de la industria del plástico. Por ejemplo para el problema de permeación de gases que propician reacciones de oxidación, se han desarrollado formulaciones de mezclas de polímeros que minimizan éste efecto, pero los recipientes se tornan más opacos. Con respecto al problema de la no transparencia de éstos envases, se sabe que se ha venido desarrollando un material elastomérico estireno-butadieno-estireno, conocido como resina K que se caracteriza por su extrema claridad y su alta resistencia al impacto.

Debido a la flexibilidad de los polímeros de polietileno de baja densidad, se utilizan para envasar medicamentos oftálmicos y cuando se requiere envasar grandes volúmenes se utiliza cloruro de polivinilo y poliolefinas diversas; estos materiales pueden ser esterilizados con óxido de etileno.

Cuando se emplean este tipo de envases debe cuidarse el no formular al bisulfito de sodio como antioxidante ya que éste altera las condiciones de absorción del polímero.

Recipientes de vidrio.- Estos materiales, casi no presentan problemas y son muy empleados para éste fin. Con respecto a su composición diremos que básicamente se componen de dióxido de silicio y dependiendo de las condiciones del producto, se elige al tipo de vidrio según su composición y tratamiento. Entre los tipos de vidrio para inyectables según la USP son:

Tipo I.- Vidrio de borosilicato.

Tipo II.- Vidrio tratado con álcalis.

Tipo III.- Vidrio alcalino.

El tipo I se compone principalmente de óxidos de boro y silicio; los dos últimos vidrios se caracterizan por contener altas cantidades de óxido de sodio y calcio, por lo que en algunas ocasiones se tenga que someter a procesos de desalcalinización con ayuda de ácido sulfúrico 0.02 N en el ciclo del autoclave y finalmente lavarlos con agua destilada. Todos éstos presentan resistencia química y en algunos casos pueden liberar agentes oxidantes que a la vez pueden ser causa de la inestabilidad de los fármacos.

#### 5.4.- Selección del personal.

Para poder hacer una correcta elección del personal de todos los departamentos, se debe determinar la capacidad física de trabajo, - tomando en cuenta su fisiología, antropometría y condiciones psicológicas. Específicamente se evalúa el peso, edad, altura y principalmente el grado de experiencia. Una prueba definitiva es la del examen médico, la cual cobra mayor importancia, si la persona aspira a laborar dentro del área aséptica. Algunas veces el examen incluye

además la determinación del trabajo sub-máximo obtenido a partir de la relación de consumo de calorías/oxígeno, el cual representa un parámetro mediante el cual se cuida de no someter al empleado a un gasto mayor de su rendimiento habitual.<sup>9</sup>

Se debe propiciar el uso de uniformes adecuados y cómodos, el cual se sustituirá diariamente y los que laboran dentro del área aseptica, utilizarán unifromes estériles. La clase de tela recomendada es de Dacron, la cual es confortable y casi no liberan partículas ni sirven de albergues a los microorganismos.

Finalmente se destaca la importancia de las personas en los sistemas máquina-hombre, la cual pasa en algunas ocasiones inadvertida y su adecuada consideración nos da como resultado calidad, productividad y algo muy importante, la satisfacción del empleado.

## C A P I T U L O VI

### SOLUCIONES ACUOSAS.

#### 6.1.- GENERALIDADES.

Una solución es una mezcla homogénea que se prepara por la disolución de un sólido, líquido o gas en otro líquido. Las soluciones pueden ser clasificadas en base a sus propiedades físicas y químicas, método de preparación, uso, estado físico, número de componentes y de tamaño de partícula. De acuerdo a lo anterior se cuentan las soluciones, duchas, lavativas, aguas aromáticas, jugos y a los jarabes.

Las soluciones tienen la desventaja de ser relativamente voluminosas, propician las reacciones de inestabilidad del principio activo y permiten la interacción de los componentes en el medio; - los sabores desagradables de un fármaco, pueden ser superados por la adición de un saborizante.

Las soluciones tienen la ventaja de ser completamente homogéneas, son más fácilmente ingeridas por el paciente que las formas sólidas y son mejor forma cuando el fármaco por administrar presenta bajas velocidades de disolución, por lo que la acción farmacológica es más rápida.

#### A.- SOLUCIONES.

#### 6.2.- DEFINICION.

Una solución acuosa es una preparación líquida que contiene una o más sustancias químicas solubles, disueltas en agua. El soluto - generalmente no es volátil, mismo que proporciona el efecto farmacológico.

