



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

ESTUDIOS DE PREFORMULACION Y FORMULACION DE UNA
COMBINACION DE ANTIMICROBIANOS.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ULISES MENESES ALVISO

ASESOR: Q.F.B. MARIA DE LOURDES CERVANTES MARTINEZ
Q.F.B. MARIA ESTHER HERNANDEZ JIMENEZ

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2004





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.

"La única manera de descubrir
Los límites de lo posible es
Aventurarse un poco más allá
De ellos, hacia lo imposible"
Arthur Clarke

AGRADECIMIENTOS.

Dios.

Por permitirme seguir mi camino a pesar de los errores y aciertos que he tenido, y por tener la fortuna de dejarme compartir nuevas experiencias y saber que siempre podré contar contigo.

A mi madre:

Por su apoyo, su guía, consejos y su gran confianza que creyó en mí ciegamente, no tengo las palabras suficientes para agradecerte lo suficiente tu ayuda que realizarte y aun sigues haciendo muchas gracias. (Manuela Alviso)

A mi padre:

Por tu ayuda, consejos, regañíos, apoyo el cual nunca me negaste, y que donde quiera que te encuentres muchas gracias, el siguiente fragmento es una enseñanza que me dejaste y siempre te recordare.

*Dos Rosas
Cultivo una rosa blanca
en junio como en enero
para el amigo sincero
que me da su mano franca*

*Y para el cruel que me arranca
del corazón con que vivo
cardo ni ortiga cultivo
cultivo una rosa blanca*

Por todo esto y mucho más, Gracias.

D.E.P Joaquín Meneses †

A mis Hermanas.

Por todo lo que compartieron conmigo, y la ayuda incondicional brindada, siempre se los agradeceré. (Elvy, Briseida, Xochitl, Miriam, Claudia)

A mis sobrinos.

Por todo lo que significan para mi y también esos momentos que compartieron conmigo. (Eric, Manuel, Griselda, Nancy, etc.)

A la familia Sandoval.

Por aceptarme y adoptarme como uno más de sus familia y por toda su ayuda incondicional brindada a lo largo de todos años, se que aun cuento con ustedes gracias. (Rosa, Ricardo, Yolanda, Luis, Daniela)

A mis amigos.

Por todo lo que han significado para mi, por su ayuda, confianza, apoyo, y consejos (Raúl, Norma, Iris, José Luis, Martha, Rosalba, Monserrat y los que aun faltan Gracias.

Maria Esther

Por el apoyo y confianza brindado durante la realización del proyecto.

Lourdes.

Por su ayuda incondicional y conocimientos brindados, gracias por todo.

FES ZARAGOZA.

Por darme la oportunidad de formarme en tus aulas y permitirme conocer una nueva forma de aprendizaje, la cual len un tesoro invaluable que me has regalado y permitirme ser orgullosamente zaragozano, muchas gracias.

UNAM

Por toda su grandeza que es y seguirá siendo y permitirme ser universitario.
Mi Alma Mater

TABLA DE CONTENIDO

Tema	Página
I. Introducción	1
II. Fundamentación Teórica	3
2.1 Antimicrobianos.	3
2.2 Sulfonamidas.	4
2.3 Sulfametoxazol.	5
2.4 Trimetoprima.	7
2.5 Combinación (Sulfametoxazol/Trimetoprima).	9
2.6 Desarrollo Farmacéutico.	10
2.7 Tabletas.	12
2.8 Excipientes en tabletas	13
2.9 Tableteadoras.	16
2.10 Métodos de fabricación.	18
2.11 Problemas de fabricación.	23
2.12 Reología	25
2.13 Monografía de fármacos.	31
2.13.1 Sulfametoxazol.	31
2.13.2 Trimetoprima.	35
III Planteamiento del Problema.	38
IV Objetivo general.	39
V Hipótesis.	40
VI Metodología de Análisis	41
6.1 Material.	42
6.2 Equipo.	42
6.3 Instrumentos.	43
6.4 Materias primas.	43

6.5	Estándares.	44
6.6	Reactivos.	44
6.7	Sulfametoxazol	45
6.8	Trimetoprima.	49
6.9	Preformulación	52
6.10	Formulación	56
6.11	Trimetoprima y Sulfametoxazol, Tabletas	61
VII	Resultados	68
7.1	Resultados de análisis de materia prima.	68
7.2	Estabilidad Física de los principios activos	70
7.3	Estabilidad Química de los principios Activos	70
7.4	Compatibilidad Fármaco- Excipiente	71
7.5	Distribución de tamaño de partícula	71
7.6	Formulaciones	73
7.7	Resultados de pruebas físicas de producto terminado (Tabletas)	75
7.8	Resultados de análisis de producto terminado	77
7.9	Resultados de lotes piloto en estabilidad acelerada.	80
VIII	Análisis de Resultados.	83
IX	Conclusiones.	85
X	Sugerencias.	86
XI	Bibliografía.	87

INDICE DE TABLAS

Tabla I	Excipientes (Diluentes, Aglutinantes, Desintegrantes)	52
Tabla II	Resultados de análisis Sulfametoxazol	66
Tabla III	Resultados de análisis Trimetoprima	67
Tabla IV	Degradación física de Sulfametoxazol materia prima	68
Tabla V	Degradación física de Trimetoprima materia prima	68
Tabla VI	Resultado de Estabilidad química de Sulfametoxazol	68
Tabla VII	Resultado de Estabilidad química de Trimetoprima	68
Tabla VIII	Resultados de compatibilidad Fármaco-Excipiente	69
Tabla IX	Distribución de tamaño de partícula de Sulfametoxazol	69
Tabla X	Distribución de tamaño de partícula de Trimetoprima	70
Tabla XI	Formulaciones probadas para la formula de Sulfametoxazol/Trimetoprima	71
Tabla XII	Pruebas reológicas realizadas a cada lote formulado	72
Tabla XIII	Pruebas físicas realizadas a cada lote formulado	73
Tabla XIV	Lote probado y aceptado para realizar los lotes de estabilidad	73
Tabla XV	Certificado de Análisis de Producto Terminado del Lote Piloto 1	74
Tabla XVI	Certificado de Análisis de Producto Terminado del Lote Piloto 2	75
Tabla XVII	Certificado de Análisis de Producto Terminado del Lote Piloto 3	76
Tabla XVIII	Resultados de Estabilidad Acelerada del Lote Piloto 1	77
Tabla XIX	Resultados de Estabilidad Acelerada del Lote Piloto 2	78
Tabla XX	Resultados de Estabilidad Acelerada del Lote Piloto 3	79

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Tableteadora Rotativa Manesty Nova	17
Figura 2.	Proceso de Compresión	18
Figura 3.	Diagrama de Flujo de elaboración de tabletas vía húmeda	20
Figura 4.	Diagrama de flujo de doble compresión	22
Figura 5.	Diagrama de flujo de compresión directa	23
Figura 6.	Grafica de distribución de tamaño de partícula	70
Figura 7.	Grafica de Friabilidad.	76
Figura 8.	Grafica de Tiempo de desintegración	76

I. INTRODUCCIÓN.

La Organización Panamericana de la Salud ha reportado que debido al uso indiscriminado de los antibióticos las cepas bacterianas se han vuelto resistentes a ellos, e incluso son la causa principal de 10 millones de muertes alrededor del mundo, entre los niños las principales enfermedades que causan la muerte son infecciones respiratorias y las diarreas.^(16,17)

Un claro ejemplo de la resistencia de las cepas bacterianas es el *Staphylococcus aureus*, el cual es resistente a la penicilina, ya que genera una enzima llamada penicilasa, la cual destruye el anillo betalactámico destruyendo la efectividad de la penicilina.^(14,15,18)

Una de las opciones alternas que se encuentran en el mercado desde 1930 son las sulfas, cuyo mecanismo de acción de este antimicrobiano es de bloquear la síntesis de ácido fólico.⁽¹³⁾

Un ejemplo de las sulfas es la combinación de Sulfametoxazol / Trimetoprima en relación de 5:1 en forma farmacéutica de tabletas administrándose 80 mg de Trimetoprima y 400 mg de Sulfametoxazol o el doble de esta cantidad para las tabletas Forte con 160/800 mg de peso respectivamente.⁽¹⁰⁾

La interacción sinérgica entre Sulfonamidas y Trimetoprima es predecible a partir de sus mecanismos respectivos. Existe una relación óptima de las concentraciones de los dos fármacos para el sinergismo y es igual a la relación de las concentraciones inhibitorias mínimas de los fármacos actuando en forma independiente. Aunque esta relación varía para las bacterias la más efectiva para la mayoría de los microorganismos es de 20:1 partes de Sulfametoxazol y Trimetoprima respectivamente.⁽¹⁰⁾

Estas combinaciones forman el tratamiento de elección para la neumonía por *Pneumocystis carinii*, enteritis por *Shigella*, infecciones por *Salmonella*, Septicemia por *Serratia* incluso es ampliamente utilizado con pacientes con HIV.⁽¹⁵⁾

El objetivo general de este trabajo es llevar a cabo los estudios de preformulación y formulación para obtener un medicamento genérico en tabletas como forma farmacéutica, de la combinación de antimicrobianos (Sulfametoxazol/Trimetoprima) en una proporción 800:160 mg, considerando al "Bactrim" como medicamento innovador.

La preformulación consistió en la caracterización de los principios activos, que son la Trimetoprima y el Sulfametoxazol, se les realizaron pruebas de estabilidad química y física sometiéndolos a condiciones exageradas de luz, temperatura, e hidrólisis para conocer la estabilidad de estos principios activos como materia prima.

Posteriormente se realizaron pruebas con las formulaciones para determinar cual era la fórmula óptima en el desarrollo de la tableta y cumpliera con los requerimientos del laboratorio farmacéutico para comercializar.

Por ello esta misma formulación debe cumplir con las especificaciones que nos indica la Farmacopea Mexicana 7ª edición, La USP 24 NF 19 y las especificaciones internas del laboratorio donde se desarrollaron las tabletas.

II FUNDAMENTACION TEORICA

2.1 ANTIMICROBIANOS.

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por varias especies de microorganismos (hongos y actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos, sin embargo el término antibiótico se extiende para incluir agentes antibacterianos sintéticos como las sulfanilamidas y las quinolonas, para englobar estos componentes que no entran propiamente a la definición de antibiótico, los cuales se les conoce como Antimicrobianos a todos los agentes naturales, sintéticos y semisintéticos que suprimen el crecimiento de los microorganismos. (9)

2.1.1 Los Antimicrobianos se clasifican de la siguiente manera:

- ∞ Agentes que inhiben o activan la síntesis de enzimas que interrumpen las paredes de las células bacterianas para producir la pérdida de la viabilidad y con frecuencia la lisis celular. Ejemplos (penicilinas, cefalosporinas, miconazol, ketoconazol). (9)
- ∞ Agentes que actúan en forma directa sobre la membrana celular del microorganismo, afectando la permeabilidad y llevando a la filtración de los compuestos intracelulares. (9)
- ∞ Agentes que afectan la función de los ribosomas para causar una inhibición reversible de la síntesis proteica. Ejemplos (tetraciclinas, eritromicina, cloranfenicol).
- ∞ Agentes que se unen a las subunidades ribosomales 30 S y alteran la síntesis de proteínas, lo cual lleva eventualmente a la lisis. Estos incluyen a los aminoglucósidos.

- ∞ Agentes que afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos. Ejemplos (rifampicina, y quinolonas).
- ∞ Los antimetabolitos, entre los que se incluyen las sulfonamidas y la trimetoprima, los cuales bloquean los pasos metabólicos que son esenciales para los microorganismos.
- ∞ Análogos de los ácidos nucleicos, como zidovudina, estavudina y aciclovir entre otros, los cuales se unen a las enzimas virales que son esenciales para la síntesis de DNA, deteniendo así la replicación viral.⁽⁹⁾

2.2 SULFONAMIDAS.

La primera sulfonamida sintetizada fue la sulfanilamida en el año de 1908, pero fue hasta el año de 1932 cuando Gerhard descubrió sus efectos terapéuticos contra infecciones estreptococcicas. Posteriormente se descubrió que el efecto terapéutico es atribuido al producto metabólico que es el para-aminobencensulfonamida.^(9,11,20)

Se ha considerado que las sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterápicos, son derivados de la sulfanilamida. Este compuesto es similar en estructura al ácido para-aminobenzoico (PABA) un precursor esencial para la síntesis de ácido fólico bacteriano.^(9,11,20)

2.2.1 Espectro Antimicrobiano.

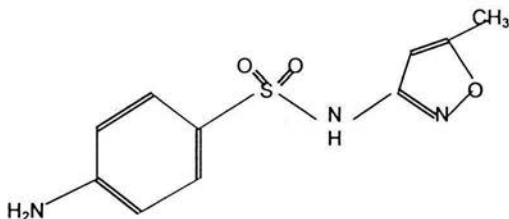
Las sulfonamidas tienen un amplio rango de actividad antimicrobiana contra bacterias gram positivas y gram negativas, entre los microorganismos que suelen ser sensibles in Vitro a las sulfonamidas se encuentran *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, etc.

2.2.2 Mecanismo de acción.

Para las bacterias, el ácido fólico es un cofactor requerido en la síntesis de timidina, purinas y DNA, debido a que las bacterias no pueden disponer del ácido fólico de fuentes externas por la impermeabilidad de sus paredes celulares.^(9,11,20)

Las sulfonamidas inhiben competitivamente la incorporación de PABA al ácido tetrahidropterico debido a su alta afinidad a la enzima del ácido tetrahidropterico sintetasa que es el sustrato natural del PABA y como consecuencia inhibe da un efecto bacteriostático de inhibición del crecimiento.^(9,11,20)

2.3 SULFAMETOXAZOL.



El Sulfametoxazol es un polvo cristalino, blanco o casi blanco, gradualmente se colorea con la luz, inodoro, de sabor amargo.⁽⁹⁾

Se emplea generalmente para infecciones sistémicas y del tracto urinario.

2.3.1 Farmacocinética.

El Sulfametoxazol es absorbido a nivel del tracto gastrointestinal y se encuentran sus concentraciones máximas en plasma a las 4 horas.

Cerca del 65 % del sulfametoxazol se enlaza a proteínas plasmática, su vida media en el plasma es cerca de 10 horas. siendo eliminado principalmente por la orina dependiendo el pH.

Se ha reportado que cerca del 25 % de sulfametoxazol es excretado mediante la orina en un intervalo de 8 horas y cerca del 60 % en la forma del derivado acetilado. (9,11,20,21)

2.3.2 Farmacodinamia.

El mecanismo de acción del Sulfametoxazol es el de inhibir competitivamente la incorporación de PABA al ácido tetrahidropteroico debido a su alta afinidad a la enzima de este que es el sustrato natural del PABA y como consecuencia se obtiene una inhibición que da un efecto bacteriostático. (9)

2.3.3 Toxicidad.

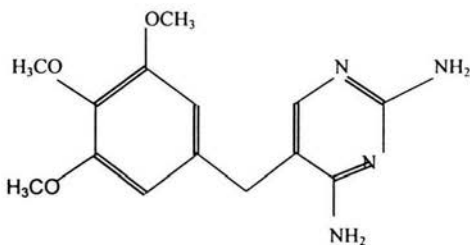
El derivado acetilado del Sulfametoxazol es relativamente insoluble en la orina y puede ocasionar cristaluria, pero también como todas las sulfonamidas cerca del 75 % los efectos indeseables son en la piel, otros de los efectos son la náuseas y los vómitos que constituyen la mayor parte de las reacciones secundarias a nivel gastrointestinal, también pueden provocar dolor de cabeza y depresión. (9)

2.3.4 Aplicaciones Terapéuticas.

El Sulfametoxazol tiene los mismos usos que se detallan para las sulfonamidas, las cuales son ampliamente utilizadas como terapia de rutina para infecciones bacterianas, y es ampliamente utilizado en combinación con otros antimicrobianos, para pacientes con SIDA. ⁽⁹⁾

También esta indicado en infecciones del tracto urinario, para infecciones como son la fiebre reumática, infecciones por Neocardia e incluso pueden combinarse con la pirimetamina para la terapia del Toxoplasma. ⁽⁹⁾

2.4 TRIMETOPRIMA



Polvo cristalino, blanco a blanco amarillento, inodoro o casi inodoro⁽⁷⁾

2.4.1 Farmacocinética.

La Trimetoprima es absorbida a nivel tracto gastrointestinal y se encuentran sus máximas concentraciones en plasma de 0.8 a 1.0 µg/ml de 1 a 4 horas después de una ingestión de 100 mg.

Cerca del 42 al 46 % de la Trimetoprima se enlaza a proteínas plasmática, cuya vida media en el plasma es cerca de 10 a 16 horas y es eliminada principalmente por la orina dependiendo del pH.

Se han encontrado altas concentraciones de Trimetoprima en tejidos como son hígado y la mitad de la concentración en sangre, en el fluido cerebro espinal.

