

1  
2o. J.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
"ZARAGOZA"**

**FORMULACION DE TABLETAS  
DE CLORURO DE POTASIO DE  
LIBERACION CONTROLADA**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**  
P R E S E N T A :  
**IRMA L ALEJANDRE RAZO**



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1992



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 está 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.

## INDICE

I. INTRODUCCION .....	5
II. FUNDAMENTACION DEL TEMA .....	6
A. Núcleos para recubrimiento .....	7
1. Definición .....	7
2. Excipientes empleados en la elaboración	
de núcleos .....	7
a. Diluyente .....	7
b. Aglutinante .....	8
c. Desintegrante .....	8
d. Agente antifriccionante .....	8
3. Fabricación de núcleos .....	9
a. Compresión directa .....	9
b. Doble compresión .....	10
c. Granulación húmeda .....	11
B. Recubrimiento de tabletas .....	12
1. Antecedentes .....	12
2. Generalidades .....	12
3. Recubrimiento con azúcar .....	13
a. Sellado .....	14
b. Subcubierta .....	14
c. Alisado .....	15
d. Terminado .....	15
e. Pulido .....	15
4. Recubrimiento por capa fina .....	16

C. Perfil fisicoquímico y farmacológico del cloruro de potasio .....	17
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	23
IV. OBJETIVOS .....	25
V. HIPOTESIS .....	26
VI. MATERIAL .....	27
VII. METODOS .....	30
A. Estudio Microscópico .....	30
B. Características Reológicas .....	30
1. Tamaño de partícula .....	30
2. Angulo de reposo .....	30
3. Velocidad de flujo .....	31
4. Densidad .....	31
a. Densidad aparente .....	32
b. Densidad real .....	32
5. Humedad .....	33
C. Compresibilidad .....	34
D. Estabilidad del principio activo .....	34
E. Confrontación de excipientes .....	36
F. Selección de excipientes .....	37
G. Formulación de núcleos .....	39
H. Formulación del recubrimiento .....	40
VIII. RESULTADOS.....	42
A. Estudio Microscópico .....	42
B. Características Reológicas .....	42

C. Compresibilidad .....	45
D. Estabilidad del principio activo .....	46
E. Confrontación de excipientes .....	47
F. Selección de excipientes .....	48
G. Formulación de núcleos .....	49
H. Formulación del recubrimiento .....	50
IX. DISCUSION DE RESULTADOS .....	52
X. CONCLUSIONES .....	55
XI. SUGERENCIAS .....	56
XII. ANEXOS .....	57
A. Eudragit Marca registrada .....	57
B. Calculos para películas de recubrimiento ....	61
C. Pruebas para tabletas .....	63
XIII. BIBLIOGRAFIA .....	66

## I. INTRODUCCION

En los últimos años, en la industria farmacéutica, se ha dado especial importancia al desarrollo de formas farmacéuticas de liberación controlada, en especial las orales; debido a las ventajas que presenta con respecto a las formas farmacéuticas tradicionales.

El presente trabajo muestra la metodología seguida para desarrollar una formulación de tabletas de cloruro de potasio de liberación controlada, necesaria para usar el fármaco para disminución de potasio en sangre (hipokalemias) sin provocar úlceras y para el tratamiento de intoxicación digitálica.

Para ello fue necesario iniciar con estudios de preformulación, los cuales se describen como el proceso de desarrollo durante el cual las propiedades físicas y químicas del fármaco en cuestión son consideradas importantes para la formulación de una forma farmacéutica estable, efectiva y segura. Continuando con una formulación que permitiera obtener la tableta de cloruro de potasio más adecuada por un método de fabricación rápido y económico.

Se finalizó con la formulación de una película de recubrimiento para tabletas de liberación controlada de cloruro de potasio, obteniéndose una liberación lenta y progresiva del cloruro de potasio con un recubrimiento de polímeros " Eudragit RS y RL " en una proporción de 6:4. El proceso de recubrir es rápido y si se mantienen las condiciones especificadas, se logra una película fina sobre la tableta sin ningún problema.

## II. FUNDAMENTACION DEL TEMA

La industria farmacéutica en México presenta marcada dependencia del exterior en lo que respecta a tecnología, ya que las empresas de capital mayoritario extranjero adquieren directamente la tecnología de su casa matriz, en tanto que las de capital nacional tienen problemas para obtener la tecnología de vanguardia ( 1 ). Este fenómeno era muy frecuente en los años setentas.

A partir de los años ochenta la industria farmacéutica decide fortalecer su independencia económica ( 2 ). Ello conlleva un desarrollo interno en todas sus áreas, especialmente en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas como tabletas y formas farmacéuticas inovadoras como las tabletas de liberación controlada.

El cloruro de potasio se usa para el control de disminución de potasio en sangre (hipokalemia) en tabletas efervescentes, en grageas e inyección ; para la rehidratación, como sustituto de la sal común, para el tratamiento de intoxicación digitálica y en la parálisis periódica de las glándulas suprarrenales ( 3 ). También se usa como antiaritmico ( taquicardias auriculares ) mediante una administración lenta, por lo general endovenosa ( 4 ) ( 5 ).

Existen datos de que la administración de cloruro de potasio en forma de tabletas con recubrimiento entérico se acompaña de úlceras inespecíficas y enterosis del intestino delgado, las cuales pueden originar obstrucción, hemorragia y perforación.

El desarrollo de tabletas de liberación controlada involucra primeramente la elaboración de un núcleo ( tableta ) y su posterior recubrimiento. A continuación se presentan algunas generalidades sobre núcleos y recubrimientos.

#### A. NUCLEOS PARA RECUBRIR

##### 1. Definición

Son tabletas comprimidas de forma generalmente biconvexa, que contienen sustancias medicinales, mezcladas con excipientes que ayudan a la elaboración de la forma farmacéutica. Se obtienen por compresión mecánica de granulados o mezcla de polvos ( 6 ).

##### 2. Excipientes empleados en la elaboración de núcleos

###### a. Diluyentes

Son sustancias inertes que se agregan para aumentar el peso y tamaño práctico cuando el principio activo esta en muy pequeña proporción (8)(7). Se usan para este fin : fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, azúcar en polvo, sorbitol, sacarosa, lactosa anhidra y celulosa microcristalina, estas dos últimas para compresión directa (7)(8)(9).



## b. Aglutinantes

Son agentes que imparten cohesión al material en polvo que se va a comprimir. Asegura que la tableta se mantenga intacta después de su manufactura y mejora las cualidades de fluidez mediante la acción de granular, de la dureza y tamaño que se desean. Pueden adicionarse en solución o en polvo, según la formulación y necesidades de ésta. Ejemplos de aglutinantes son : almidón, gelatina, sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza, lactosa, goma acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, veegum, y polivinilpirrolidona ( 7 )( 8 )( 9 ).

## c. Desintegrantes

Sustancia o mezcla de sustancias que se agrega a una tableta para facilitar su disgregación o desintegración después de administrarla. Los materiales que sirven como desintegrantes son : almidón ( papa o maíz ), croscarmelosa, glicolato sódico, veegum HV, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar y carboximetilcelulosa ( 7 )( 8 )( 9 ).

## d. Agentes antifriccionantes

### 1) Lubricantes

Actúan interponiendo una capa inmediata entre los constituyentes de la tableta y la matriz durante la compresión y la expulsión. Algunos de los más usados son: ácido estéarico, sales de magnesio y calcio del ácido estéarico, politetrafluroetileno, parafina líquida, aceites vegetales y ceras. Muchos de estos son hidrófobos y consecuentemente podrían afectar la liberación del medi-

camento. Ante lo anterior se han usado lubricantes solubles como: lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio y carbowax 400 ó 600, entre otros (7) (8) (9).

## 2) Deslizantes

Son adicionados a la formulación para mejorar las propiedades de flujo de los polvos y algunas veces para ayudar a las partículas a reacomodarse dentro de la matriz durante los primeros estados de compresión. Pueden actuar por interposición de sus partículas entre aquellas de los otros componentes y debido a sus reducidas tendencias adhesivas disminuyen la fricción entre las partículas en el sistema. De los más usados tenemos al talco, almidón, sílica pirogénica y silicoaluminato sódico hidratada, llamada Aerosil o Cab-O-sil comercialmente ( 8 ) ( 10 ).

## 3. Fabricación de núcleos

Existen diferentes métodos para fabricar tabletas, el método usado dependerá de las propiedades y cantidad del principio activo. A continuación se presentan los diferentes métodos de manufactura de tabletas.

### a. Compresión directa

Consiste en comprimir directamente a partir del material del polvo sin modificar la índole física de éste. Antes, este método se reservaba para un pequeño grupo de productos químicos cristalinos que poseían todas las características físicas necesarias para la formación de una buena tableta. Este grupo comprende sustancias como sales de potasio (clorato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato y permanganato),

cloruro de amonio y metanamina.(7)(8). Sin embargo el desarrollo en la industria farmacéutica y las necesidades de una mayor producción en menor costo y tiempo han descubrieron los excipientes para compresión directa y los han usado con muy buenos resultados en muchos fármacos. Los excipientes anteriores deben poseer buenas características de fluidez y compresibilidad, tales como : fosfato dicálcico dihidratado, fosfato tricálcico, sulfato de calcio, lactosa anhidra, sorbitol, azúcar compresible y celulosa microcristalina ( AVICEL ), esta última de las más usadas (9). Los pasos que comprenden este proceso son : pesado, mezclado, lubricación y compresión.