### 6.3.- FORMULACION.

La estabilidad del principio activo en el producto final, es el principal enfoque que debe de dar el formulador. Generalmente una sustancia farmacológica es menos estable en medio acuoso que en cualquier otra forma sólida de dosificación, por lo que es importante formular apropiadamente un sistema buffer y un preservativo en particular.<sup>35</sup>

Son amplias y diversas las reacciones químicas que pueden ocurrir en estos productos, tales como la interacción entre los componentes, que implica una pobre formulación y las interacciones producto-envase que pueden alterar el pH y por lo tanto precipitar u oxidar a los fármacos sensibles al pH.

#### 6.31.- Preservativos.

El problema de la estabilidad química ha sido completamente conocido pero, durante los últimos años, surge un nuevo problema -- identificado en algunas soluciones y leches de magnesia debido a la contaminación bacteriana. Existieron preparaciones de hidróxido de magnesio que se encontraban contaminadas con *Pseudomona* y algunas veces con *Salmonella Sp.*, *E coli* y *Staphylococcus aureus*, pudiendo generalizarse este error a otros productos, debido a que son formas farmacéuticas no estériles. Estos productos pueden contaminarse por un gran número de razones, primeramente los materiales utilizados para su manufactura representan un excelente medio de cultivo para hongos y bacterias; como también el equipo y el personal pueden funcionar como una fuente permanente de contaminación.

El preservativo se seleccionará en base a un criterio que contemple a) que sea efectivo y de amplio espectro, b) que sea estable, c) atóxico, d) compatible con los demás componentes y e) -- preferentemente inodoro e insípido.

El alcohol isopropílico es un preservativo efectivo, solamente en aplicaciones tópicas; el propilenglicol presenta actividad germicida en concentraciones del 10%; hexaclorofeno al 6.5% es activo frente a bacterias grampositivos y su uso se restringe en preparaciones externas; el benzoato de sodio es efectivo a un pH de 4 o más; el ácido sórbico presenta actividad antimicrobiana y es efectivo a pH menor de 5; los parabenos son activos en un rango de pH entre 3 y 9 y se emplean en concentraciones del 0.2%.<sup>11</sup>

#### 6.32.- Saborizantes y Colorantes.

La importancia de un saborizante recae en la aceptación por parte del consumidor, ya que puede juzgar la efectividad del medicamento en base a su apariencia, color, sabor, olor y presentación del empaque y esto es aún más importante con los pacientes pediátricos. Ciertas sustancias estimulan algún centro del sabor por ejemplo el salicilato de sodio produce un sabor dulce si se aplica en la punta de la lengua, pero cuando se coloca en la epiglotis el sabor se torna amargo. Los principales agentes saborizantes son los aceites volátiles y algunos compuestos químicos -- como el anetol, salicilato de metilo, vainillina, esencia de -- anis, la adición de goma acacia disminuye el sabor desagradable de algunos fármacos y el sabor frambuesa enmascara el sabor salado de algunos fármacos.

Los colorantes deben armonizar con el sabor y la apariencia ya que pueden llegar a ser un factor de seguridad, cuando el paciente distingue su medicamento de entre otros. Estos colorantes se limitan a las especificaciones legales que permitan o censuren el uso de estos agentes.

#### 6.33.- Adición de tensoactivos.

Los tensoactivos que mas se emplean son los de tipo no iónico, los cuales son utilizados en concentraciones micelares para incrementar la solubilidad de los fármacos poco solubles en agua, sin embargo, un incremento en la solubilidad no necesariamente se acompaña por un aumento en la respuesta biológica, lo que seguramente se debe a que el fármaco solubilizado en los micelios, no es biológicamente disponible.<sup>43</sup>

#### 6.4.- METODOS DE MANUFACTURA.

Nairn propone tres categorías para la preparación de soluciones y son:

- 1) Soluciones simples, son preparados por la disolución simple del soluto en el solvente.
- 2) Solución por reacción química, éstas son preparadas por la reacción de dos o más solutos dentro de un disolvente apropiado, por ejemplo tenemos a la solución tópica de subacetato de aluminio.
- 3) Solución por extracción. Son las que se preparan a partir de fármacos de origen animal o vegetal y que son extraídos por medio de agua. Son conocidas como soluciones pero más frecuentemente como extractos.