Se ha reportado que cerca del 60 al 80 % de Trimetoprima es excretada mediante la orina en un intervalo de 24 horas, junto con sus metabolitos. (9,11,20,21)

2.4.2 Farmacodinamia.

El mecanismo de acción de la trimetoprima es el de inhibir la reductasa bacteriana del dihidrofolato, la cual convierte el ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico, el cual es usado posteriormente para la síntesis de purinas y DNA. (9,11,20)

2.4.3 Toxicidad.

Entre las principales reacciones adversas que presenta la Trimetoprima, son el rash, lesiones maculopapular y ocasionalmente dermatitis exfoliativa, otros de los efectos son náuseas, vómitos y glositis constituyen la mayor parte de las reacciones secundarias gastrointestinales, también puede ocasionar toxicidades hematológicas como son la trombocitopenia, leucopenia y anemia megaloblastica. (9,11,20)

2.4.4 Aplicaciones terapéuticas.

La Trimetoprima es indicada para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, en la profilaxis del tracto urinario pero también puede ser utilizado en casos de diarrea. (9)

2.5 COMBINACIÓN (SULFAMETOXAZOL/TRIMETOPRIMA).

Como se detalló anteriormente, la farmacocinética, la farmacodinamia, la toxicidad y las aplicaciones terapéuticas de cada antimicrobiano por separado no cambian, solo se detallara las ventajas que proporciona esta combinación.

La verdadera ventaja de la asociación del Sulfametoxazol con la Trimetoprima, resulta un marcado reforzamiento (sinergia) de la actividad bacteriostática, lo que permite reducir la dosis manteniendo la eficacia, mejora la tolerancia y disminuye la resistencia de los microorganismos.

La combinación del Sulfametoxazol que inhibe la incorporación del PABA con la Trimetoprima que inhibe la reductasa bacteriana de dihidrofolato a tetrahidrofolato fue hecha por dos razones, su absorción y sus vidas medias en el suero, debido a que las de los dos fármacos son similares y la secuencial inhibición de la síntesis del ácido fólico bacteriano producen la muerte de las bacterias.^(9,11,20)

2.5.1 Aplicaciones terapéuticas.

Esta combinación nos permite dar tratamientos para infecciones urinarias, la prostatitis, además de la otitis media, la bronquitis crónica, la sinusitis, la neumonía causada por microorganismos susceptibles a esta combinación, también se puede tratar enfermedades gastrointestinales como la diarrea, la fiebre tifoidea y como una alternativa para el cólera.^(9,11,20)

2.5.2 Toxicidad.

Entre los principales efectos secundarios que ocasionan esta combinación de antimicrobianos, es el rash de la piel, el cual es atribuido comúnmente a las sulfas. A nivel gastrointestinal lo mas común son las nauseas, vómito y la anorexia.

Para pacientes con SIDA se han presentado fiebres, comezón en piel maculopapular principalmente.^(9,11,20)

2.6 DESARROLLO FARMACÉUTICO.

El Desarrollo farmacéutico, tiene una gran importancia debido que este es necesario para la elaboración de nuevos medicamentos, el cual abarca desde la etapa del descubrimiento del fármaco hasta el marketing para la venta al público del mismo, por lo que pasa 4 etapas importantes que son: "Desarrollo fase A", "Desarrollo fase B", "Preformulación" y Formulación.⁽⁴⁾

2.6.1 Desarrollo Fase A.

En esta fase se busca seleccionar el criterio para la obtención del principio activo que va desde su ruta de síntesis, así como el estado en que se obtendrá y si el polimorfo (en los casos si el activo se va a utilizar para (sólidos, semisólidos y líquidos) que forma es la más adecuada, que nos ayude a obtener dicha forma farmacéutica.

2.6.2 Desarrollo Fase B.

En esta fase se investiga la solubilidad del activo y se continúa investigando su actividad farmacológica.

2.6.3 Preformulación.

En esta etapa se busca conocer sus propiedades farmacológicas, como se distribuye en el organismo y en cuanto tiempo, también se caracteriza fisicoquímicamente y se decide en que forma farmacéutica puede elaborarse.⁽⁴⁾

2.6.4 Formulación.

Se realizan la pruebas para obtener la forma farmacéutica deseada, realizando los estudios de estabilidad requeridos hasta la obtención de la fórmula de la forma farmacéutica definitiva que va a ser utilizada para su comercialización.

Por lo que las formas farmacéuticas se dividen en 3 grandes grupos, los cuales son los sólidos, líquidos y semisólidos.

2.6.4.1 Sólidos.

Entre las formas farmacéuticas sólidas se involucran las tabletas, las cápsulas de gelatina dura, los polvos, comprimidos, pastillas, etc.⁽⁴⁾

2.6.4.2 Líquidos:

Entre las formas farmacéuticas líquidas se involucran las siguientes formas farmacéuticas Jarabes, Suspensiones, Elixir, Colirios, Soluciones oftálmicas entre otras.

2.6.4.3 Semisólidos.

Entre las formas farmacéuticas semisólidas se involucran las cremas, óvulos, supositorios, ungüentos, pomadas, entre otras.⁽⁴⁾

2.7 TABLETAS.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en su 7ª edición define a las tabletas como los preparados sólidos, que contienen el o los principios activos y aditivos, generalmente de forma discoide, ranurados y de tamaño variado; obtenido por compresión de polvos o gránulos.⁽¹⁾

Existen una gran variedad de tabletas tales como las efervescentes, sublinguales, de liberación inmediata, de acción y liberación prolongada, vaginales, multicapa y masticables, entre otras.⁽¹⁾

Las tabletas como formas farmacéuticas orales tienen ventaja sobre las cápsulas, una de ellas son de menor costo que estas últimas.⁽²⁾

2.7.1 Algunas de las ventajas de las tabletas son las siguientes:

- Son de dosis única.
- Ligeras y compactas.
- Baratas y fáciles de empacar.
- Pueden ser de liberación prolongada.
- Son más estables química, física y microbiológicamente. ⁽²⁾

2.7.2 Entre las desventajas de las tabletas son las:

- Algunos fármacos tienen malas propiedades de compresión por lo consiguiente pueden ocasionar de manera frecuentes problemas durante el tableteado.
- Fármacos que se humectan en forma deficiente, tienen propiedades de baja disolución y son necesarias dosis por periodos largos para que el fármaco este biodisponible.
- El sabor amargo de algunos fármacos. ⁽²⁾

El principal objetivo de realizar la formulación de una tableta, es para asegurar la estabilidad fármaco y que sus propiedades farmacológicas, químicas, físicas no sean alteradas en un determinado tiempo.

2.8 EXCIPIENTES EN TABLETAS.

Los excipientes mas comúnmente utilizados en tabletas son los siguientes:

2.8.1 Diluentes.

Los diluentes son sustancias inertes químicamente al principio activo, estos le van a dar cuerpo y volumen a la tableta cuando la cantidad del fármaco sea insuficiente para producir este volumen. ⁽²⁾

Ejemplos Lactosa, Celulosa Microcristalina, almidón.

2.8.2 Aglutinantes.

Los aglutinantes son utilizados, para mejorar las características del polvo que se va a compactar, tales características son: Compresibilidad y flujo.

Los aglutinantes son usados para formas farmacéuticas sólidas por sus propiedades adhesivas y cohesivas, los cuales son adicionados en seco o en solución. La finalidad para la cual son utilizados es proveer cohesividad a los polvos aglutinarlos y obtener un tamaño de partícula uniforme y mejores propiedades de flujo. ⁽²⁾

Ejemplos. Gelatinas, derivados de celulosa(Hidroxipropilcelulosa), almidón, Polivinilpirrolidona, alginato de sodio.

2.8.3 Desintegrantes.

Los desintegrantes son añadidos a la formulación de la tableta para que faciliten el rompimiento o disgregación de ésta cuando esté en contacto con el fluido gástrico. Esto con el

fin de facilitar la disolución del fármaco, estos pueden ser adicionados ya sea intragranularmente, extragranularmente o ambos casos.^(2,26)

Ejemplos. Almidones, almidones modificados, Croscarmelosa sódica, almidón Glicolato de sodio, Crospovidona.

2.8.4 Deslizantes.

Los deslizantes son añadidos a la formulación de una tableta, para mejorar la fluidez de la mezcla de polvos y se adicionan cuando el granulado se encuentra seco antes de la compresión del polvo.⁽²⁾

Ejemplos. Dióxido de silicio, almidón de maíz, talco.

2.8.5 Antiadherentes.

Los antiadherentes previenen el pegado de la matriz con la cara de los punzones, y las paredes de la matriz. Se añaden preferentemente cuando el granulado está listo para comprimir.^(2,3)

Ejemplos. Talco, Almidón de maíz y estearatos metálicos.

2.8.6 Lubricantes.

Los lubricantes reducen la fricción entre las paredes de la matriz de la tableteadora, durante la compresión y eyección de la tableta de sus compartimentos, previene la unión de la

tableta y la adhesión de los punzones y matrices y ayuda al flujo del polvo en la tolva a deslizarse por las paredes. ^(2,3,4)

Pero si los lubricantes son adicionados entre los niveles del 1 al 3.5 %, esto nos puede ocasionar que la disolución se retarde además que se disminuye el espesor de la tableta y se tiende a incrementar la friabilidad, (pero entre las ventajas es que nos pueden a ayudar a obtener un sistema de liberación modificada) Esto es empleado cuando se usa otra forma farmacéutica que requiere una modificación. ⁽³¹⁾

Ejemplos. Estearatos metálicos, ácido esteárico, talco, almidón de maíz, polietilenglicol, acetato de sodio.

2.9 TABLETEADORAS.

Las tableteadoras son máquinas las cuales realizan la función de compresión a un polvo o granulado dentro de una cavidad llamada matriz, los punzones superiores e inferiores son los que realizan dicha compresión para posteriormente realizar el proceso conocido como eyección, para finalmente obtener la tableta. ^(2,4)

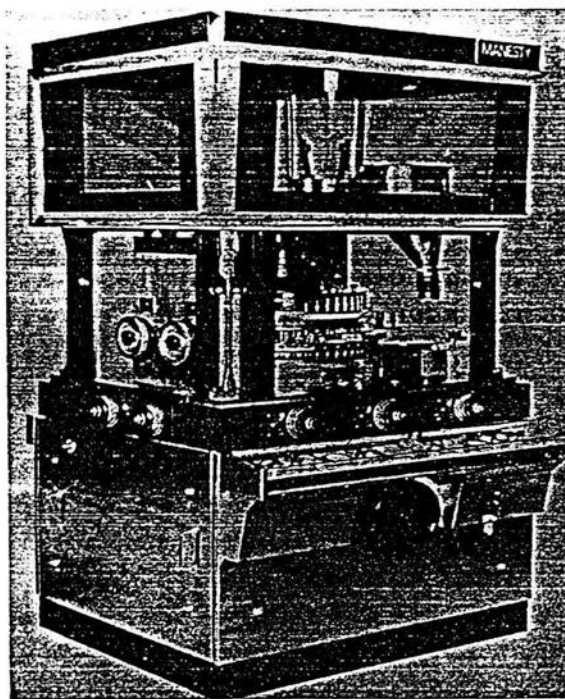
La máquina de compresión o tableteadora tiene los siguientes componentes:

1. La tolva es donde esta contenido el polvo o granulado y que este alimenta a la matriz en donde se va a comprimir.
2. La matriz es el compartimiento en donde se va a definir el tamaño y la forma de la tableta.
3. Los punzones superiores e inferiores son los que sirven para realizar la compresión del polvo o granulado.

4. La leva es la que guía el movimiento de los punzones, y la cual regula el peso de la tableta.
5. Un mecanismo de alimentación que da movimiento de la granulación a partir de la tolva hasta la matriz.

Las tableteadoras se han clasificado como monopunzonicas y multiestacionarias o rotativas que la constituyen varios punzones y son llamadas rotatorias, figura 1.

Figura 1. Tableteadora Rotativa Manesty Nova.



The Manesty Nova rotary tablet press. (Courtesy of Thomas Engineering, Hoffman Estates, IL.)

Al comienzo del ciclo de la compresión Figura 2, el granulado se almacena en una tolva, que se va vaciando para alimentar el contenedor, el cual contiene un rizador, dicho rizador regula la cantidad de polvo que se coloca en la matriz por la parte superior, en la parte inferior es la leva quien regula la cantidad de polvo depositado en la matriz y hace que los punzones superiores e inferiores realicen el proceso de compresión, y eyección. ⁽²⁾

Figura 2. Proceso de Compresión.

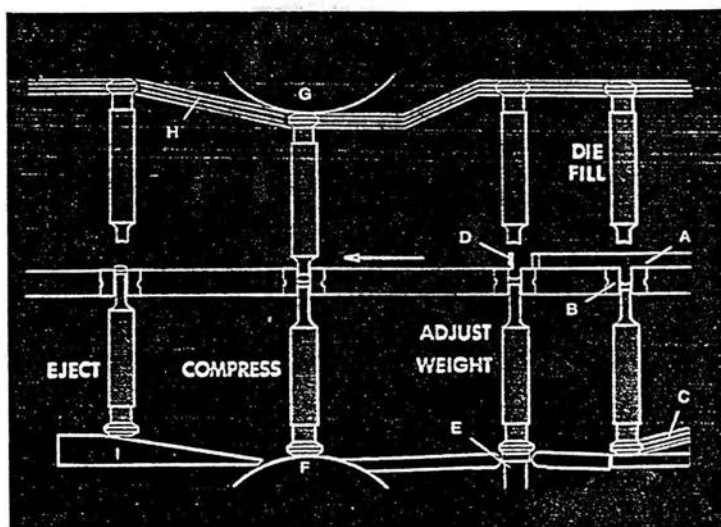


FIG. 11-6. The compression cycle of a rotary tablet press. (See text for explanation of lettered labels.) (Courtesy of Thomas Engineering, Hoffman Estates, IL.)

2.10 MÉTODOS DE FABRICACIÓN.

Los métodos de fabricación para tabletas se dividen en tres grupos principalmente, los cuales son la Vía Húmeda, doble compresión y compresión directa, los cuales se mencionan a continuación en forma más detallada.

2.10.1 Vía Húmeda.

El método de compresión por vía húmeda es ampliamente utilizado cuando el fármaco no fluye con excipientes de compresión directa (polvo de flujo libre , fácilmente se puede comprimir) y por lo tanto tiene propiedades de flujo deficientes, realizando la granulación por vía húmeda mediante la adición de uno o mas disolventes (agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, etc.) al polvo seco, o mediante la adición de una solución aglutinante donde el aglutinante se solubiliza o dispersa en el disolvente previamente y se adiciona posteriormente a la mezcla de polvos secos, humectando la mezcla de tal manera que forma una pasta, para posteriormente ser tamizada en húmedo mediante mallas o con ayuda de un granulador oscilante que permita obtener los gránulos del tamaño deseado. ^(2,4)

El proceso de secado siempre es requerido en la granulación húmeda, para retirar el solvente, y reducir el contenido de humedad a un nivel optimo, que favorezca la compactación.

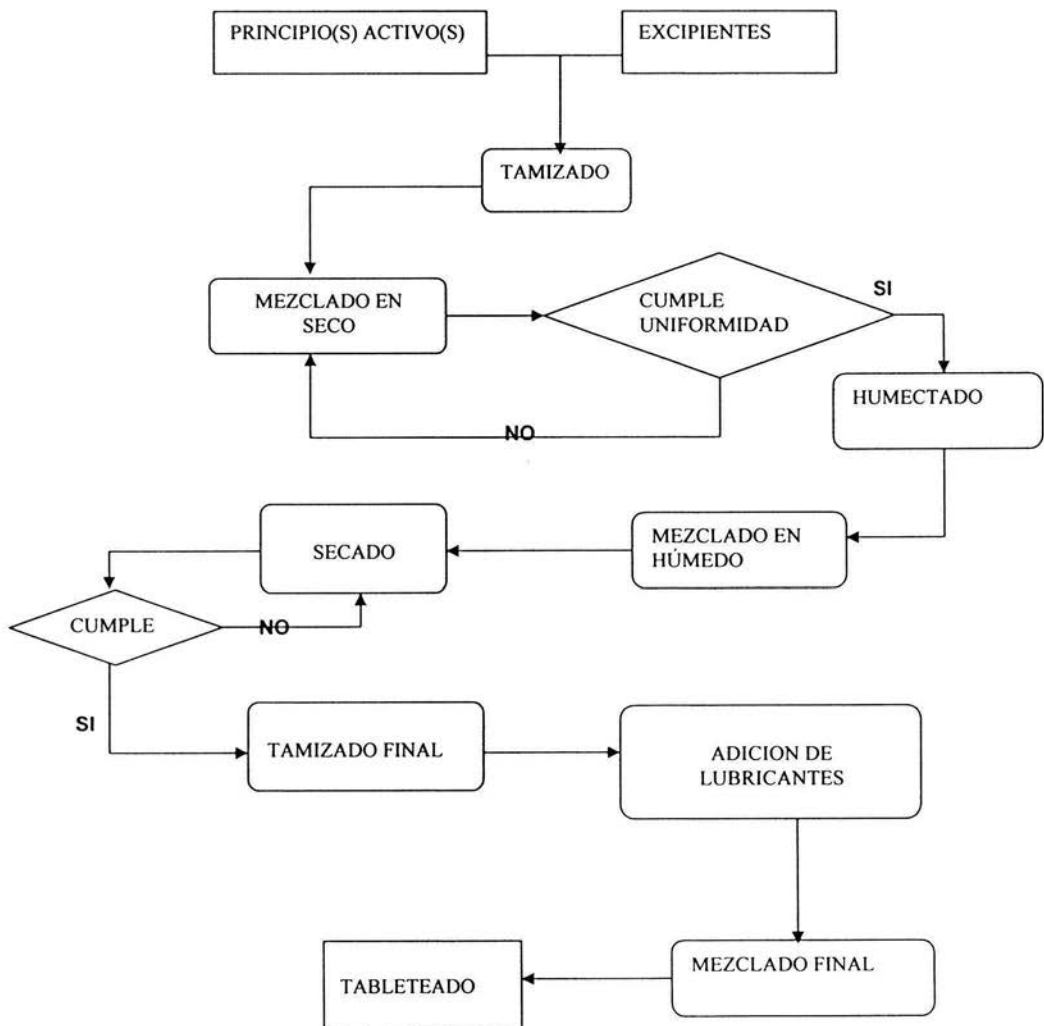
Durante el proceso de compresión ocurren grandes cambios ya que en este momento la porosidad disminuye y las partículas se deforman, en la fase de descompresión la tableteada esta lista para volver a comprimir, en la tableta sus partículas recuperan su forma, no así los poros que estos tenían antes de la compresión. ⁽²⁵⁾

Posteriormente el granulado es tamizado en seco para uniformizar tamaño de partícula, el tamaño de esta dependerá del tamaño de tableta que va a realizar.