#### b. Doble compresión

Se usa cuando los componentes de la tableta a realizar son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas. Para doble compresión los pasos a seguir son: 1) pesada, 2) mezclado, 3) baleado (slug) primera compresión, 4) tamizado en seco, 5) lubricación y 6) compresión. Para el tamizado en seco se requiere de molinos en los que figuran el Chilsonator ( Fitzpatrick ), Roller Compactor ( Vector ) y Compactor Mill ( Allis-Chalmers) (7)(9). Este método es más rápido en cuanto a proceso y tiempo, con la desventaja de que solo pueden utilizarse algunos principios activos con características fisicoquímicas adecuadas.

### c. Granulación húmeda

Es el método más utilizado, su popularidad se debe a que es más probable que la granulación satisfaga todos los requisitos físicos para la compresión de buenas tabletas. Sus desventajas principales son la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y el trabajo necesarios para realizar el procedimiento.

Los pasos a seguir son : pesado, mezclado, aglutinación, granulación, secado, tamizado, lubricación y compresión. Se mezcla bien el principio activo, el diluyente y el desintegrante. La mezcla se humedece con suficiente cantidad de solución aglutinante hasta formar una pasta consistente, la cual será pasada por un tamiz adecuado y se formarán gránulos que posteriormente se secarán a bajas temperaturas en hornos adecuados. Ya secos se pasan por un tamiz más pequeño, se mezcla con el lubricante y está listo para comprimirse (7). El equipo usado para este proceso es muy variado, desde morteros, tamices, mezclador de corazas gemelas, molinos tamizadores, secadoras de lecho fluidizado y tableteadoras de diferentes tipos.

De los tres métodos de fabricación de tabletas presentados, el de más ventajas es el de compresión directa ya que es más rápido en cuanto a proceso y tiempo, por ello es el más útil, aunque presenta la desventaja de que no se aplica a todos los principios activos, solo aquellos con ciertas características fisicoquímicas.

## B. RECUBRIMIENTO DE TABLETAS

### 1. Antecedentes

El revestimiento de tabletas es uno de los procesos farmacéuticos más antiguos que todavía subsisten. Históricamente se cita a Rhazes ( 850-930 d.c. ) como uno de los primeros que revistieron tabletas, empleó un mucílago de la semilla de plantago para revestir las píldoras de mal sabor. Aicena (12) revistió píldoras con oro y plata. Kremers y Undang (13) describen la introducción de las píldoras revestidas de gelatina de Garet en 1838.

El revestimiento con azúcar desarrollado inicialmente en Francia a mediados de 1800 (14), mientras que Warner, farmacéutico de Filadelfia, figuró entre los primeros fabricantes norteamericanos en 1856 (15). La evolución del proceso de revestimiento tendió a mantenerse un tanto estática hasta fines de la década en 1940 y comienzos de 1950. En 1953 se produce un cambio radical en los procesos de revestimiento para tabletas, los laboratorios Abbot elaboran la primera película; simultáneamente el Dr. Dale Wurster, un profesor de la universidad de Wisconsin patenta una suspensión fluida de revestimiento que aplica eficientemente como en forma de películas a las tabletas.

### 2. Generalidades (8) (17)

Los recubrimientos se utilizan con las siguientes finalidades:

- ♦ De proteger un principio activo de la degradación por las condiciones ambientales ( oxígeno, humedad, luz )
- ♦ De aislarlo de otro principio activo con el que es incompatible.

- ♦ De enmascarar un sabor, color u olor desagradable del principio activo.
- ♦ Para mejorar la elegancia farmacéutica por el uso de colorantes especiales, así como impresos de contraste.
- ♦ Para proteger al fármaco del jugo gástrico del estómago con una cubierta entérica ácido resistente.
- ♦ Para controlar la liberación del fármaco, ya sea una liberación rápida a nivel del duodeno o en partes distales del intestino delgado o un recubrimiento para regular el ritmo de la liberación en el tiempo.
- ♦ Para prevenir un efecto vomitivo de ciertos principios activos o un efecto negativo para el buen desarrollo de la digestión gástrica

En general la influencia de recubrimientos no gastroresistentes, en la liberación y disolución del principio activo es pequeña, puesto que son solubles en medio gástrico. Sin embargo el tiempo necesario para la disolución del recubrimiento puede causar cierto retraso, en particular en tabletas recubiertas con azúcar (grageas).

### 3. Recubrimiento con azúcar (8)(16)

La fabricación de tabletas recubiertas con azúcar es una de las técnicas más antiguas de recubrimiento. La capa de recubrimiento está compuesta por diversos estratos de espesores desiguales, esto involucra varios pasos, los cuales son: sellado, subcubierta, alisado, terminado y pulido.

a. Sellado

Se utiliza un barniz que en contacto con el núcleo se adhiere fuertemente con éste. El barniz esta compuesto de gomas y resinas que se solubiliza en mayor o menor rapidez. Esta capa de engomado constituida por productos muy hidrófilos y muy hidrosolubles se disuelve rápidamente en el medio acuoso gastrointestinal, sea cual sea el pH. Esta cubierta de sellado es aplicada directamente al núcleo con el fin de separar a éste ( así como a sus ingredientes activos ) de las soluciones acuosas utilizadas a lo largo del proceso. Consiste en soluciones alcohólicas ( 10-30 % ) de resinas como: goma laca, acetato ftalato de celulosa y polivinilpirrolidona, entre otras.

b. Subcubierta

La aplicación de la subcubierta es un proceso crítico en el revestimiento, ya que de ella depende en gran parte el éxito de la operación de grageado. Este paso incrementa el peso de la tableta en un 50-100%, ya que éste consiste en la aplicación de jarabe en cantidades alternadas, seguidas de la eliminación de polvo y del secado de las tabletas. Capas subsecuentes son aplicadas de la misma manera, hasta que los bordes de la tableta han quedado cubiertos. La adición del jarabe forma una capa de sacarosa finamente cristalizada, muy hidrosoluble. El espolvoreado de productos pulverulentos hidrófilos a lo largo de estas operaciones favorece la porosidad del recubrimiento y la penetración de agua.

c. Alisado

El alisado tiene el proposito de cubrir las imperfecciones que existan en la superficie de las tabletas, causadas al aplicar la subcubierta, así mismo sirve para impartir color a las grageas. Este tipo de alisado puede efectuarse aplicando una solución de jarabe al 60-70% ( color si es necesario ), en aplicaciones alternadas.

d. Terminado

En este paso se agrega a las tabletas revestidas, unas cuantas aplicaciones de jarabe diluido, este paso complementa al alisado ya que ambos sirven para dar mayor elegancia a los revestimientos aplicados, eliminando los posibles defectos producidos por la aplicación de jarabe de engrosamiento.

e. Pólido

Este paso se encarga de proporcionar lustre o brillo a las grageas como punto final del proceso. Se utilizan mezclas de ceras, como solución volátil. Las ceras a emplear pueden ser: carnauba, candelilla o cera de abeja. En principio sería lógico pensar que la capa de "encerado" final puede aportar una barrera a la penetración de líquido, pero en realidad es porosa y muy fina.



#### 4. Recubrimiento por película fina

Se obtienen mediante el depósito en la superficie del núcleo de una película de algunas micras de espesor, de una sustancia que asegura a la vez la protección del comprimido y la difusión adecuada del principio activo en los medios biológicos. De hecho, en el caso de los recubrimientos no gastroresistentes la película es soluble en medio gástrico.

En cuanto a la biodisponibilidad, sólo aparecerá el problema de un posible retraso de la liberación si el recubrimiento es demasiado espeso. El espesor de la película está condicionado por la viscosidad de la solución del agente filmógeno y por el número de capas depositadas. La adición de pólvos favorece la porosidad y mejora la velocidad de disolución.

Los antiguos agentes de recubrimiento, como el bálsamo de Tolú y la resina de sandáraca han dejado su lugar a productos sintéticos de resultados más reproducibles:

- ♦ Los polioxi-etilenglicoles y los altos polímeros del óxido de etileno ( 3 a 15% en solución alcohólica ); presentan desgraciadamente numerosas incompatibilidades que obligan a un prerrecubrimiento.
- ♦ Algunos derivados de la celulosa hidrosoluble ( metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa ); se utilizan en solución de 4 a 6 % en mezclas de disolventes alcohólicos clorados.
- ♦ Algunos polímeros del ácido metacrílico, comercializados bajo el nombre de Eudragit<sup>MR</sup>. Existen varios tipos de estos derivados ( ver anexo A ).

## C. PERFIL FISICOQUIMICO Y FARMACOLOGICO DEL CLORURO DE POTASIO

### NOMBRES

Campot, cloropotasuril, clorvecent, ensal, cloruro de potasio, kaleorid, kaskay, kayback, kay-cee-L, K-Contin, klor-Con, K-Tab, deterkal, pfiklor, patavescent, pekawan, rcpou K, slow K y span-K.

### FORMULA Y CONSTITUCION

KCl , PM 74.555 g/mol , 47.56 % de Cl y 52.44 % de K. Se encuentra en la naturaleza como mineral silvina o silvite. Preparación industrial F.A. LoweNheim M.K. Moran Eds.

### DESCRIPCION

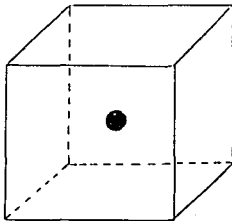
Incoloro, prismas o cristales cúbicos, o gránulos blancos. Sabor salado, estable al aire, pH (solución acuosa) 7.

### SOLUBILIDAD

Un gramo se disuelve en 2.8 ml de agua a 25°C y cerca de 2 ml de agua hirviendo; insoluble en alcohol.

