

97



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**"ESTUDIO COMPARATIVO DE TRES DIFERENTES  
RECUBRIMIENTOS ENTERICOS EN GRAGEAS  
DE CLORAMFENICOL"**

**TESIS**

*QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:*

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

*PRESENTA:*

**ALEJANDRO OLIVARES ROSAS**



MEXICO, D. F.

2001

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

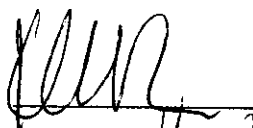
**JURADO ASIGNADO**

PRESIDENTE: PROF. JOSE LUIS IBARMEA AVILA  
VOCAL: PROF. GABRIEL RENE GUZMAN MARTINEZ  
SECRETARIO: PROF. ANA INGRID KELLER WURTZ  
1er SUPLENTE: PROF. JOSE MANUEL CARDENAS GUTIERREZ  
2 do. SUPLENTE: PROF. MARGARITA RODRIGUEZ ALVARADO

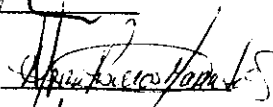
SITIO DENDE SE DESARROLLO EL TEMA:

FACULTAD DE QUIMICA

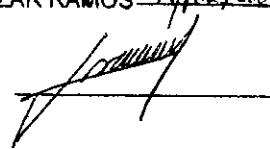
ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. ANA INGRID KELLER WURTZ



SUPERVISOR TECNICO: Q.F.B. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS



SUSTENTANTE: ALEJANDRO OLIVARES ROSAS



**A mis padres, Rufina y Eduardo**

**A mis hermanos:  
Furtunato, Antonio, Rafael,  
Alicia, Lidia y Flor.**

**A mis sobrinos:  
Daniel, Isabel, Fernando,  
Eduardo, Andrea y Jaqueline.**

**A Alejandro Cruz**

**Aaron De la Rosa**

**Marco Antonio González**

**Rogelio Noriega**

**Guillermo Pantoja, por mostrar**

**Su gran compañerismo y apoyo sincero.**

**A todos y cada uno  
De los integrantes de  
La única  
FORZA PERRY.**

**RECONOCIMIENTOS:**

**A Q.F.B. Ana Keller**

**A los miembros del Jurado**

**A Q.F.B. Socorro Alpizar**

**A Q.F.B. Laura Campillo**

**A Q.F.B. Adriana López**

**A Q.F.B. Alejandro Cruz**

**Por su valiosa colaboración para la realización de este trabajo**

**GRACIAS**

**Alejandro Olivares Rosas**

## INDICE.

1 Introducción	i
Objetivos	1
2. Generalidades	2
2.1 Enfermedades	2
2.2 Cloramfenicol	3
2.3 Grageas con cubierta entérica	3
2.3.1 Grageas	3
2.3.2 Técnicas de recubrimiento	4
2.3.3 Recubrimiento de película	5
2.3.4 Excipientes empleados en el recubrimiento	7
2.3.5 Cubiertas entericas	7
2.3.6 Ensayos de disolución del principio activo	9
2.4 Justificación en la elección del principio activo	10
3. Parte experimental	12
3.1 Cloramfenicol (monografía)	12
3.2 Clasificación del recubrimiento	17
3.3 Eudragit L/S	18
3.4 Eudragit S 90	20
3.5 Eudragit S100	23
3.6 Excipientes de elección	24
3.7 Planteamiento para las formulaciones	26
Procedimientos Normalizados de Operación	27
4 Resultados	40

4.1 Caracterización de materia prima	40
4.1.2 Cromatografía en capa fina	40
4.2 Resultados de control de calidad	41
4.3 Resultados pruebas de disolución	43
4.4 Protocolo para el estudio de estabilidad acelerada	47
4.5 Resultados pruebas de estabilidad acelerada	48
Certificado de análisis de producto terminado	50
4.6 Determinación del tiempo de vida media	51
5.1 Análisis de resultados	52
5.2 Conclusiones	54
6 Bibliografía	56



## **1. INTRODUCCIÓN.**

## 1.- INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene como propósito mostrar el desarrollo de un producto farmacéutico. La investigación bibliográfica nos da un panorama claro del objetivo que deseamos alcanzar. A su vez presentamos la justificación del empleo del principio activo y de la forma farmacéutica innovadora.

El desarrollo experimental nos presenta la cronología del trabajo efectuado, además de ampliar conceptos fundamentales del principio activo; clasificación de recubrimientos; características del recubrimiento a emplear; así como excipientes de elección. La parte fundamental en el desarrollo de las grageas de Cloramfenicol es el cuadro de matriz o factorial ya que de esto depende la elección del núcleo adecuado para la obtención de las grageas.

Se describen los procedimientos normalizados de operación que nos muestran de manera detallada como realizar las actividades requeridas, los resultados obtenidos al realizar pruebas físicas a los distintos lotes de núcleos para determinar cual es el más adecuado para la operación de recubrimiento. Pruebas de disolución al lote recubierto. El protocolo de estudio de estabilidad acelerada así como sus resultados. La determinación de tiempo de vida media de nuestro producto, es muy importante para saber el tiempo aproximado que dura nuestro producto en el mercado conservando sus propiedades terapéuticas.

## **OBJETIVOS**

- Desarrollar un producto farmacéutico encaminado a resolver un problema de salud pública que afecta a un número importante de la población.
- Determinar el recubrimiento entérico más adecuado para la elaboración de grageas de cloramfenicol según costo y manipulación.
- Evaluar el perfil de disolución de tres recubrimientos entéricos a diferentes valores de pH.

## **2. GENERALIDADES.**

## 2 GENERALIDADES.

### 2.1 ENFERMEDADES

La enfermedad diarreica aguda es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica de México y de otros países que comparten las características de clima cálido, ingestión de agua contaminada, sistemas inadecuados de eliminación de aguas negras, fecalismo al aire libre y desnutrición. Los agentes capaces de producir infección intestinal son muy variados y se señalan en el siguiente cuadro<sup>1</sup>:

<b>Bacterias</b>	<b>Virus</b>
<u><i>Vibrio cholerae</i></u>	<u><i>Rotavirus</i></u>
<u><i>Shigella</i></u>	<u><i>Agente Norwalk</i></u>
<u><i>Escherichia coli (EP, ET, EI)</i></u>	<u><i>Citomegalovirus</i></u>
<u><i>Campylobacter jejuni</i></u>	
<u><i>Yersinia enterocolitica</i></u>	
<u><i>Vibrio parahaemolyticus</i></u>	<b><u>Protozoarios</u></b>
<u><i>Aeromonas hydrophila</i></u>	<u><i>E. histolytica</i></u>
<u><i>Clostridium difficile</i></u>	<u><i>G. lamblia</i></u>
<u><i>Staphylococcus aureus</i></u>	<u><i>Cryptosporidium</i></u>
<u><i>Clostridium perfringens</i></u>	
<u><i>Salmonella</i></u>	
<u><i>Bacillus cereus</i></u>	

Las bacterias causan enfermedad diarreica por uno de estos dos mecanismos:

- 1) Colonización y crecimiento en el interior del tubo digestivo con la producción de enterotoxinas y/o la invasión de la mucosa; 2) secreción de exotoxinas que contaminan los alimentos y son ingeridos con los mismos. Este mecanismo es mejor designado como "intoxicación" y no requiere la presencia de organismos vivos, tal como sucede con la enfermedad diarreica, provocada por estafilococo.

Los agentes propiamente enteropatógenos causan alteraciones directas en el enterocito y se expresan clínicamente por dos síndromes: el síndrome disentérico, caracterizado por dolor abdominal espasmódico, tenesmo y evacuaciones mucosanguinolentas. Esta sintomatología se asocia con invasión bacteriana de la mucosa, generalmente colónica, con necrosis del epitelio, ulceración e inflamación aguda que resulta en la salida de moco, eritrocitos y neutrófilos a la luz intestinal. Este tipo de lesiones se presenta en infección por *Shigella*, *Salmonella* y algunas especies por *E. coli*.

El síndrome diarreico se refiere a evacuaciones acuosas abundantes que conducen a deshidratación y desequilibrio electrolítico. No hay cambios estructurales en la mucosa intestinal y no se presentan alteraciones inflamatorias. El mecanismo responsable de la diarrea es mediante la acción de enterotoxina a nivel del intestino delgado, que provoca una intensa secreción de fluidos hacia la luz<sup>1</sup>.

## **2.2 CLORAMFENICOL.**

El cloramfenicol fue el primer fármaco aislado de cultivos de *Streptomyces venezuelae* en 1947, se sintetizó en 1949, y constituyó el principal antibiótico completamente sintético de importancia que se produjo de modo comercial. En el mundo es el único fármaco disponible que es representativo de este tipo químico<sup>2</sup>.

## **2.3 GRAGEAS CON CUBIERTA ENTÉRICA**

### **2.3.1. GRAGEAS<sup>6</sup>**

Las grageas son formas farmacéuticas sólidas, de dosificación única, que están recubiertas por azúcar o un material polimérico. El recubrimiento de tabletas es una operación unitaria en la que la capa del espesor señalado, de una composición adecuada, se coloca sobre la superficie de un núcleo o tableta. El recubrimiento se emplea:

1. Para mejorar la apariencia de la tableta, evitando así el posible rechazo del paciente
2. Para enmascarar olores y sabores desagradables.
3. Para proteger los ingredientes activos del medio ambiente.
4. Para facilitar su administración, ya que una superficie suave y deslizante, permite que pase con facilidad.
5. Para regular el sitio de liberación del principio activo.

6. Evitar incompatibilidad de dos ó más principios activos en la misma forma dosificada
7. Prevenir la formación de polvos y facilitar el acondicionado.
8. Facilitar la identificación del producto
9. Procesos farmacéuticos de recubrimiento.

### **2.3.2 TECNICAS DE RECUBRIMIENTO.**

1. Recubrimiento convencional o de azúcar comúnmente conocido como "grageado".

La cobertura con azúcar. Como el nombre lo indica, es un proceso que se basa en el uso de dos materias primas principales, la sacarosa y el agua. A los efectos de la cobertura con azúcar, el único material que ha soportado la prueba del tiempo es la sacarosa, se trata del único material que ha permitido producir cubiertas lisas de alta calidad, que prácticamente son secas y están libres de punteaduras al completarse el proceso.

2. Recubrimiento de película (film coating) con sus dos variantes, orgánico y acuoso. Debemos considerar ciertos aspectos del núcleo el cual será sometido al proceso de grageado. El núcleo contiene generalmente al principio activo. Sin embargo el proceso de grageado exige ciertas características físicas y mecánicas de los núcleos, a emplear, entre ellos esta:

- a) En primer lugar el núcleo debe ser bicóncavo, lo que favorece que los núcleos rueden con facilidad como cuerpos independientes.
- b) En segundo lugar debe tener una dureza adecuada, ya que el proceso de grageado involucra una gran cantidad de golpeteo.
- c) Libres de polvo.
- d) Deben de estar secos, ya que la firmeza y duración de las cubiertas dependerá de la humedad interna.

### **2.3.3 Recubrimiento de película.**

El recubrimiento convencional ha sido desplazado en gran parte por el recubrimiento de película. El uso que se le da a la aplicación de películas en recubrimiento es ampliamente variado. La cobertura con película, que consiste en el depósito de resinas como una fina membrana sobre la forma posológica a partir de soluciones de la resina.

#### **Ventajas que presenta el recubrimiento por película:**

1. Existe una reducción sustancial del peso en comparación con el recubrimiento convencional. Mientras que en el primer caso se aumenta tan solo entre un 2 a un 4 % de peso.
2. El tiempo de procesamiento es más rápido.
3. Mejoramiento en la eficiencia del proceso y en la producción.
4. Gran flexibilidad en la optimización de formulaciones como un resultado de la disponibilidad de un amplio rango de materiales para recubrir.
5. Un proceso simplificado (comparado con el convencional) que facilita la automatización del mismo.
6. Disponibilidad de ser aplicado a una gran variedad de productos farmacéuticos como tabletas, gránulos, cápsulas, polvos y cristales.



