

51941



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

UNIDAD: ZARAGOZA

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE
CÁPSULAS DE METRONIDAZOL**

T E S I N A

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PROCESOS FARMACÉUTICOS**

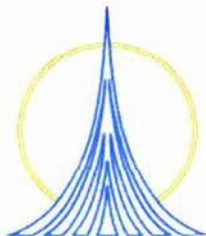
P R E S E N T A :

BUYEMA MOHAMED LAMIN MOAMED MOULUD

DIRECTOR DE TESINA:

M. EN C. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD.

MÉXICO, D.F. 2004.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

*In the art of curing, to stop to learn is crime.
En el arte de curar, dejar de aprender es un crimen.
Dr. Cristian Federico Samuel Hahnemann*

Dedicatoria:

Largo y lleno de tropiezo ha sido el camino y muchas son las personas que me dieron fuerza para hacer posible este trabajo, por ello quiero dedicar este trabajo a dos personas las cuales han añorado tanto este momento, con sus ejemplos he podido llegar a donde he llegado, ellos son mis padres que me nutrieron y educaron con cuidado y paciencia amorosos. Mohamed Lamin y Salka Ahmed.

- *A mis hermanos y familia que son la brisa del ahora mismo.*
- *A quien derramó su sangre por la liberación de la nación Saharaui, y con audacia, heroísmo, patriotismo y finalmente con su sacrificio, iluminó el camino a las generaciones venideras: mi hermano Bachir Mohamed Lamin.*
- *A mi tío quien me enseñó con inmenso amor a leer los pasajes coránicos y abrazar por siempre el Islam. Jatri Mohamed Moulud*
- *A Abdel Mayid por su confianza y amistad que me ha brindado siempre y la oportunidad de estudiar esta especialidad.*
- *Al hermano y amigo Cubano quien he estimado, respetado y considerado como el fiel ejemplo que me acompañó hasta en los momentos más difíciles, Danilo Toledo Benitez, y a su familia.*

Agradecimientos:

Resulta difícil reflejar mi gratitud a todas aquellas personas que de un modo u otro han hecho posible el desarrollo y logro de este trabajo, pero hay algunas con las que me siento especialmente comprometido.

- *A mi estimado tutor M.en.C Vicente Hernández Abad a quien admiro por su inteligencia y sencillez, y por depositar, mucha confianza, a quien nunca defraudaré y por quien siempre guardaré un cariño especial, por haber guiado con sabiduría en esta investigación, por demostrar una sinceridad total, por estar conmigo hasta el último momento brindándome su apoyo incondicional .A usted muchas gracias por esta cálida amistad y por haber dado la oportunidad de estudiar esta especialidad.*
- *Al director de la FESZ. Mtro. Juan Francisco por darme la oportunidad de estudiar en esta privilegiada Facultad para poder continuar mi preparación profesional.*
- *Al Sr. Bachari Saleh, Ex Embajador, por su ayuda y constantes consejos que me han permitido tener el anhelo de ir más allá.*
- *Al sr. Mohamed-Salem encargado de negocios de la Embajada por el encuentro reciente y por lo mucho que aporta con sus ideas a mi formación personal.*
- *A mis hermanos saharauis en México, hermanos de un trayecto de vida y con quien comparto el camino al eterno retorno. Hamma Bachir, Mojtat Lebuehi, Mohamed Lehbib y en especial a Hawari Ahmed.*
- *A quien siempre he considerado y respetado. A quien siempre me ha ayudado. Lic. Jesús Rafael Rodríguez Amado.*
- *A la Secretaría de Relaciones Exteriores por el apoyo financiero pude realizar mis estudios y la culminación de mi tesina.*