### 3.- JARABES.

#### 5.5. INTRODUCCION.

Los jarabes son soluciones acuosas concentradas o cercanamente saturadas de sacarosa. Si únicamente se utiliza agua purificada, la solución se conoce como jarabe simple, pero si a este jarabe se le adicionan agentes farmacológicos, la solución se convierte en un medicamento.

Los jarabes presentan las ventajas de contener poca o nada cantidad de alcohol, ventaja que aumenta sobre todo en los niños y son buenos vehículos para la administración de fármacos hidrosolubles, la conservación de esta forma farmacéutica debe contemplar el almacenaje a temperaturas no mayores de 25 °C.

La producción de jarabes trata de evitar la contaminación de estas soluciones poniendo especial cuidado en el diseño y construcción del local destinado a su producción. Igualmente es importante el mantenimiento y control del medio ambiente interno por lo que debe observarse un control de temperatura y humedad, alimentación de aire aséptico, sistemas adecuados de ventilación, sistemas de limpieza local y los medios para evaluar las condiciones ambientales.

#### 6.6.- Consideraciones de Formulación.

La formulación es un proceso clave en el control microbiológico de los jarabes, debido a que la concentración de sacarosa se vuelve crítica en el control del crecimiento de microorganismos.<sup>51</sup>

##### 6.6.1. Sacarosa y Preservativos.

Es importante que la concentración de sacarosa se aproxime a la saturación, aproximadamente en un 65%, sin llegar exactamente

a ello, las soluciones diluídas de sacarosa son excelentes medios de cultivo para los microorganismos, pero en cambio un jarabe con centrado inhibe el crecimiento de éstos.

Es conveniente señalar que las temperaturas inconstantes pueden ocasionar una cristalización de la sacarosa presente. Cuando un jarabe se prepara utilizando calor o se cataliza por un medio ácido, se origina una inversión bioquímica de algunas cantidades de sacarosa en un azúcar invertido al cual tiende a formar un color obscuro.

Los preservativos como el Metil parabeno, ácido benzóico, benzoato de sodio o la combinación de parabenos son efectivos inhibidores de los contaminantes biológicos de los jarabes, principalmente cuando la concentración de azúcar no se aproxima a la saturación.

#### 6.7. METODOS DE MANUFACTURA.

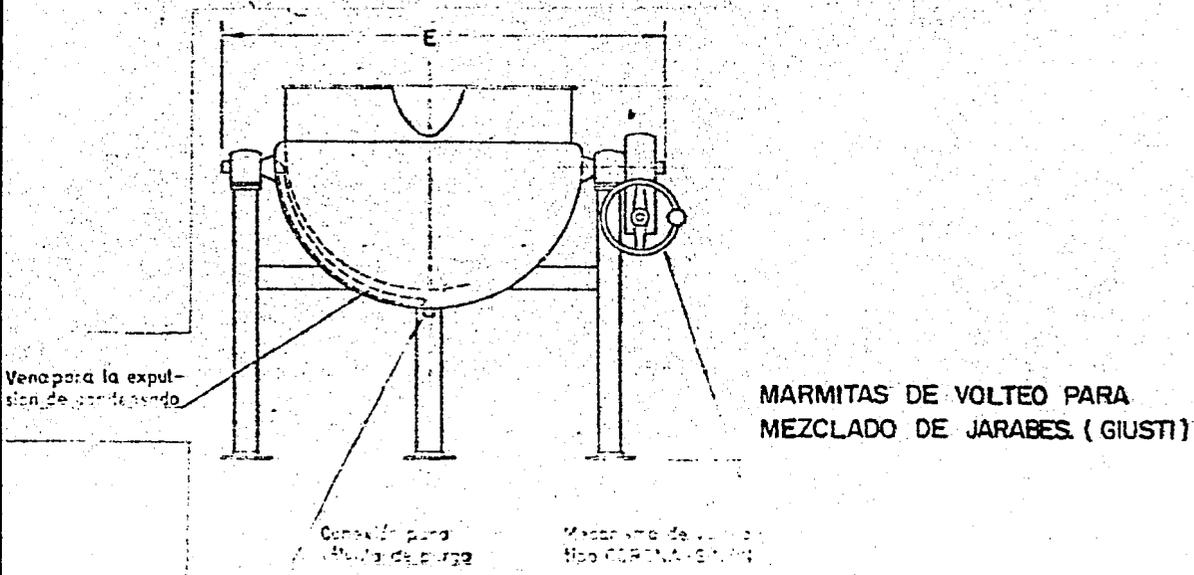
La elección del método de manufactura está en función de las propiedades fisicoquímicas de las sustancias que intervienen en la preparación y se tienen tres tipos principales que son:

A).- Por acción del calor, es el más usual, cuando el principio activo no es volátil ni se descompone con el calor y cuando se requieren preparaciones rápidas. Se adiciona sacarosa al agua destilada y se calienta hasta la disolución, se filtra y se diluye en agua al volumen deseado. Si se prepara el jarabe con alguna infusión que contenga sustancias orgánicas, conviene calentarlo hasta el punto de ebullición con el fin de coagular sustancias almidonosas las cuales pueden separarse por filtración.

El calentamiento excesivo de los jarabes a la temperatura de ebullición no es conveniente, porque se efectúa la inversión de sacarosa en mayor grado, situación que aumenta la tendencia a la fermentación.<sup>53</sup>

B).- Agitación sin calor.- Se emplea éste método cuando el calor origina una pérdida de componentes volátiles, el equipo industrial consta de tanques revestidos de vidrio, con agitadores mecánicos.

C).- Percolación.- En este método una solución acuosa se hace pasar lentamente por un lecho de de sacarosa cristalizada, la cual se disuelve e incorpora formando finalmente el jarabe; el percolador ha de ser casi cilíndrico con diámetro que disminuye en forma cónica hacia el orificio interior, se debe tener cuidado en la adecuada compactación del algodón y el azúcar debe estar en forma de gránulos gruesos, pues de lo contrario formaría una masa compacta.



## CAPITULO VII.

### SUPOSITORIOS.

#### 7.1.- Generalidades.

Los supositorios son formas sólidas unitarias de dosificación de dosificación de varios pesos y formas, para ser insertados dentro - del recto, vagina o uretra, posteriormente a la inserción, los supositorios se ablandan, funden o disuelven en los fluidos de aquella cavidad corporal.

Existen tres tipos de supositorios:

a) Supositorios rectales.- presentan formas cónicas o cilíndricas con peso aproximado a dos gramos, excepto los infantiles que son de un gramo, con una longitud de 30 mm y 10 mm de diámetro. Se pueden - administrar fármacos con efecto sistémico como son los sedantes, tran- quilizantes y analgésicos o los fármacos de acción local como la gli- cerina y el estearato de sodio.

b) Supositorios vaginales.- son supositorios de forma globular u oviforme con un peso de 3 a 5 gramos. Usualmente se formulan fármacos con efecto local para el tratamiento de infecciones bacterianas y de tipo tricomonas.

c) Supositorios uretrales.- son supositorios poco usados y se ha- cen a base de manteca de cacao, presentan formas cilíndricas con - diámetros de cinco milímetros y dos gramos de peso aproximadamente.

Los supositorios en general son indicados para una acción sisté- mica en pacientes que están en coma o que no toleran medicación oral debido a la presencia de emesis o por las condiciones en que se en- cuentra el tracto gastrointestinal.

## 7.2.- Formulación.

Los estudios de preformulación tienen una gran importancia, principalmente la referente a las bases de supositorios. Éstas en algunos casos son mezclas complejas de triglicéridos que interaccionan físicoquímicamente en el supositorio, especialmente con el principio activo. Por ejemplo si se adicionan cantidades de metronidazol al 23% en una mezcla binaria de triglicéridos, se presenta una alteración en la temperatura de fusión.

La formulación de un fármaco en un supositorio depende de los estudios de biodisponibilidad, asimismo la velocidad de disolución del fármaco está en función del coeficiente de partición entre los lípidos y la fase acuosa. Los fármacos liposolubles contenidos en una fase oleosa, presentan una lenta difusión en los fluidos rectales y los fármacos pobremente liposolubles tienden a difundir rápidamente en dichos fluidos, mientras que las bases solubles en agua tienden a promover altas disoluciones, siendo limitados todos éstos al transporte de absorción del fármaco a través de la mucosa rectal.<sup>29</sup>

## 7.21.- Bases de supositorios.

La elección de una base de supositorio puede afectar la absorción del fármaco por el control de liberación del mismo. Debido a esta relación, Mullins establece las especificaciones de las bases ideales para supositorios: 1) la base no es tóxica ni irritante a las mucosas, 2) la base es compatible con una variedad de fármacos, 3) la base funde y se disuelve en los fluidos rectales y 4) la base es estable durante el almacenamiento.