Finalmente al granulado final se le agregan los lubricantes, se mezcla y esta listo para tabletear.

Este proceso es esquematizado en la figura 3.

Figura 3. DIAGRAMA DE FLUJO ELABORACION DE TABLETAS POR EL METODO DE VÍA HÚMEDA.



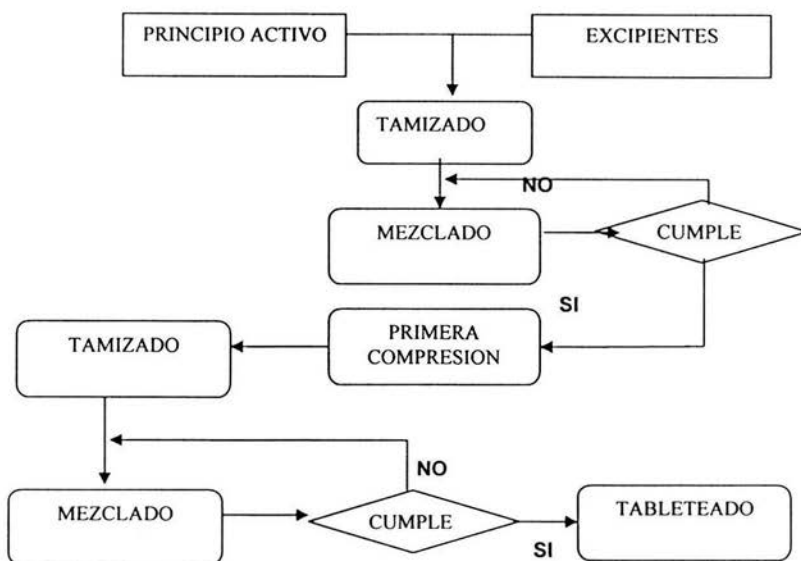
2.10.2 Doble compresión.

Esta técnica alternativa es utilizada cuando la dosis del fármaco en la formulación es alta, o es también para activos sensibles a la humedad o a la temperatura y debido a su mala reología impide tabletearse por compresión directa. El proceso se caracteriza (Figura 4) por tener una etapa de compresión y posterior trituración ⁽²⁾ (precompresión) lo que origina un incremento de tamaño de partícula de polvos, ocasionando que el proceso de tableteado se optimice, disminuyen de esta manera problemas de la propiedades físicas de la tabletas (friabilidad, dureza). ^(2,4)

En este proceso se recomienda realizar una precompresión y una compresión, empleando una fuerza mínima, ya que estudios de compresión encontraron que aunque se utilice una alta fuerza para la precompresión, y baja para compresión, se obtuvieron los mismos resultados al comprimir las tabletas, que cuando se utiliza una baja fuerza para la precompresión, o la necesaria para formar el slug y la fuerza necesaria para obtener la tableta. ⁽¹²⁾

Aunque también hay que señalar que cuando se realiza el proceso de compresión sucede una deformación elástica o plástica, inclusive algunas veces una fragmentación de la partícula, también se reduce el tamaño del poro dando como resultado un granulado o tableta. ⁽²⁴⁾

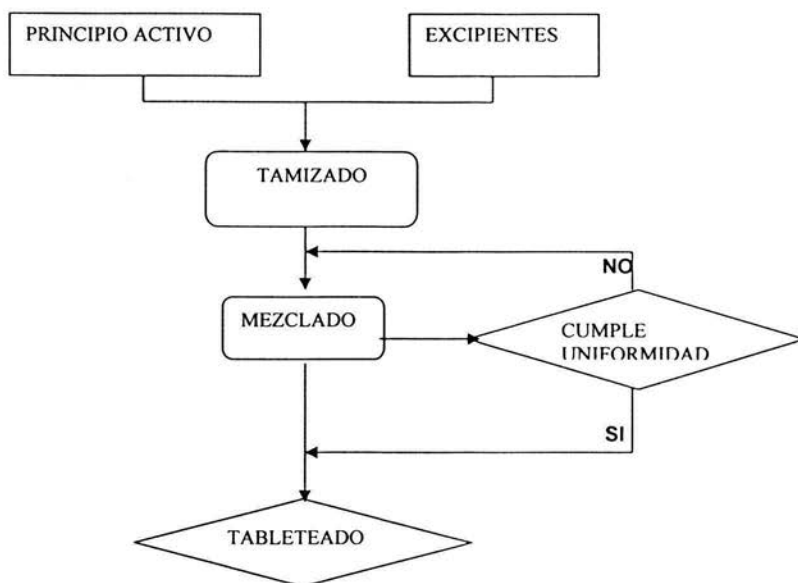
Figura 4. DIAGRAMA DE FLUJO DE DOBLE COMPRESIÓN.



2.10.3 COMPRESIÓN DIRECTA.

Es el método más sencillo en la elaboración de tabletas, resulta ideal cuando se tienen mezclas de polvos de buenas características de flujo. En este proceso, a diferencia de la granulación húmeda y la precompresión, las propiedades del polvo no son modificadas para su compresión, debido a que el fármaco se tamiza y se mezcla con los excipientes (Figura 5), una vez terminado de hacer esto el granulado está listo para comprimir. ^(2,4)

Figura 5. DIAGRAMA DE FLUJO DE COMPRESIÓN DIRECTA



2.11 PROBLEMAS DE FABRICACIÓN.

Entre los problemas más comunes que se presentan durante la fabricación de tabletas, son los siguientes:

2.11.1 Pegado y picado.

El material de las tabletas (granulado) se pega a las paredes de los punzones y puede acumularse a tal punto, que los obstruye. ⁽²⁾

Cuando el pegado ocurre, se requiere energía adicional para vencer la fricción entre la tableta y la pared de la matriz. ⁽²⁾

Las sustancias con bajos puntos de fusión de uno u otros ingredientes o aditivos, tales como el ácido esteárico y polietilenglicol se pueden ablandar lo suficiente a partir del calor generado durante la compresión, por lo que causan el pegado. ^(2,4)

La dilatación del activo al añadir material con alto punto de fusión, consecuentemente aumenta el tamaño de la tableta, pero también ayuda a que este incremente su punto de fusión. ^(2,4)

Cuando un fármaco presenta un punto de fusión bajo y requiere ser refrigerado (para evitar que se funda), puede adquirir altas concentraciones de humedad, al comprimir puede ocasionar el pegado.

2.11.2 Decapado y laminado.

El decapado es aquel término utilizado cuando se separa una cara o lado de una tableta. ^(2,4)

Laminado es aquel que se presenta cuando, en la misma tableta se forman varias capas y se ven separadas entre si observándose en la parte del grosor de la tableta. ^(2,4)

Usualmente este problema aparece inmediatamente después de la compresión, pero también se presentan horas o días después. ^(2,4)

2.11.3 Moteado.

El moteado es una mala distribución del color de la tableta, la cual se ve sobre la superficie, también es observado cuando un principio activo tiene color, difiriendo de los excipientes, otra causa es la degradación del principio activo, aunque también intervienen factores como son la dureza (doble compresión).^(2,4)

2.11.4 Variación de peso.

El problema de la variación de peso es debido a un granulado cuyas propiedades de flujo son deficientes, por lo que cuando se comprime este no llena la matriz dando el problema en la tableta, siendo este una de las causas mas importantes de este problema.^(2,4)

Otra de las causas del mismo problema aunque menos frecuencia es el tamaño de punzones, debido a pequeñas variaciones en el tamaño, en los punzones inferiores principalmente son los que nos dan esta variación en el peso de la tableta, ya que no llenan con el mismo volumen la matriz.^(2,4)

2.12 REOLOGÍA.

La reología la podemos definir como el estudio de las propiedades de flujo de un liquido o un sólido, en el caso de los sólidos en los cuales algunas de las variables que intervienen son el tamaño de partícula, si estos tienen cargas, su forma, la dureza, la higroscopicidad.⁽³³⁾

2.12.1 Densidad aparente.

Se define como la masa del polvo contenida en un cierto volumen, incluyendo espacios intra e interparticulares. ^(2,3)

Se determina utilizando una probeta, registrándose el peso de esta vacía y posteriormente se llena hasta un volumen determinado del polvo, se vuelve a pesar para obtener el peso del polvo, una vez obtenido este peso se divide entre el volumen que ocupa y el resultado es la densidad aparente. ⁽⁵⁾

FORMULA:

$$\delta_{\text{apa}} = \frac{P_{\text{pl}} - P_{\text{pv}}}{V}$$

donde: δ_{apa} :	Densidad aparente
V:	Volumen de la muestra
P _{pl} :	Peso de probeta llena.
P _{pv} :	Peso de probeta vacía.

2.12.2 Densidad compactada.

Se refiere a la masa de polvo contenida en un cierto volumen, excluyendo espacios interparticulares, pero incluyendo espacio intraparticulares. ^(2,3)

Se realiza el mismo procedimiento que para la densidad aparente, posteriormente se golpea la probeta llena contra una base fija durante un determinado número de veces (100 veces) y se mide el volumen final de la probeta, este se divide entre el peso y el resultado es la densidad compactada. ^(2,3)

FÓRMULA:

$$\delta_{\text{comp}} = \frac{P_{\text{pl}} - P_{\text{pv}}}{V_f}$$

donde:	δ_{comp} :	Densidad compactada
	V_f :	Volumen final obtenido.
	P_{pl} :	Peso de probeta llena.
	P_{pv} :	Peso de probeta vacía.

2.12.3 Densidad verdadera.

Se refiere a la masa del polvo contenida en un cierto volumen, que contiene el material, pero se excluyen los espacios intra e interparticulares. ^(2,3)

Para determinar, se realiza lo mismo que para la densidad aparente, pero se emplea un gas inerte (nitrógeno o helio) que desplazara todos los espacios vacíos que hallan tanto intra como interparticularmente, para calcular la densidad verdadera, se mide el volumen final después de aplicar este gas. ^(2,3,32)

2.12.4 Angulo de reposo.

El ángulo de reposo, nos permite evaluar con que facilidad fluye el polvo, ya que es una medida de fricción entre las partículas del polvo, así como su cohesividad. Se define como el ángulo formado entre la pila del polvo y el plano horizontal. ^(2,3,33)

El ángulo de reposo se calcula por la siguiente fórmula:

Angulo de reposo = $\text{arc tan } h/r$

Donde:

h = Altura

r = Radio

Valores teóricos para ángulo de reposo. ^(3,34)

ANGULO DE REPOSO	FLUJO
< 25	Excelente
25 – 30	Bueno
30 – 40	Regular
> 40	Pobre.

2.12.5 Índice de Hausner.

Nos indica el grado de compresibilidad del granulado, y relaciona su valor entre más compresible sea el material mayor fluidez tendrá, se calcula a partir de la densidad aparente y compactada. ^(3,34)

Se calcula por la siguiente formula:

Índice de Hausner: Densidad compactada/ Densidad aparente

Valores teóricos para Índice de Hausner ^(3,34)

INDICE DE HAUSNER	FLUJO
< 1.25	Buen flujo.
Entre 1.25 a 1.5	Necesita un deslizando
> 1.5	Pobre flujo.

2.12.6 Índice de Carr.

El índice de Carr también nos indica el grado de compresibilidad del polvo y es usado como guía empírica, debido a que nos da un porcentaje de compresibilidad, se calcula de la densidad compactada menos la densidad aparente todo sobre la densidad compactada por 100.

(5,34)

Se calcula por la siguiente fórmula:

Índice de Carr:

$$((\text{Densidad compactada} - \text{Densidad Aparente}) / \text{Densidad compactada}) \times 100 =$$

Valores teóricos para el Índice de Carr. ⁽³⁴⁾

INDICE DE CARR	FLUJO
5 – 15	Excelente
12 – 16	Bueno
18 – 21	Regular
23 – 35	Pobre
33 – 38	Muy pobre
> 40	No fluye

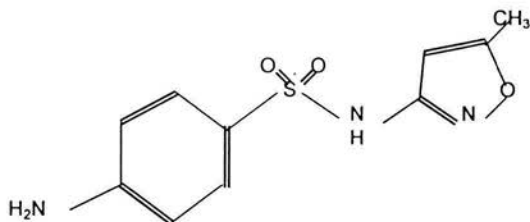
2.12.7 Tamaño de partícula:

El tamaño de partícula en polvo, afecta de manera importante al flujo del polvo, así como la homogeneidad de este en las mezclas, el peso de la tableta, la variación de peso de la tableta, el tiempo de desintegración, friabilidad, la disolución, etc.⁽⁵⁾

Un método para determinar dicho tamaño es por distribución de tamaño de partícula mediante el estudio de malla por Ro-Tap, donde se colocan varios tamices de diferente tamaño de partícula desde las más grandes hasta las más pequeñas, se coloca el polvo en la parte superior y se agita durante un tiempo determinado, para posteriormente determinar cuanto polvo se retuvo en cada tamiz y ver su tamaño de partícula de acuerdo al número que el tamiz tiene y da un tamaño de partícula determinado. ⁽¹⁾

2.13 MONOGRAFÍAS DE FÁRMACOS.

2.13.1 SULFAMETOXAZOL.



❖ Nombre químico:

4-Amino-N-(5-metilsoxazol-3-il)-bencenosulfonamida.

❖ Formula condensada: $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ⁽⁷⁾

❖ Peso Molecular: 253.28 g/mol.

Contiene no menos del 99 por ciento y no más del 101 por ciento de sulfametoxazol, calculado con referencia a la sustancia seca.

❖ Descripción.

Un polvo cristalino, blanco o casi blanco, gradualmente se colorea con la luz, inodoro, de sabor amargo.⁽⁶⁾

❖ Solubilidad.

Prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en acetona, ligeramente soluble en alcohol, ligeramente soluble en éter. Este se disuelve en soluciones de hidróxido de sodio.⁽¹⁾

❖ Ensayos de identidad.

- A. El espectro IR de una dispersión de la muestra, previamente seca en bromuro de potasio, exhibe máximos a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la Sref de sulfametoxazol.
- B. El espectro UV a 257 nm de dos soluciones que contengan 10 µg/ml de muestra y de la Sref (con referencia a la sustancia seca) respectivamente en una solución de hidróxido de sodio (1:250) presentan absorbancias que no difieren en más de 2.0 %.
- C. Disolver 100 mg de la muestra en 2 ml de ácido clorhídrico y añadir 3 ml de solución de nitrito de sodio (1:100) y 1 ml de solución de hidróxido de sodio (1:10) que contenga 10 mg de 2-naftol; se forma un precipitado rojo-naranja.⁽¹⁾

❖ Impurezas orgánicas volátiles. *MGA 0500* Método IV.

Cumple los requerimientos.⁽¹⁾

❖ Temperatura de fusión. *MGA 0471*. Clase I.

Entre 168 °C y 172 °C.^(1,6)

❖ Pérdida por secado. *MGA 0671*.

No más de 0.5 %. Secar durante 4 horas a 105°C.⁽¹⁾

❖ Residuo de la ignición . *MGA 0751*.

No más de 0.1 %.⁽¹⁾

❖ Sulfanilamida y ácido sulfanílico. *MGA 0241. CLAR*.

Soporte. Gel de sílice en capa de 0.25 mm de espesor.

Fase móvil. Mezcla de alcohol –n-heptano-cloroformo-ácido acético glacial (25:25::25:7)

Revelador. Disolver 0.1 g de p-dimetilaminobenzaldehído en 1 ml de ácido clorhídrico y diluir con alcohol a 100 ml.