### ESTRUCTURA CRISTALINA

El cloruro de potasio es un sólido de red iónica. En los cristales iónicos las unidades que se repiten en la red son fragmentos cargados positiva y negativamente, ordenados de tal manera que la energía potencial de los iones que ocupan las posiciones de la red es más baja que la de esos iones cuando están separados infinitamente. La estructura más común es la cúbica centrada en el cuerpo y es mostrada a continuación.



### TOXICIDAD

Largas dosis (por meses) causa irritación gastrointestinal, purgación, debilidad y dificultad en la circulación. Puede causar náuseas, vómitos, dolor epigástrico, malestares abdominales y diarreas. Las sobredosis pueden causar parestesias, debilidad generalizada, confusión mental, hipotensión, arritmias cardíacas y paro cardíaco.

## USOS

La sal se emplea más frecuentemente cuando se desea la acción del ión potasio. Este es usado en hipokalemia o alcalosis hipoclorémica existente. Es utilizado después de una diarrea o vómitos prolongados como diurético. Se usa especialmente cuando se desea elevar los niveles normales de potasio en plasma como en el tratamiento de intoxicaciones por digitales.

## METABOLISMO

El potasio es el catión que prepondera en el líquido intracelular donde mantiene la presión osmótica mientras que en el líquido extracelular su concentración es muy baja.

Sin embargo, ésta pequeña concentración de potasio en el líquido extracelular es necesario para un funcionamiento celular normal, especialmente en lo que se refiere al corazón y el músculo esquelético, que se alteran por un aumento o disminución de la concentración del catión potasio en el medio interno. En el organismo existe un total de 120 g o sea 3000 miliequivalentes de potasio.

En las células ningún otro ión puede reemplazar al potasio de manera que la ingestión y excreción diarias del mismo deben ser iguales en el adulto para mantener constante la concentración del líquido intracelular.

El ión potasio se absorbe rápidamente cuando se administra por todas las vías bucal y parenterales. La absorción en el intestino delgado es prácticamente completa y poco se pierde si no existe diarrea, por heces.

El potasio una vez absorbido llega primero al líquido extracélular y se distribuye preferentemente en el compartimento intracélular y en especial en el hígado, corazón y músculo esquelético.

El potasio que no es retenido en las células para la formación de tejidos, es eliminado rápidamente ( 80-83 % ) por el riñón y el resto por heces. La excreción renal es tan rápida que normalmente cuando se administra sales de potasio por vía bucal, es imposible elevar la concentración plásmatica a niveles peligrosos a menos que exista insuficiencia renal, dichos niveles se consiguen solamente cuando se utiliza la inyección intravenosa.

#### ACCION FARMACOLOGICA

##### Corazón

La ausencia de potasio en el hombre provoca alteraciones cardíacas hasta insuficiencia miocárdica y electrocardiográficas de la hipokalemia que se corrige rápidamente al administrarse potasio.

##### Nervio y músculo

El potasio desempeña un papel importante en la transmisión neuromuscular y es necesario una concentración adecuada de dicho catión para una excitabilidad y conductibilidad normal del nervio y una contractibilidad muscular normal.

### Acción diurética

Al excretarse por los túbulos renales y eliminarse en la orina, las sales de potasio arrastran agua por acción osmótica provocando así diuresis. La diuresis producida por las sales de potasio no es muy intensa, requiere dosis elevadas, siendo inferior a la correspondiente a los diuréticos, por lo que no se emplea para este fin.

### PREPARADOS FARMACEUTICOS

Se encuentra en el mercado en grageas con capa entérica de 500 mg, en tabletas de liberación controlada lenta de 300 mg y 500 mg, en ampolletas de 5 ml con 1.12 y 1.5 g que corresponden respectivamente a 3 mEq/ml y 4 mEq/ml de potasio y en frascos de plástico de 100 ml con 7.45 g, que corresponde a 1 mEq/ml.(3).

### DOSIS

#### Oral

Adultos : 20-40 mEq ( 1.44-2.98 g ) por día para prevenir depresión.

40-100 mEq (2.98-7.55 g) por día para reposición dividida en 3-4 dosis.

Niños : 1-3 mEq (75-225 mg) por kilogramo de peso corporal, por día, dividida en varias dosis.

### Infusión intravenosa adultos

200 mEq/día, no debe exceder esta dosis cuando el potasio en el plasma sea de 2 mEq/l.

10 mEq/hora, no debe exceder esta dosis cuando el potasio en el plasma sea de 2.5 mEq/l.

40 mEq/hora, cuando la condición clínica es seria. Debe ser dada una dosis total diaria de 400 mEq.

30 mEq/l (0.25 %) en solución para infusiones lentas.

60 mEq/l (0.5 %) en solución para infusiones rápidas.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cloruro de potasio se utiliza para las deficiencias de potasio ( hipokalemia ) en las siguientes formas farmacéuticas: tabletas efervescentes, grageas e inyecciones. También es usado en el tratamiento de intoxicación digitálica y en la parálisis periódica de las glándulas suprarrenales (3)(4). La cantidad que se requiere es de alrededor de 50 a 100 meq ( 3 a 7 gramos de KCl ). Esta cantidad aumenta el potasio plasmático de 1 a 2 meq por litro, por arriba de su valor normal ( 3.5 a 5 meq / litro ). Existe un mejor control por la infusión endovenosa continua, más que por administración oral única.

Se sabe que al aumentar la concentración de potasio en corazón provoca una disminución en el automatismo ectópico y trastorna la conducción, y este es precisamente el mecanismo de acción de los antiarrítmicos. Por ello se infiere que quizá pueda utilizarse como antiarrítmico en el futuro, por lo que es muy importante controlar su absorción y mantener el nivel terapéutico constante, ya que se tiene conocimiento de que niveles excesivos de potasio son peligrosos (5).



El cloruro de potasio fue elegido para realizar una formulación de liberación controlada debido al riesgo de ulceración en el intestino provocado por una dosis grande del fármaco (18). Se anticipa que una membrana protectora alrededor de los cristales del fármaco, puede resultar en un mejor control de la liberación, posible en tabletas convencionales si se les incorpora una película de polímeros adecuada o una membrana protectora de azúcar en la porción exterior de la tableta. El cloruro de potasio como cristal, no higroscópico, soluble en agua y poco tóxico, reúne todas las características para realizar una formulación de tabletas recubiertas por polímeros, para lograr una forma de liberación controlada.

Se eligió la forma de liberación controlada por su capacidad de dar tratamiento continuo evitando la necesidad de tomas nocturnas, su introducción lenta y constante en el organismo, disminución de efectos secundarios provocados por la liberación rápida de una fuerte dosis y eficacia superior debido a la prolongación de niveles eficaces del principio activo en el organismo (8).

#### IV. OBJETIVOS

##### GENERAL

- ♥ Realizar tabletas de liberación controlada de cloruro de potasio

##### ESPECIFICOS

- ♥ Realizar estudios de preformulación para tabletas de cloruro de potasio.
- ♥ Realizar estudios de formulación para tabletas de cloruro de potasio.
- ♥ Realizar estudios de preformulación y formulación con películas de recubrimiento para las tabletas de cloruro de potasio.
- ♥ Realizar tabletas de liberación controlada de cloruro de potasio.

## V. HIPOTESIS

Mediante los estudios de preformulación se podrá seleccionar los excipientes para obtener la formulación adecuada y establecer el método de manufactura a seguir para la elaboración de tabletas de cloruro de potasio.

El recubrimiento es factible de realizar con películas de polímeros, membranas protectoras de azúcar y coacervado de gelatina y acacia, entre otros (8)(17)(19). Con estudios de formas de liberación controlada para cloruro de potasio realizando microesferas y matrices de éste y otros productos como teofilina y trifluoroperacina (16) se infiere que realizando un recubrimiento siguiendo la fórmula maestra del manual de polímeros de Eugragit RL/RS (28), donde la capa de la película a aplicar es de  $4 \text{ mg/cm}^2$ . Se determina teóricamente que la película que aprobara los parámetros de USP XXII en característica de disolución ( liberar como máximo el 35 % de lo etiquetado del principio activo a las dos horas ) tendrá un 50 % del Eudragit RL y 50 % del RS.