### **Desventajas del recubrimiento por película.**

1. El empleo de solventes orgánicos que ocasionan peligros de toxicidad, inflamación, contaminación y el costo relativo al uso de estos solventes Sin embargo en la actualidad se cuenta con un número adecuado de recubrimientos solubles en agua.
2. El recubrimiento de película es un proceso bastante complejo, que se relaciona con la tecnología, la química de polímeros, la industria de adhesivos y de la pintura.

Este proceso, involucra la deposición, usualmente por un proceso de automatización de una película delgada sobre la superficie del sustrato. Otros polímeros que tienen una función plastificante en la formulación y pigmentos son incluidos en la película.

El proceso de recubrimiento de película debe permitir:

1. Un balance entre el control de adición del líquido recubridor y la velocidad de secado durante el proceso.
2. Uniformidad en la distribución del líquido en la superficie del producto que va a ser recubierto.

El recubrimiento de película puede ser aplicado por una técnica manual, pero ello implica la utilización de una técnica de atomización. En el proceso de la atomización, la mayor parte del líquido recubridor es finamente atomizado y liberado en forma de gotas que conservan una buena fluidez para mojar la superficie del producto que será recubierto, la solución es esparcida hasta obtener la película sobre la superficie del sustrato.

La alta adhesividad de la solución recubridora se debe en parte a que las gotas del líquido recubridor secan casi inmediatamente al momento de hacer contacto con la superficie del sustrato. Si esto no ocurriera, se presentarían problemas tales como que los sustratos se peguen unos con otros, o bien aparecerían picados.

Por este motivo es necesario hacer un balance apropiado entre la velocidad de aspersión del líquido recubridor y el proceso de secado.

### **2.3.4 EXCIPIENTES EMPLEADOS EN EL RECUBRIMIENTO.**

#### **Agentes filminógenos.**

Los filminógenos son agentes constituidos por polímeros orgánicos. En las formulaciones de recubrimiento de película es el componente principal y consecuentemente, este material tiene una gran influencia sobre las propiedades finales del recubrimiento.

Los principales agentes filminógenos empleados son derivados de la celulosa, de polioxietilenos, derivados vinílicos y acrílicos.

#### **Plastificantes.**

Las películas formadas a partir de éteres de celulosa, etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa son ampliamente utilizadas. Un método común para modificar las propiedades de estos polímeros y cambiar su propiedad de formar la película, es adicionar en la formulación un polímero que tenga características de plastificante.

Los plastificantes pueden ser definidos como sustancias de bajo peso molecular, baja volatilidad, con lo cual se aumenta la flexibilidad de las macromoléculas, produciendo películas que son suaves, flexibles y resistentes con un subsecuente mejoramiento en su resistencia a la tensión mecánica.

### **2.3.5. CUBIERTAS ENTÉRICAS**

Por definición, las cubiertas entéricas se mantienen intactas en el estomago pero se disuelven y liberan el contenido de la forma posológica una vez que llegan al intestino delgado. Tienen la finalidad de retardar la liberación de fármacos que se inactivan en el estómago (por ejemplo, pancreatina, eritromicina), o que pueden producir náuseas o sangrado al irritar la mucosa gástrica (por ejemplo, aspirina, esteroides). Además se pueden usar para producir un efecto de repetición cuando un fármaco no protegido aplicado sobre la cubierta entérica se libere en estomago y el resto, protegido por la cubierta, se libere en el tracto gastrointestinal.

*La acción de las cubiertas entéricas obedece a una diferencia en la composición de los respectivos medios gástrico e intestinal en lo tocante a pH y propiedades enzimáticas. Las primitivas cubiertas entéricas se hacían con gelatina tratada con formol, pero esto no era confiable ya que no se podía controlar debidamente la polimerización de la gelatina y muchas veces el fármaco ni siquiera se liberaba en el tracto intestinal inferior. Otra de las primeras candidatas fue la goma de laca, pero esta tenía como principal desventaja el que se aumentaba su grado de polimerización estando almacenada, de modo que el contenido activo muchas veces no se liberaba.*

El polímero que más se emplea es el acetofalato de celulosa (FAC), el cual funciona bien como cubierta entérica, pero se requiere un pH mayor de 6 para que se disuelva, de modo que puede tardar en liberar el fármaco. Es relativamente permeable a la humedad y al jugo gástrico en comparación con la mayoría de los polímeros entéricos, de manera que es susceptible a la descomposición hidrolítica.

Los ácidos fólico y acético pueden separarse, de modo que las propiedades poliméricas y, por ende, entéricas se alteran. Otro polímero útil es el acetofalato de polivinilo (FAPV), menos permeable a la humedad y al jugo gástrico, más estable a la hidrólisis y capaz de ionizarse a pH más bajo, de modo que libera antes el fármaco en el duodeno.

Un polímero más reciente es el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, cuya estabilidad es similar a la del FAPV y se disocia en una gama pH similar. Un ejemplo, final de polímero de uso actual es el de los basados en el ácido metacrílico, copolímeros ésteres con grupos ácidos ionizables. Se dijo que tienen el inconveniente de que se desdoblan tarde aunque el pH sea relativamente alto, sin embargo ciertas modificaciones se obtiene una gama extensa de polímeros

### **2.3.6. ENSAYOS DE DISOLUCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

Los estudios de disolución pueden ser llevados a cabo en tres fases distintas de la preparación del medicamento:

a) El estudio de la disolución de una sustancia pura (principio activo) en uno o varios medios permite revelar los problemas que presentará una molécula nueva para su utilización, o, eventualmente, realizar una elección entre varias moléculas.

b) El estudio de la disolución de distintas preparaciones farmacéuticas realizadas con el mismo principio activo permite prever, hasta cierto punto, cual será la mejor formulación. Desde este punto de vista se han realizado numerosos trabajos para buscar correlaciones entre la velocidad de disolución y la velocidad de absorción.

c) El control de la cinética de disolución puede realizarse de una manera rutinaria para controlar la fabricación de un lote. Este control aporta datos mucho más completos que un simple ensayo de disgregación.

El estudio de la cinética de disolución de una sustancia depende de numerosos parámetros como son:

1. Caracteres físicoquímicos de la sustancia.
2. Superficie de intercambio entre la sustancia y el medio.
3. Naturaleza del medio de disolución (pH, viscosidad<sup>6</sup>, tensión superficial, fuerza iónica).
4. Parámetros que dependen del aparato (temperatura, volumen del baño, agitación).

Cuando se trata de una forma más o menos compleja, los excipientes pueden modificar la cinética del principio activo actuando sobre la superficie de intercambio (disgregación). La constante de difusión (espesante, tensoactivo).

La solubilidad del principio activo (por modificación del pH)

## 2.4 JUSTIFICACIÓN EN LA ELECCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

En las condiciones actuales del país, se presentan una gran cantidad de enfermedades infecciosas intestinales<sup>16</sup>. La falta de drenaje, y las deficiencias en el abasto de agua potable son principalmente en provincia y zonas conurbadas, ocupando las enfermedades producidas por estas carencias el 13<sup>o</sup> lugar de mortalidad en México debido al amplio espectro del cloramfenicol se decidió elaborar grageas de cloramfenicol con recubrimiento entérico.

*Las grageas tienen ventajas sobre otras formas farmacéuticas sólidas, sin embargo el factor determinante en la elección del grageado es que el cloramfenicol posee un sabor amargo y un color ligeramente amarillo; el grageado por un lado puede enmascarar estas características.*

*Así mismo se decidió un recubrimiento entérico, debido a que el principio activo produce irritación gástrica y este efecto puede evitarse porque el recubrimiento entérico confiere a las grageas la propiedad de mantenerse intactos en el estómago, liberándose el contenido al llegar al intestino delgado, con lo cual evitamos la inactivación (parcial) del principio activo en el estómago y la irritación que este pudiera causar.*

*Otra de las razones que justificaría a un más la elección de las grageas con recubrimiento entérico es que se reviso la producción de 20 laboratorios diferentes que tienen en el mercado productos cuyo principio activo es cloramfenicol obteniéndose los siguientes resultados:*

*En total existen tres productos en diferentes presentaciones*

FORMA FARMACÉUTICA	PRODUCTOS	%
Cápsulas	15	51.7
Suspensiones	11	37.9
Gotas	3	10.3
Grageas	0	0.0
Tabletas	0	0.0

*PRECIOS:*

FORMA FARMACÉUTICA	PRESENTACIÓN	(\$) INTERVALO
Cápsulas (250 mg)	Con 20 cápsulas	87.00-98.00
	Con 16 cápsulas	52.85-58.70
Suspensiones	Con 100 ml	52.00 (solo uno)
Gotas	Con 10 ml	21.00 (solo uno)
Grageas	-	-

### **3. PARTE EXPERIMENTAL.**

#### **INFORMACION TECNICA.**

### 3. Parte experimental.

#### 3.1. CLORAMFENICOL

**Nombre químico:** D-(-)-treo-l-(p-nitrofenil)-2-(2,2-dicloro-acetamido)-1,3 propanediol.

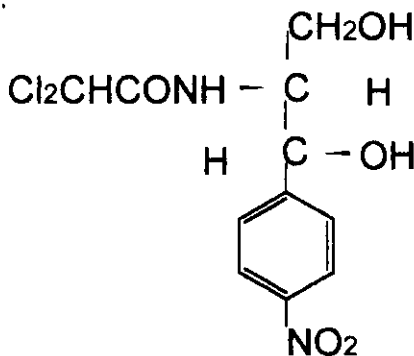
**Nombre genérico:** Cloramfenicol.

**Nombre patentado:** Chloromycetin.

**Formula empírica:** C<sub>11</sub> H<sub>12</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

**Estructura y estereoquímica.**

(1R,2R)1-(p-nitrofenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-1,3-propanediol.



**Peso molecular:** 323.14

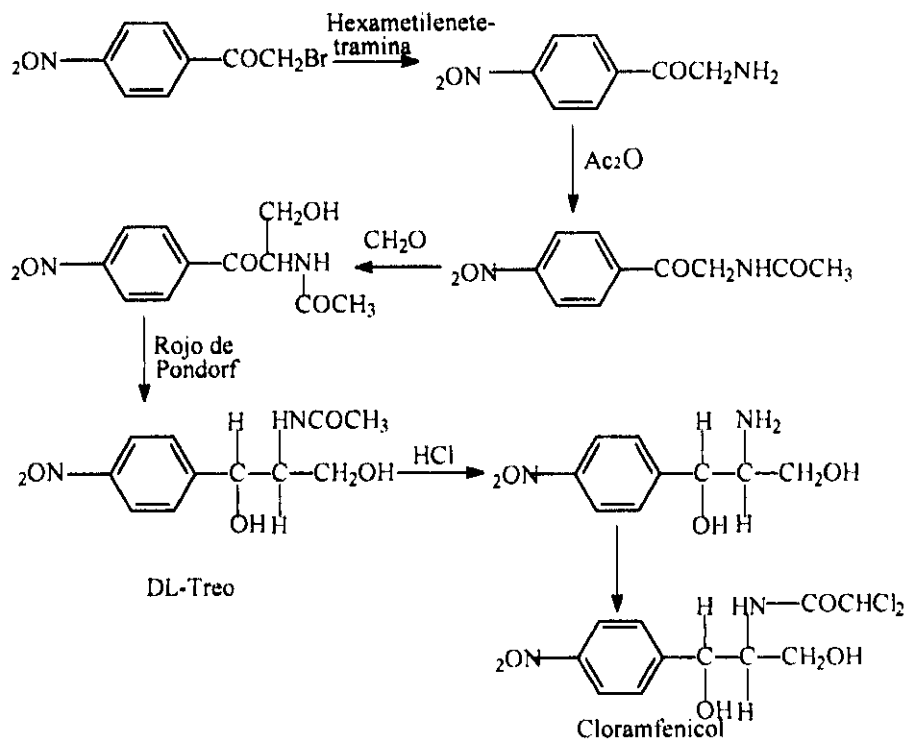
**PUNTO DE FUSIÓN:** 149.7-150.7°C. Como criterio de aceptabilidad, la FDA y la USP especifican un rango de 151 ± 2° C.

**SOLUBILIDAD :** Solubilidad a 25°C en agua = 2.5 mg/ml, en propilenglicol = 150.8 mg/ml. Muy soluble en etanol, metanol, butanol, acetato de etilo, acetona.