Preparación de referencia (1). Disolver 100 mg de sulfametoxazol Sref en 0.1 ml de hidróxido de amonio, diluir con metanol a 10 ml y mezclar.

Preparación de referencia (2). Disolver 20 mg de sulfanilamida Sref en 0.1 ml de hidróxido de amonio y diluir con metanol a 100 ml. Pasar 2 ml de la solución a un matraz volumétrico de 50 ml, añadir 10 ml de hidróxido de amonio, diluir con metanol a volumen y mezclar.

Preparación de la muestra. Disolver 100 mg de muestra en 0.1 ml de hidróxido de amonio, diluir con metanol a 10 ml y mezclar.

Procedimiento.

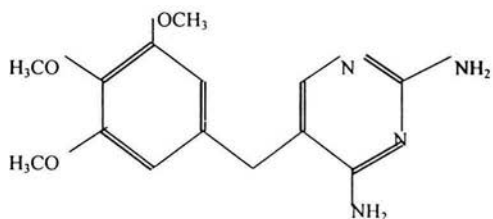
Aplicar a la cromatoplaça, por separado, 10 µL de la preparación de referencia 1, 25 µL de la preparación de referencia 2 y 10 µL de la preparación de la muestra, dejar ascender el frente de solventes 12 cm arriba de la línea de aplicación, retirar la cromatoplaça y dejar secar al aire

a temperatura ambiente: Rociar la cromatoplaca con el revelador. El sulfametoxazol produce una mancha a un Rf de 0.7, la sulfanilamida a un Rf de 0.5 y el ácido sulfanílico a un Rf de 0.1. Cualquier mancha producida por la sulfanilamida o por el ácido sulfanílico a partir de la solución de la muestra no debe ser mayor en tamaño ni en intensidad que otras manchas similares aparecidas a los Rf correspondientes de las preparaciones de referencia.⁽¹⁾

❖ Valoración. *MGA 0991*.

Disolver 500 mg de muestra exactamente pesada, en una mezcla de 20 ml de ácido acético glacial y 40 ml de agua, y agregar 15 ml de ácido clorhídrico. Enfriar a 15 °C y titular inmediatamente con SV de nitrito de sodio 0.1 M, determinando el punto final potenciométricamente, utilizando un sistema de electrodos calomen-platino. Cada mililitro de SV de nitrito de sodio 0.1 M equivale a 25.33 mg de sulfametoxazol.⁽¹⁾

2.13.2 TRIMETOPRIMA



Nombre químico: 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimetroxibencil)-pirimidina.

Formula condensada: C₁₄ H₁₈ N₄ O₃

Peso Molecular: 253.28 g/mol.

Contiene no menos del 98.5 por ciento y no más del 101.0 por ciento de trimetoprima, calculado con referencia a la sustancia seca.

❖ Descripción.

Polvo cristalino, blanco a blanco amarillento, inodoro o casi inodoro⁽⁷⁾

❖ Ensayos de identidad.

- A. MGA 0351. El espectro IR de una solución (1:100) de la muestra en cloroformo presenta máximos solamente a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la Sref de Trimetoprima.

B. MGA 0361. Colocar 100 mg de la muestra en un matraz volumétrico de 100 ml y disolver con 25 ml de etanol, diluir cuantitativamente con solución (1:250) de hidróxido de sodio hasta obtener una solución en proporción (1:50 000). El espectro UV de esta solución presenta un máximo y un mínimo a las mismas longitudes de onda que una solución similar de la Sref de Trimetoprima, y sus respectivas absorbividades calculadas sobre la sustancia seca a una longitud de onda de 287 nm, no difieren en más de 3.0 por ciento. ⁽¹⁾

❖ Temperatura de fusión. MGA 0471. Entre 199°C y 203 °C. ^(1,7)

❖ Perdida por secado. MGA 0671. No más de 0.5 %.

❖ Secar durante 4 horas a 105°C. Con vacío. ⁽¹⁾

❖ Residuo de la ignición. MGA 0751. No más de 0.1 por ciento. ⁽¹⁾

❖ Sustancias relacionadas. MGA 0241. Capa delgada.

Soporte. Gel de sílice. Capa de 0.25 mm de espesor.

Fase móvil. Mezcla de cloroformo-metanol-solución 6 N de hidróxido de amonio (95:7.5:1).

Solución de la muestra. Preparar una solución de la muestra en una mezcla de metanol-cloroformo (9:1), a obtener una concentración de 20 mg/ml.

Solución de referencia. Preparar una solución de Sref de 3-anilino-2-(3,4,5,-trimetoxibencil) Acetonitrilo, en cloroformo a obtener una concentración de 100 µg/ml.

Revelador: (de preparación reciente). Mezclar 1.9 g de cloruro ferrico en 20 ml de agua y 500 mg de ferricianuro de potasio en 10 ml de agua. ⁽¹⁾

Procedimiento:

Depositar en la cromatoplaça, en carriles separados, 10 µl de cada una de las preparaciones de la muestra y de la referencia; desarrollar el cromatograma en la fase móvil hasta que ésta ha avanzado cuatro quintas partes, de la longitud de la placa, retirar la cromatoplaça de la cámara de desarrollo y secar en corriente de aire seco, rociar con el revelador. Cualquier mancha obtenida en el cromatograma con la solución de la muestra, diferente de la mancha principal, no es más grande ni más intensa que la correspondiente a la mancha obtenida con la solución de referencia (0.5 por ciento). ⁽¹⁾

❖ Valoración

Colocar 300 mg de la muestra en un matraz erlenmeyer, agregar 60 ml de ácido acético glacial. Titular con solución 0.1 N de ácido perclórico determinando el punto final potenciométricamente. Hacer un blanco y efectuar las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución 0.1 N de ácido perclórico equivale a 29.03 mg de Trimetoprima. ⁽¹⁾

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido a que las cepas bacterianas han desarrollado resistencia a los antibióticos más comunes principalmente la penicilina, estas cepas son capaces de producir penicilasa, enzima capaz de destruir el anillo beta lactámico de las penicilinas y con este mecanismo de acción las cepas se vuelven resistentes a este tipo de antibióticos.

Se buscan nuevas formulaciones de formas farmacéuticas de antibióticos o antimicrobianos con diferente mecanismo de acción que eliminen estas cepas que son resistentes, como se cita por ejemplo a la penicilina, por lo cual una de las opciones es la formulación de esta combinación de antimicrobianos, Sulfametoxazol con Trimetoprima cuyo mecanismo de acción es el siguiente.⁽¹⁷⁾

La importancia de hacer una combinación de Sulfametoxazol /Trimetoprima es que el Sulfametoxazol inhibe la incorporación del ácido para-aminobenzoico (PABA) en el ácido fólico al microorganismos y la Trimetoprima previene la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato (esencial para reacciones de transferencias de carbono), dando un resultado sinérgico entre ambos contra las bacterias, lo cual nos da una opción para ser usado en la población como un antimicrobiano alternativo, destruyendo de esta manera a cepas resistentes a la penicilina.⁹

Hoy en día, el desarrollo de los medicamentos genéricos principalmente en función de las patentes vencidas de los medicamentos innovadores alcanzan un auge importante para los productos en la industria farmacéutica, debido a que al vencer estas patentes cualquier laboratorio lo puede comercializar; por esta razón el presente proyecto nos permite desarrollar un medicamento genérico, (el cual no es genérico intercambiable debido a que no se le ha realizado el estudio del factor de similitud y la prueba de biodisponibilidad), el cual estará al alcance de los consumidores de acuerdo a sus posibilidades económicas, debido a que las infecciones bacterianas son frecuentes entre la población principalmente de bajos recursos.

IV. OBJETIVO GENERAL.

Llevar a cabo los estudios de preformulación y formulación para establecer la fórmula de tabletas de Sulfametoxazol /Trimetoprima, la cual deberá cumplir con las especificaciones de calidad establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª ed, La Farmacopea USP 24 NF 19 y las especificaciones internas del laboratorio.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

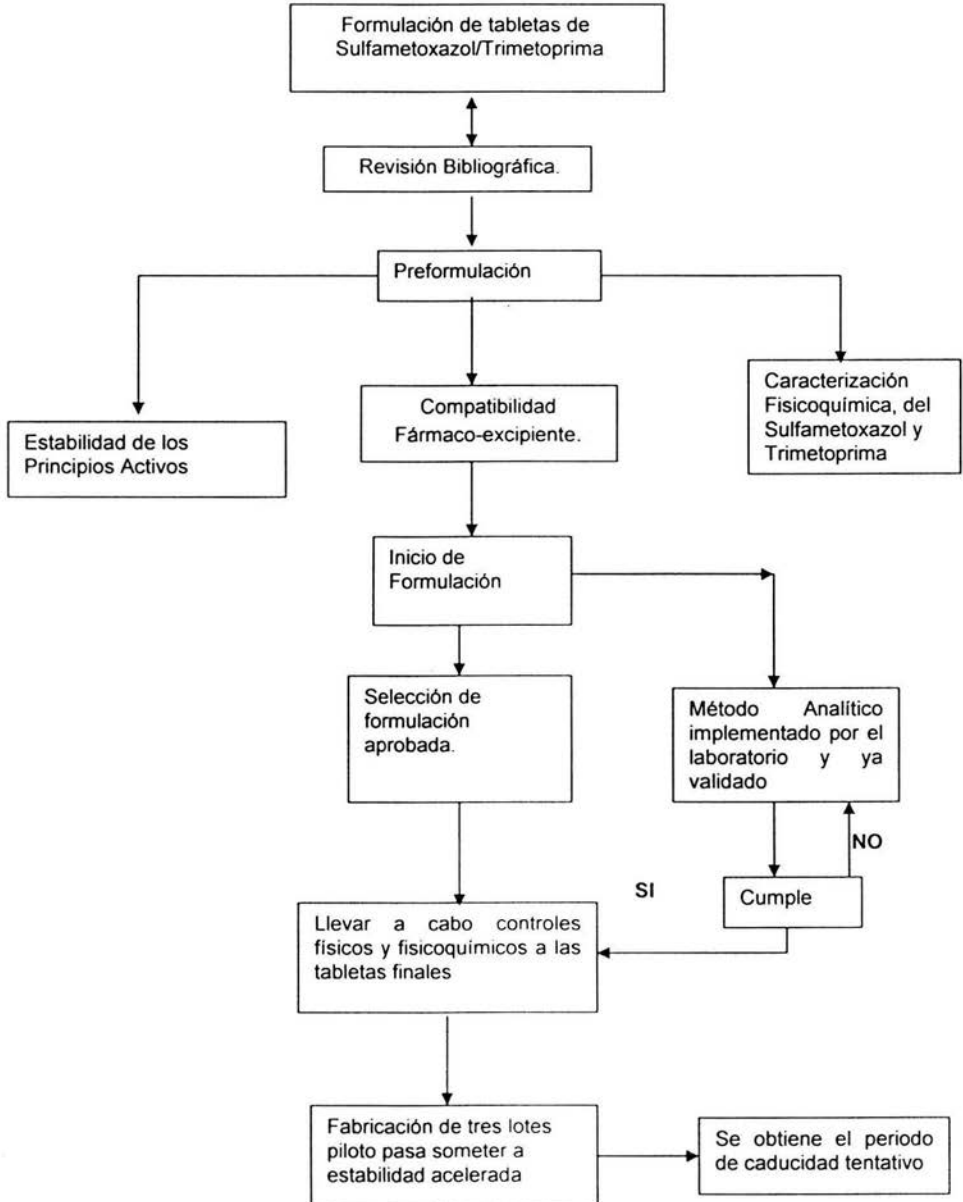
1. Caracterizar fisicoquímicamente (Preformulación) al Sulfametoxazol y Trimetoprima, así como realizar su estabilidad física como química y la compatibilidad Fármaco-Excipiente.
2. Realizar los estudios de Formulación para tabletas "Forte" de (Sulfametoxazol, Trimetoprima)
3. Seleccionar la Formulación que cumpla con las especificaciones físicas y fisicoquímicas indicadas.
4. Fabricar tres lotes piloto para realizarles su estabilidad acelerada, con la finalidad de poder corroborar que el medicamento no se degrada y puede ser estable en el periodo tentativo de caducidad.

V. HIPOTESIS.

Mediante los estudios de Preformulación y Formulación se desarrollará una formulación de tabletas de Sulfametoxazol / Trimetoprima mediante el método de granulación por vía húmeda, el cual proporcionará al polvo las características necesarias para la fabricación de tabletas y que cumplirán con las especificaciones de calidad que se indican en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Séptima edición, la Farmacopea USP 24 NF 19 y demás normas internas del laboratorio.

VI METODOLOGIA DE ANALISIS.

Figura No. 6 Diagrama de flujo del desarrollo de las tabletas de la combinación de Antimicrobianos.



6.1 MATERIAL.

Columna C18 bondapack con silica 10 μm .

Probetas graduadas con y sin tapón esmerilado Pyrex.

Espátulas.

Pipetas graduadas de 1,2,5,10 ml Pyrex

Pipetas volumétricas de 1,2,5,10,20 y 25 ml Pyrex.

Matraces volumétricos de 10, 25, 50, 100, 200, 250, 500, 1000 y 2000 ml Pyrex.

Soportes universales.

Buretas diferentes 10, 25 y 50 ml Pyrex.

Matraces Erlenmeyer 125, 250 ml, 500 ml Pyrex.

Vasos de precipitados 10, 50, 100, 250, 600, 1000 ml Pyrex.

Termómetro. de -10 a 300°C

Papel Glassine.

Gradillas.

Embudos.

Cromatoplasmas de silica gel con soporte de aluminio. F₂₅₄ Merck.

6.2 EQUIPO.

Desintegrador ELECSA.

Durómetro ERWEKA TB24

Estufa de estabilidad CAISA DE TEMPERATURAS 65°C.

Cámara de luz. Sin marca

Disolutor. ELECSA.

Friabilizador ERWEKA.

Lámpara I.R. AD-4714.

Microscopio para tamaño de partícula.

Mufla.Ovens

Tamizador Ro-tap.

Tableteadora. Marquet R 12.

6.3 INSTRUMENTOS.

Balanza analítica Digital SARTORIUS.

Balanza semianalitica Mettler PC 2000.

Espectrofotómetro de Infrarrojo SHIMADZU MOD. FTIR-8300

Medidor de punto de fusión Fisher Johns.

Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución Waters Mod. 486

Potenciómetro CORNING.

6.4 MATERIAS PRIMAS.

Sulfametoxazol

Trimetoprima

Polivinilpirrolidona.

Copovidona.

Almidón de maíz.

Almidón pregelatinizado de maíz.

Celulosa microcristalina.

Almidón Glicolato de sodio.

Crospovidona

Hidroxipropilcelulosa.

Croscarmelosa sódica.

Estearato de magnesio.

Talco.

Lauril sulfato de sodio.

Todas las materias primas son grado farmacéutico.

6.5 ESTÁNDARES.

Sulfametoxazol USP.

Trimetoprima USP.

6.6 REACTIVOS.

- Hidróxido de sodio, J.T Baker.
- Peróxido de Hidrógeno, J.T Baker.
- Trietilamina, J.T Baker.
- Dietilamina, J.T Baker.
- Cloroformo, Merck.
- N-Heptano, Merck.
- Ácido acético Glacial, J.T Baker.
- Hidróxido de amonio, .
- Ácido clorhídrico,
- Metanol, Merck
- Metanol, Merck
- Etanol, Merck,
- Agua,
- Agua, Grado HPLC, Merck
- Acetonitrilo, Grado HPLC, Merck.

Todos los reactivos son Grado Reactivo.

6.7 SULFAMETOXAZOL.

Descripción.

Realizar una prueba organoléptica describiendo color, sabor y textura del sulfametoxazol

Solubilidad.

Tomar la cantidad de muestra, colocarla en tubos de ensayo de 15 ml, y adicionar poco a poco 1 ml del solvente indicado hasta disolver la muestra, casi insoluble en agua, en éter dietílico y cloroformo, fácilmente soluble en acetona y en soluciones diluidas de hidróxido de sodio, muy poco soluble en etanol y muy soluble en dimetilformamida. ⁽¹⁾

Ensayos de identidad.

- A. Preparar la muestra y la referencia de sulfametoxazol la cual previamente se puso a secar y mezclar con bromuro de potasio, colocar en el dispositivo del equipo para obtener el espectro IR, el cual exhibe máximos a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la Sref de sulfametoxazol.

- B. Preparar las soluciones de muestra y de referencia(sustancia seca), pesar 10 mg y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml y disolver con una solución de hidróxido de sodio (1.250), tomar una alícuota de 10 ml y volver a transferir a otro matraz volumétrico de 100 ml y llevar a volumen con el mismo solvente, la concentración de la muestra y

referencia fue de 10 µg/ml, estas soluciones se leyeron en una celda de cuarzo de 1 cm a 227 nm.

- C. Disolver 100 mg de la muestra en 2 ml de ácido clorhídrico y añadir 3 ml de solución de nitrito de sodio (1:100) y finalmente agregar 1 ml de solución de hidróxido de sodio (1:10) con 10 mg de 2-naftol.