## VI MATERIAL

### EQUIPO

Balanza Analítica Mettler 435 AR  
Balanza Analítica Santorius  
Equipo para determinación de humedad Karl-Fisher E-551  
Disolutor Elecsa DIE 25 250, 6 paletas  
Estufas de estabilidad Caisa R2R1-64 motor E 50  
Lámpara para microscópio American  
Microscópio Ross Bach ASEB 2  
Bombo grageador de acero inoxidable Erweka DK/3UG de 5 kg  
Tableteadora monopunzonica Erweka ECO mod EK-0  
Desintegrador Kinet  
Durómetro Erweka TB 24  
Flujómetro Erweka GTD  
Motor universal Erweka AR-400  
Lámpara de infrarojo Mettler PL 1200  
Regulador para bomba peristáltica Masterflex Cole Parmer  
Bomba peristáltica Cole Parmer Instrument  
Mangera para bomba peristáltica  
Cabezal para bombo s/marca  
Instalación de aire comprimido, extractor de aire .  
Calentador de aire Cesar Roquero  
Pistola s/marca serie 966359

### MATERIAL DE LABORATORIO

Pinzas tres dedos con nuez  
Vasos de precipitado 500, 250, 100 ml. Pyrex

Válvula de presión Norgren  
Parrilla de agitación y calentamiento Lindberg  
Soportes de tripie pesados  
Magnestir Scientific Products 1430 WAUKEGAN ROAD  
Cámaras de humedad  
Portaobjetos  
Micrómetro  
Embudo de acero inoxidable de 10 cm cubicos  
Soporte universal  
Anillo de hierro  
Regla de 20 cm  
Tubo de vidrio  
Cronómetro  
Probeta de vidrio de 250 ml con tapón esmerilado, Pyrex  
Malla de acero inoxidable No. 80  
Charolas de aluminio p/infrarojo, Mettler  
Matraz Erlenmeyer 50 ml Pyrex  
Microburetas de 5 y 10 ml Kimax  
Pipeta aforada de 1,2 y 3 ml Pyrex  
Charolas de acero inoxidable  
Frascos de vidrio natural de 5 ml  
Termómetro de -10 a 260°C  
Matraz aforado 50 y 100 ml. Pyrex

#### REACTIVOS

Metanol absoluto R.A. J.T.Baker  
Reactivo de Karl Fisher . J.T.Baker  
Tartrato de sodio dihidratado R.A. J.T.Baker  
Cloruro de potasio G.F. Proteinl  
Carboximetilcelulosa G.F. Casa Guesco  
Lactosa G.F. Sheramex

Estéarato de magnesio G.F. Drogeria Mercurio  
Avicel pH 102 G.F. Dupont  
Sorbitol granulado Instant DAB 9 Merck  
Manitol G.F. Drogeria Mercurio  
Talco G.F. Drogeria Mercurio  
Lauril sulfato de sodio G.F. Syntorgan  
Helmcel 100 Helm de México.  
Pharmatose DCL 21 Helm de México  
Hidroxipropilcelulosa G.F. M.T.  
Avicel pH 101 G.F. F.M.C.  
Fécula de papa G.F. Drogeria Mercurio  
Acido estéarico G.F. Drogeria Mercurio  
Almidón de maiz G.F. Drogeria Mercurio  
Eudragit RL 30 D Helm de México  
Eudragit RS 30 D Helm de México  
Eudragit RL Helm de México  
Eudragit RS Helm de México  
Citroflex G.F. Helm de México  
Nittrato de plata R.A. J.T.Baker  
Nitrobenceno R.A. J.T.Baker  
Sulfocianuro de amonio R.A. J.T.Baker  
Sulfato ferrico amoniacal R.A. J.T.Baker  
Cloruro de sodio R.A. J.T.Baker

## VII. METODOS

### A. ESTUDIO MICROSCOPICO

Se desarrollo la caracterización morfológica del principio activo ( cloruro de potasio) a nivel microscopico, colocandolo en un portaobjetos y observando la forma y el tamaño de los cristales.

### B. CARACTERISTICAS REOLOGICAS

#### 1. Tamaño de partícula

Una muestra de cloruro de potasio del tamaño de la punta de una espátula se colocó en un portaobjetos y se extendió sobre éste. Se tomó el tamaño de 100 partículas al azar con ayuda del microscópio provisto de un micrómetro ocular.

#### 2. Angulo de reposo (20) (21)

El ángulo de reposo se determino utilizando un embudo de acero inoxidable con capacidad de 10 centímetros cúbicos, el cual se enrasó con cloruro de potasio y cuyo orificio se encuentra cerrado con una placa de metal de acero inoxidable. El embudo se colocó a 10 cm de distancia de una superficie horizontal. Se retira la placa y se permite que fluya libremente. Se evalua los resultados con la siguiente formula:

$\tan \theta = \frac{h}{r}$  , donde:
 

- h = altura del cono formado
- r = radio de la base del cono formado
- $\theta$  = ángulo de reposo

- $\theta < 25$  Fluye muy libremente
- $25 < \theta < 55$  Fluye libremente
- $55 < \theta < 60$  Fluye moderadamente
- $\theta > 60$  Polvo cohesivo

### 3. Velocidad de flujo (20) (22)

Se determina en un tubo de vidrio de 37 cm de altura y 2.1 cm de diámetro interno, cuya parte inferior se encuentra obstruida con un tapón de hule y cerca un cronómetro con el cual se mide el tiempo que tarda la muestra en fluir. El tubo se llena a la mitad, se retira el tapón, se determina el tiempo que tarda en fluir la muestra y se pesa la cantidad de muestra utilizada en la determinación. Se calcula la velocidad de flujo por medio de la siguiente relación:

$V = \frac{m}{t}$  , en donde:
 

- V = cantidad en gramos de muestra que paso a través del orificio por cada unidad de tiempo

m = cantidad de muestra en gramos utilizada en la determinación

t = tiempo que tardo la muestra en fluir completamente

### 4. Densidad ( 23 ) ( 24 )

La densidad del cloruro de potasio fue determinada de las siguientes formas.



a. Densidad aparente

Se determina utilizandó una probeta de vidrio de 250 ml de capacidad, con tapón esmerilado. Colocar en la probeta 50 gramos de cloruro de potasio y medir el volumen que ocupa. Calcular la densidad aparente mediante la relación:

$$d = \frac{m}{v}$$

donde : d = densidad del polvo expresada en gramos por mililitro.

m = cantidad de muestra en gramos utilizada en la determinación.

v = volumen total ocupado por la muestra expresada en ml.

b. Densidad real

Se empla una probeta de vidrio de 250 ml con tapón esmerilado. Se colocan 50 g de cloruro de potasio en la probeta y se tapa. Se deja caer la probeta verticalmente sobre una superficie lisa, desde una altura aproximada de 2 cm, las veces necesarias hasta que el volumen ocupado no experimento cambios. Se observa el volumen final que ocupa el polvo. Calcular la densidad real mediante el empleo de la siguiente relación :

$$d = \frac{m}{v}$$

donde : d = densidad del polvo expresada en gramos por mililitro.

m = cantidad de muestra en gramos utilizada en la determinación.

v = volumen total ocupado por la muestra expresada en ml.

## 5. Humedad

La humedad del cloruro de potasio fue determinada por el método de Karl-Fisher.

Para determinar la humedad por el método de Karl-Fisher, se usa el aparato para ello, se coloca de 30 a 40 ml de metanol en el vaso de reacción y se neutraliza el agua que pudiera contener con el reactivo de Karl-Fisher. Se valora el reactivo de Karl-Fisher con tartrato de sodio dihidratado ( aproximadamente 100 mg ). Se obtiene el factor de equivalencia de agua F, en mg de agua por ml de reactivo.

$$F = 2 \left[ \frac{18.02}{230.08} \right] \left[ \frac{P}{V} \right] , \text{ donde :}$$

F = factor de equivalencia de agua.

P = peso del tartrato de sodio dehidratado en mg.

V = volumen de reactivo de Karl-Fisher usado en la valoración

Se determina el porcentaje de agua en el cloruro de potasio colocando una muestra de 100 mg y titulando hasta el punto de equivalencia con el reactivo de Karl-Fisher.

$\% \text{ agua} = 100 \frac{S}{F/P}$  , donde :

S = volumen de reactivo de Karl-Fisher utilizado en la titulación.

F = factor de equivalencia de agua.

P = peso de la muestra de cloruro de potasio en mg.

### C. COMPRESIBILIDAD

Se utilizó la tableteadora monopunzonica Erweca ECO accionada en forma manual. Se llenó la matriz con cloruro de potasio, también manualmente, se comprimieron 10 tabletas, se observó la tableta formada en cuanto a su consistencia, resistencia en los punzones, la fuerza aplicada y se determina peso y dureza de la tableta formada. Ver resultados en la tabla No 9 (pag. 45).

### D. ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO (23)(24)(25)(26)(27)

Para estudiar la estabilidad del principio activo se colocó en condiciones de humedad relativa, luz y temperatura, utilizando para ello cámaras de humedad controlada y estufas de estabilidad, durante un período de 30 días. Se pesó un gramo de cloruro de potasio en diferentes materiales de empaque, se introdujeron en las cámaras de humedad controlada, y en las estufas de estabilidad. Mantenerlas en las condiciones señaladas en la tabla No 1.

Tabla No 1 .

Condiciones de luz, humedad relativa y temperatura a las que se sometió el cloruro de potasio en cada material de empaque para las pruebas de estabilidad.

CONDICION	T E M P E R A T U R A				
	40°C	25°C	40°C	50°C	60°C
LUZ BLANCA	NR	X	NR	NR	NR
HUMEDAD RELATIVA 75 %	X	X	X	NR	NR
OSCURIDAD	NR	NR	X	X	X

NR = No se realizó , X = se realizó . Los materiales de empaque usados fueron : bolsas de plástico, sobres celofoleados, frascos de vidrio transparentes y aluminio.

La variable analizada fue degradación física del principio activo y se muestra a continuación los análisis realizados al cloruro de potasio.

1. Propiedades fisicoquímicas.

- a) color      b) olor      c) sabor      d) apariencia

2. Propiedades microscópicas.

- a) tamaño de partícula

3. Solubilidad del cloruro de potasio en agua.

4. Reacción de identidad para :

- a)  $\text{Cl}^-$  ( precipitación con  $\text{AgNO}_3$  )  
 b)  $\text{K}^+$  ( reacción a la flama

E. CONFRONTACION DE EXCIPIENTES (24) (25) (26) (27)

Se realizarón estudios de compatibilidad del cloruro de potasio frente a los excipientes bajo condiciones de temperatura (25, 40 y 60°C) y humedad relativa de 75 % a 25°C durante un período de dos meses.

La estabilidad se evaluó microscópicamente, observando si existía variación en la forma de los cristales. El tiempo de muestreo fue cada 15 días. La mezcla de cloruro de potasio-excipiente fue de 1:1. Los excipientes utilizados se muestran en la tabla No. 2

Tabla No. 2

Mezcla de excipiente y principio activo ( proporción 1:1 ) que se sometieron a 25, 40 y 60°C, y 25°C con 75 % de humedad, para conocer su compatibilidad.