Las bases que más se emplean son la manteca de cacao, gelatina - glicerizada, aceites vegetales, mezclas de polietilenglicol y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

a) Manteca de cacao.- es una mezcla de triglicéridos de los cuales el 40% de los ácidos grasos son insaturados, se caracteriza por la existencia de polimorfismo tal como lo describió Ravin en 1957, el cual describe cuatro formas distintas en orden ascendente del punto de fusión: alfa(cristalina y monotrópica), beta(cristalina y estable), mismas que originan un cambio en el punto de fusión, si el polimorfismo es excesivo y la temperatura es inadecuada, pueden abatirla. - Por lo tanto ésta grasa debe ser tratada a temperaturas de 40 - 50°C con el fin de evitar los cambios en la forma cristalina y por consiguiente el punto de fusión.<sup>41</sup>

b) Bases solubles en agua.- comprende principalmente a los polímeros del etilenglicol( poliglicoles, carbowax), estas bases pueden prepararse fácilmente por moldeo. Se ha demostrado que los fármacos liposolubles difunden más rápidamente en los fluidos corporales, cuando se incorporan en bases de polietilenglicol, la liberación se mejora, demostrada por niveles sanguíneos de indometacina, siendo superior para polietilenglicol que para otras bases convencionales. Las diferentes bases de polietilenglicol 1000, 4000 y 6000, tienen una relación lineal significativa con respecto a los tiempos de liberación en un 25, 50, 75, respectivamente.

Estas bases pueden incluir ésteres de ácidos grasos del polioxietilen sorbitano como son los tween, myrj, y arlacel, con el fin de prevenir el endurecimiento en los supositorios, teniendo en cuenta-

que su formulación, puede incrementar o disminuir la absorción de un fármaco.

c) Gelatina glicerinada.- es una base soluble en agua y es empleada preferentemente para la manufactura de supositorios vaginales (óvulos), forman supositorios higroscópicos por lo que se empacan en recipientes herméticos, que protegen al producto de la humedad y debido a su relativa facilidad a contaminarse, debe adicionarse un preservativo como el metil o propil parabeno.

#### 7.22.- Factores de liberación y absorción.

Entre los factores que intervienen en la fundición del supositorio, el comportamiento del líquido fundido y la liberación del fármaco son:

a) Viscosidad.- es importante éste parámetro en los supositorios fundidos ya sea para su manufactura o para el buen comportamiento en el recto. Si se tienen bajas viscosidades, pueden ocurrir sedimentaciones de partículas suspendidas y para evitarlo, la mezcla se maneja a temperaturas bajas que mantengan su fluidez, con una rápida solidificación en el molde, pudiendose incrementar la viscosidad de la base adicionando estearato de aluminio al 2%, o con alcohol cetílico, estearílico o miristílico.

b) Fragilidad.- un supositorio rectal puede no ser deformado por la aplicación de un peso de 500 g, lo cual corresponde a una fuerza valuada en  $625\ 000\ \text{dinas/cm}^2$ ; hecho que sugiere que los supositorios muy elásticos, como lo hechos con manteca de cacao, dificultan su fractura y los supositorios muy frágiles son inadecuados debido al

contenido de grasas sintéticas con alto grado de hidrogenación, como también de los altos índices de estearato.

Para disminuir la tendencia a la fragilidad, la diferencia entre las temperaturas de la base fundida y la de moldeo, debe ser mínima. Para aumentar la plasticidad y convertir menos quebradizo al supositorio es necesario adicionar palstificantes como el Tween 80 y 85, ó propilenglicol.

c) Tipos de bases.