Impurezas orgánicas volátiles.

Determinar con 500 mg de muestra.

Temperatura de fusión. MGA 0471

Colocar una cantidad de aproximadamente 2 a 3 mg de sulfametoxazol, en un cubreobjetos y tapar con otro cubreobjetos, colocar sobre la placa metálica del Fisher-Johns, e incrementar la temperatura paulatinamente hasta el momento en que la muestra funde, realizar por triplicado.⁽¹⁾

Perdida por secado. MGA 0671.

Utilizar un pesafiltros previamente puesto a peso constante, registrar su peso inicial, añadir aproximadamente 2.0 g de sulfametoxazol materia prima y secar durante 4 horas a 105°C, una vez que se termino de realizar el secado, dejar enfriar el pesafiltro en un desecador y determinar la pérdida por secado.⁽¹⁾

Residuo de la ignición. MGA 0751

Utilizar un crisol a peso constante, registrar su peso inicial, posteriormente añadir aproximadamente 1.0 g de muestra de sulfametoxazol materia prima, proceder a calcinar completamente con mechero, adicionar posteriormente 1 ml de ácido nítrico, calcinar nuevamente hasta que terminen de desprenderse los humos blancos, enfriar y llevar el crisol a la mufla y calcinar durante 1 hora a 800°C, dejar enfriar hasta alcanzar una temperatura dentro de la mufla de 100°C y posteriormente en un desecador, una vez frío pesar el crisol y calcular la cantidad del residuo de la ignición.⁽¹⁾

Sulfanilamida y ácido sulfanílico. MGA 0241

Soporte. Gel de sílice en capa de 0.25 mm de espesor.

Fase móvil. Realizar una mezcla de alcohol –n-heptano-cloroformo-ácido acético glacial (25:25:25:7).

Revelador. Disolver 0.1 g de p-dimetilaminobenzaldehído en 1 ml de ácido clorhídrico y diluir con alcohol a 100 ml.

Preparación de referencia (I).

Pesar aproximadamente 100 mg de sulfametoxazol Sref y disolver en 0.1 ml de hidróxido de amonio, diluir con metanol a 10 ml y mezclar.

Preparación de referencia (2).

Pesar aproximadamente 20 mg de sulfanilamida Sref y disolver en 0.1 ml de hidróxido de amonio y diluir con metanol en un matraz volumétrico de 100 ml. Tomar una alícuota de 2 ml de la solución y transferir a un matraz volumétrico de 50 ml, añadir 10 ml de hidróxido de amonio, diluir con metanol a volumen y mezclar.

Preparación de la muestra.

Pesar aproximadamente 100 mg de muestra y disolver en 0.1 ml de hidróxido de amonio, diluir con metanol a 10 ml y mezclar.

Procedimiento.

Aplicar a la cromatoplaça, en carriles separados, 10 μ L de la preparación de referencia 1, 25 μ L de la preparación de referencia 2 y 10 μ L de la preparación de la muestra, dejar ascender el frente de solventes hasta las $\frac{3}{4}$ partes de la placa y marcar el frente de solventes, retirar la cromatoplaça y dejar secar al aire a temperatura ambiente: Rociar la cromatoplaça con el revelador y calcular los Rf del sulfametoxazol, la sulfanilamida y el ácido sulfanílico.

Valoración.

Pesar aproximadamente 500 mg de la muestra (por triplicado), transferir a un matraz erlenmeyer de 250 ml y disolver en una mezcla de 20 ml de ácido acético glacial y 40 ml de agua, y agregar 15 ml de ácido clorhídrico. Enfriar a 15 °C y titular inmediatamente con SV de nitrito de sodio 0.1 M.

6.8 TRIMETOPRIMA

Descripción.

Realizar una prueba organoléptica describiendo color, sabor y textura de la trimetoprima

Ensayos de identidad.

Preparar la muestra y la referencia de trimetoprima la cual previamente se pone a secar y mezclar con bromuro de potasio, colocar en el dispositivo del equipo para obtener el espectro IR, el exhibe máximos a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la Sref de sulfametoxazol

Pesar aproximadamente 100 mg de la muestra de trimetoprima y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml y disolver con 25 ml de etanol, diluir cuantitativamente con solución (1:250) de hidróxido de sodio hasta obtener una solución en una proporción (1:50 000). leer con una celda de cuarzo de 1 cm a 287 nm.

Temperatura de fusión. MGA 0471. Entre 199°C y 203 °C.

Colocar aproximadamente 2 a 3 mg de trimetoprima, sobre un cubreobjetos y tapar con otro, colocar sobre la placa metálica del Fisher-Johns, incrementar la temperatura paulatinamente hasta que se registre el momento en que la muestra funde, La prueba se repite en tres ocasiones.

Perdida por secado. MGA 0671.

Utilizar un pesafiltros previamente puesto a peso constante, determinar su peso inicial, posteriormente añadir aproximadamente 2.0 g de Trimetoprima materia prima y secar durante 4 horas a 105°C, una vez terminado de realizar el secado, dejar enfriar el pesafiltro en un desecador y determinar la pérdida por secado, la cual no debe ser más de 0.5 %.

Residuo de la ignición. MGA 0751. No más del 0.1 %.

Utilizar un crisol el cual se lleva a peso constante, registrar su peso inicial, posteriormente añadir aproximadamente 1.0 g de muestra de trimetoprima de materia prima, y proceder a calcinar completamente con mechero, adicionar posteriormente 1 ml de ácido nítrico, calcinar nuevamente hasta que terminen de desprender los humos blancos, proceder a enfriar y llevar el crisol a la mufla, calcinar durante 1 hora a 800°C, enfriar el crisol dentro de la mufla hasta alcanzar una temperatura de 100°C y posteriormente llevar a un desecador, enfriar a temperatura ambiente y proceder a calcular el residuo de la ignición.

Sustancias relacionadas. MGA 0241. Capa delgada.

Soporte. Gel de sílice. Capa de 0.25 mm de espesor.

Fase móvil. Mezcla de cloroformo-metanol-solución 6 N de hidróxido de amonio (95:7:5:1).

Solución de la muestra.

Preparar una solución de la muestra en una mezcla de metanol-cloroformo (9:1), pesar 20 mg de la muestra y disolver con 1 ml de la solución antes mencionada para obtener una concentración de 20 mg/ml.

Solución de referencia.

Preparar una solución de Sref de 3-anilino-2-(3,4,5,-trimetoxibencil) Acetonitrilo, en cloroformo, pesar 10 mg de la sustancia antes mencionada y diluir en 100 ml, para obtener una concentración de 100 µg/ml.

Revelador: (Preparar el día de su uso). Mezclar 1.9 g de cloruro ferrico en 20 ml de agua y 500 mg de ferrocianuro de potasio en 10 ml de agua.

Procedimiento:

Inyectar en la cromatoplaca, en carriles separados, 10 µl de cada una de las preparaciones de la muestra y de la referencia; desarrollar el cromatograma en la fase móvil hasta que ésta ha avanzado 4/5 partes de la longitud de la placa, marcando con lápiz el frente de solventes, retirar la cromatoplaca de la cámara de desarrollo y dejar secar en corriente de aire seco, rociar con el revelador, y registrar los valores de Rf de la trimetoprima.

Valoración.

Contiene no menos del 98.5 % y no más del 101 % de Trimetoprima , calculado en referencia a la sustancia seca.

Pesar aproximadamente 300 mg de la muestra de trimetoprima y transferir a un matraz erlenmeyer (por triplicado), agregar 60 ml de ácido acético glacial. Titular con solución 0.1 N de ácido perclórico determinando el punto final potenciométricamente. Hacer un blanco y efectuar las correcciones necesarias. ⁽¹⁾

6.9 PREFORMULACIÓN.

6.9.1 Estabilidad física de los principios activos

En frascos viales de color ámbar de 5 ml colocar a estabilidad una muestra de 400 mg de sulfametoxazol y de 80 mg de trimetoprima, dando una proporción de 5:1 respectivamente, y en forma individual añadir 200 mg de cada principio activo, someter a estabilidad física; a temperatura ambiente, luz y a 65°C durante 1 mes, sumando 12 muestras en total por la mezcla de los principios activos y colocar en forma separada, muestrear cada semana y observar si hubo un cambio en cada muestreo tanto visual (físico), como por cromatografía de capa fina (CCF), utilizar la siguiente fase móvil:

Metanol-Etanol: Heptano Cloroformo: ácido acético glacial.(95-5:100:100:33.3)

Fase estacionaria. Silica gel

6.9.2 Estabilidad química de los principios activos.

Colocar en 3 frascos transparentes aproximadamente 100 mg de muestra de principio activo, adicionar a cada frasco 5 ml de las soluciones descritas en la tabla siguiente:

Hidróxido de sodio	2 N
Ácido Clorhídrico	2 N
Peroxido de Hidrógeno	35 %

Colocar cada frasco a $65 \pm 5^\circ\text{C}$ debidamente etiquetados e identificados a excepción del frasco de peróxido de hidrógeno, colocar a $30 \pm 5^\circ\text{C}$ someter a estas condiciones durante 30 días, evaluar por observación visual y por cromatografía de capa fina cada semana, comparar la muestra con una sustancia de referencia. Emplear la sílica gel como fase estacionaria y la fase móvil fue la siguiente:

Metanol-Etanol: Heptano :Cloroformo: ácido acético glacial (95-5:100:100:33.3).

6.9.3 Compatibilidad fármaco-excipiente.

Colocar en 14 frascos viales transparentes y 28 de color ámbar de 10 ml, la mezcla de principios activos en proporción (5:1), Colocar en cada frasco 100 mg de la mezcla de principios activos y posteriormente 100 mg del excipiente que se encuentra en la tabla No.1 colocar a compatibilidad en proporción 1:1, Someter a temperatura de 65°C , temperatura ambiente (entre 15 a 30°C y no mayor de 65 % HR) y luz blanca, se utilizaron los 14 frascos viales transparentes para esta ultima condición, utilizar para esta compatibilidad los siguientes excipientes, que se enlistan en la tabla No. I

Tabla 1.

Diluentes.

Excipientes	Nombre de marca
Celulosa microcristalina PH 102	Avicel PH 102
Celulosa Microcristalina Dióxido de silicio coloidal	Prosolv 90

Aglutinantes.

Excipientes	Nombre de marca
Almidón pregelatinizado	Starch 1500, pregel.
Polivinilpirrolidona K-30	Plasdone K30, Kollidon 29/32
Hidroxipropilcelulosa	L-HPC
Almidón de maíz.	Almidón de maíz.
Copolividona	Copovidona VA-64, Plasdone S-630
Carboximetilcelulosa sodica	Carboximetilcelulosa sodica

Desintegrantes.

Excipientes	Nombre de marca
Croscarmelosa sódica	Ac-di-sol
Almidón Glicolato sodico	Primogel, Explotab
Crospovidona	Poliplasdone XL-10

Lubricantes

Excipientes	Nombre de marca
Estearato de magnesio	Estearato de Magnesio
Talco	Talco
Lauril sulfato de sodio	Lauril sulfato de sodio

Evaluar cada mezcla con el siguiente sistema:

Por cromatografía de capa fina.

Fase estacionaria: sílica gel con revelador GF₂₅₄

Sistema de elución: Metanol-Etanol: Cloroformo: Heptano: Ácido acético glacial (95-5:100:100:33.3).

Someter las muestras de compatibilidad durante 1 mes. Muestrear cada semana 20 mg de la mezcla, tomar la cantidad de muestra señalada, y retornar el frasco a su condición.

También evaluar los cambios de las mezclas mediante la observación física, reportar los cambios de color de la mezcla durante 1 mes, por cada muestreo de análisis (si los hubiese).

Distribución del tamaño de partícula.

Realizar empleando el método de tamices y Ro Tap determinar el tamaño de partícula de la siguiente manera:

Colocar los tamices sobre la base del Rotap en el siguiente orden:

El plato, malla 200, 150, 100, 80, 60, 40 y tapa.

Colocar sobre la malla 40 la muestra de 50 g de Sulfametoxazol y posteriormente de Trimetoprima, para ambos casos tapar la malla, asegurar el equipo apretando los tornillos laterales que sujetan la tapa y hacer funcionar durante 15 minutos.

Después de este tiempo detener el equipo y retirar cada tamiz del Ro-Tap, pesar el polvo retenido en cada malla, y calcular el porcentaje retenido de acuerdo a la siguiente ecuación.

$$\% \text{ RETENIDO: } (P_{\text{MRT}}/P_{\text{TOTAL}}) \times 100$$

Donde:

P_{MRT} : Es el peso del polvo retenido en la malla

P_{TOTAL} : Es el peso total del polvo.

6.10 FORMULACION.

De acuerdo a los resultados de la preformulación, proceder a probar formulaciones para obtener la formulación requerida de tabletas Forte de Sulfametoxazol / Trimetoprima.

El método general de fabricación de tabletas de Sulfametoxazol con Trimetoprima es la siguiente:

- a. Pesar las materias primas, tanto excipientes como principios activos.
- b. Tamizar las materias primas por malla 20.
- c. Mezclar el sulfametoxazol / trimetoprima en la proporción 5:1.
- d. Preparar la suspensión aglutinante, mediante agitación a temperatura ambiente.

- e. Verter la suspensión aglutinante humectando a los principios activos, mezclar esto hasta ver una humectación del polvo adecuada, sin que se sobrehumecten los polvos.
- f. Tamizar el polvo, para obtener el granulado, por malla 14 y colocar a secar en horno a 50°C, hasta que el granulado obtenga una humedad entre 2 al 3%, tamizar el granulado seco a través de malla 18 y añadir el resto de los excipientes, sin adicionar el lubricante y mezclar 5 minutos.
- g. Finalmente añadir el lubricante previamente tamizado por malla 30 y mezclar durante 3 minutos.
- h. Bajar el producto en bolsa de plástico y proceder a determinar la reología del polvo.
- i. Posteriormente comprimir las tabletas, de acuerdo al peso especificado en a formulación.

6.10.1 Determinación de pruebas reologicas, realizar por triplicado cada prueba reologica.

6.10.1.1 Densidad Aparente

En una probeta de vidrio de 25 ml, pesar previamente y registrar su peso, añadir el granulado hasta llegar a la marca de 25 ml, pesar nuevamente registrando su peso y por diferencia de peso de la probeta determinar la cantidad de polvo granulado que hay en los 25 ml de la probeta calculando de esta manera la densidad aparente.

$$\delta \text{ aparente: } \frac{\text{Peso Probeta Llena} - \text{Peso Probeta Vacía}}{\text{Volumen ocupado del granulado}} = \text{g/ml}$$

6.10.1.2 Densidad Compactada.

En la misma probeta de vidrio de 25 ml, con el granulado ya agregado levantar a una altura de 5 cm y dejar caer sobre una superficie plana, realizar la operación durante 200 veces, al finalizar leer el volumen final de la probeta y calcular la densidad compactada.

$$\delta \text{ compactada: } \frac{\text{Peso Probeta Llena} - \text{Peso Probeta Vacía}}{\text{Volumen final de probeta}} = \text{g/ml.}$$

6.10.1.3 Velocidad de flujo.

La velocidad de flujo se realiza de la siguiente manera:

Colocar un embudo de acero inoxidable en un soporte universal a una altura de 10 cm con respecto a la superficie plana, verter sobre la caja petri el granulado, adicionar 25 gramos del granulado, tapar la abertura del orificio inferior del embudo, preparar un cronometro, cuando se retira el tapón del embudo, comenzar a registrar el tiempo que tarda en caer el polvo en su totalidad del embudo y expresar en (g/seg).

$$\text{Velocidad de flujo: } \frac{\text{g de polvo}}{\text{tiempo en segundos}} = \text{g/seg}$$

6.10.1.4 Angulo de reposo.

Determinar el ángulo de reposo usando la misma metodología que la utilizada para determinar la velocidad de flujo, sin tomar el tiempo que tarda el polvo en caer, medir la altura del cono que hace el granulado al caer y radio del mismo cono, para determinar el ángulo de reposo.

ángulo de reposo: $\text{arc tan (altura /radio)= grados.}$

6.10.1.5 Índice de Carr.

El índice de Carr también nos indica el grado de compresibilidad del polvo y es usado como guía empírica, debido a que nos da un porcentaje, se calcula de la densidad compactada menos la densidad aparente todo sobre la densidad compactada por 100.⁽⁶⁾

Calcular por la siguiente formula:

Índice de Carr:

$$((\text{Densidad compactada} - \text{Densidad Aparente}) / (\text{Densidad compactada})) \times 100 =$$

6.10.2 PRUEBAS FÍSICAS A TABLETAS.

6.10.2.1 Friabilidad.

Determinar utilizando 10 tabletas, pesándolas previamente, colocándolas en el friabilizador durante 4 minutos y rotar a un velocidad de 25 rpm. Al terminar de rotar el friabilizador, retirar las tabletas y pesar nuevamente, determinar de esta manera la friabilidad mediante la siguiente formula.⁽¹⁹⁾

Formula: $\frac{\text{Peso inicial de tableta} - \text{Peso final de tabletas}}{\text{Peso Inicial de tabletas}} \times 100 = \% \text{ Friabilidad}$

Peso Inicial de tabletas

6.10.2.2 Dureza.

Determinar la dureza, al colocar una tableta en el durómetro Erweka automático, encender este para que comenciar la prueba hasta que se rompa la tableta, retirar los fragmentos que quedan de esta y colocar la siguiente, hasta obtener un total de 10 determinaciones de dureza de la tabletas y promediar para conocer la dureza a la que se comprime.