Mezcla No.	Principio activo	Excipiente
1	Cloruro de potasio	Carboxilmetilcelulosa
2	Cloruro de potasio	Lactosa
3	Cloruro de potasio	Estearato de magnesio
4	Cloruro de potasio	Avicel pH 102
5	Cloruro de potasio	Sorbitol granulado
6	Cloruro de potasio	Manitol
7	Cloruro de potasio	Talco
8	Cloruro de potasio	Lauril sulfato de sodio
9	Cloruro de potasio	Helmcel
10	Cloruro de potasio	Pharmatose
11	Cloruro de potasio	Hidroxiopropilcelulosa
12	Cloruro de potasio	Avicel pH 101
13	Cloruro de potasio	Fécula de papa
14	Cloruro de potasio	Acido estéarico
15	Cloruro de potasio	Almidon de maíz
16	Cloruro de potasio	Eudragit RS
17	Cloruro de potasio	Eudragit RL
18	Cloruro de potasio	Manitol, estearato de magnesio y talco.
19	Cloruro de potasio	Sorbitol, estearato de magnesio, talco y helmcel
20	Cloruro de potasio	Pharmatose, helmcel, talco y estearato de magnesio.

## F. SELECCION DE EXCIPIENTES

Debido a los resultados de las propiedades fisicoquímicas del cloruro de potasio ( tabla No 7 ), se seleccionó el método de fabricación de las tabletas y fue el de compresión directa. Se realizaron las formulaciones presentadas en la tabla No. 3 y se fabricaron las tabletas.

Se variaron los excipientes, así como sus porcentajes, para obtener una formulación adecuada. La concentración de cloruro de potasio y lubricante(s) se mantuvo constante para cada formulación propuesta, estos fueron 325 mg (50%) y 19.5 mg (3%) por tableta. Por lo que únicamente se procedió a seleccionar el diluyente o mezcla de diluentes adecuada. El peso por tableta es de 650 mg.

Se realizaron lotes de 100 g para cada una de las formulaciones de la tabla No. 3. Primero se pesó, se tamizó el principio activo por malla 80 ( ya que se observó un ligero moteado debido a las partículas más grandes de cloruro de potasio que quedaban en la superficie de la tableta dando un toque más brillante en esa zona ), se mezcló 5 minutos, se le realizó pruebas de control ( ángulo de reposo y porcentaje de humedad ) y se comprimió. La evaluación se basó en la obtención de comprimidos de características adecuadas, como dureza y si presentó problemas de laminado y pegado, entre otros. Ver tabla No. 10.

Tabla No. 3.

Formulaciones para tabletas de cloruro de potasio con dosis de 325 mg . Se muestra la cantidad de cada componente en porcentaje.

COMPONENTE	F O R M U L A C I O N ( % )											
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
Cloruro de potasio	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Manitol	47	47	47	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sorbitol	0	0	0	47	47	47	47	0	47	40	0	0
Helmcel	0	0	0	0	0	0	0	47	0	7	40	47
Pharmatose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0
Talco	0	0	3	3	0	0	1.5	3	2	2	2	3
Estearato de magnesio	0	3	0	0	3	0	1.5	0	1	1	1	0
Lauril sulfato de sodio	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0

### G. FORMULACION DE NUCLEOS

Con los resultados obtenidos en el inciso anterior ( ver tabla No. 11 ) se realizaron lotes de 500 gramos de las formulaciones de la Tabla No. 3 que comprimieron y no presentaron problemas. Se usó la tableteadora monopunzonica. Se valuó : variación de peso, desintegración, dureza, friabilidad, disolución y uniformidad de contenido. Las formulaciones realizadas se muestran en la Tabla No. 4.

Tabla No. 4.

Formulación de núcleos para tabletas de liberación controlada.

COMPONENTE	F O R M U L A C I O N			
	I	J	K	L
Cloruro de potasio	50	50	50	50
Sorbitol	47	40	0	0
Helmcel	0	7	40	47
Pharmatose	0	0	7	0
Talco	2	2	2	3
Estearato de magnesio	1	1	1	0



## H. FORMULACION DEL RECUBRIMIENTO

Tomando en cuenta estudios de formas de liberación controlada para cloruro de potasio realizando microesferas y matrices de éste y otros productos como teofilina y trifluoroperacina (16) se determinó realizar un recubrimiento siguiendo la fórmula maestra del manual de polímeros de Eudragit RL/RS (28), donde la capa de la película a aplicar es de  $4 \text{ mg/cm}^2$ . Se determina teóricamente que la película que aprobara los parámetros de USP XXII en característica de disolución ( liberar como máximo el 35 % de lo etiquetado del principio activo a las dos horas ) tendrá un 50 % del Eudragit RL y 50 % del RS. La fórmula y el desarrollo de cálculos para 1 Kg de tabletas se presenta en el Anexo B. Las fórmulas de aplicación se presentan en la Tabla No. 5.

Primeramente se preparó un lote de 3 Kg de tabletas de la formulación K, se le realizaron las pruebas de : dureza, friabilidad, desintegración, variación de contenido y variación de peso. Se realizaron los cinco recubrimientos , cada lote con 500 g de tabletas de cloruro de potasio y 500 gramos de placebos.

Inicialmente se prepara la película de recubrimiento en el siguiente orden : citoflex, talco, agua y eudragit ; siempre manteniendo agitación constante. Después se recubre el bombo a usar con Eudragit RS o RL 30 D, se precalientan las tabletas y se inicia el proceso de recubrir, inicialmente muy lentamente hasta llegar a 0.5-1.0 u en el regulador de la bomba peristáltica. Se trata de mantener la temperatura entre  $45^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$  para evitar el pegado de tabletas. Finalmente se dejan secando en chalcras a  $45^{\circ}\text{C}$  durante 30 min.

Se controló la presión de aire en la pistola (4.2/0.9 Kg ) , temperatura de las tabletas en el bombo (  $45^{\circ}\text{C}\pm 50\text{C}$  ), ángulo del bombo (  $30^{\circ}$  ), velocidad del bombo ( 7 a 15 rpm ), precalentamiento de tabletas inicial (  $55^{\circ}\text{C}$  ), y velocidad de aplicación del recubrimiento en las tabletas ( 0.5 u ); todos recomendados en la literatura (16).

Tabla No. 5.

Fórmulas de películas de recubrimiento aplicadas a los núcleos de cloruro de potasio de liberación controlada, las cantidades son por cada kilogramo de tabletas.

MATERIAL	GRAMOS	%	% FORMULA MAESTRA
EUDRAGIT RS 30 D	42.65	10.0	20.00
EUDRAGIT RL 30 D	42.65	10.0	
CITROFLEX	5.20	2.0	2.00
TALCO	30.70	11.0	11.00
AGUA	160.30	57.0	57.00
TOTAL	281.50	100.0	100.00

Se presenta la formulación de 50 % de cada uno de los Eudragit. Se realizó también de 6:4, 7:3, 4:6 y 3:7 , respectivamente de Eudragit RS y RL.

A las tabletas recubiertas se les evalúa uniformidad de contenido y prueba de disolución; parámetros marcados en la monografía de tabletas de liberación retardada de cloruro de potasio en la USP XXII.

## VIII. RESULTADOS

### A. ESTUDIO MICROSCOPICO

El cloruro de potasio presentó características de cristales blancos, constituidos en su totalidad por partículas casi redondeadas de forma muy homogénea.

### B. CARACTERISTICAS REOLOGICAS

Todos los resultados de las siguientes pruebas son el promedio de cinco determinaciones. Se resumen los resultados de las pruebas reologicas en la Tabla No. 7.

#### 1. Tamaño de partícula.

El tamaño de partícula es menor de 74 micras, por lo que se considera un cristal muy fino. Su distribución no es uniforme. Por ello se recomienda tamizar por malla 80 para homogeneizar el tamaño de partícula. Ver Tabla No. 8.

#### 2. Angulo de reposo.

El ángulo de reposo es  $27^{\circ}$

#### 3. Velocidad de flujo.

La velocidad de flujo del cloruro de potasio es 18.72 g/seg

#### 4. Densidad.

La densidad real es de 1.0938 g/ml y la densidad aparente es de 0.9945 g/ml .

Tabla No. 7

Características reológicas del cloruro de potasio

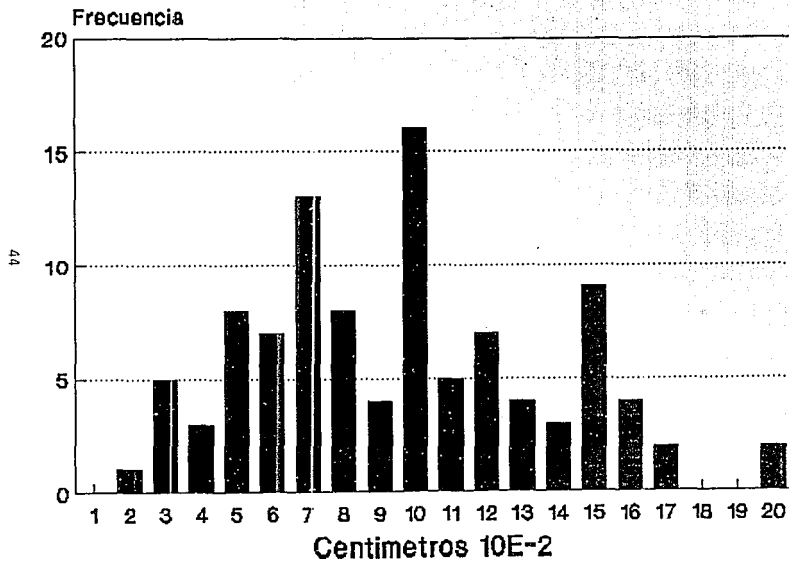
DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA		Es menor de 74 micras, por lo que se considera un cristal muy fino, su distribución no es uniforme.
ANGULO DE REPOSO		27°
VELOCIDAD DE FLUJO		18.72 g/seg
DENSIDAD	APARENTE	0.9945 g/ml
	R E A L	1.0938 g/ml.
HUMEDAD KARL-FISHER		0.952 %

5. Humedad.

Usando el método de Karl-Fisher la humedad fue de 0.952 % .