Aparte de los factores ya mencionados, la absorción rectal de fármacos administrados por supositorios pueden afectarse por la fisiología anorectal, por ejemplo, en ausencia de materia fecal, el recto contiene una pequeña cantidad de fluido con una baja capacidad buffer el pH del fluido es de 7.2, pero debido a la baja capacidad amortiguadora, el pH cambiará con el pH impuesto por el fármaco disuelto y éste condicionará el proceso de absorción.<sup>40, 46</sup>

### 7.3.- Métodos de Manufactura.

a) Método de moldeo-compresión. Este método se caracteriza por la no aplicación de calor, la mezcla de manteca de cacao y la droga es forzada a entrar en los moldes, la presión continúa creciendo hasta obtener la dureza y forma deseada, dicha presión es hidráulica y es aplicada a través de un pistón.

b) Método de fundición-moldeo. Es el método más empleado para la manufactura de supositorios, por ésta forma el fármaco se dispersa o disuelve en la base del supositorio fundido. La mezcla se coloca dentro del molde, permitiendo que se enfríe y el supositorio terminado se remueve por la apertura del molde. Los moldes sirven para

sirven para preparar varios tipos y tamaños de supositorios, los cuales son hechos de aleaciones de aluminio, latón o plástico.

#### 7.31.- Principales problemas.

a) Densidad.- al hacer los estudios de preformulación es necesario calcular la cantidad del principio activo, por lo que es necesario conocer su densidad. El peso del supositorio depende naturalmente de la densidad de la masa, tomándo en cuenta el efecto de la contracción de volumen al enfriarse.

b) Contracción de volumen.- éste efecto es bueno cuando facilita la liberación del supositorio del molde, pero es frecuente que ocurra la formación de un orificio de contracción en la parte descubierta del molde, lo que origina supositorios de bajo peso y de mala apariencia. Lo anterior puede evitarse si el llenado de moldes se hace a una temperatura ligeramente arriba de su punto de fusión.

c) Liberación del molde.- éste paso se dificulta cuando se utiliza manteca de cacao, debido a su bajo volumen de contracción, proceso que se mejora si se aplican cantidades pequeñas de aceite mineral, silicones y lauril sulfato de sodio.

#### 7.32.- Empaque y almacenamiento.

Los supositorios son empacados principalmente con envolturas de aluminio, polietileno o PVC y éstos a su vez en cajas fraccionadas. Los supositorios de gelatina se empacan en recipientes herméticamente cerrados, para protegerlos de la humedad atmosférica.

Una de las más recientes innovaciones en la manufactura y empaque de supositorios es la de depositar la base fundida, directamente -

dentro del empaque primario de plástico.

Las condiciones de almacenamiento deben de contemplar un control de la temperatura y humedad. Los períodos prolongados de almacenaje producen cambios en el rango de fusión, concentración de principios activos, color, pH y cambios deformativos en los supositorios.<sup>27</sup>

## C A P I T U L O    V I I I .

### CONCLUSIONES.

A lo largo del estudio se han observado una serie de problemas que no sólo afectan a una forma farmacéutica en especial, si no a todas ellas en general. Uno de éstos es en el renglón de formulación y particularmente en la adición de excipientes que pue - den interaccionar con los principios activos y con ellos mismos.

Dichos efectos se vuelven evidentes cuando se ha realizado un estudio biofarmacéutico, como parte integral de los estudios de preformulación en el desarrollo de un medicamento.

Dichos estudios deberán realizarse previamente a la modifica - ción de principios activos, excipientes y equipos, por mínimo que parezca el cambio.

La selección del equipo de manufactura debe realizarse en base a estudios de planeación que contemple las necesidades técnicas y de rendimiento productivo; planeación que si es llevada a cabo a - decuadamente, la presencia de contratiempos en el proceso de pro - ducción será mínima.

El área de manufactura juega un papel importante en la preven - ción de una parte significativa de los problemas existentes en la práctica farmacéutica, es común que una área de manufactura que escatima recursos en su construcción, principalmente de orden sa - nitario y organizativo, tenga posteriormente pérdidas económicas mayores a las que ficticiamente ahorró, al principio de la planea - ción.

Con respecto al método de manufactura, tal parece que si éste es seleccionado bajo un buen criterio y es llevado a su terminación de manera correcta, éste no originará problemas.

Sería muy útil que se desarrollaran nuevos trabajos posteriores con temas más especializados que fomenten nuestro acervo nacional sobre Tecnología Farmacéutica, la cual actualmente es casi nula en nuestro país.

Finalmente es preciso y urgente buscar un desarrollo que relacione el crecimiento económico con una mejor calidad de vida, para lo cual el farmacéutico debe producir medicamentos de primera calidad, de precio adecuado a la mayoría de nuestro pueblo y diseñados a sus necesidades.

## C A P I T U L O IX.

### RESUMEN.

El estudio se encarga de observar y analizar de manera general algunos problemas tecnológicos que por su alta incidencia dentro de la práctica farmacéutica, es necesario tener conocimiento de éstos, para poder prevenirlos o en dado caso solucionarlos.