Bastante soluble en éter, insoluble en benceno, éter de petróleo, aceites vegetales.

**PRODUCCIÓN :** El cloramfenicol se produjo originalmente por aislamiento de los cultivos de Streptomyces venezalae<sup>14,15</sup>. Posteriormente se demostró que la síntesis del antibiótico fue posible<sup>16</sup>, algunos pasos de la síntesis se muestran en el siguiente diagrama<sup>7</sup>:





**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Antibiótico utilizado en el tratamiento de: medicamento de elección en fiebre tifoidea, en unión con ampicilina I.M. o I.V., para el tratamiento de *Haemophilus influenzae* u osteomielitis; en *Rickettsia* cuando las tetraciclinas no pueden ser utilizadas; salmonelosis, meningitis, bacteremia y en infecciones causadas por *S.pneumonie* , *N.meningitidis* cuando la penicilina y cefalosporinas no estén indicadas o sean poco efectivas. Es utilizado en infecciones causadas por gérmenes anaerobios<sup>4</sup>.

#### FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS.

En individuos sanos; se absorbe por vía oral. El cloramfenicol tiene acción bacteriostática pero a altas concentraciones puede tener acción bactericida. Inhibe la síntesis proteica uniéndose a la subunidad ribosomal 50 s.

**ABSORCIÓN** : El cloramfenicol se administra por vía oral como cloramfenicol o como palmitato de cloramfenicol. El éster de palmitato es hidrolizado a fármaco libre en el intestino, desde donde se absorbe el cloramfenicol. Presenta una absorción rápida como cloramfenicol libre. Posterior a la ingestión de 1 g de cloramfenicol base en adultos se obtiene un promedio pico de 11  $\mu\text{g}$  /ml en 1 a 3 horas, cuando se repiten las dosis orales cada 6 horas se obtiene una concentración máxima de 18  $\mu\text{g}$  /ml, después de la quinta dosis. Sin embargo, en neonatos hay variaciones en las concentraciones debido a que tal vez a diferencias individuales, así como al grado de hidrólisis y fallas en la absorción.

**ELIMINACIÓN** : La vida media plasmática del cloramfenicol es de 1.5 a 4.1 horas. Debido a la inmadurez de los mecanismos de conjugación de glucónidos y de la excreción renal, las dosis usuales de cloramfenicol producen altas y prolongadas concentraciones plasmáticas en los neonatos.

La vida media plasmática es de 24 horas o más en infantes de 1 a 2 días de vida y de aproximadamente 10 horas en infantes de 10 a 16 días de nacidos. La vida media plasmática es prolongada en pacientes con disfunción hepática, mientras que en pacientes con insuficiencia renal la vida media no es muy prolongada.

El cloramfenicol es inactivado por la glucoroniltransferasa en el hígado. En adultos con función renal y hepática normal, se excreta del 68 al 99% de una dosis oral única, por orina en tres días, del 5 al 15 % de la dosis se excreta sin cambios en la orina por filtración glomerular y el resto es excretado por secreción tubular, como metabolitos inactivos, primeramente el glucorónido. La concentración plasmática de cloramfenicol no es afectada por la diálisis peritoneal y sólo pequeñas dosis son removidas por la hemodiálisis.

**CONTRAINDICACIONES** : Si ocurre neuritis periférica durante la terapia con cloramfenicol se debe suspender inmediatamente. Está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

## **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**

No se ha establecido el uso con cloramfenicol y puesto que cruza la barrera placentaria y se distribuye en la leche materna, debe ser utilizado con máximo cuidado y bajo estricto control médico, en virtud de su virtual efecto tóxico en el feto y el niño.

## **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:**

**En tracto digestivo:** Náuseas, vómito, diarrea, mal sabor de boca, glositis, prurito y endocolitis son reacciones poco frecuentes, rara vez se observa ictericia.

**En sistema nervioso:** Rara vez neuritis óptica, entripada de larga duración bilateral de la agudeza visual, neuritis periférica y escotomas centrales, cefalea, depresión mental, confusión y delirio.

**Reacciones de hipersensibilidad:** Fiebre macular, irritación vesicular, angiodema urticaria, hemorragia de la piel y reacciones anafilactoides.

**Efectos hematológicos:** Uno de los efectos adversos más serios aunque raro de nuestro medio, es la depresión medular, más raras aún son discrasias sanguíneas como: anemia aplásica, trombocitopenia y granulocitopenia.

La depresión medular reversible puede ocurrir cuando las concentraciones plásticas de cloramfenicol activo son de 25 µg/ml o mayores o cuando la dosis en el adulto exceden 4 g al día.

**Síndrome gris:** Se trata de un tipo de colapso circulatorio ocurrido con el fármaco, en la mayoría de los casos se trata de infantes prematuros y recién nacidos que han sido tratados con el fármaco.

*En la mayoría de los casos se trata de infantes que han sido tratados en las primeras 48 horas de edad, sin embargo ha ocurrido a niños de 2 años de edad, de madres que recibieron tratamiento con cloramfenicol en las ultimas semanas de embarazo. Interacciones medicamentosas y de otro genero: El cloramfenicol puede interferir con la biotransformación de clorpropamida, dicumarol, fenitoina, tolbutamida, esto inhibiendo la actividad del cromosoma. El tiempo de protrombina se puede alterar en pacientes que recibieron anticoagulantes.*

***Precauciones y relación con efectos de carcinogenesis, mutagenesis, teratogenesis y sobre la fertilidad:*** Pueden causar efectos tóxicos en el feto y anemia aplásica en el recién nacido. Se debe efectuar monitoreo sanguineo cada 2 días en pacientes que recibieron terapia con cloramfenicol.

### **3.2 CLASIFICACIÓN DEL RECUBRIMIENTO:**

**RECUBRIMIENTO ENTÉRICO:** Resiste la acción de fluidos estomacales y se desintegra y disuelve a nivel de intestino a pH =8. Los más utilizados son: acetofalato de celulosa, hidroxipropilcelulosa y resinas acrílicas.

**RECUBRIMIENTO NO ENTÉRICO:** Se usan sustancias solubles a pH ácido asegurando un mínimo efecto de recubrimiento.

#### **MATERIALES ENTÉRICOS.**

Razones más importantes para aplicar el recubrimiento enterico son las siguientes.

1. Para proteger fármacos lábiles al fluido gástrico.
2. Para prevenir malestares gástricos o náuseas debidas a irritación del fármaco.
3. Para liberar el fármaco en el sitio deseado.
4. Para liberar el fármaco que es absorbido óptimamente en el intestino delgado.

Un material de recubrimiento entérico ideal, debe tener las siguientes propiedades.

1. Resistencia a los fluidos gástricos.
2. Rápida susceptibilidad o permeabilidad a fluidos intestinales.
3. Mayor compatibilidad del recubrimiento con los componentes de la solución y sustratos del fármaco.
4. El recubrimiento debe tener buena estabilidad, las películas no deben presentar cambio debidos a la acción del tiempo.
5. Deben formarse películas continuas.
6. No tóxico.
7. Bajo costo.
8. Fácil aplicación sin equipo especializado.

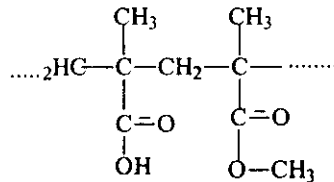
### 3.3 EUDRAGIT L/S

Para recubrimientos resistentes a los jugos gástricos

Soluble en el jugo intestinal desde pH 6 (para el tipo L) y pH 7 (para el tipo S)

#### ESTRUCTURA QUÍMICA.

Las resinas acrílicas de EUDRAGIT L Y S son copolimerizados de carácter anionico a base de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.



La relación de grupos carboxílicos libres con grupos **ésteres** es de 1:1 para EUDRAGIT L y de 1:2 para el EUDRAGIT S.

El peso molecular medio es de 135,000.

Para mejorar las propiedades filmógenas, se recomienda la **adición** de un plastificante.

Su principal aplicación es el recubrimiento de medicamentos resistentes a los jugos gástricos y solubles en el jugo intestinal.

Al describir las propiedades de ambas laca las denominaremos EUDRAGIT L/S.

#### FORMAS COMERCIALES CONTENIENDO.

EUDRAGIT L 100

EUDRAGIT S 100

*Sustancias sólidas en forma de polvo blanco muy fino y fluido con olor ligeramente aromático.*

#### CONTENIDO.

95 % como mínimo de laca seca. Un gramo de polvo se deja secar en la estufa a

110° C (aproximadamente 6 horas) hasta peso constante.

#### GRANULOMETRIA.

95 % como mínimo inferior a 0.1 mm.

#### **PROPIEDADES.**

#### **SOLUBILIDAD.**

Una parte de sustancia seca se disuelve a temperatura ambiente en 8 partes de metanol, isopropanol y acetona así como en mezclas de disolventes a partes iguales de acetona/ isopropanol, o etanol /agua 6.4, formando soluciones claras a ligeramente turbias. La solución mejora si los disolventes contienen además 3 % de agua.

EUDRAGIT I/S 100 es prácticamente insoluble en hidrocarburos clorados y bencina.

Las resinas acrílicas L/S son insolubles en agua pura y en soluciones tampón inferiores a pH 5 .

Una parte de laca seca (polvo o película) se disuelve lentamente en 10 partes de NaOH.

#### **SOLUCIÓN PARA ENSAYOS**

Como solución para ensayos se utiliza una solución en isopropanol al 12.5 % de sólidos.

*Debe tenerse en cuenta el contenido en materia seca de los sólidos añadiendo al isopropanol 3% de agua.*

#### **FORMACIÓN DE PELÍCULA**

Aplicando la solución para ensayos sobre una lamina de teflón, al evaporarse el disolvente, se forma una película clara quebradiza.

### **3.4 EUDRAGIT S 90**

Para recubrimientos resistentes a los jugos gástricos

Soluble en el jugo intestinal desde pH 7

Eudragit S es un polimerizado anionico del ácido metacrílico y metacrilato de metilo. Es insoluble en ácido y en agua pura. Se solubiliza en medios que van desde neutro hasta débilmente alcalino por formación de sales con los álcalis, dando lugar a recubrimientos resistentes a los jugos gástricos y lentamente solubles en el jugo intestinal.

**PROPIEDADES DEL PRODUCTO.**  
**PRESENTACIÓN :** Sustancia sólida.

**ASPECTO :** Grano incoloro, transparente a blanco opaco

**OLOR :** Débilmente aromático

**CONTENIDO :** 90 % laca seca, 10 % agua

**INDICE DE ÁCIDEZ:** 190 mg KOH /g laca seca

**DISOLVENTES :** Preferentemente isopropanol, acetona y etanol así como mezclas de isopropanol/acetona, isopropanol/cloruro de metilo, así como alcohol/agua 60/40.

**ALMACANAMIENTO;** Protegido de la humedad y por debajo de 30 °C.

**ENVASADO :** Envases verdes de hojalata con revestimiento interior de polietileno de 5 y 20 Kg netos.

**APLICACIONES :**

1. Recubrimiento de comprimidos y grageas: transparentes, incoloras y pigmentados.

2. Para mejorar la estabilidad al almacenamiento, protección contra la humedad, la luz y el aire, mediante recubrimientos resistentes a los climas tropicales.



3. Para resistir a los jugos gástricos con acción retardada de la sustancia activa en el intestino (arriba de pH 7 ).
4. Para resistir a los jugos gástricos con acción retardada de la sustancia activa en el intestino mezclando con EUDRAGIT L (entre pH 6-7).
5. Para aislar núcleos higroscópicos.
6. Para cubrir formas porosas.
7. Para revestir comprimidos o grageas deslizables en la boca

#### PROPIEDADES DE LA PELICULA

Las películas de EUDRAGIT S son incoloras, transparentes y frágiles. Son insolubles en agua pura, en soluciones tampón de pH inferior a 6.0, así como en jugos gástricos naturales y artificiales. Se disuelven lentamente en la zona entre neutra y débilmente alcalina de los jugos digestivos y en soluciones tampón de más de pH 7.0.