Tabla No. 8

Distribución del tamaño de partícula del cloruro de potasio.



### C. COMPRESIBILIDAD

Tabla No. 9.

Prueba de compactabilidad del cloruro de potasio.

---

Tableta No.	Peso ( g )	Dureza ( Kg )
1	0.43	3.0
2	0.47	1.5
3	0.59	6.0
4	0.53	3.0
5	0.58	7.5
6	0.43	2.5
7	0.48	1.5
8	0.48	3.0
9	0.58	4.5
10	0.63	11.5

---

La dureza se midió con un durómetro manual, además de que el cloruro de potasio no se paso por ningún tipo de malla. Todas las tabletas compactaron.

## D . ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Con luz blanca a 25°C no se presentó degradación. A temperaturas de 40, 50 y 60°C con los cuatro diferentes empaques, no se presentó degradación, y no se recomienda el papel aluminio ya que el usado fue muy frágil y no presenta resistencia a las condiciones ambientales. A 4, 25 y 40°C, con una humedad relativa del 90% y usando tres empaques ( bolsas plástico, sobres celofoleados y frascos de vidrio con tapón de hule ) no se observó degradación.

La variable analizada fue degradación del principio activo y se muestra a continuación los análisis realizados al cloruro de potasio.

### 1. Propiedades fisicoquímicas.

- a) color      b) olor      c) sabor      d) apariencia

### 2. Propiedades microscópicas.

- a) tamaño de partícula

### 3. Solubilidad del cloruro de potasio en agua.

### 4. Reacción de identidad para :

- a)  $\text{Cl}^-$  ( precipitación con  $\text{AgNO}_3$  )  
b)  $\text{K}^+$  ( reacción a la flama )

## E. CONFRONTACION DE EXCIPIENTES

Para una temperatura de 25°C, no se observó ninguna variación en la forma de los cristales de cada uno de los componentes, durante los dos meses de prueba. Por lo que se infiere no existe interacción entre los componentes.

Para una temperatura de 40°C, solo se observó una mayor agrupación entre las diferentes partículas de cada uno de los componentes, pero manteniendo su misma forma estructural durante los dos meses de prueba. Se infiere que no existe interacción física entre ellos.

Para una temperatura de 60°C, solo existió una variación en la mezcla No. 14 ( KCl-Ácido estearico ), ya que se formó una masa compacta, dura y cristalina, la cual no se logró observar al microscopio. Con ello se infiere que el cloruro de potasio y el ácido estearico interactúan de alguna manera a 60°C.



F. SELECCION DE EXCIPIENTES

Tabla No. 10

Formulaciones de tabletas de cloruro de potasio y sus respectivos resultados a pruebas farmacopeicas.

FORMULACION No.	ANGULO DE REPOSO	% HUMEDAD 75°C 10 Min	COMPRIMIO	PROBLEMA	DUREZA Kg
A	41.40	0.23	SI	LAMINADO	5.0
B	32.76	0.26	SI	LAMINADO	4.0
C	43.72	0.42	SI	LAMINADO	5.0
D	45.00	0.96	SI	PEGADO	6.0
E	33.98	0.95	SI	PEGADO	6.0
F	36.00	0.83	SI	PEGADO	6.0
G	24.41	0.20	SI	NINGUNO	8.0
H	28.35	0.27	SI	NINGUNO	8.0
I	27.11	0.24	SI	NINGUNO	9.0
J	30.25	0.24	SI	NINGUNO	9.0
K	25.30	0.23	SI	NINGUNO	11.0
L	26.28	0.24	SI	NINGUNO	7.0

La dureza es el promedio de 10 pruebas.

Las formulaciones I, J, K y L presentaron buena dureza y ningún problema, por ello son consideradas en formulación de núcleos.

### G. FORMULACION DE NUCLEOS

Tabla No. 11

Formulaciones de tabletas de cloruro de potasio y sus respectivos resultados a pruebas farmacopeicas.

---

FORMULACION No.	DUREZA Kg	FRIABILIDAD %	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	DESINTEGRACION TIEMPO, minutos
I	8.5	0.9945	96.58	5.0
J	7.3	0.9993	97.38	4.5
K	10.2	0.9862	100.42	4.0
L	9.6	0.9958	94.83	4.5

---

Las pruebas fueron realizadas tal como indica la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos V edición, para pruebas a tabletas.

La disolución se realizó conforme a la USP XXII. Las cuatro formulaciones presentaron 100 % disuelto de KCl a los 5 minutos.

Como se observa en los resultados, no existe mucha variación en cuanto a desintegración en las diferentes formulaciones, por ello se escogio la formulación K tomando en cuenta su costo.

## H. FORMULACION DEL RECUBRIMIENTO

Tabla No. 12

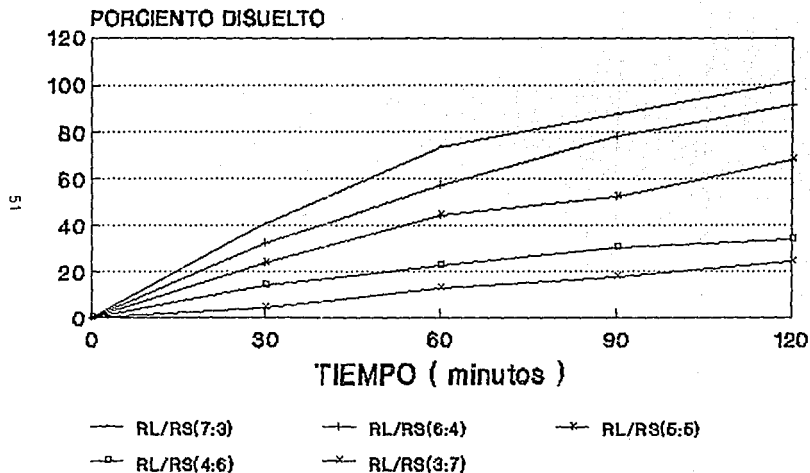
Resultados de las formulaciones de recubiertas para tabletas de liberación controlada.

PROPORCION DE EUDRAGIT RL/RS	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	PRUEBA DE DISOLUCION
7:3	98.75 %	NO PASA
6:4	99.05 %	NO PASA
5:5	99.40 %	NO PASA
4:6	98.90 %	SI PASA
3:7	99.25 %	SI PASA

La prueba de disolución indica que no más del 35 % de lo etiquetado es disuelto en 2 horas para tabletas de liberación controlada ( USP XXII ).

A continuación se presentan los perfiles de disolución de las tabletas de cloruro de potasio con diferentes recubiertas.

# PERFIL DE DISOLUCION EUDRAGIT RL/RS



## IX. DISCUSION DE RESULTADOS

De los resultados obtenidos durante los estudios de preformulación para la elaboración de tabletas de cloruro de potasio, se observó que el principio activo se clasifica como un cristal muy fino por su tamaño de partícula con una distribución no uniforme, lo que indica deberá pasarse por una malla, recomendada para este caso la No. 80. La forma casi redonda y homogénea ayuda a impartirle fluidez, debido al mejor acomodo de las partículas.

El resultado de la densidad indica que el principio activo se puede comprimir, la humedad menor del 1 % y el ángulo de reposo indican que es un cristal que fluye libremente. Lo anterior se corroboró con la evaluación de compresibilidad, donde comprimí el cloruro de potasio.

Durante los estudios de estabilidad del cloruro de potasio se determinó que presenta estabilidad física frente a factores de luz blanca a diferentes temperaturas con algunos empaques primarios y se observa que adquiere humedad del medio ambiente. Esto es debido a que no presenta el principio activo dobles enlaces en su estructura y ser una sal muy soluble en agua.

En la selección de excipientes se observó que el principio activo presenta estabilidad física frente a casi todos los excipientes estudiados a temperaturas de 25, 40 y 60°C, durante los 60 días de estudio. La estructura cristalina de cada uno de los componentes y del principio activo permanecieron invariables ante el factor de temperatura.

De los resultados obtenidos de las características fisico-químicas del cloruro de potasio y estabilidad de excipientes-principio activo se determinó utilizar como método de fabricación la compresión directa. Además de ser este método, el más rápido y económico, presentando así, grandes ventajas a nivel producción.

Utilizando el método de compresión directa se seleccionaron los tres componentes de la formulación y se seleccionaron cuatro formulaciones ( I, J, K y L ) que no presentaron problemas de laminado, pegado, fricción en los punzones o baja dureza. Con éstas formulaciones, se fabricó un lote de 500 gr y se le realizaron pruebas de dureza, friabilidad, disolución, uniformidad de contenido y desintegración para elegir la formulación más óptima. Se observó que no existía variación en los parámetros determinados entre las formulaciones, por ello se escogió la formulación más económica, la cual fue : cloruro de potasio 50 % , Helmcel 40 % (celulosa microcristalina), Pharmatose 7 % (lactosa anhidra) , Talco 2 % y estéarato de magnesio 1 % . Es importante señalar que durante la fabricación son críticas las condiciones ambientales de humedad relativa, ya que ocasiona problemas de pegado en el punzón y matriz, además de producir una menor dureza en las tabletas fabricadas.