6.10.2.3 Desintegración.

Para el caso de la tabletas, determinar esta prueba en un desintegrador Elecsa, colocar el baño a 37°C y dentro de el colocar un vaso el cual contene agua a 600 ml, a 37°C, colocar en la canastilla las 6 tabletas y comenzar la prueba, considerar terminada la prueba hasta que la ultima tableta se desintegre de la canastilla, y tomar en cuenta el tiempo que las tabletas tardan en desintegrarse.

6.11 TRIMETOPRIMA Y SULFAMETOXAZOL, TABLETAS.

6.11.1 Ensayos de identidad. A.

Triturar 10 tabletas hasta obtener polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 50 mg de trimetoprima, y pasar a un embudo de separación, agregar 30 ml de solución 0.1 M de hidróxido de sodio y extraer 2 porciones de 50 ml de cloroformo cada una.

Lavar los extractos clorofórmicos combinados con 2 porciones de 10 ml de solución 0.1 M de hidróxido de sodio y extraer con 2 porciones de 50 ml de cloroformo cada una. Lavar los extractos clorofórmicos combinados con 2 porciones de 10 ml de solución 0.1 m de hidróxido de sodio cada una y con una porción de 10 ml de agua. Agitar la capa clorofórmica con 5 g de sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporar a sequedad sobre un BV con ayuda de corriente de aire, agitando frecuentemente y enfriar. Finalmente leer la muestra obtenida al IR.

6.11.2 Ensayos de identidad. B

Pesar no menos de 10 tabletas, y determinar su peso promedio, triturar hasta obtener polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 250 mg de Sulfametoxazol, transferir a un embudo de separación, adicionar 30 ml de solución 0.1 M de hidróxido de sodio y extraer con 4 porciones de 50 ml de cloroformo cada una, lavar cada extracto clorofórmico con 2 porciones de 10 ml de solución 0.1 M de hidróxido de sodio, reunir las fases acuosas y los lavados en un matraz erlenmeyer y filtrar. Agregar al filtrado gota a gota la cantidad suficiente de solución 2 M de ácido clorhídrico hasta acidificarlo. Pasar a un embudo de separación y realizar una extracción con 50 ml de éter etílico. Lavar la capa etérea con 10 ml de agua, agitar y agregar 5 g de sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporar a sequedad sobre BV con ayuda de corriente de

aire. Disolver el residuo en un volumen mínimo de solución al 5.0 %, m/v de carbonato de sodio, adicionar gota a gota solución 1.0 M de ácido clorhídrico hasta la precipitación completa y filtrar. Lavar el residuo cuidadosamente con agua, y secar a 105°C y enfriar. La muestra obtenida realizar la prueba de Infrarrojo con bromuro de potasio, la muestra obtenida debe exhibir mismo espectro de infrarrojo que la referencia de sulfametoxazol.

6.11.3 CLAR

Los tiempos de retención obtenidos en el cromatograma con la preparación de la muestra y su valoración deben corresponder a los tiempos de retención obtenidos en el cromatograma con la preparación de referencia para trimetoprima y sulfametoxazol, respectivamente.

6.11.4 Cromatografía por Capa Fina.

Soporte: Gel de sílice, con indicador de fluorescencia.

Fase móvil: Mezcla de cloroformo-isopropanol-dietilamina (6:5:1)

Preparación de referencia.

Preparar una solución de la Sref de sulfametoxazol en metanol a una concentración de 2 mg/ml de sulfametoxazol, pesar 20 mg de sulfametoxazol y transferir a un matraz volumétrico de 10 ml y a este mismo matraz adicionar 4 mg de trimetoprima dando una concentración de 0.4 mg/ml de la Trimetoprima.

Preparación de la muestra.

Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas, pesar una cantidad de polvo equivalente a 4 mg de trimetoprima, transferir a un matraz volumétrico de 10 ml, añadir 8 ml de metanol, calentar durante varios minutos sobre un BV con agitación constante enfriar, y llevar al aforo con metanol, mezclar y centrifugar durante 15 segundos.

Procedimiento.

Aplicar a la cromatoplaca, en carriles separados, aproximadamente 1 cm de arriba del extremo inferior de la cromatoplaca, 5 μ l de la preparación de referencia de trimetoprima y 5 μ l de la preparación de la muestra, dejar secar en la cromatoplaca con corriente de aire caliente y colocar en la cámara de desarrollo que previamente se dejó saturar con la fase móvil. Desarrollar el cromatograma hasta $\frac{3}{4}$ partes arriba de la línea de aplicación, retirar la cromatoplaca, marcando el frente de la fase móvil, secando con corriente de aire seco y observar bajo luz ultravioleta de onda corta.

Las dos manchas desarrolladas en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponden en tamaño, color y Rf a las obtenidas con las preparaciones de referencia, con Rf aproximado de 0.3 y 0.5 para sulfametoxazol y trimetoprima, respectivamente.

6.11.5 Uniformidad de contenido.

Determinar con 10 unidades, utilizando el mismo método analítico para valoración, pesar cada muestra y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver con metanol, llevar a volumen con el mismo solvente, filtrar la muestra y tomar 2 ml del filtrado, transferir a otro

matraz de 100 ml, diluir y aforar con metanol, la concentración de la muestra es de 160 µg/ml para sulfametoxazol y de 32 µg/ml para trimetoprima.

La solución de referencia es la misma que se prepara para la valoración.

6.11.6 Disolución.

Aparato:	No. 2
Q=	70 %.
Tiempo:	60 minutos
Velocidad:	75 rpm

Preparación de referencia.

Pesar una cantidad de Sref, equivalente a 8 mg de trimetoprima, pasar a un matraz volumétrico de 25 ml, disolver y llevar al aforo con metanol, mezclar. Pesar una cantidad de la Sref, equivalente a 8 mg de sulfametoxazol, pasar a un matraz volumétrico de 50 ml, adicionar una alícuota de 5 ml de la solución anterior, disolver y llevar al aforo con la fase móvil, mezclar. Esta solución contiene 32 µg/ml de trimetoprima y 160 µg/ml de sulfametoxazol.

Condiciones de equipo y fase móvil.

Las indicadas en la valoración.

Procedimiento.

Colocar cada tableta en cada vaso del disolutor con 900 ml de solución 0.1 N de ácido clorhídrico como medio de disolución, el aparato a utilizar es el 2, accionarlo a 75 rpm durante 60 minutos. Filtrar inmediatamente una porción de esta solución. Pasar una alícuota de 5 ml del filtrado, a un matraz volumétrico de 10 ml, llevar al aforo con la fase móvil y mezclar. Inyectar al cromatógrafo, volúmenes iguales (20 μ l) de la preparación de la referencia, para obtener los picos de respuesta. Realizar los ajustes necesarios que se requieren. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (20 μ l) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, obteniendo sus cromatogramas correspondientes.

6.11.7 Valoración.

Fase Móvil:

Mezclar 1400 ml de agua, 400 ml de Acetonitrilo y 2 ml de Trietilamina en un matraz volumétrico de 2000 ml, dejar equilibrar a temperatura ambiente y determinar el pH, el cual se debe ajustar a pH 5.1 +/- 0.1 con una solución de hidróxido de sodio 1N o con solución de ácido acético glacial 1N, aforar con agua y filtrar a través de una membrana de 0.45 micras de porosidad.

Preparación de los patrones de Referencia.

Pesar exactamente una cantidad patrón de referencia correspondiente, equivalente alrededor de 8 mg de trimetoprima, transferir a un matraz volumétrico de 25 ml. Pesar exactamente una cantidad del patrón de referencia, equivalente a alrededor de 40 mg de

sulfametoxazol, transferir al mismo matraz, disolver y aforar con metanol, y mezclar. Transferir una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con la fase móvil y mezclar.

Esta solución contiene aproximadamente 32 µg/ml de Trimetoprima y 160 µg/ml de Sulfametoxazol.

Preparación de la muestra.

Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio y triturar hasta polvo fino. Pesar una cantidad de polvo equivalente alrededor de 160 mg de sulfametoxazol y 32 mg de trimetoprima, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 50 ml de metanol y sonicar durante 10 minutos aproximadamente. Una vez transcurrido el tiempo dejar equilibrar a temperatura ambiente, aforar con metanol, mezclar y filtrar a través de papel Whatman No. 41, descartando los primeros mililitros del filtrado.

Transferir una alícuota de 5 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con la fase móvil, mezclar y filtrar a través de membrana de 0.45 micras.

Condiciones cromatograficas.

Fase móvil.

Agua /Acetonitrilo /Trietilamina (1600:400:2) pH:5.1

Detector: Ultravioleta.

Longitud de onda: Detector: Ultravioleta.

Longitud de onda: 254 nm

Volumen de inyección: 20 µl.

Velocidad de flujo: 2.5 ml/min.

Tiempo de corrida: 8 minutos.

Columna: μ – Bondapack. C-18, de 300 X 3.9 mm, empacada con sílica amorfa de tamaño 10 micras, recubiertas químicamente con dimetiloctadecilsilano.

Procedimiento.

Inyectar al cromatógrafo por duplicado, volúmenes iguales (20 μ l) de la preparación de los patrones de referencia, al obtener los picos respuesta, calcular el factor de resolución, (R_s) entre Sulfametoxazol y la trimetoprima, el cual no debe ser menor a 5.0 y el coeficiente de variación (C.V) no debe ser mayor del 2.0 %. Los tiempos de retención relativos para trimetoprima es de 1.0 y para sulfametoxazol 2.1.

Una vez que se ajustan los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado volúmenes iguales (20 μ l) de la preparación de los patrones de referencia y de la preparación de la muestra, obteniendo los cromatogramas correspondientes.

VII RESULTADOS.

7.1 ANALISIS DE MATERIA PRIMA.

TABLA II RESULTADOS DE ANÁLISIS DE SULFAMETOXAZOL MATERIA PRIMA

DETERMINACION	ESPECIFICACION	RESULTADOS
Descripción	Polvo cristalino, blanco o casi blanco, gradualmente se colorea con la luz..	Cumple
Solubilidad	Casi insoluble en agua, éter dietílico y cloroformo, fácilmente soluble en acetona, sol. Diluidas de hidróxido de sodio.	Cumple.
Ensayos de Identidad		
A. Espectro de IR	La muestra exhibe máximos a las mismas longitudes de onda que una preparación de referencia	Corresponde
B. Espectro	La absorbancia de la muestra y la referencia a 257 no difieren por más del 2.0 %.	Corresponde
C.	Se forma un precipitado rojo-naranja	Se forma precipitado rojo-naranja
Impurezas orgánicas volátiles	Cumple los requerimientos	Corresponde
Temperatura de fusión.	Entre 162 y 172°C	169°C
Perdida por secado	No mas del 0.5 %	0.34 %
Residuo de la ignición	No más del 0.1 %	0.067%
Sulfanilamida y ácido sulfanílico	Cualquier mancha producida por la sulfanilamida no debe ser mayor en tamaño e intensidad a las aparecidas en las soluciones de referencia	Corresponde
Valoración	Contiene no menos del 99.0 % y no mas del 101.0 %, calculado con referencia a la sustancia seca.	100.28 %

TABLA III RESULTADOS DE ANÁLISIS DE TRIMETOPRIMA MATERIA PRIMA

DETERMINACION	ESPECIFICACION	RESULTADOS
Descripción	Polvo cristalino, blanco o casi blanco, con sabor amargo y untuoso al tacto	Cumple
Ensayos de Identidad		
A. Espectro de IR	La muestra exhibe máximos a las mismas longitudes de onda que una preparación de referencia	Corresponde
B. Espectro Ultravioleta	La absorbancia de la muestra y la referencia a 287 no difieren por más del 3.0 %.	Corresponde
Impurezas orgánicas volátiles	Cumple los requerimientos	Corresponde
Temperatura de fusión.	Entre 199 y 203°C	201°C
Perdida por secado	No mas del 0.5 %	0.23 %
Residuo de la ignición	No más del 0.1 %	0.045%
Sustancias relacionadas	Cualquier mancha obtenida en el cromatograma de la solución muestra, no debe ser mayor en tamaño e intensidad a las aparecidas en las soluciones de referencia (0.5 %)	Corresponde
Valoración	Contiene no menos del 98.5 % y no mas del 101.0 %, calculado con referencia a la sustancia seca.	99.87 %

7.2 ESTABILIDAD FÍSICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

TABLA IV. Degradación física de Sulfametoxazol Materia Prima.

CONDICION	1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA	4ª SEMANA
Temp. Ambiente	---	---	---	---
Luz	---	---	---	---
65°C	---	---	---	---

TABLA V. Degradación física de Trimetoprima Materia Prima.

CONDICION	1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA	4ª SEMANA
Temp. Ambiente	---	---	---	---
Luz	---	---	---	---
65°C	---	---	---	---

--- Sin degradación

++ Degradación

7.3 ESTABILIDAD QUIMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

TABLA VI. Resultado de Estabilidad de sulfametoxazol después de un mes en estabilidad química.

CONDICION	Temp. Ambiente	Luz	65°C
Hidróxido de sodio	---	---	---
Ácido Clorhídrico	---	---	++
Peróxido de Hidrogeno	++	---	++

TABLA VII. Resultado de Estabilidad de Trimetoprima después de un mes en estabilidad química.

CONDICION	Temp. Ambiente	Luz	65°C
Hidróxido de sodio	---	---	---
Ácido Clorhídrico	---	---	++
Peróxido de Hidrogeno	---	---	---

TABLA VIII Resultados de Compatibilidad Fármaco-Excipiente del estudio de Preformulación.

	1ª Semana	2ª Semana	3ª Semana	4ª Semana
Sulfametoxazol/ Trimetoprima	+	+	+	+
Diluyente I	+	+	+	+
Diluyente II	+	+	+	+
Aglutinante I	+	+	+	+
Aglutinante II	+	+	+	+
Aglutinante III	+	+	+	+
Aglutinante IV	+	+	+	+
Aglutinante V	+	+	+	+
Aglutinante VI	+	+	+	+
Desintegrante I	+	+	+	+
Desintegrante II	+	+	+	+
Desintegrante III	+	+	+	+
Lubricante I	+	+	+	+
Lubricante II	+	+	+	+
Lubricante III	+	+	+	+

+ Compatible

- Incompatible

7.5 Distribución de tamaño de partícula.

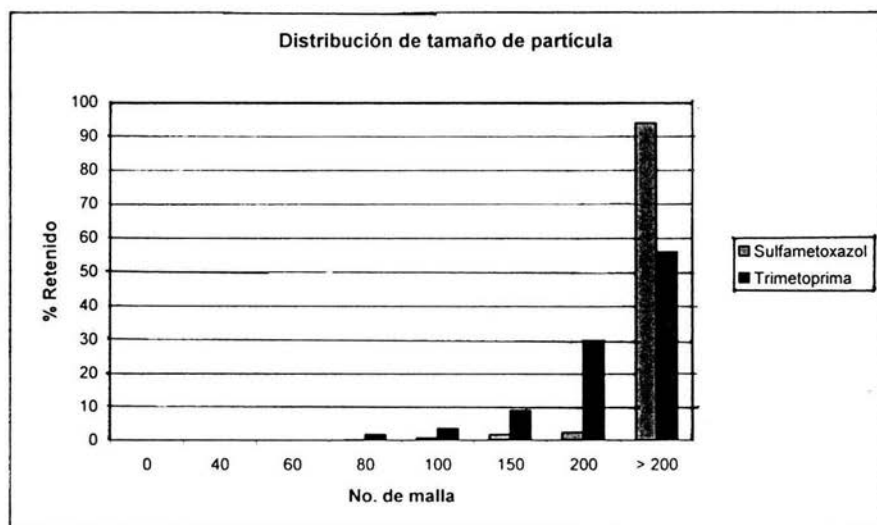
TABLA IX. Distribución del Tamaño de partícula del Sulfametoxazol Materia Prima.

No. De malla	Peso de muestra retenida en (gramos)	% Retenido
40	0.00 g	0.0
60	0.00 g	0.0
80	0.03 g	0.11
100	0.20 g	0.77
150	0.44 g	1.70
200	0.87 g	3.37
plato	24.25 g	94.05

TABLA X. Distribución del Tamaño de partícula de I Trimetoprima Materia Prima.

No. De malla	Peso de muestra retenida en (gramos)	% Retenido
40	0.00 g	0.0
60	0.00 g	0.0
80	0.40 g	1.78
100	0.80 g	3.56
150	2.00 g	8.90
200	6.70 g	29.84
plato	12.55 g	55.91

Grafica. Distribución de Tamaño de Partícula de Sulfametoxazol y Trimetoprima.