#### INSTRUCCIONES PARA LA DISOLUCIÓN:

Solubilidad de EUDRAGIT S 90 (15 g en 100 g de disolvente a 20°C en el agitador vibratorio)

DISOLVENTE	TIEMPO DE DISOLUCIÓN	VISCOSIDAD CP /20 °C
ETANOL/AGUA 6:4	2 h	100-200
ACETONA	3 h	10-20

#### CONSUMO DE LACA

La cantidad de laca necesaria se refiere, fundamentalmente, a la superficie de las formas que se van a recubrir.

Para obtener recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se debe lograr recubrir entre 3-5 mg/cm<sup>2</sup> por núcleo.

La última cifra corresponde para comprimidos de tamaño medio (8 mm de diámetro,

4 mm de altura, 200 mg de peso), a un aumento de peso del 3 al 5 % .

Las cantidades medias para recubrimiento resistente a los jugos gástricos son:

50 g de EUDRAGIT S 90 por kg. de comprimidos.

100 g de EUDRAGIT S 90 por kg. de granulado, pellets o polvo.

### **ELABORACIÓN**

Para mejorar la elasticidad de las películas de EUDRAGIT S se recomienda la adición de plastificante (polietilenglicol, ftalato de dibutilo, aceite de ricino).

La adición de un 10 % de plastificante sobre la laca seca, suele ser suficiente.

De ser necesario, se puede incrementar hasta el 25 % en las propiedades de la laca.

*La adición de agentes aislantes (talco, estearato de magnesio, pigmentos), reduce la tendencia a la adherencia y alisa la superficie de la película. La aplicación por porciones se puede verter la solución al 25 % sin diluir (eventualmente, con adición de plastificante) en la grageadora . De vez en cuando se recomienda espolvorear sobre los núcleos en rotación talco o estearato de Magnesio, en la proporción de cuatro a uno.*

Pulverizando una solución de laca al 12.5 % diluido en la proporción de 1:1 se obtienen recubrimientos homogéneos y lisos. A una parte de la laca seca se le pueden añadir de 2 a 3 partes de pigmentos, talco y otros aditivo

### **3.5 EUDRAGIT S 100**

Es prácticamente insoluble en hidrocarburos clorados y bencina.

Las resinas acrílicas S son insolubles en agua pura y en soluciones tampón inferiores a pH 5. Una parte de laca seca (polvo o película) se disuelve lentamente en 10 partes de NaOH .

#### **SOLUCION PARA ENSAYOS.**

Como solución para ensayos se utiliza una solución en isopropanol al 12.5 % de sólidos. Debe tenerse en cuenta el contenido en materia seca de los sólidos añadiendo al isopropanol 3 % de agua.

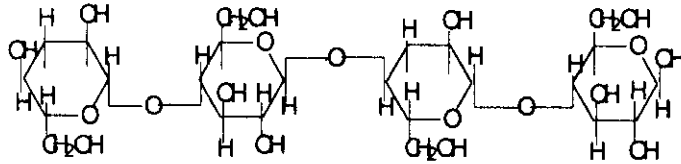
#### **FORMACION DE PELICULA.**

Aplicando la solución para ensayos sobre una lamina de teflon, al evaporarse el disolvente se forma una película clara quebradiza.

### 3.6 Excipientes de elección:

#### 3.6.1 Avicel pH 101<sup>3</sup>

##### Formula estructural



**Sinónimo:** Celulosa Microcristalina, gel de celulosa, Avicel pH 101, 102.

**Categoría funcional:** USP tableta y cápsula disolvente, tableta desintegrante, suspensor y/o agente incrementador de viscosidad.

**Descripción :** Particularmente existe como un despolimerizado de celulosa purificado, polvo blanco, inoloro, cristalino, compuesto de partículas porosas.

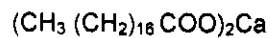
Se encuentra en diferentes grados de tamaño de partícula con diferentes propiedades ej. Avicel pH 101 y pH 102.

**Solubilidad :** insoluble en agua, ácidos diluidos y solventes orgánicos, ligeramente soluble en solución de hidróxido de sodio en una composición 1:20 .

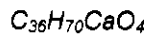
**Incompatibilidades :** No citadas en la literatura.

#### 3.6.2 ESTEARATO DE CALCIO<sup>3</sup>:

##### Formula estructural.



##### FORMULA EMPÍRICA :



**Sinónimos:** Ácido octadecanoico, sal de calcio de ácido estearico.

**Categorías funcionales. USP :** Tabletas y cápsulas lubricante.

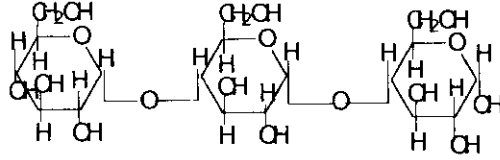
**Otros :** Agente estabilizante, agente suspensor, controlador de viscosidad.

**Descripción :** Polvo fino blanco o amarillento, olor característico.

**Solubilidad :** Insoluble en agua, alcohol diluido éter, cetonas y otros solventes comunes.

### 3.6.3 ALMIDON DE MAIZ <sup>3</sup>

*Formula estructural*



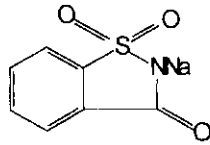
$(C_6H_{10}O_5)_n$  - en esta forma es variable.

**Descripción :** Polvo blanco, fluye libremente, inoloro, sus partículas son poliédricas y a veces redondas.

**Solubilidad :** (a 25° C) en agua menos de 1 en 10000 partes, etanol (96 %) menos de 1 en 1000, cloroformo 1 en 3500. Area especifica de superficie: 0.50-0.80-1.15 m<sup>2</sup>/g.

### 3.6.4 SACARINA SODICA.

*Fórmula estructural.*



#### **FORMULA EMPÍRICA**

$C_7H_4NNaO_3S$

$C_7H_4NNaO_3S \cdot 2/3H_2O$

$C_7H_4NNaO_3S \cdot 2H_2O$

**Descripción :** Polvo blanco, inoloro o ligeramente aromático, fluorescente, polvo cristalino con un intenso sabor dulce.

### 3.7 PLANTEAMIENTO PARA LAS FORMULACIONES. CUADRO DE MATRIZ O FACTORIAL

Sacarina		A			M			B	
Almidón	A	M	B	A	M	B	A	M	B
(A)0.8 %	AAA	AMA	ABA	MAA	MMA	MBA	BAA	BMA	BBA
(M)0.6%	AAM	AMM	ABM	MAM	MMM	MBM	BAM	BMM	BBM
(B) 0.4%	AAB	AMB	ABB	MAB	MMB	MBB	BAB	BMB	BBB

A = ALTO

Estearato de Calcio: 0.8, 0.6 y 0.4 %

B = BAJO

M = MEDIANO

Diluyente : Avicel pH 101

Aglutinante : Sacarina sódica (10-20%)

Lubricante : Estearato de Calcio (< 1%)

Desintegrante : Almidón de maíz (1%)

Principio activo: Cloramfenicol

PROPUESTAS DE PREFORMULACIÓN

LOTE 1 AAM

EXIPIENTE	mg
Avicel pH 101	102.8
Sacarina sódica (20%)	90
Estearato de calcio (0.6 %)	2.7
Almidón de maíz (1 %)	4.5
Cloramfenicol	250
	450

LOTE 2 MMA

EXIPIENTE	mg
Avicel pH 101	125.3
Sacarina sódica (15 %)	67.5
Estearato de calcio (0.8 %)	3.6
Almidón de maíz (0.8 %)	3.6
Cloramfenicol	250
	450

LOTE 3 BBA

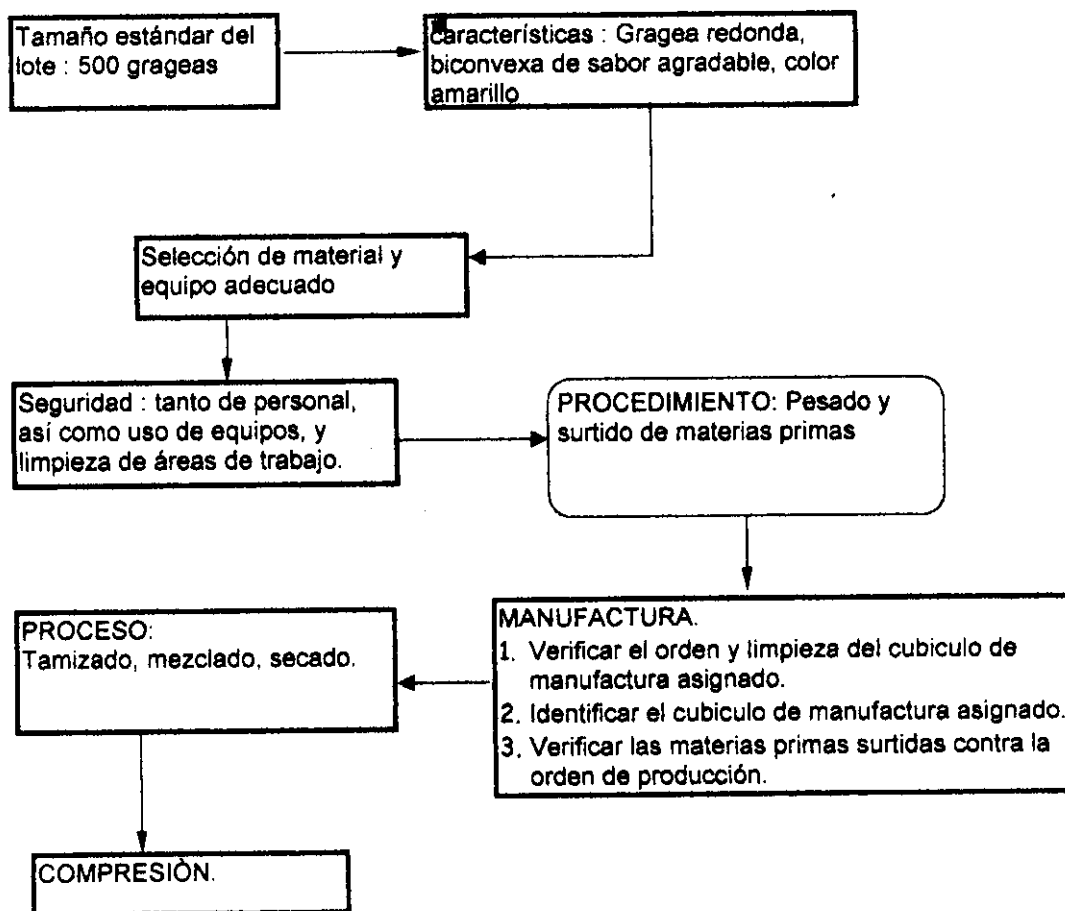
EXIPIENTE	mg
Avicel pH 101	149.2
Sacarina sódica (10%)	45
Estearato de calcio (0.8 %)	3.6
Almidón de maíz (0.5 %)	2.2
Cloramfenicol	250
	450