Finalmente se recubrieron las tabletas ( formulación K ) con 5 diferentes recubrimientos, en éstos se variaba la concentración de dos tipos de polímeros usados, uno de rápida liberación ( Eudragit RL ) y otro de lenta liberación ( Eudragit RS ). La formula utilizada fue una formula maestra del folleto de información técnica sobre estos polímeros ( 28 ) y estudios anteriores donde se observa que la relacion 5:5 de estos polímeros en otros fármacos libera un 35 % de lo contenido en 2 horas. Se determinó usar esta formula y variar la concentración de cada polímero.

Se encontró que la relación 4:6 y 3:7 Eudragit RL/RS en la fórmula del recubrimiento cumple con la especificación de la prueba de disolución de USP XXII (liberar máximo un 35 % del principio activo en 2 horas). Las condiciones críticas durante el proceso de recubrir son la velocidad del bombo, temperatura de las tabletas y velocidad de aplicación del recubrimiento sobre las tabletas, éste último de gran importancia para obtener una película fina y uniforme sobre las tabletas.

## X. CONCLUSIONES

- ♦ Se realizaron estudios de preformulación para tabletas de cloruro de potasio y se estableció usar el método de compresión directa para fabricar las tabletas con excipientes que presentaron estabilidad física con el principio activo, debido a las propiedades fisicoquímicas del cloruro de potasio.
  
- ♦ Se realizaron estudios de formulación para tabletas de cloruro de potasio usando el método de compresión directa y seleccionando la formulación más adecuada y económica; la cual fue : cloruro de potasio 50 % , Helmcel 40 % , Pharmatose 7 % , Talco 2 % y estéarato de magnesio 1 %
  
- ♦ Se realizó la película de recubrimiento para tabletas de cloruro de potasio de liberación controlada utilizando como recubrimiento una mezcla de polímeros de rápida y lenta liberación. La fórmula del recubrimiento fue : Eudragit RS 30 D 12 % , Eudragit RL 30 D 8 % , Citroflex 2 % , Talco 11 % y Agua 57 % .



## XI. SUGERENCIAS

1. Obtener un análisis por calorimetría de todas las formulaciones para corroborar que no existe ningún tipo de interacción entre los componentes de las formulaciones, incluyendo los polímeros que forman parte de la película de recubrimiento de la tableta de liberación controlada.
2. Realizar un perfil de liberación más amplio para cada una de las cinco formulaciones de las tabletas de liberación controlada, para conocer realmente el tiempo que tarda en liberarse todo el principio activo.
3. Realizar un estudio de biodisponibilidad y conjuntamente fortificar si en realidad ésta tableta de cloruro de potasio de liberación retardada no produce úlceras en estómago e intestino debido a su capacidad de liberar muy lentamente el principio activo.
4. Calificar equipo y validar el proceso para la formulación propuesta, además de estudiar otras formas de realizar tabletas de liberación controlada como las matrices.

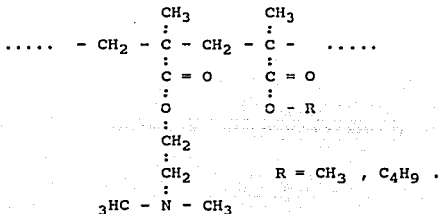
XXII. ANEXOS

ANEXO A ( 16, 28, 29, 30 y 31 )

EUDRAGIT Marca Registrada

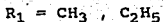
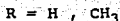
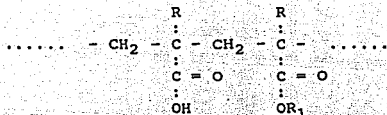
Eudragit E ( 29 )

Recubierto de disgregación rápida, impenetrables al sabor y al olor; coloreados o transparentes, contra la abrasión y el polvo. Solubles en jugo gástrico hasta pH 5; hinchables y permeables a más de pH 5. Es un copolimerizado de carácter catiónico a base de metacrilato de dimetilaminoetilo y de ésteres neutros del ácido metacrílico.



Eudragit L ( 30 )

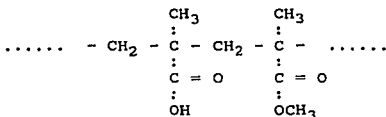
Recubierto resistente al jugo gástrico y a climas tropicales, se aplica a comprimidos desleibles en la boca, capas aislantes. Solubles a jugo intestinal a partir de pH 5.5. Es un copolimero de carácter aniónico a base de ácido polimetacrílico y acrilato de metilo.



La relación de los grupos carboxilo libres a los grupos ésteres es de 1:1.

Eudragit S ( 30 )

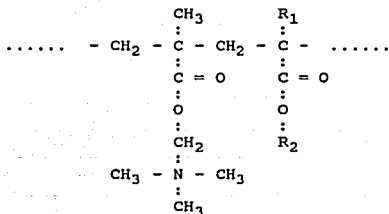
Recubrimiento resistente al jugo gástrico, se aplica a tabletas de liberación retardada en función del pH. Son solubles en jugo intestinal a partir de pH 7. Son difícilmente solubles. Son copolimerizados de carácter anionico, a base de ácido metacrilico y metacrilato de metilo.



La relación de los grupos carboxilo libres a los grupos ésteres es aproximadamente 1:2.

Eudragit RL y RS ( 28 )

Se usan en preparados "retard", independientes del pH. Son de rápida ( RL ) o lenta ( RS ) disgregación. Son muy permeables los RL y poco permeables los RS. Son copolimerizados a base de acrilatos y metacrilatos con contenido bajo en grupos amonio cuaternarios.



$R_1 = \text{H} , \text{CH}_3$

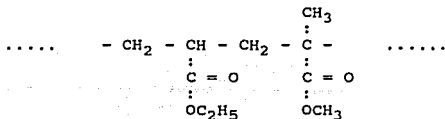
$R_2 = \text{CH}_3 , \text{C}_2\text{H}_5$

La relación molar de estos grupos amonio frente a los restantes metacrilatos - acrilatos neutros, es para el Eudragit RL de 1:20 y para el Eudragit RS de 1:40.

Las lacas Eudragit RL y RS son insolubles en agua y en los jugos gástricos, aunque hinchables y permeables; esto significa que las sustancias activas se liberan por difusión. La permeabilidad de los recubrimientos Eudragit RL y RS es independiente del pH, esto significa que la cesión de la sustancia activa es totalmente independiente de las variaciones de las condiciones del medio del tracto digestivo de cada individuo. Estas lacas se pueden mezclar entre si en cualquier proporción, esto significa que las velocidades de cesión pueden variarse en una extensa gama.

Eudragit NE ( 31 )

Se usa para preparados "retard" independientes del pH. Son hinchables y permeables. Solo se hace en soluciones acuosas. Es un copolímero neutro de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.



ANEXO B ( 16 )

CALCULOS PARA PELICULAS DE RECUBRIMIENTO

Fórmula maestra para un kilogramo de tabletas

Eudragit RS y RL ( 1:1 )

En dispersión acuosa al 30 %

INGREDIENTE	%	CANTIDAD ( g )
Eudragit RS 30 D .....	2.8	16.65
Eudragit RL 30 D .....	2.8	16.65
Talco .....	2.5	4.50
Citroflex .....	1.1	2.16
Agua .....	90.8	140.04
	100.0	180.00

LACA SECA : 10 gramos

3.5 mg / cm<sup>2</sup> = 3.9 %

0.8 a 0.4 mg / cm<sup>3</sup>

Formula para obtener los Kg de resina

$$\text{Kg resina} = \frac{\left[ d \ h + \frac{d^2}{2} \right] ( \% ) ( \text{mg} / \text{cm}^2 ) ( \text{TL} )}{\text{Peso promedio de la tableta ( mg )}}$$

d = diametro de la tableta en cm

h = altura de la tableta en cm

TL = tamaño del lote en Kg

Si d = 1.28, h = 0.394, peso promedio de 650 mg y 4 mg / cm<sup>2</sup> .

Tenemos que :

g resina = 25.5874 ≈ 26 g de resina ( Eudragit )

Como se usara disperso en agua al 30 % , entonces :

26 g ----- 100 %

X g ----- 30 %      Como es una regla inversa :

26 g ----- 30 %

X g ----- 100 %      X g = 86.6666 g de polimeros en  
solución acuosa al 30 % .

Para suspensiones finales de Eudragit :

Solventes organicos    12.5 %    sólidos, 7.5 % pigmentos

Solventes acuosas      20.0 %    ( % P/P )

Tenemos que sera solución acuosa , por ello :

100 ----- 20 g

X ----- 26 g      X = 130 g de peso final  
para la suspensión.

Ya tenemos el peso de Eudragit RL y RS 30 D, y el peso final de la suspensión, con estas cantidades y los porcentajes de cada uno de los demás ingredientes en la formula maestra obtenemos el peso que corresponde a cada uno, tomando que 130 g es el 100 % de la suspensión.

ANEXO C ( 38, 39 y 40 )

PRUEBAS PARA TABLETAS

1. Variación de peso

Pesar individualmente 20 tabletas y calcular el peso promedio. El peso de no más de 2 tabletas difiere del peso promedio por más del porcentaje especificado en la tabla A y las tabletas que rebasarán este límite, no difieren por más del doble del porcentaje.