7.6 FORMULACIONES

TABLA XI. Formulaciones probadas para obtener la formula de tabletas de Sulfametoxazol/Trimetoprima Forte.

Formula	Sulfametoxazol	Trimetoprima	Aglutinante	Desintegrante	Lubricante	Disolvente	Peso total
Lote 1	80.0 %	16.00 %	2.5 %I	1.0 % I	0.5 % I	25.0 % I	1000 mg
Lote 2	79.2 %	15.84 %	3.46 %I	0.99 % I	0.49 % I	24.7 %I	1010 mg
Lote 3	79.0 %	15.80 %	3.70 %I	0.98 % I	0.49 % I	24.6 % I	1012.5 mg
Lote 4	79.2 %	15.84 %	3.46 %V	0.99 % I	0.49 % I	24.7 % I	1010 mg
Lote 5	79.2 %	15.84 %	2.47 %V	1.98 % II	0.49 % I	24.7 % I	1010 mg
Lote 6	78.43 %	15.68 %	3.92 % II	0.98 % I	0.98 % I	29.55 %II	1020 mg
Lote 7	78.81 %	15.76 %	3.44 % III	0.98 % I	0.98 % I	29.41% I	1015 mg
Lote 8	78.43 %	15.68 %	3.44 %VI	0.98 % I	0.98 % I	29.41 %I	1015 mg
Lote 9	79.01 %	15.80 %	3.70 %V	0.98 % I	0.49 % I	24.6 % I	1012.5 mg
Lote 10	79.20 %	15.84 %	2.97 % II	0.99 % II	0.99 % I	24.7 %I	1010 mg
Lote 11	78.81 %	15.76 %	3.44 % I	0.98 % I	0.98 % I	29.41% I	1015 mg
Lote 12	78.43 %	15.68 %	3.92 % I	0.98 % I	0.98 % I	29.41 % II	1020 mg
Lote 13	78.74 %	15.74 %	3.94 % II, III	0.98 % I	0.59 % I, III	39.37 %II	1016 mg
Lote 14	79.12 %	15.82 %	2.97 % II	0.98% I	1.08 % I, III	44.51 %II	1011 mg
Lote 15	78.81 %	15.76 %	3.34 % II, VI	0.98 % I	1.07 I, III	44.33 %II	1015 mg
Lote 16	78.43 %	15.68 %	3.92 % II	0.98 % I	0.98 % I, III	44.11 % II	1020 mg
Lote 17	77.66 %	15.53 %	4.85 % II	0.97 % I	0.97 % I, III	43.68 %II	1030 mg

Nota. Los solventes se evaporan durante el proceso.

TABLA XII. Pruebas Reológicas realizadas a cada lote formulado.

Pruebas Reologicas	Densidad Aparente	Densidad Compactada	Indica de Carr	Indice de Hausner	Velocidad de Flujo	Angulo de Reposo
Lote 1	0.505 g/ml	0.651 g/ml	22.5 %	1.28	51.77 g/seg	15° 03'
Lote 2	0.542 g/ml	0.648 g/ml	20.00 %	1.19	82.60 g/seg	14°41'
Lote 3	0.535g/ml	0.668g/ml	20.00 %	1.24	59.78 g/seg	17°53'
Lote 4	0.435 g/ml	0.527g/ml	17.50 %	1.21	54.5 g/seg	10°52'
Lote 5	0.515 g/ml	0.624 g/ml	17.50 %	1.21	60.4 g/seg	16°32'
Lote 6	0.454 g/ml	0.567 g/ml	20.00 %	1.24	57.06 g/seg	11°32'
Lote 7	0.455 g/ml	0.628 g/ml	27.50 %	1.38	25.60 g/seg	18°28'
Lote 8	0.477 g/ml	0.615 g/ml	22.50 %	1.28	49.95 g/seg	16°29'
Lote 9	0.479 g/ml	0.699 g/ml	20.00 %	1.45	39.99 g/seg	16°37'
Lote 10	0.441 g/ml	0.608 g/ml	27.50 %	1.37	23.70 g/seg	24°00'
Lote 11	0.501g/ml	0.607 g/ml	17.46 %	1.21	56.68 g/seg	12°30'
Lote 12	0.435 g/ml	0.527 g/ml	17.50 %	1.21	54.52 g/seg	10°42'
Lote 13	0.455 g/ml	0.520 g/ml	12.50 %	1.14	54.88 g/seg	10°22'
Lote 14	0.485 g/ml	0.587 g/ml	17.5 %	1.21	62.80 g/seg	10°28'
Lote 15	0.410g/ml	0.455 g/ml	10.0 %	1.10	46.10 g/seg	11°23'
Lote 16	0.440 g/ml	0.503 g/ml	12.5 %	1.14	15.31 g/seg	22°42'
Lote 17	0.444 g/ml	0.523 g/ml	14.99 %	1.17*	18.02 g/seg *	19°42'

Nota. la abertura del orificio de salida era de 2.44 mm.

- Abertura del orificio del embudo 0.9 mm

7.7 RESULTADOS DE PRUEBAS FISICAS DE PRODUCTO TERMINADO (TABLETAS)

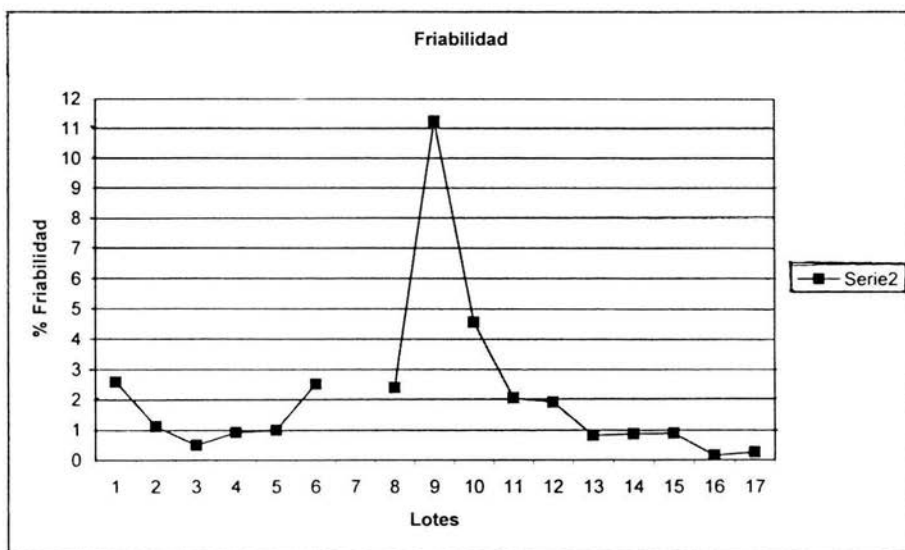
TABLA XIII. Pruebas Físicas realizadas a cada lote formulado.

Pruebas Físicas	Peso	Variación de peso	Dureza Prueba 3	Friabilidad Prueba 4	Tiempo de desintegración
Lote 1	1000 mg	1.3 %	16.24 Kgf	2.59 %	40 seg
Lote 2	1010 mg	2.12 %	20.6 Kgf	1.12 %	1 min 30 seg
Lote 3	1012.5 mg	0.89 %	14.99 Kgf	0.50 %	11 min
Lote 4	1010 mg	1.44 %	18.53 Kgf	0.92 %	1 min 17 seg
Lote 5	1010 mg	2.76 %	22.63 Kgf	0.99 %	4 min 20 seg
Lote 6	1020 mg	3.37%	7.26 Kgf	2.52 %	1min 10 seg
Lote 7	1015 mg	5.42 %	3.00 Kgf	No se pudo determinar	10 seg
Lote 8	1015 mg	5.47%	9.15 Kgf	2.40 %	29 seg
Lote 9	1012.5 mg	9.31%	6.68 Kgf	11.27 %	30 seg
Lote 10	1010 g	6.34 %	8.05 Kgf	4.56 %	20 seg
Lote 11	1015 mg	1.86 %	10.32 Kgf	2.06 %	30 seg
Lote 12	1020 mg	3.37%	7.26 Kgf	1.92 %	1min 17 seg
Lote 13	1016 mg	5.68 %	19.76 Kgf	0.82 %	2 min 15 seg
Lote 14	1011 mg	1.58%	15.34 Kgf	0.87 %	1 min 30 seg
Lote 15	1015 mg	2.08 %	17.18 Kgf	0.88 %	25 seg
Lote 16	1020 mg	0.523 %	14.99 Kgf	0.16 %	18 seg
Lote 17	1030mg	1.51%	12.57 Kgf	0.27 %	19 seg

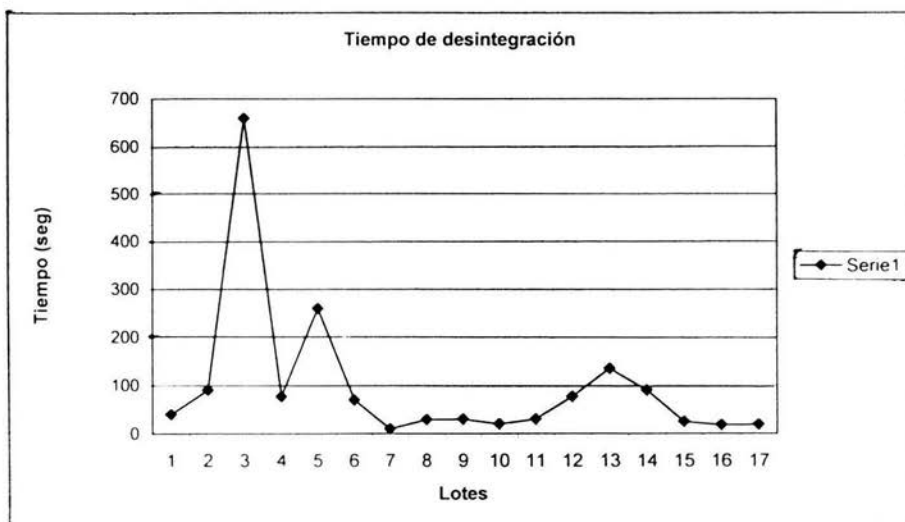
Tabla XIV. Lote Probado y aceptado para realizar los lotes de estabilidad

Formula	Sulfametoxazol	Trimetoprima	Aglutinante	Desintegrante	Lubricante	Solvente	Peso total
Lote 17	77.66 %	15.53 %	4.85 % II	0.97 % I	0.97 % I, III	43.68 %II	1030 mg

Grafica 7. Friabilidad



Grafica 8. Tiempo de desintegración.



7.8 RESULTADOS DE ANALISIS DE PRODUCTO TERMINADO

TABLA XV. Certificado de Análisis Producto Terminado del Lote Piloto 1

PRUEBA	LIMITES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas.
ENSAYOS DE IDENTIDAD	A) I.R. El espectro obtenido con la preparación de la muestra, exhibe máximos a las longitudes de onda que el obtenido con la preparación de referencia de Sulfametoxazol	CUMPLE
	B) I.R. El espectro obtenido con la preparación de la muestra, exhibe máximos a las longitudes de onda que el obtenido con la preparación de referencia de Trimetoprima	CUMPLE
	C) HPLC. Los tiempos de retención obtenidos en el cromatograma con la preparación de la muestra en la valoración debe corresponder a los tiempos de retención con la preparación de referencia de Sulfametoxazol y Trimetoprima	CUMPLE
	D) C.C.F. Las manchas de la muestra debe corresponder en tamaño, color y Rf a las manchas obtenidas en el cromatograma con la preparación de referencia	CUMPLE
FRIABILIDAD	No mas del 1.0 %	0.297 %
DUREZA	No menor a 10 Kg.f	12.4 Kg.f
HUMEDAD	No mas del 4.0 %	2.72 %
DESINTEGRACION	No mayor a 30 minutos	20 seg
PESO PROMEDIO	1030 mg/tab +/- 5 %	1009.5 mg
VARIACIÓN DE PESO	No mas de 5.0 %	1.17 %
UNIFORMIDAD DE DOSIS	No menos del 85 % y no mas del 115 % por tableta	Sulfametoxazol: 102.95 % C.V: 1.32 Trimetoprima: 99.73 % C.V: 1.04
DISOLUCIÓN	Q= 70 % a 60 minutos	Sulfametoxazol: 103.21 % Trimetoprima: 96.90 %
VALORACIÓN	No menos del 93 % y no más del 107 % de la cantidad de Sulfametoxazol y Trimetoprima indicada en el marbete	Sulfametoxazol: 101.47 % 811.76 mg/tab Trimetoprima: 97.02 % 155.23 mg/tab
HERMETICIDAD	No mas del 0.5 %	Cumple

TABLA XVI. Certificado de Análisis Producto Terminado del Lote Piloto 2

PRUEBA	LIMITES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas.
ENSAYOS DE IDENTIDAD	A) I.R. El espectro obtenido con la preparación de la muestra, exhibe máximos a las longitudes de onda que el obtenido con la preparación de referencia de Sulfametoxazol	CUMPLE
	B) I.R. El espectro obtenido con la preparación de la muestra, exhibe máximos a las longitudes de onda que el obtenido con la preparación de referencia de Trimetoprima	CUMPLE
	C) HPLC. Los tiempos de retención obtenidos en el cromatograma con la preparación de la muestra en la valoración debe corresponder a los tiempos de retención con la preparación de referencia de Sulfametoxazol y Trimetoprima	CUMPLE
	D) C.C.F. Las manchas de la muestra debe corresponder en tamaño, color y Rf a las manchas obtenidas en el cromatograma con la preparación de referencia	CUMPLE
FRIABILIDAD	No mas del 1.0 %	0.276 %
DUREZA	No menor a 10 Kg.f	13.75 Kg.f
HUMEDAD	No mas del 4.0 %	2.33 %
DESINTEGRACION	No mayor a 30 minutos	19 seg
PESO PROMEDIO	1030 mg/tab +/- 5 %	1022.9 mg
VARIACIÓN DE PESO	No mas del 5.0 %	1.52 %
UNIFORMIDAD DE DOSIS	No menos del 85 % y no mas del 115 % por tableta	Sulfametoxazol: 104.88 % C.V. 0.90 Trimetoprima 98.62 % C.V. 1.83
DISOLUCIÓN	Q= 70 % a 60 minutos	Sulfametoxazol: 104.09 % Trimetoprima 99.85 %
VALORACIÓN	No menos del 93 % y no más del 107 % de la cantidad de Sulfametoxazol y Trimetoprima indicada en el marbete	Sulfametoxazol: 104.21 % 833.68 mg/tab Trimetoprima 98.97 % 158.35 mg/tab
HERMETICIDAD	No mas del 0.5 %	Cumple

TABLA XVII. . Certificado de Análisis de Producto terminado del Lote Piloto 3

PRUEBA	LIMITES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas.
ENSAYOS DE IDENTIDAD	A) I.R. El espectro obtenido con la preparación de la muestra, exhibe máximos a las longitudes de onda que el obtenido con la preparación de referencia de Sulfametoxazol	CUMPLE
	B) I.R. El espectro obtenido con la preparación de la muestra, exhibe máximos a las longitudes de onda que el obtenido con la preparación de referencia de Trimetoprima	CUMPLE
	C) HPLC. Los tiempos de retención obtenidos en el cromatograma con la preparación de la muestra en la valoración debe corresponder a los tiempos de retención con la preparación de referencia de Sulfametoxazol y Trimetoprima	CUMPLE
	D) C.C.F. Las manchas de la muestra debe corresponder en tamaño, color y Rf a las manchas obtenidas en el cromatograma con la preparación de referencia	
FRIABILIDAD	No mas del 1 0 %	0.296 %
DUREZA	No menor a 10 Kgf	16.16 Kgf
HUMEDAD	No mas del 4 0 %	2.54 %
DESINTEGRACION	No mayor a 30 minutos	23 seg
PESO PROMEDIO	1030 mg/tab +/- 5 %	1023 mg
VARIACIÓN DE PESO	No mas de 5 0 %	1.02 %
UNIFORMIDAD DE DOSIS	No menos del 85 % y no mas del 115 % por tableta.	Sulfametoxazol: 102.45 % C.V: 1.72 Trimetoprima: 98.12 % C.V: 1.89
DISOLUCIÓN	Q= 70 % a 60 minutos	Sulfametoxazol: 100.47 % Trimetoprima: 99.87 %
VALORACIÓN	No menos del 93 % y no más del 107 % de la cantidad de Sulfametoxazol y Trimetoprima indicada en el marbete	Sulfametoxazol: 102.78 % 822.24 mg/tab. Trimetoprima: 98.48 % 157.56 mg/tab.
HERMETICIDAD	No mas del 0 5 %	Cumple

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

7.9 RESULTADOS DE LOTES PILOTO EN ESTABILIDAD ACELERADA

TABLA XVIII. Resultados de Estabilidad acelerada del Lote Piloto 1.