### **3. PARTE EXPERIMENTAL.**

#### **PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN.**



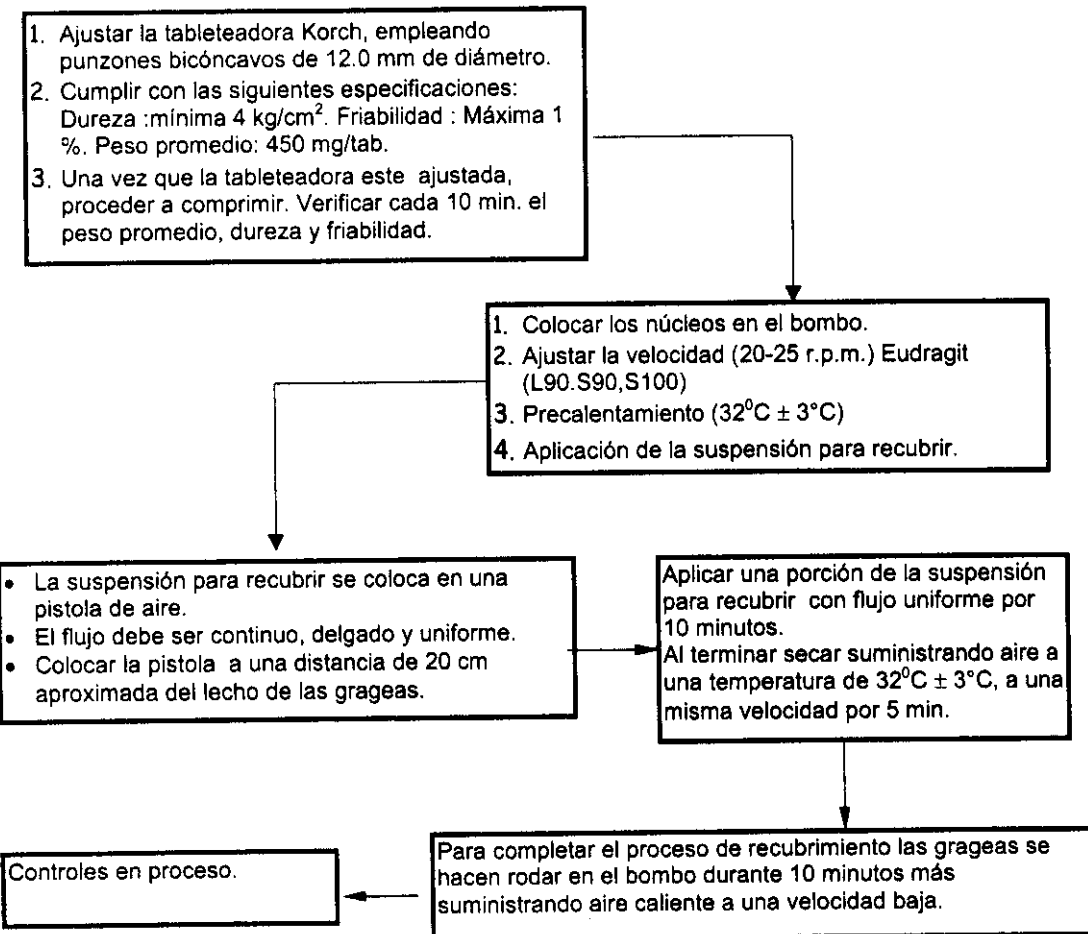
<b>GRAGEAS DE CLORAMFENICOL</b>			<b>Lab.de Tecnologia</b>	
			<b>PNO</b>	<b>Pág. 1 de 13</b>
<b>Preparado por:</b> A. Olivares R.	<b>Revisada por:</b> A. Keller W.	<b>Aprobada por:</b> M.S. Alpizar R.	<b>En vigor: Mayo de 1997</b>	
			<b>Substituye a: NUEVO</b>	





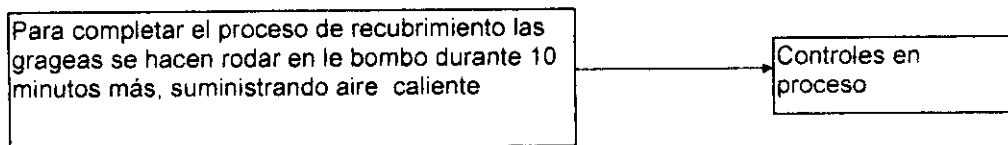


GRAGEAS DE CLORAMFENICOL			Lab.de Tecnologia	
			PNO	Pág. 2 de 13
Preparado por: A. Olivares R.	Revisada por: A. Keller W.	Aprobada por: M.S. Alpizar R.	En vigor: Mayo de 1997	
			Substituye a: NUEVO	





<b>GRAGEAS DE CLORAMFENICOL</b>			<b>Lab.de Tecnología</b>	
			<b>PNO</b>	<b>Pág. 3 de 13</b>
<b>Preparado por:</b> A. Olivares R.	<b>Revisada por:</b> A. Keller W.	<b>Aprobada por:</b> M.S. Alpizar R.	<b>En vigor: Mayo de 1997</b>	
			<b>Substituye a: NUEVO</b>	



**CONTROLES EN PROCESO.**

- a) Apariencia: Núcleos color blanco homogéneos, convexos, con superficie lisa PNO (interno) (Ref. León Lachman, pag 297, 3° Edición.)
- b) Peso promedio (500 mg  $\pm$  5 %) (Ref. MGA : 0221, FEUM 5° Pag. 104) Balanza Analítica Strtuorius.
- c) Dureza (6.75 - 9.5 kp). Medidor de dureza Schleuniger.
- d) Friabilidad: Máxima 1 %. Determinador de friabilidad: Elecsa



<b>GRAGEAS DE CLORAMFENICOL</b>			<b>Lab.de Tecnologia</b>	
			<b>PNO</b>	<b>Pág. 4 de 13</b>
<b>Preparado por:</b>	<b>Revisada por:</b>	<b>Aprobada por:</b>	<b>En vigor: Mayo de 1997</b>	
<b>A. Olivares R.</b>	<b>A. Keller W.</b>	<b>M.S. Alpizar R.</b>	<b>Substituye a: NUEVO</b>	

**FABRICACIÓN DE NUCLEOS.**

1. Tamaño estándar del lote: 500 núcleos.
2. Descripción : núcleo redondo, biconvexo, color blanco.
3. Formulación:

<b>INGREDIENTES</b>	<b>para un núcleo de 450 mg</b>
Cloramfenicol	250.0 mg
Avicel pH 101	124.4 mg
Estearato de calcio	36.0 mg
Almidón de maíz	4.5 mg
Sacarina sódica	67.5 mg

**4. MATERIAL Y EQUIPO**

- Tamiz de acero inoxidable no. 20
- Tamiz de acero inoxidable no. 8
- Charola de plástico
- Espátula de acero inoxidable y mango de madera (15cm)
- Probeta de 25 ml
- Vaso de precipitado de 250 ml
- Tableteadora (Korch)
- Determinador de friabilidad (Elecса)
- Medidor de dureza (Schleuniger)
- Balanza analítica (Startorius)
- Juego de punzones bicóncavos y matriz de 12.0 mm.



<b>GRAGEAS DE CLORAMFENICOL</b>			<b>Lab.de Tecnologia</b>	
			<b>PNO</b>	<b>Pág. 5 de 13</b>
<b>Preparado por:</b> A. Olivares R.	<b>Revisada por:</b> A. Keller W.	<b>Aprobada por:</b> M.S. Alpizar R.	<b>En vigor: Mayo de 1997</b>	
			<b>Substituye a: NUEVO</b>	

### 5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control de los núcleos de cloramfenicol debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje. El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

### 6. PROCEDIMIENTO

- 6.1 Pesado y surtido de materias primas.
  - 6.1.1 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pasado.
  - 6.1.2 Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas a pesar.
  - 6.1.3 Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.
  - 6.1.4 Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.
  - 6.1.5 Trasladar las materias primas al cubiculo de manufactura asignado.
  - 6.1.6 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.
  - 6.1.7 Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de pesadas.



GRAGEAS DE CLORAMFENICOL			Lab.de Tecnología	
			PNO	Pág. 6 de 13
Preparado por: A. Olivares R.	Revisada por: A. Keller W.	Aprobada por: M.S. Alpizar R.	En vigor: Mayo de 1997	
			Substituye a: NUEVO	

## 6.2 MANUFACTURA

- 6.2.1 Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.
- 6.2.2 Identificar el cubículo de manufactura asignado.
- 6.2.3 Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.

## 6.3 PROCESO

- 6.3.1 Tamizar el cloramfenicol, el avicel pH 101 y la sacarina sódica a través de la malla no. 20.
- 6.3.2 Colocar el cloramfenicol, avicel pH 101, estearato de calcio, almidón de maíz y la sacarina sódica en la mezcladora de doble listón y mezclar durante 5 minutos a velocidad media hasta que la mezcla tenga una apariencia uniforme.
- 6.3.2 Preparar 25 ml de una solución de polivinil pirrolidona (PVP) al 5% en alcohol etílico. Preparación de la solución:  
Medir 25 ml de alcohol etílico, colocarlo en un vaso de precipitado de 250 ml junto con la barra magnética y adicionar lentamente 1.25 g de PVP hasta total disolución.
- 6.3.4 Granular la mezcla del paso 2 con la solución de PVP, hasta consistencia adecuada.
- 6.3.5 Tamizar el granulado a través de la malla no. 8 y esparcirlo en una charola del horno sobre papel manila.



GRAGEAS DE CLORAMFENICOL			Lab.de Tecnología	
			PNO	Pág. 7 de 13
Preparado por: A. Olvares R.	Revisada por: A. Keller W.	Aprobada por: M.S. Alpizar R.	En vigor: Mayo de 1997	
			Substituye a: NUEVO	

6.3.6 Secar el granulado a una temperatura de 25 a 30° C durante 20 minutos, verificar la compactación, si todavía no esta seco el granulado secar 5 minutos más.

6.3.7 *Retirar el granulado del horno y pese la mezcla obtenida.*

6.3.8 Tamizar el granulado seco a través de la malla no. 20 y colocarlo en la mezcladora, adicionar el estearato de calcio previamente tamizado y mezclado con un poco de granulado, y adicionar el almidón de maíz previamente tamizado por la malla del no. 20, mezclar durante 3 minutos.

## 7 COMPRESIÓN

7.1 Ajustar la tableteadora, empleando punzones bicóncavos de 12.0 mm de diámetro.

7.2 Cumplir con las siguientes especificaciones:

Dureza : 6.5 - 9.5 kg / cm<sup>2</sup>

Friabilidad : máxima de 1 %

Peso promedio: 450 mg por tableta +/- 3 % (436.5-463.5 mg).

Tiempo de desintegración < 30 min.

7.3 Una vez que la tableteadora este ajustada, proceder a comprimir. Verificar cada 10 minutos el peso promedio, dureza y friabilidad.



GRAGEAS DE CLORAMFENICOL			Lab.de Tecnologia	
			PNO	Pág. 8 de 13
Preparado por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Mayo de 1997	
A. Olivares R.	A. Keller W.	M.S. Alpizar R.	Substituye a: NUEVO	

### FABRICACIÓN DE GRAGEAS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO

1. Tamaño del lote: 500 grageas.
2. Descripción: Grageas de color amarillo homogéneas, biconvexas, con superficie lisa y pigmentación uniforme.
3. Formulación de la suspensión para recubrir.
  - 3.1 Suspensión de pigmentos:

Materia prima	Cantidad
Talco micronizado	6.0 (g)
Estearato de magnesio	1.72 g
Carbowax 6000	0.88 g
Dióxido de titanio	4.33 g
Alcohol isopropílico	30.34 g
Color amarillo no. 5 soluble en agua al 10 %	3.5 ml (0.5 g en 5 ml)
Agua destilada	1.72 g

- 3.2 Suspensión para recubrir:

Materia prima	Cantidad
Eudragit S100	39.0 g
Suspensión de pigmentos	48.49 g
Alcohol isopropílico	93.33 g



<b>GRAGEAS DE CLORAMFENICOL</b>			<b>Lab.de Tecnología</b>	
			<b>PNÓ</b>	<b>Pág. 9 de 13</b>
<b>Preparado por:</b> <b>A. Olivares R.</b>	<b>Revisada por:</b> <b>A. Keller W.</b>	<b>Aprobada por:</b> <b>M.S. Alpizar R.</b>	<b>En vigor: Mayo de 1997</b>	
			<b>Substituye a: NUEVO</b>	

#### 4. PROCEDIMIENTO

##### 4.1 Procedimiento de la elaboración de la suspensión de pigmentos.

4.1.1 Pesar el alcohol isopropílico en un vaso de precipitado de 250 ml.

4.1.2 Adicionar el talco con agitación constante con un agitador magnético.

4.1.3 Colocar el estearato de magnesio continuando con la agitación.

4.1.4 Adicionar el carbowax 6000.

4.1.5 Agregar el dióxido de titanio.

4.1.6 Adicionar el agua destilada, agitar hasta homogeneizar.

4.1.7 Agregar el color amarillo no. 5.

##### 4.2 Procedimiento para la elaboración de la suspensión para recubrir.

- Pesar el alcohol isopropílico en un vaso de precipitado de 250 ml.
- Adicionar lentamente el Eudragit S100 con agitación, con la ayuda de un agitador magnético, hasta completa disolución.
- Terminar de adicionar el Eudragit, siguiendo con la agitación.
- Adicionar la suspensión de pigmentos hasta homogeneizar.
- Tamizar ésta suspensión a través de la malla no. 27.