La organización del mismo se basa en el ordenamiento general de la industria farmacéutica, en otras palabras la división es por medio de las formas farmacéuticas en cuestión.

La observación y los datos fueron obtenidos a partir de investigaciones bibliográficas y de experiencias prácticas en algunos laboratorios de producción farmacéutica.

Se da especial énfasis en éste estudio a los principales problemas de formulación, equipos y métodos de manufactura que en la mayoría de los casos pueden ser determinantes del éxito de un proceso farmacéutico, el cual trae consigo una serie de efectos económicos y tecnológicos que influyen proporcionalmente en la economía de México.

## B I B L I O G R A F I A.

- 1.- Carstensen J.T. Theory of Pharmaceutical Systems. 1973. New York. Academic Press.
- 2.- Helman J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. México. 1981. Cía. Editorial Continental S.A.
- 3.- Lachman L.; Lieberman H.; Kanig J. The theory and practice of - Industrial Pharmacy. 1975. Philadelphia. Lea & Febiger.
- 4.- Mullens J.D. et al. Remington's Pharmaceutical Sciences. 1980. Pennsylvania. Mack Publishing Co.
- 5.- Parrot E.L. Pharmaceutical Technology. 1971. Minneapolis. Burgess Publishing Co.
- 6.- Shaw D.J. Introduction to colloid and surface Chemistry. 2nd Ed London. Butterworth & Co.
- 7.- Beynon C. Computerised Production. Symposium on tablet technology Merck Sharp & Dohme Ltd. 1980. England.
- 8.- Blanchard J. Maching Filling Methods. Am J Pharm. 150,132, 1978.
- 9.- Botzum D.G. et al. People: their capacities, limitations in pharmaceutical industry. Drug Development Comm. 1,3, 1975.
- 10.- Britten J.; Pilpel N. The effect of temperature on the tableting of powders. J Pharm Pharmacol. 3, Suppl 21 P, 1978.
- 11.- Bruch C.W. Microorganisms in non sterile pharmaceuticals. Drug Cosm Ind. 111,51, 1972.
- 12.- Fell J.; Newton J. The tensile strength of lactose tablets. - J Pharm Pharmacol. 20,657, 1968.
- 13.- Fell J.; Newton J. The prediction of tensile strength of tablets. J Pharm Pharmacol. 22,247, 1970.
- 14.- Fincher H. Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity. J Pharm Sci. 57,11, 1968.
- 15.- Florence A.T. Emulsion stabilization by non-ionic surfactants. J Pharm Pharmacol. 27,385, 1975.
- 16.- Fonner D.; Such J.; Banker G. Optimization techniques to specific capsule formulation problems. J Pharm Sci. 59,1587, 1970.
- 17.- Führer C. Compactation and consolidation of pharmaceutical powders. Acta Pharm Suec. 22,247, 1970.

- 18.- Ganderton D.; Selkirk A. The effect of granule properties on the pore structure of tablets of lactose and sucrose. *J Pharm Pharmacol.* 22, 345, 1970.
- 19.- Hickman K. Coagulation and flocculation in suspension of griseofulvin. *Science.* 180,15, 1973.
- 20.- Hiestand E.; Wells C. Correlation between porosity and dissolution rate constants. *J Pharm Sci.* 69,5, 1980.
- 21.- Hölzer A. Evaluation of some lubricants by the comparison of friction coefficients and tablet-properties. *Acta Pharm Suec.* 18, 139, 1981.
- 22.- Hopkins G. The biological indicators. *J Pharm Sci.* 54,138, 1970.
- 23.- Hunter E.; Fell J. The in vivo disintegration of hard gelatin capsules. *J Pharm Pharmacol.* 30, Suppl 11P, 1978.
- 24.- Jones T. The physico-technical properties of starting materials used in tablet formulations. *Acta Pharm Suec.* 18,71, 1981.
- 25.- Kellaway I.; Marriot C. Correlations between physical and drug release characteristics of polyethylen glycol suppositories. *J Pharm Sci.* 64,1162, 1975.
- 26.- Langer R. Nuevas formulaciones de medicamentos. Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM. 1982.
- 27.- Larry J.; Nicholas G. Physical stability of semisynthetic suppository bases. *J Pharm Sci.* 69,8, 1980.
- 28.- Lérk C.; Solhuis G. Interaction of tablets desintegrants and magnesium stearate during the mixing process. *Acta Pharm Suec.* 18,80,1980
- 29.- Liversidge G.; Padfield J. Preformulation studies on ingredients of suppository bases. *J Pharm Pharmacol.* 31, Suppl 53 P, 1979.
- 30.- López A. Bases farmacocinéticas en el desarrollo de medicamentos. Instituto de Investigaciones Biomédicas. 1982. UNAM
- 31.- Marriot C.; Kellaway I. The relationship between the physical and drug release properties of polyethylene glycol bases. *J Pharm Pharmacol.* 26, Suppl 132 P, 1974.
- 32.- Matthews B. Pharmaceutical suspensions: relation between zeta potential sedimentation volume and suspension stability. *J Pharm Pharmacol.* 29,199, 1977.
- 33.- Mc Cluskey D.; Smith D. The effect of punch tip geometry on powder movement during the tableting. *J Pharm Pharmacol.* 33,79, 1981.