Condiciones		LOTE 1			
		30°C	40°C 75 % HR		
PARAMETROS	Inicial	90 días	30 días	60 días	90 días
Descripción	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas
Ensayos de Identidad	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
A)IR Sulfametoxazol	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
B)IR Trimetoprima	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
C)HPLC	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
D)CCF	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
Friabilidad	0.297 %	0.225%	0.220 %	0.342 %	0.157 %
Dureza	12.4 Kgf	11.9 Kgf	12.5 Kgf	12.26 Kgf	14.28 Kgf
Humedad	2.72 %	2.66 %	2.80 %	2.85 %	2.78 %
Desintegración	20 seg	23 seg	25 seg	22 seg	24 seg
Peso promedio	1009.5 mg	1012.3 mg	1011.5 mg	1017.3 mg	1015.1 mg
Variación de peso	1.17 %	1.12 %	1.22 %	1.36 %	1.28 %
Disolución					
Sulfametoxazol	103.21 %	96.57 %	98.62 %	103.53 %	96.08 %
Trimetoprima	96.90 %	95.67 %	96.98 %	100.42 %	91.81 %
70 % a 60 minutos					
Valoración Sulfametoxazol	101.47 % 811.76 mg/tab	100.28 % 802.24 mg/tab	98.20 % 785.60 mg/tab	98.19 % 785.52 mg/tab	99.96 % 796.96 mg/tab
Valoración Trimetoprima	97.02 % 155.23 mg/tab	100.36 % 160.57 mg/tab	98.43 % 157.48 mg/tab	97.01 % 155.21 mg/tab	96.41 % 154.25 mg/tab

TABLA XIX Resultados de Estabilidad acelerada del Lote Piloto 2

Condiciones		LOTE 2			
		30°C	40°C 75 % HR		
PARAMETROS	Inicial	90 días	30 días	60 días	90 días
Descripción	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas
Ensayos de Identidad	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
A)IR Sulfametoxazol	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
B)IR Trimetoprima	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
C)HPLC	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
D)CCF	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
Friabilidad	0.276 %	0.326 %	0.294 %	0.340 %	0.345 %
Dureza	13.75 Kgf	12.98 Kgf	12.98 Kgf	12.42 Kgf	12.94 Kgf
Humedad	2.33 %	2.45 %	2.82 %	3.01 %	2.59 %
Desintegración	19 seg	20 seg	24 seg	23 seg	25 seg
Peso promedio	1022.9 mg	1015.3 mg	1023.8 mg	1021.2 mg	1019.8 mg
Variación de peso	1.52 %	1.68 %	1.70 %	1.66 %	1.59 %
Disolución					
Sulfametoxazol		97.76 %	92.67 %	94.57 %	97.10 %
Trimetoprima	104.09 %	95.67 %	89.01 %	90.92 %	93.10 %
70 % a 60 minutos	99.85 %				
Valoración Sulfametoxazol	104.21 % 833.68 mg/tab	103.10 % 824.8 mg/tab	97.33 % 778.64 mg/tab	99.30 % 794.40 mg/tab	100.59 % 807.12 mg/tab
Valoración Trimetoprima	98.97 % 158.35 mg/tab	101.45 % 162.32 mg/tab	97.30 % 155.56 mg/tab	98.60 % 157.76 mg/tab	96.17 % 153.87 mg/tab

TABLA XX. Resultados de Estabilidad acelerada del Lote Piloto 3

Condiciones		LOTE 3			
		30 °C	40°C 75 % HR.		
PARAMETROS	Inicial	90 días	30 días	60 días	90 días
Descripción	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas	Tableta en forma oblonga de color blanco, libre de fracturas y partículas extrañas
Ensayos de Identidad	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
A)IR Sulfametoxazol	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
B)IR Trimetoprima	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
C)HPLC	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
D)CCF	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde	Corresponde
Friabilidad	0.296 %	0.312 %	0.201 %	0.253 %	0.254 %
Dureza	16.16 Kgf	17.3 Kgf	17.3 Kgf	17.8 Kgf	17.5 Kgf
Humedad	2.54 %	2.62 %	2.57 %	2.73%	2.45 %
Desintegración	23 seg	22 seg	19 seg	24 seg	22 seg
Peso promedio	1023 mg	1018 mg	1021 mg	1028 mg	1025 mg
Variación de peso	1.02 %	1.32 %	1.40 %	1.57 %	1.29 %
Disolución Sulfametoxazol	100.47%	97.20 %	93.13 %	95.25 %	96.26 %
Trimetoprima	99.87 %	96.23 %	89.01 %	91.20 %	92.70 %
70 % a 60 minutos					
Valoración Sulfametoxazol	102.78 % 822.24 mg/tab	99.68 % 797.44 mg/tab	99.44 % 795.52 mg/tab	98.88 % 791.04 mg/tab	101.19 % 809.52 mg/tab
Valoración Trimetoprima	98.48 % 157.56 mg/tab	100.13 % 160.20 mg/tab	99.09 % 158.54 mg/tab	97.09 % 155.34 mg/tab	96.37 % 154.5 mg/tab

VIII. ANALISIS DE RESULTADOS.

Durante la etapa de Caracterización, los resultados obtenidos arrojan que las materias primas (Sulfametoxazol y Trimetoprima) utilizadas, cumplen con los estándares de calidad marcados en la Farmacopea Mexicana en su 7ª edición, así como los mismos estudios nos reflejan cual es su sensibilidad a medios ácidos, básicos o con la oxidación esto nos lo marca específicamente el estudio de estabilidad química y que combinados con los aditivos son moléculas muy estables, los cuales pueden ser formulados con una gran variedad de excipientes para la forma farmacéutica de tabletas ya que no muestran ninguna interacción Fármaco-Excipiente, durante el tiempo de estudio.

Durante el análisis de ambos fármacos, no se reporto ningún problema, ya que los resultados encontrados estuvieron dentro de las especificaciones que nos marcaban la Farmacopea Mexicana en su 7ª edición..

En el estudio de estabilidad física los fármacos también fueron resistentes a las condiciones en que fueron sometidos, ya que no presentaron ningún producto de degradación cuando fueron expuestos a las condiciones que se señalaron es este tipo de estudio Tabla No. (IV).

La compatibilidad fármaco- excipiente mostrado en la tabla No.VIII fue la siguiente, se observo que estos fármacos son, compatibles con los diferentes excipientes con los que se colocaron a interaccionar, lo que nos da una amplia margen en cuanto a excipientes a utilizar durante la formulación, otro detalle que se observo, fue en el Sulfametoxazol con luz natural, no tuvo ninguna degradación, pero cuando se exponía a la luz ultravioleta durante 1 minuto este tomaba un color en la placa, el cual quedaba marcado y no se retiraba de esta (Oxidación), cuando esta exposición se hizo con el Sulfametoxazol habia eluido, sobre la cromatoplaca

En el presente estudio se realizaron diferentes formulaciones modificando en su mayoría al tipo de aglutinante utilizado, debido que su reología no era la adecuada y propiedades físicas de la tabletas la mayoría no cumplían con la prueba de friabilidad, no solo la excedían sino que cuando se observaban las tabletas estas tenían un aspecto poco agradable (poroso, pérdida de mucho polvo) y estético, debido a la gran cantidad de polvo que perdían, por ello fue que se continuo probando hasta obtener tabletas que cumplieran principalmente con la prueba de friabilidad principalmente, además con sus pruebas físicas correspondientes, pero sin descuidar los diferentes parámetros fisicoquímicos que ellas mismas contemplan, como son la disolución, valoración, pruebas de identidad, etc.

También fue importante la búsqueda del aglutinante adecuado, ya que este tenía que realizar su función de aglutinar a bajas concentraciones, ya se contaba con principios activos que contenían arriba del 55 % de finos y por los mismos nos generaban el problema de un flujo deficiente y una alta friabilidad, además de variación de peso, que en consecuencia era generada.

Por lo anteriormente mencionado, se opto por trabajar incrementando la concentración del aglutinante, ya que muchas veces se iniciaba con concentraciones en la formula del 2.0 % y se llevo a subir a niveles del 5 al 6 %, hubo un caso de que un aglutinante logro disminuir la friabilidad de las tabletas, pero cuando se realizaron las pruebas las tabletas no desintegraron por completo, dando una desintegración de 11 minutos, no era lo que se buscaba ya que el producto innovador se desintegraba en menos 1 minuto su tableta, por lo que no fue la formulación mas adecuada para utilizar.

Otros lotes cumplieron la friabilidad, pero debido a que la pasaban muy dudosamente de 0.90 y 0.99 %, ya que estos resultados no fueron los mas adecuados, se opto por seguir optimizado la formula, hasta que se encontró una formula cuya friabilidad fue de 0.27 %

Una vez que ya se encontró la fórmula adecuada, se fabricaron los lotes de estabilidad, encontrando la reproducibilidad en cuanto a la friabilidad que se esperaba, una vez obtenidas las tabletas, estas se colocaron en su respectivo material de empaque, aparte de que se realizó a las tabletas el análisis de producto terminado y sus especificaciones después de realizar su estudio de estabilidad, proveyéndonos la información que las tabletas son estables a las condiciones aceleradas en que se sometieron durante 3 meses.

IX CONCLUSIONES.

Por lo anteriormente señalado se concluye lo siguiente:

1. Que las materias primas de Sulfametoxazol y Trimetoprima cumplen con los límites de control de calidad establecidos en la Farmacopea Nacional en su Séptima Edición y el Laboratorio en el que se desarrolló el proyecto, por lo que fueron aprobados.
2. Los principios activos fueron estables a la luz solar, a temperatura ambiente, 65°C y en medio básico, el Sulfametoxazol fue inestable en medio ácido, con peróxido de hidrógeno y luz ultravioleta (este se oxidó). La trimetoprima se degrada en medio ácido.
3. Los principios activos no presentaron ninguna incompatibilidad, ni por separado, ni juntos entre ellos y con los excipientes.
4. Las formulaciones obtenidas, seleccionadas que no presentaban una alta friabilidad y cumplieron con la disolución, para garantizar que el medicamento se libera de acuerdo a lo esperado, el medio fue ácido clorhídrico 0.1 N, durante 1 hora a 37°C, la cual es especificación de la FEUM 7ª ed.

5. Se obtuvo una formulación de un medicamento Genérico que cumple con todas las especificaciones Farmacopeicas Nacionales, que no se degrada química, física y microbiológicamente, de acuerdo a las especificaciones de Estabilidad Acelerada.

6. Se concluye además que este medicamento no interacciona con el material de empaque primario que es un blister cristalino de PVC, además de que dicho material de empaque lo protege de la humedad que pudiera ocasionar su degradación.

X. SUGERENCIAS.

1. La formulación obtenida como se menciona anteriormente, corresponde a la de un medicamento genérico, el cual puede realizársele los estudios correspondientes (Perfiles de disolución en contra el medicamento innovador y la prueba de bioequivalencia) para que se obtenga un medicamento genérico intercambiable y pueda garantizar de una manera mas efectiva su biodisponibilidad dentro del organismo y por ende la salud de la gente que lo consuma.

IX. BIBLIOGRAFIA.

1. Secretaria de Salud, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Séptima edición, México D.F. 2000. pag 983,984,1007,1696-1697.
2. Lachman L, Lieberman H.A, Kaning H.A; Kaning H.A; The theory and practice of industrial pharmacy; Lea & Febiger, 3ª ed, Philadelphia; U.S.A. 1986.pag 293-330.
3. Lieberman H.A, Lachman L, Schwartz J.B; Pharmaceutical Dosage Forms; tablets; vol.1 ; Marcel Dekker Inc. 2ª ed; U.S.A. 1989. pag. Pag.131-198
4. Rémington; Farmacacia; Vol. 2, Ed. Panamericana, 17ª ed, Buenos Aires, 1990. pag. 700-719
5. Martin A; Physical principles in the pharmaceutical sciences, Lea & Febiger, 4ª ed, Philadelphia, U.S.A. 1993. pag 446-470.
6. Florey K, Rudy B. C.; Senkowski B.Z; Analytical profiles of Drugs Substances Sulfametoxazole, vol.2. ; Academic Press Inc. 1973.pag. 450-276
7. Florey K, Gerald D.J; Analytical profiles of Drugs Substances Trimethoprim, vol.7. ; Academic Press Inc. 1978.pag.430-475.
8. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 47 ed. 2001.pag. 1915-1916
9. Goodman A, Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica , 8ª ed, México D.F. 1995, pag 1020-1026

10. Smith C.M, Reynard A.M, Farmacología, Ed. Panamericana, Buenos Aires Argentina 1993.
pag. 535-542
11. Katzung B.G, Farmacología Básica y Clínica, Ed. El Manual Moderno, México D.F. 1986.
pag. 780-785
12. Akande O.F, Rubistein M.H, Ford J.L; Examination of the compaction of a 1:1
Acetaminophen : Microcrystalline Cellulose mixture using precompresión and main
compression, J. Phar. Sci., 86 (8): 900- 907, 1997.
13. Cribb A.E, Pohl L.R, Spielberg S.P, Leeder J.E; Patients with delayed-onset sulfonamide
hypersensitivity reactions have antibodies recognizing endoplasmic reticulum luminal
proteins, The J. Phar. And Exp. Ther, 282(2): 1064-1071. 1997.
14. Brook, Ithark and Gober A.E, Resitence to antimicrobials used for therapy of otitis media and
sinusitis: Effet of previus antimicrobial therapy and smoking.; Annals of Otology Rhyngology &
Laryngology 108(7) : 645-647, 1999. 65
15. Hsueh, Po-Ren, Teng L, Lee L, Yang P, Ho S, Luh K, Extremely high incidence of macrolide
and trimethoprim-sulfametoxazole resistance among clinical isolates of Streptococcus
pneumonie in Taiwan.
16. Plan estrategico de vigilancia de la resistencia de los antibióticos, en las americas, Enero de
1999
17. Mihaly A, Combatin the spread of antibiotic resistance in the americas, Pan-American Health
Organization, USA,2003

18. Pelczar M.J, Reid R.D, Chan E.C.S, Microbiologia, 2ª ed. Ed. McGraw-Hill, México D.F., 414-416, 1996.
19. USP 24, NF 19, The United States Pharmacopoeia The National Formulary, Convetion Inc, 1981,1999
20. Smith C.M, Reynard A.M, Texbook of Pharmacology, W.B Saunder, USA NY. 1020-102, 1992.
21. Reynolds J, The Extra Pharmacopoeia the Martindale, Ed. The Pharmaceutical Press, 30ª ed, 153-156, 208-210, 219. 1993
22. Fasehun, La paradoja de los antibacterianos: medicamentos esenciales, eficacia y costo, Bulletin of the World Health Organization, 77(3), 211-216, 1999.
23. Faure A, Grimsey IM, Rowe RC, Process Control in a High Shear Mixer- Granulator Using Wet Mass Consistency: The Effect of Formulation Variables, J.Pharm Sci, 88(2), 191-195, 1999.
24. Mashadi A.B, Newton J.M, Determination of the critical Stress Intensity Factor (K_{IC}) of compacted Pharmaceutical Powders by the double torsion method, J.Pharm Pharmacol, 40, 597-600, 1988.
25. Leitritz, M. Kumme M, Force –time Curves of a Rotaty Tablet Press. Interpretation of the compressibility of a modified starch containing varius amouns of moisture. J. Pharm. Pharmacol, 1996, 256-262.

26. Gordon M.S, Rudraraju V.S, Dani K, Effect of the mode of Super Disintegrant Incorporation on Dissolution in Wet Granulated Tablets, J.Pharm.Sci, 82(2), 220-226, 1993.
27. Verniyk A, Sallai J, Gombrótó S, Experiences with the rectal use of Trimetoprim, 49, 496-499, 1997.
28. Ridgway C, Ridgway K, Matthews P, Modelling of the Void Space of tablets compacted over a range of pressures, J.Pharm. Pharmacol, 49, 377-383, 1997.
29. Ehlert C, Strunz H, Visser K, Wiese M, Inhibition of the conjugation of PABA with Glycine in vitro by Sulfamoyl Benzoic Acids, Sulfonamides, and Penicillins and its relation to tubular secretion. J.Pharm. Sci. 87(1), 101-108, 1998.
30. Gill H, Hough S, Naisbitt D, The relationship between the disposition and Immunogenicity of Sulfametoxazole in the Rat, The J. and Exp. Therp, 282(2), 795-801, 1997.
31. Düring T, Fassihi R, Mechanistic of Binary effects of Magnesium Stearate and Talc as Dissolution Retardants at 85 % Drug Loading in an experimental Extended-Release Formulation, J.Pharm.Sci, 86 (10), 1092-1098, 1997.
32. Cecile M.D, Micael G, Gautier J-C, Saudemon P, Chulia D, Effects of true density, compacted Mass, Compression Speed, and Punch Deformation on the Mean Yield Pressure. J.Pharm. Sci, 88 (7), 725-730, 1999.
33. Martinez TL, Ibarra A, Villafuerte L, Propiedades Reológicas de los polvos farmacéuticos: Un Nuevo equipo, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas; 32(1), 11-15, 2001.

34. Wells J.I, Pharmaceutical preformulation the physicochemical properties of drug substances, Ed. Ellis Horwood, Great Britain, 1988. pag. 209-214.