GRAGEAS DE CLORAMFENICOL			Lab.de Tecnología	
			PNO	Pág. de 13 10
Preparado por: A. Olivares R.	Revisada por: A. Keller W.	Aprobada por: M.S. Alpizar R.	En vigor: Mayo de 1997	
			Substituye a: NUEVO	

4.3 Procedimiento fabricación de grageas.

4.3.1 Verificar el surtido de los núcleos y pesada de las materias primas e identificarlas.

4.3.2 Verificar el orden y limpieza de las áreas y equipos.

Nota : Colocar 2 baffles cruzados en el interior del bombo con masking tape a una altura no mayor de 5 mm.

4.3.3 Aplicación de la suspensión para recubrir.

Los núcleos libres de polvo se colocan cuidadosamente en el interior del bombo, se comienza a rodar a una velocidad moderada (aproximadamente de 20-25 r.p.m.). Precalear el bombo a una temperatura de  $32^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

- Se coloca la suspensión para recubrir en la pistola de aire y se abre la válvula de aire a una baja presión, se verifica en una hoja de papel la cantidad de la suspensión para aspersion; ésta debe ser de aproximadamente 1.2 g con flujo continuo, debe ser delgada y uniforme. Colocar la pistola de aire a una distancia de 20 cm aproximadamente del lecho de las grageas.
- Aplicar una porción de la suspensión para recubrir con un flujo uniforme durante 10 minutos con movimientos intermitentes, al terminar con la adición, las grageas se secan suministrando aire a una temperatura de  $32^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  a una misma velocidad con la secadora, durante 5 minutos.



GRAGEAS DE CLORAMFENICOL			Lab.de Tecnologia	
			PNO	Pág. de 13 11
Preparado por: A. Olivares R.	Revisada por: A. Keller W.	Aprobada por: M.S. Alpizar R.	En vigor: Mayo de 1997	
			Substituye a: NUEVO	

- Posteriormente se adiciona otra porción de la suspensión pelicular, con movimientos intermitentes durante 5 minutos, si las grageas comienzan a adherirse entre si, dar impulsos manuales al lecho de las grageas, con movimiento suave. Secar las grageas suministrando aire a una temperatura de  $32^{\circ} \text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ , a una misma velocidad, durante 5 minutos.
- Finalmente se aplica otra porción de la suspensión pelicular durante otros 5 minutos, siguiendo el paso anterior.

Para completar el proceso de recubrimiento, las grageas se hacen rodar en el bombo durante 10 minutos más suministrando aire caliente.



GRAGEAS DE CLORAMFENICOL			Lab.de Tecnología	
			PNO	Pág. de 13
Preparado por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Mayo de 1997	
A. Olivares R.	A. Keller W.	M.S. Alpizar R.	Substituye a: NUEVO	

VALORACIÓN: Eliminar la cubierta de no menos de 10 grageas por un método adecuado, pesar los núcleos y determinar su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 90 mg de la muestra y 50 mg de Std. Ref de Cloramfenicol, disolver con etanol, por separado, en matraces aforados de 100 ml, llevar al aforo y mezclar, pasar 10 ml de cada solución a matraces aforados de 250 ml, llevar a volumen con etanol, llevar al aforo y mezclar. Leer la absorbancia de la solución de la muestra a 271 nm y la absorbancia de la Sol. de Ref. de Cloramfenicol a 276 nm, usando etanol como blanco.

#### PRUEBA DE DISOLUCIÓN

**FUNDAMENTO<sup>4</sup>** : Se basa en la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en solución después de determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.

**DISOLUCIÓN** : MGA 0291. Aparato 1. Q =75.0 %. Mantener el medio de disolución (ácido o alcalino) a una temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  durante toda la prueba.

**Solución reguladora de fosfatos pH 6.8.** Mezclar 3 volúmenes de solución 0.1 N de ácido clorhídrico con 1 volumen de solución 0.2 M de fosfato tribásico de sodio, determinar el pH y si es necesario ajustarlo a  $6.8 \pm 0.05$ , agregando solución 2 N de ácido clorhídrico o solución 2 N de hidróxido de sodio.

**Solución ácida de referencia.** Pesar una cantidad de la Sref equivalente a 12.5 mg de Cloramfenicol, pasar a un matraz volumétrico de 50 ml, disolver y llevar al aforo con solución 0.1 N de ácido clorhídrico y mezclar. Pasar una alícuota de 5ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 25 ml, llevar al aforo con solución 0.1 N de ácido clorhídrico y mezclar. Esta solución contiene  $50 \mu\text{g} / \text{ml}$  de cloramfenicol.



GRAGEAS DE CLORAMFENICOL			Lab.de Tecnología	
			PNO	Pág. de 13 13
Preparado por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Mayo de 1997	
A. Olivares R.	A. Keller W.	M.S. Alpizar R.	Substituye a: NUEVO	

**Solución alcalina de referencia.** Pesar una cantidad de la Sref equivalente a 10 mg de cloramfenicol, pasar a un matraz volumétrico de 50 ml, disolver y llevar al aforo con solución reguladora de fosfatos pH 6.8, mezclar. Esta solución contiene 200  $\mu\text{g}$  / ml de cloramfenicol.

**Procedimiento.** Colocar cada gragea en la canastilla (aparato No. 1) con 1000 ml de solución 0.1 N de ácido clorhídrico como medio de disolución, accionarlo a 100 r.p.m. durante 2 horas, filtrar inmediatamente una porción de esta solución y diluir, si es necesario, con solución 0.1 N de ácido clorhídrico, para tener una concentración equivalente a 50  $\mu\text{g}$  / ml aproximadamente de cloramfenicol. Esta es la solución ácida de la muestra. Sustituir el medio de disolución ácido por 1000 ml de solución reguladora de fosfatos pH 6.8 como medio de disolución, calentar previamente a una temperatura de  $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ , accionar a 100 r.p.m. durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, filtrar inmediatamente una porción del medio de disolución tomando una alícuota del filtrado equivalente a 5 mg aproximadamente de cloramfenicol a un matraz volumétrico de 25 ml, llevar al aforo con solución reguladora de fosfatos pH 6.8 y mezclar. Esta es la solución alcalina de la muestra. Puede sustituirse el vaso del aparato que contiene la solución ácida por un vaso que contenga 100 ml de solución reguladora de fosfatos pH 6.8 a una temperatura de  $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Obtener la absorbancia de la solución ácida de la preparación de referencia y de la solución ácida de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 278 nm aproximadamente. De manera similar obtener la absorbancia de la solución ácida de la preparación de referencia y de la solución alcalina de la muestra, a la longitud de onda de 278 nm aproximadamente. Utilizar celdas de 1 cm y como blanco de ajuste solución 0.1 N de ácido clorhídrico y solución reguladora de fosfatos pH 6.8, respectivamente.

#### **4. RESULTADOS.**

#### 4. RESULTADOS

##### 4.1 CARACTERIZACIÓN DE MATERIA PRIMA. MÉTODOS DE ANÁLISIS.

###### CLORAMFENICOL.

4.1.1 Prueba colorimétrica. Cuantitativa: La siguiente reacción de color es publicada en la USP XVI<sup>13</sup> y en la B.P. 1969<sup>18</sup> como parte de un esquema de identificación. Disolver 10 mg de cloramfenicol en una mezcla de 1 ml de alcohol; diluido y 3 ml de cloruro de sodio 1:10, agregar 50 mg de zinc en polvo y calentar en un baño con agitación por 10 min. Decantar el sobrenadante claro en un tubo y adicionar 100 mg de acetato de sodio anhidro y 2 gotas de cloruro de benzoilo. Sacuda la mezcla durante 1 min, agregue 0.5 ml de cloruro férrico y si es necesario, diluir con HCl hasta producir una solución clara: se produce un color rojo violeta a púrpura.

**Resultados:** Identificación positiva.

###### 4.1.2 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA<sup>7</sup>.

	RF. SOLVENTE A	RF. SOLVENTE B
CLORAMFENICOL	0.35	0.80
PALMITATO DE CLORAMFENICOL.	0.95	0.90
SUCCINATO DE CLORAMFENICOL.	0.25	0.71

Solvente A: n-butanol-cloroformo-ác. acético (10:90:0.5).

Solvente B: n-butanol-agua-ác. acético (82:18:0.5).

###### RESULTADOS.

Solvente A: Se observaron en la placa dos manchas.

$Rf_1 = 0.65$      $Rf_2 = 0.68$

###### 4.1.3 PUNTO DE FUSIÓN.

CLORAMFENICOL	TEMPERATURA DE FUSIÓN (°C)
TEÓRICO	149.7-150.7
DETERMINACIÓN EXP.	149.0-151.0

## 4.2. RESULTADOS CONTROL DE CALIDAD

### LOTE : DF080497-30

NO. TABLETA	Peso (g)	Dureza(kp)	Diámetro (mm)	Altura (mm)
1	0.470	11.6	12.9	4.98
2	0.434	15.6	12.92	4.82
3	0.473	10.4	12.92	4.88
4	0.447	9.4	12.92	4.8
5	0.448	9.8	12.94	4.6
6	0.469	13.0	12.92	4.8
7	0.465	9.8	12.92	4.88
8	0.457	8.2	12.92	4.7
9	0.443	8.4	12.92	4.9
10	0.471	8.4	12.92	4.92

PRUEBA	LIMITE	RESULTADOS		
		x	τ	c.v. (%)
PESO	450 mg ± 5%	457 mg	0.0138	3.03
DUREZA	6.75-9.5 kp	10.42 kp	2.39	22.97
DIAMETRO	12 mm	12.92 mm	8.94 x 10 <sup>-3</sup>	0.06
ALTURA	4.24	4.83 mm	0.1059	2.1935
FRIABILIDAD	máximo 1 %		0.349 %	

### LOTE : DF080497-31

TABLETA	Peso (g)	Dureza (kp)	Diámetro (mm)	Altura (mm)
1	0.472	10	12.92	4.82
2	0.434	14	12.99	4.78
3	0.468	15.8	12.92	4.70
4	0.467	15.4	12.88	4.84
5	0.458	15.2	12.90	4.52
6	0.469	13.8	12.82	4.52
7	0.459	7.2	12.88	4.65
8	0.457	14.6	12.90	4.70
9	0.424	11.8	12.84	4.64
10	0.459	11.2	12.88	4.60

PRUEBA	LIMITE	RESULTADOS		
		X	τ	c.v. %
PESO	450 mg ± 5 %	456.7 mg	0.0157	3.43
DUREZA	6.75- 9.5 kp	12.9 kp	2.786	21.59
DIAMETRO	12 mm	12.89 mm	0.0443	.3436
ALTURA	4.24 mm	4.667 mm	0.1077	2.3
FRIABILIDAD	Máximo 1 %		0.0087 %	

**LOTE : DF080497-1**

NO. TABLETA	Peso (g)	Dureza (kp)	Diámetro (mm)	Altura (mm)
1	0.457	11.2	12.90	4.78
2	0.495	10.8	12.90	4.86
3	0.464	8.4	12.94	4.74
4	0.471	12.2	12.93	4.88
5	0.455	12.7	12.90	4.84
6	0.472	11.6	12.92	4.86
7	0.457	9.4	12.90	4.82
8	0.462	12.2	12.92	4.82
9	0.463	10.6	12.96	4.86
10	0.455	12.2	12.92	4.84

PRUEBA	LIMITE	X	$\tau$	C.V. %
PESO	450 mg $\pm$ 5 %	465.1 mm	0.0121	2.6
DUREZA	6.75-9.5 kp	11.13 kp	1.373	12.33
DIAMETRO	12 mm	12.91 mm	0.02	0.155
ALTURA	4.24 mm	4.83 mm	0.04	0.833
FRIBILIDAD	Máximo 1%		0.635	