- 34.- Mc Gutteridge. The in vitro neutralization characteristic oleaginous antacid suspension. J Pharm Pharmacol. 32, Suppl 3P, 1980.
- 35.- Meyer M. Bioavailability of sulfadiazine and suspension in humans. J Pharm Sci. 67, 1659, 1978.
- 36.- Najib N. The dissolution of hydrophobic drugs in media containing hydrophilic polymers. J Pharm Pharmacol. 30, Suppl 3P, 1978.
- 37.- Newton J.; Razzo F. The in vitro bioavailability of various drugs formulated in gelatin capsules. J Pharm Pharmacol. 29, 205, 1977.
- 38.- Newton J.; Razzo F. The influence of additives on the presentation of a drug in hard capsules. J Pharm Pharmacol. 29, 294, 1977.
- 39.- Nyström C.; Malmqvist K. Studies on direct compression of tablets. Acta Pharm Suec. 17, 282, 1980.
- 40.- Parrot E.L. Salicylate absorption from rectal suppositories. J Pharm Sci. 60, 867, 1971.
- 41.- Ravin L. Polymorphism of theobroma oil. J Am Pharm Ass Sci. 46, 732, 1957.
- 42.- Rawlins D.; Kayes J. Steric stabilization: the effect of adsorbed polymers on suspension redispersibility. J Pharm Pharmacol. 31, Suppl 50 P, 1979.
- 43.- Ress J.; Collet J. A study of drug release from solutions containing surfactants in micellar concentration. J Pharm Pharmacol. 27, Suppl 10 P, 1975.
- 44.- Richards R.; Reary J. Antioxidants, adverse reactions. J Pharm Pharmacol. 24, Suppl 122 P, 1972.
- 45.- Romero M.L. Irritación provocada por vehículos no acuosos inyectables. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM, 1975.
- 46.- Rowland C.R.; Plaxco J. Effect of some non ionic surfactant on the rate of release of drugs from suppositories. J Pharm Sci. 56, 809, 1967.
- 47.- Schroester L.C. Incompatibility of parenteral products. J Pharm Sci. 50, 891, 1961.
- 48.- Small L.E. Aspects of the lubrication requirements for an automatic capsule filling machine. Drug and Development Ind Pharm. 4, 345, 1978.
- 49.- Sriram V. Non aqueous vehicles. Drug & Cosm. Ind. 24, 5, 1979.

- 50.- Sucker H. Test methods for granulates. Dept of Pharmaceutical Research and Development. Sandoz. 1980. Switzerland.
- 51.- Swafford S.; Lewis N. Solubilizing agents for syrups. J Am - Pharm Ass. 16,4,223, 1955.
- 52.- Theeuwes F. Controlled release pharmaceutical. J Pharm Sci. 66, 1388, 1977.
- 53.- Velázquez D.J. Consideraciones de diseño, construcción y control de producción para evitar contaminaciones en la elaboración de jarabes, en la industria farmacéutica. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM, 1981.
- 54.- White W. et al. Monitoring the causes of clean room contamination. Mfg Chemist Aer News. 50, 9, 1979.
- 55.- Whitehill D.; Florence A. Mechanisms of instability in w/o emulsion. J Pharm Pharmacol. 31, Suppl 3 P, 1979.
- 56.- Wray P.E. Capsule disintegration. Drug Cosmet Ind. 105,53, 1969.