Tabla A

Tolerancia en la variación de peso de las tabletas.

PESO PROMEDIO DE LAS TABLETAS	% DE DIFERENCIA
130 mg o menos	10.00
de 130 a 324 mg	7.50
más de 324 mg	5.00

2. Dureza

Es la resistencia que poseen las tabletas a romperse al aplicar una fuerza diametral sobre ella, este parámetro indica la resistencia que presentan las tabletas a romperse durante el empaquetamiento, almacenamiento, transporte y otros. La dureza de tabletas a recubrir no será menor de 6 kg . Se utiliza un aparato específico para ello, puede ser manual o semiautomático Erweka.



### 3. Friabilidad

Es una medida del polvo que desprenden las tabletas al ser expuestas a la manipulación y transporte. Se utiliza un friabilizador Erweka. Se limpian las tabletas cuidadosamente con un lienzo seco para eliminar el polvo. Pesar con exactitud 20 tabletas y colocar en el friabilizador, accionar el aparato a 20 rpm durante 5 min., limpiar nuevamente las tabletas para remover el polvo y pesarlas con exactitud. La diferencia en peso entre el peso inicial por cien indica el porcentaje de friabilidad.

### 4. Tiempo de desintegración

Es el tiempo necesario para que la desintegración de una forma farmacéutica sólida sea llevada a cabo, en un líquido de inmersión controlado. Utilizar un desintegrador, el cual está constituido por un canasta con 6 tubos y un baño termostato, para mantener la temperatura del fluido a  $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Se utilizan 6 tabletas para la prueba, cada uno en uno de los tubos, operar el aparato usando como líquido de inmersión agua a  $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ . El tiempo en que se desintegran todas las tabletas no deba ser mayor de 15 min.

### 5. Uniformidad de contenido

Nos indica la homogeneidad del principio activo dentro de un lote de tabletas. Se valoran 10 unidades de dosificación individualmente como se indica en la monografía respectiva. Las especificaciones de la prueba son satisfactorias si el contenido de cada una de un mínimo de 9 tabletas queda dentro de los límites comprendidos entre el 85 y 115 % del promedio de las tolerancias especificadas en la declaración del contenido del principio activo.

## 6. Disolución

Es un parámetro indicativo de que tanto se disuelve el principio activo dentro del organismo y que tanto podría absorberse. Para el ensayo de tabletas de liberación controlada de cloruro de potasio usando como referencia la USP XXII, tenemos que usar como medio de disolución 900 ml de agua, utilizar el aparato No. 2 que es el de paletas a 50 rpm. , el tiempo del ensayo será por dos horas. La cuantificación del cloruro de potasio se realizara como lo indica el ensayo de este en USP XX. La tolerancia indica que no más del 35 % de lo etiquetado en el marbete de cloruro de potasio es disuelto en 2 horas. La prueba se realiza con todas las especificaciones del aparato y condiciones que marca USP XXII.

## 7. Valoraación para cloruro de potasio

Disolver 250 mg de cloruro de potasio en un matraz de 50 ml, adicionar con agitación constante 50 ml de nitrato de plata 0.1 N, 3 ml de ácido nítrico y 5 ml de nitrobenzeno, agitar vigorosamente, adicionar 2 ml sol. indicadora sulfato ferrico amoniacal y titular el exceso de nitrato de plata con tiocianato de amonio 0.1 N. Cada ml de nitrato de plata 0.1 N equivale a 7.455 mg de cloruro de potasio. Las tabletas de cloruro de potasio de liberación retardada contienen no menos del 90 % y no más de 110 % de lo etiquetado de cloruro de potasio en el marbete.

### XIII. BIBLIOGRAFIA

1. De María y C.M. : " La Industria Farmacéutica en México ", Comercio Exterior; 27/8/, 888-912 (1977).
2. "Desarrollo Integral de la Industria Farmacéutica" , El mercado de valores. 11, 261-268 (1984).
3. "Diccionario de especialidades farmacéuticas",36<sup>a</sup> ed. Editores Fraga E. y Garcia. México, 1990. 205, 236, 519, 868 y 875.
4. Goldstein A. "Farmacología". Limusa. México, 1979. 500-517.
5. Bevan A. "Fundamentos de Farmacología". 2<sup>a</sup> ed. Harla. México, 1982. 357-407 y 507.
6. Hans Hess. "Formas farmacéuticas y su aplicación". Ciba-Geigy Suiza, 1984. 11-13.
7. King Robert E. and Schwartz J. Capitulo 90. "Formas Farmacéuticas Sólidas Orales", en Remington Farmacia Volumen II. 17<sup>a</sup> ed. Editorial Panamerican. Buenos Aires, 1987. 2182 a la 2200.
8. Aiache J. M. "Biofarmacia". Manual Moderno. México, 1983. 250-350.
9. Banker G. S. "Modern Pharmaceutics".Marcel Dekker INC. USA, 1979. 359-427.
10. Jack Cooper and John E. Rees."Tableting Research an Technology". Journal of Pharmaceutical Sciences. October 1972; Vol. 61, No. 10, 1511-1535.

11. Ertel K. D. and Carstensen J. T. "Chemical, Physical and Lubricant Properties of Magnesium Stearate" . Journal of Pharmaceutical Sciences. July 1988, Vol. 77, No 7, 625-629.
12. Urdang G.: What's New, 1943. page 5-14; J Amer Pharm Assoc. Vol. 34. No. 135, 1945.
13. Kremers E and Urgan G.: History of Pharmacy Philadelphia. Lipincett, 1940. Page 20.
14. Wiegand TS: Am J Pharm 74; 33, 1902.
15. Wamer WR Jr ; Am J Phar 74, 32, 1902.
16. Lehmann K. "Practical Course in Lacquer Coating". Rohm Pharma. GMBM WEITERSTADT. Alemania, 1990.
17. Robinson J. and Lee V. "Controlled Drug Delivery. Fundamentals and Applications". Secon ed. Revised and Expanded. Marcel Dekker INC. Prited in the United States of America, 1987. Page 373-432.
18. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1981; 70, 391-404.
19. Luk C. and Garnet E. P. "Water based silicone elastomer controlled tablet film coating II". Drug Development and Industrial Pharmacy. 1989; Vol. 15, No. 4, 499-531.

20. García S.F.; "Implementación de Instrumentación y Metodología para la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo en polvos de uso farmacéutico". Informe del servicio social, ENEP-ZARAGOZA, UNAM. Septiembre de 1986.
21. Parrot E.L. "Solids, characteristics of articles". Experimental pharmaceutical Technology. USA Burgess. Publishing Company. 1971.
22. Amidos G.E. "Powder Flow Testing in Preformulation on Formulation Development". Pharmaceutical Manufacturing. 2/7/, 21-31, ( Julio de 1985 ).
23. Vazquez G.O., Segovia E. "Propiedades reológicas de algunos materiales cristalinos de uso farmacéutico". Rev. Mex. de Ciencias Farm , 7/1-2/, 9-26. ( 1976 ).
24. Lieberman M., Lachman L. Pharmaceutical Dosage Forms Tablets. USA. Marcel Dekken ( 1982 ).
25. Bentley's. Textbook of Pharmaceutics. Drug Stability. Ed. by E.A. Raw Lins Msc Phd 8a Ed. London ( 1977 ).
26. Banker D.G. "Optimización de formulaciones farmacéuticas". Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. ( 1977 ).
27. Billardon P., Ozil P.; "Metodología para la formulación de tabletas", Drug Dev. Ind. Pharm, 13/14/; 2477-2493 ( 1987 ).

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

28. Eudragit RL y RS. Aplicación en la fabricación de medicamentos. Prospecto ( Info RL/RS-1/S ). Technical Information. Rohm Pharma. GMBM WEITERSTADT. ( 1990 ).
29. Eudragit E. Empleo en la fabricación de medicamentos. Folleto ( Info E-1/S ). Rohm Pharma. GMBM WEITERSTADT. ( 1990 ).
30. Eudragit L y S. Aplicación en la fabricación de medicamentos. Prospecto ( Info L/S-1/S ). Technical Information. Rohm Pharma. GMBM WEITERSTADT. ( 1990 ).
31. Eudragit NE. Aqueous Dispersion. Standards Sheet. ( Info NDE-7/e ). Technical Information. Rohm Pharma. GMBM WEITERSTADT. ( 1990 ).
32. Pharmatose. Leading in lactosa. Folleto Informativo. De Melkindustrie Veghel bv. 1990.
33. Helmcel. Folleto informativo. Helm de México. 1990.
34. Sorbitol Instant A Unique excipiente. Información Técnica. E. Merck Darmstadt, 1987.
35. Poirter S. C. " Controlled Release film coatings based on ethylcellulose". Drug Development and Industrial Pharmaci. 1989; Vol. 15, No. 10, 1495-1521.
36. Shun P. L. "Recent Advances in microencapsulation Technology and Equipment". Drug Development and Industrial Pharmaci. 1988, 14 (283), 353-376.

37. Harris M. S. "Preparation and Release Characteristics of Potassium Chloride Microcapsules". Journal of Pharmaceutical Sciences. April 1981. Vol 70. No. 4. 391-394.
38. United States Pharmacopeia. XXII Rev. Mack Publishing Company, Easton Pa. 1990. Pag. 1108-1109, 1578-1579.
39. United States Pharmacopeia. XXI Rev. Mack Publishing Company, Easton Pa. 1988. Pag. 857-858.
40. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5a ed. Secretaria de Salubridad. México, 1988.
41. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. 4a ed. Secretaria de Salubridad. Mexico, 1972.