**LOTE : LEMA020997**

NO. TABLETA	Peso (g)	Dureza (kp)	Altura (mm)	Espesor (mm)
1	0.440	11.6	12.9	4.98
2	0.448	10.6	12.92	4.82
3	0.441	9.4	19.92	4.88
4	0.452	8.2	12.94	4.82
5	0.450	11.0	12.92	4.86
6	0.449	10.4	12.92	4.82
7	0.456	11.6	12.92	4.88
8	0.451	9.8	12.92	4.7
9	0.445	10.6	12.92	4.9
10	0.451	10.2	12.92	4.92

Peso promedio: 0.4483 g

$\tau = 4.989 \times 10^{-3}$

C.V. = 1.113 %

Dureza promedio = 10.34 kp

$\tau = 1.028$

C.V. = 9.94 %

Friabilidad



### 4.3 RESULTADOS PRUEBAS DE DISOLUCIÓN

LOTE : LEMA 011097

#### MEDIO ÁCIDO

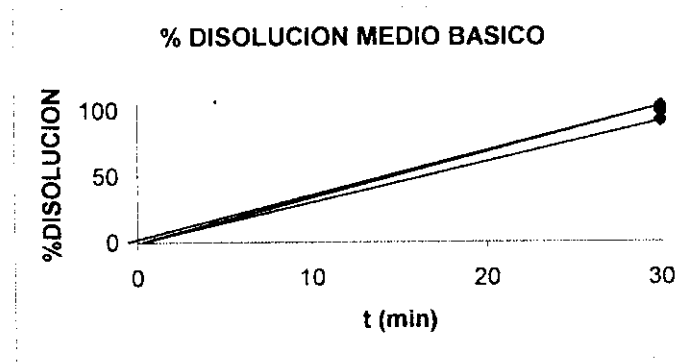
VASO	ABS	[ $\mu\text{g/ml}$ ]	Q %
S.ref	0.578	20	
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0.001	0.0346	0.173
5	0.002	0.0692	0.346
6	0	0	0

Limites : Ninguno de los resultados individuales debe ser mayor al 10.0 %

#### MEDIO BÁSICO

VASO	ABS	[ $\mu\text{g/ml}$ ]	Q %
Sref	0.189	20	
1	0.193	20.42	102.12
2	0.190	20.11	100.53
3	0.195	20.63	103.17
4	0.199	21.06	105.29
5	0.187	19.79	98.94
6	0.175	18.52	92.59

Limites : Ninguno de los resultados individuales debe ser menor a Q +5 %, Q = 70 %  
Q = 100.44 %



LOTE : LEMA 081097

**MEDIO ÁCIDO**

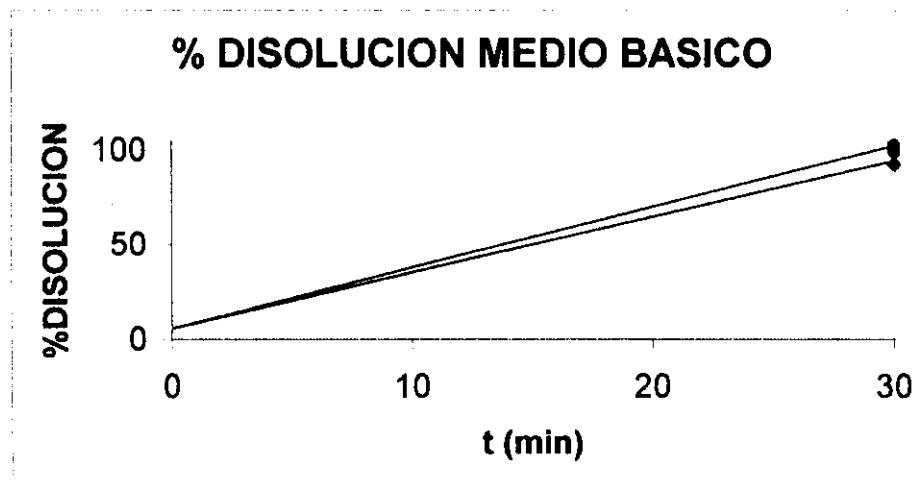
VASO	ABS	[ $\mu\text{g/ml}$ ]	Q %
Sref	0.578	20	
1	0.001	0.0346	0.1730
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
6	0.001	0.0346	0.173

Limites : Ninguno de los resultados individuales debe ser mayor al 10.0 %

**MEDIO BÁSICO**

VASO	ABS	[ $\mu\text{g/ml}$ ]	Q %
Sref	0.189	20	
1	0.138	14.6	73.01
2	0.179	18.94	94.70
3	0.172	18.20	91.00
4	0.136	14.39	71.95
5	0.158	16.71	83.59
6	0.180	19.04	95.23

Limites : Ninguno de los resultados individuales debe ser menor a Q +5 %, Q = 70 %  
Q = 84.91 %



LOTE :LEMA 281097

**MEDIO ÁCIDO**

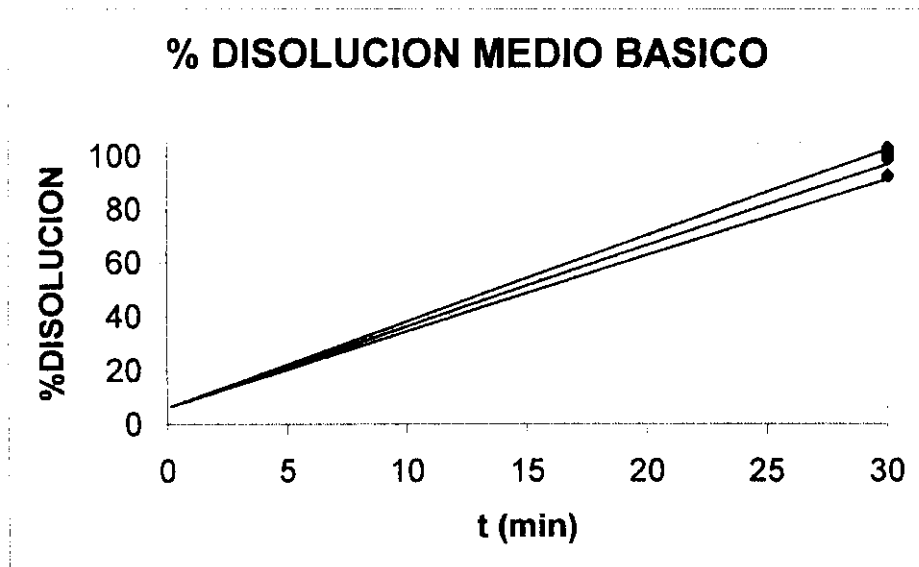
VASO	ABS	[ $\mu\text{g/ml}$ ]	Q %
Sref	0.565	20	
1	0.016	0.566	2.83
2	0.013	0.466	2.30
3	0.010	0.353	1.76
4	0.012	0.424	2.12
5	0.011	0.389	1.94
6	0.017	0.601	3.00

Limites : Ninguno de los resultados individuales debe ser mayor al 10.0 %

**MEDIO BÁSICO**

VASO	ABS	[ $\mu\text{g/ml}$ ]	Q %
Sref	0.189	20	
1	0.188	19.89	99.47
2	0.181	19.15	95.77
3	0.179	18.94	94.71
4	0.185	19.77	97.88
5	0.191	20.21	101.06
6	0.177	18.73	93.65

Limites : Ninguno de los resultados individuales debe ser menor a Q +5 %, Q = 70 %  
Q = 97.09 %



**VALORACIÓN :**

Peso real del standar: 0.011 g

Peso real muestra 1: 4.470 g

Peso real muestra 2: 4.469 g

Peso real muestra 3: 4.480 g

	ABS	%
St	0.578	
V1	0.588	101.73
V2	0.580	100.37
V3	0.584	100.81

PROMEDIO : 100.64 % (251.59 mg/gragea)

#### **4.4 PROTOCOLO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA.**

1. Muestra : Grageas de Cloramfenicol.
2. El estudio tendrá una duración total de 90 días a partir de la fecha en la cual las muestras serán sometidas a las condiciones requeridas, según NORMA OFICIAL MEXICANA, NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.
3. Las evaluaciones respectivas se harán a los 30, 60, y 90 días.
4. Los núcleos sometidos a la prueba, pertenecerán a un mismo lote, e irán contenidos en tres frascos con las siguientes características: frasco de plástico, color ámbar, boca ancha, con tapa de rosca y capacidad aproximada de 100 ml.
5. Cada frasco contendrá 50 núcleos y una torunda de algodón.
6. Condiciones de almacenamiento:  $T = 40^{\circ} C \pm 2^{\circ}C$ , Humedad relativa =  $75 \% \pm 5\%$ .
7. Al finalizar cada uno de los tiempos establecidos, se harán a los núcleos las siguientes determinaciones:
  - Apariencia física
  - Variación de peso
  - Friabilidad
  - Dureza
  - Valoración

#### 4.5 RESULTADOS PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA

LOTE : DF150497-1

##### PRIMER MES

NO. GRAGEA	Peso (g)	Dureza (kp)	Diámetro (mm)	Altura (mm)
1	0.471	15.4	12.96	4.92
2	0.457	16.6	12.96	4.66
3	0.457	10.6	12.94	4.72
4	0.434	9.6	12.94	4.89
5	0.480	13.8	12.93	4.78
6	0.477	14.2	12.98	4.74
7	0.470	14.2	12.96	4.79
8	0.434	13.2	12.92	4.70
9	0.459	12.2	12.95	4.80
10	0.447	11.6	12.94	4.70

PRUEBA	LIMITE	RESULTADOS		
		PROMEDIO	$\tau$	C.V. %
PESO	450 mg $\pm$ 5%	471.1 mg	$9.49 \times 10^{-3}$	0.02014
DUREZA	6.75-9.5 kp	13.14 kp	2.0494	15.59
DIAMETRO	12 mm	12.94 mm	0.0219	0.1694
ALTURA	4.24 mm	4.47 mm	0.3875	8.67
FRIABILIDAD	Máximo 1 %		0.54 %	

##### SEGUNDO MES

LOTE : DF150497-1

NO. GRAGEA	Peso (g)	Dureza (kp)	Diámetro (mm)	Altura (mm)
1	0.475	16	12.10	4.52
2	0.463	13.2	12.12	5.7
3	0.468	16.2	12.12	5.76
4	0.460	14	12.0	5.92
5	0.463	11.6	12.16	5.96
6	0.469	16.2	12.18	5.88
7	0.478	15.6	12.14	5.76
8	0.477	15.2	12.08	5.70
9	0.480	15.0	12.10	5.88
10	0.470	13.2	12.10	6.00

PRUEBA	LIMITE	RESULTADOS		
		PROMEDIO	$\tau$	C.V %
PESO	450 mg $\pm$ 5%	470.3 mg	$6.634 \times 10^{-3}$	1.4105
DUREZA	6.75-9.5 kp	14.62 kp	1.479	10.1166
DIAMETRO	12 mm	12.11 mm	0.0344	$2.89 \times 10^{-3}$
ALTURA	4.24 mm	5.708 mm	0.4086	0.0758
FRIABILIDAD	Máximo 1 %		0.531	

Cromatografía en capa fina (c.c.f)

Rf estándar = 0.575

Rf muestra = 0.575

Disolventes : n-butanol:  $\text{CHCl}_3$ : ácido acético (10:90:0.5)

### TERCER MES

#### LOTE : DF150497-1

NO. GRAGEA	Peso (g)	Dureza (kp)	Diámetro (mm)	Altura (mm)
1	0.458	15.8	12.16	5.94
2	0.460	12.6	12.12	5.86
3	0.467	10.6	12.12	5.02
4	0.466	14.8	12.18	4.06
5	0.456	13.8	12.26	4.14
6	0.467	14.6	12.14	5.74
7	0.485	16.0	12.18	6.0
8	0.471	12.6	12.20	6.0
9	0.469	14.6	12.24	4.02
10	0.460	15.6	12.13	5.96

PRUEBA	LIMITE	RESULTADOS		
		PROMEDIO	$\tau$	C.V %
PESO	450 mg $\pm$ 5%	465.0 mg	$7.95 \times 10^{-3}$	1.7075
DUREZA	6.75-9.5kp	14.05 kp	1.584	11.27
DIAMETRO	12 mm	12.18 mm	0.0442	0.3631
ALTURA	4.24 mm	5.274 mm	0.8322	15.77
FRIABILIDAD	Máximo 1 %		0.407 %	

Cromatografía en capa fina:

Rf estándar = 0.21

Rf muestra = 0.28

Disolventes utilizados: n-butanol- $\text{CHCl}_3$ -ácido acético (10:90:0.5)



## CERTIFICADO DE ANALISIS DE PRODUCTO TERMINADO

PRODUCTO : Cloram-G	F. Farmacéutica : Grageas (Cubierta entérica)
Nom. Genérico : Cloramfenicol	Fecha de fabricación : 2/Nov./97
Lote No. : DF80497MMA	Fecha de caducidad : 2/Nov./2000
Tamaño de Lote : 500 grageas	Análisis No. : ORA 111197
Fecha de análisis : 11/Nov./97	Bibliografía : FEUM. 6 <sup>a</sup> Edición
Presentación : Frasco transparente con 50 grageas y torunda de algodón	

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
ASPECTO	GRAGEA REDONDA, BICONVEXA, COLOR AMARILLO	CONFORME
IDENTIFICACIÓN	INFRA ROJO CROMATOGRAFIA CAPA FINA	CONFORME LA REFERENCIA CONFORME LA REFERENCIA
PESO PROMEDIO	500 mg $\pm$ 5 %	447 mg
FRIABILIDAD	MÁXIMO 1 %	0.349 %
DUREZA	6.75-9.5 kp	10.42 %
VARIACIÓN DE PESO	D.E.R. NO MAYOR DE 6.0 %	3.03 %
DISOLUCIÓN	MEDIO ÁCIDO, NO MAYOR 10.0 % EN 2 HORAS. MEDIO BÁSICO, 70 % EN 90 MINUTOS	< 1 % 100.44 %
VALORACIÓN	90.0-110.0 %	100.64 % 251.59 mg/GRAGEA

ANALIZO

DICTAMEN

Vo.Bo.

FECHA



#### 4.6 DETERMINACIÓN DE TIEMPO DE VIDA MEDIA. TRATAMIENTO DE LA MUESTRA (FEUM 6ª edición MGA 0361).

Es  $100.0 \pm 3 \%$ .

Disolver en matraces aforados de 100 ml, 50 mg de la muestra y de la Sref, en agua destilada. Hervir si es necesario hasta disolución completa.

Pasar 10 ml de cada solución a matraces aforados de 250 ml y llevar al volumen con agua.

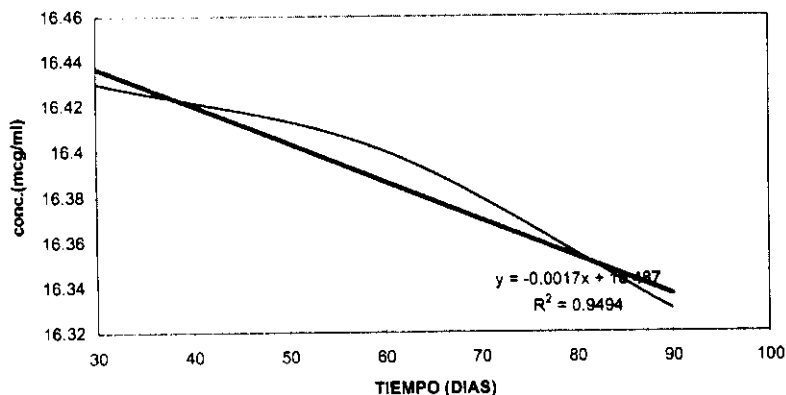
Determinar la absorbancia de cada solución a 278 nm, usan agua como blanco. Calcular la cantidad de cloramfenicol en  $\mu\text{g}/\text{mg}$  como sigue:  $(A_m)(P_{ref})(Potencia\ de\ la\ S_{ref}\ en\ \mu\text{g}/\text{mg}) / (A_{ref})(P_m)$ .

Sustancia de referencia: Cloramfenicol.

#### RESULTADOS.

Se determino el orden de la reacción a partir de los siguientes resultados, el orden de la reacción es cero:

#### ORDEN DE REACCIÓN



Ordenada al origen =  $16.48 \mu\text{g}/\text{ml} = [A]_0$

Pendiente =  $-0.05 = k$

$r = -0.9743$

$t_{1/2} = [A]_0 / 2k$   
 $= 164.86 \text{ semanas} = 2.94 \text{ años}$

Aproximadamente 3 años.

## **5.1 ANALISIS DE RESULTADOS**

## **5.1 ANALISIS DE RESULTADOS**

Con los resultados obtenidos se determino que los núcleos más adecuados para la fabricación de grageas son los del lote: DF080497-30(MMA) ya que se obtuvo una dureza de 10.42 kp y una friabilidad de 0.349 %. Los otros dos lotes tuvieron durezas muy altas el caso del lote: DF080497-31 (AAM) dureza 12.9 kp y friabilidad baja de 0.0087 %, y el lote DF080497-31 (BBA) una dureza de 11.13 kp y una friabilidad de 0.635 %.

Por lo que en lo sucesivo se trabajo con el lote DF080497-30(MMA) ya que los resultados obtenidos son los ideales, trabajando con una mínima cantidad de excipientes, lo cual es importante para disminuir costos de producción, así como un núcleo adecuado para la fabricación de grageas.

Una vez que se obtuvo el núcleo adecuado, se fabrico un lote único para dividirlo en tres partes iguales para la elaboración de las grageas y a cada una de estas partes se recubrió con Eudragit S90, L100, y S100 respectivamente.

### **ANALISIS DE DISOLUCIÓN**

Después de realizar las pruebas de disolución los resultados con Eudragit S90 no cumplían con las especificaciones. Este mismo recubrimiento fue aplicado nuevamente, por que se penso que el número de capas aplicadas no eran las requeridas. Al realizar la prueba de disolución, los resultados individuales fueron los siguientes:

- Medio ácido ninguno de los resultados individuales fue mayor al 10 %.
- Medio básico 84.91 % ambos resultados están dentro de especificaciones.

A continuación se analizó el lote con recubrimiento Eudragit L-100 el cual presentó también un tiempo de 6 horas de disgregación. Al realizar la prueba de disolución, en el medio ácido presentó una Q = 20.32 % y una Q = 97.09 % en medio básico.

El polvo de Eudragit S-100, se disgregó muy fácilmente a temperatura ambiente, con un solo tipo de disolvente, en un máximo de tiempo de 30 minutos, fácil de aplicar. Se realizó la prueba de disolución a las grageas del lote: LEMA 011097 y se obtuvieron los siguientes resultados: Q = 0.086 5 en medio ácido y una Q = 100.44 % en medio básico. Por todos estos resultados decidimos trabajar con este lote para realizar las pruebas de estabilidad acelerada.

La prueba de estabilidad acelerada se realizó a las grageas de cloramfenicol, con una duración de 90 días, con una temperatura de  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y una humedad relativa de  $75\% \pm 5\%$ , según Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSSA1-1993 para estabilidad de medicamentos, al término de cada mes se analizaron los siguientes parámetros: apariencia física, peso, dureza, friabilidad, variación de peso, valoración, cromatografía en capa fina.

PRUEBA	LIMITES	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
APARIENCIA FÍSICA	Gragea redonda, biconvexa, amarilla	Conforme	Conforme	Conforme
IDENTIFICACIÓN	Cromatografía en capa fina	Conforme	Conforme	Conforme
PESO	450 mg $\pm$ 5 %	471.1 mg	470.3 mg	465.0 mg
DUREZA	6.75-9.5 kp	13.14 kp	14.62 kp	14.05 kp
FRIABILIDAD	Máximo 1 %	0.54 %	0.531 %	0.407 %
VARIACIÓN DE PESO	D.E.R. no mayor de 6.0 %	0.02 %	1.41 %	1.71 %
VALORACIÓN	90.0- 110.0 %	101.73 %	100.37 %	101.81 %

Después de analizar los resultados obtenidos, podemos observar que no existen diferencias significativas en el estudio de estabilidad acelerada, que pudieran afectar su biodisponibilidad y el tiempo de vida media de Nuestra forma farmacéutica. Por lo que determinamos con los datos de concentración obtenidos en la valoración el tiempo de vida media de nuestro producto el cual es de tres años aproximadamente

## 5.2 CONCLUSIONES

1. El estudio de un producto farmacéutico debe estar encaminado a resolver un problema de salud pública.
2. En cuanto a los lotes piloto para la elección de los núcleos se realizó bajo los siguientes criterios: dureza, friabilidad y tiempo de desintegración. Obteniéndose los siguientes resultados:

NO. DE LOTE	DUREZA	FRIABILIDAD	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN
1AAM	10.42 kp	0.349 %	6.25 min.
2MMA	12.9 kp	0.0087 %	5.0 min.
3BBA	11.13 kp	0.635 %	8.0 min.

Por tal motivo se decidió trabajar en lo sucesivo con el lote 2MMA dado que su dureza y friabilidad resultaron ser los más adecuados para el proceso de recubrimiento.

3. El estudio comparativo de tres recubrimientos entericos en grageas de cloramfenicol (EUDRAGIT S90, L100, S100) nos indica que el más adecuado para la liberación del principio activo en el tracto intestinal y un mínimo de liberación en el estomago es el EUDRAGIT S100, ya que obtenemos una  $Q = 100.44 \%$  en medio básico y  $Q = 0.086 \%$  en medio ácido.

4. Después de realizar las pruebas de estabilidad acelerada observamos que nuestro medicamento es estable, dado que no sufre cambios físicos y químicos después de ser sometido durante 90 días a temperatura de  $40 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , humedad relativa de  $75 \% \pm 5 \%$  según NOM-073-SSA1-1993 para la estabilidad de medicamentos.
  
5. En general observamos y recomendamos que una vez que se haya encontrado el núcleo adecuado, debemos proceder a recubrir con EUDRAGIT S100, dado que su preparación y manipulación resultan ser las más simples dado que no se requiere demasiado tiempo para disolver, empleando un solo solvente, no se presentan problemas en la aplicación de la película y además de obtener una óptima liberación del principio activo en el tracto intestinal, tal como lo indican los resultados obtenidos en las pruebas de disolución.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruy Pérez Tamayo, Principios de Patología, 3ª edición, De. Panamericana, México D.F. 1991, pag. 331-335.
2. Bertram G. Katzung, Farmacología Básica y Clínica, Editorial El Manual Moderno, México D.F. 1995, pag. 845-847
3. Handbook of Pharmaceutical Excipients . USA (1986), pag 36, 37, 38, 53, 54, 55, 248, 249, 294, 295.
4. L.S. Goodman, A. Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4a edición, The Macmillan Company, USA (1992), pag. 1269-1274.
5. The Merck index , an Encyclopedia of Chemicals and Drugs ,9a edición, Published by Merck and Co. USA (1976), pag. 233.
6. L. Lachman, The Theory and Practice of industrial Pharmacy, 3a edición, De. Lea and Febige ,. USA (1986), pag. 346-373.
7. Clarke's isolation and identification of drugs in Pharmaceuticals body fluid, and post-mortem material ,2a edición , The Pharmaceutical Press , London (1986), pag 443-444.
8. Klaus Florey, Analytical Profiles of Drug Substances , Vol. 4 , Academic Press inc. USA (1988), pag. 47-90.
9. F.E.U.M. 6a edición. Pag. 845, 1097.
10. Biofarmacia, J.M. Aiache, JPh. Devissaguet, Ed. El Manual Moderno S.A. de C.V. México D.F. 1983. Pag. 324-68.
11. Braun R. J. Parrott E. L.: Influence of Viscosity an Solubilisation on Dissolution Rate: J. Pharm. Sci. 60, 175-178, 1972.
12. Delporte P. Jamiet F.J. Pharm. Belg. 31, 38, 1976.
13. The United States Pharmacopeia, 18 th revision, Mark Publishing Co. Easton, Pa. (1970).
14. U.S. Pat. 2, 483, 871.
15. U.S. Pat. 2, 483, 892.
16. J. Controils, M. Rebstock, H. Crooks, J. Amer. Chem. Soc., 71, 2463 (1943).
17. Y.T. Lin an K.T. Wang, J. Chromatografy, 21, 158 (1966).