- *A la Maestra Elizabeth Guadalupe Sánchez González y al Dr. Juan Carlos Vázquez, quienes me acompañaron en mi trayecto de formación posibilitándome la riqueza de la interexperiencia, el diálogo y un sin fin de apoyos.*
- *A Mustafa M.en.C Jose Luis Trejo M. (Membeley) que ha aportado su grano de arena en esta investigación para poder lograr mi objetivo final.*
- *A Israel y Elsa por los conocimientos, tiempo y la paciencia dedicad durante este trabajo.*
- *A la directora de planta de la Empresa Church & Dwight, Q.F.B. Maria Eugenia Linares, por la rica fuente de experiencias e intercambios profesionales.*
- *A todos mis profesores que cultivaron en mí la cultura y el saber para estar a la altura del conocimiento*
- *A mis amigos y amigas mexicanos, por su amistad, pues al acercarme a ellos descubrí al otro que vive en Uno mismo. En especial la Maestra Mónica Calvo.*
- *A mis compañeros de grupo por la interacción, el diálogo y el reconocimiento mutuo, aspectos fundamentales para construirse así mismo en la vida profesional siempre junto con los demás.*
- *A la Revolución del 20 de Mayo de 1973, por sacarnos de la ignorancia, la incertidumbre colonial y darnos la dignidad y el orgullo de ser hijos de un pueblo que se ha ganado ese privilegio con valor y sacrificio y por haber creado las condiciones para formarnos en el sendero de un futuro mejor.*

En general a todas aquellas personas que de una forma u otra me han ayudado durante este año y que por razones de tiempo no podría mencionarlos a todos.

¡A todos Gracias!

PRESENTACIÓN:

Este trabajo de tesina ha sido realizado gracias:

Al gobierno de México que por el conducto de la Secretaría de Relaciones Exteriores me otorgó una beca para la realización de los estudios de la Especialidad en Procesos Farmacéuticos y la presente investigación en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica (FESZ), lo cual agradezco infinito, esperando retribuirlo a mi país a través del conocimiento y la investigación que he logrado a través de esta oportunidad.

RESUMEN:

En el presente estudio, se realizó la Preformulación y Formulación de cápsulas de metronidazol (250 mg), así como la caracterización reológica de los excipientes, producto a granel y la interacción fármaco-excipiente.

Se generaron formulaciones a partir de un diseño factorial en donde se mantuvo fija la concentración del principio activo y se varió la concentración de los excipientes (lactosa y estearato de magnesio), generando con ello un diseño factorial 3^2 que considera como variable dependiente los parámetros de respuesta de reología, que sirvieron para la generación de una formulación óptima de cápsulas que cumplió con los requisitos de calidad establecidos según la FEUM 7^a edición.

SUMMARY:

In the present study, there carried out the preformulation and formulation of metronidazole capsules (250 mg), as well as the rheological characterization of the excipients, brute product and the drug- excipient interaction.

Formulations were generated from a design factorial where there was kept fixed the concentration of the active principle and there was changed the concentration of the excipients (lactose and magnesium stearate), generating with it a design factorial 3^2 that he considers the parameters of response to be a dependent variable of rheology, that served for the generation of an ideal formulation of capsules that fulfilled with the qualit requirements established according to the Mexican pharmacopeia 7th edition.

Tabla de Contenido.

Contenido	Página
Introducción.....	1
Marco Teórico.....	3
I. Antecedentes.....	3
1. Preformulación.....	4
2. Formulación.....	4
3. Formulación de Cápsulas de Gelatina Dura.....	7
4. Características Reológicas de los polvos.....	8
4.1. Densidad aparente.....	8
4.2. Densidad Compactada.....	9
4.3. Compresibilidad.....	10
4.4. Índice de Hausner.....	10
4.5. Angulo de reposo.....	11
4.6. Velocidad de Flujo.....	12
5. Tamaño de Partícula.....	13
6. Cápsulas.....	14
6.1. Cápsulas de Gelatina Dura.....	15
6.2. Pruebas de Control de Calidad que se les realiza a las Cápsulas de Gelatina Dura.....	16
6.3. Ventajas y Desventajas de las Cápsulas de Gelatina Dura.....	18
6.4. Sistemas de Llenado de las Cápsulas de Gelatina Dura.....	18
7. Calorimetria Diferencial de Barrido.....	21
7.1. Equipo.....	22
7.2. Factores que afectan los termogramas.....	24
7.3. Estudios de interacción fármaco- excipiente.....	25
8. Metronidazol.....	26
8.1. Historia del metronidazol.....	26
8.2. Descripción.....	26
8.3. Aspectos Farmacológicos del Metronidazol.....	29
9. Diseños Factoriales.....	31
II. Plantamiento del problema.....	33
III. Objetivos.....	35
IV. Hipótesis.....	35
V. MATERIAL y MÉTODO.....	36
VI. Metodología.....	39
1. Preformulación.....	40
1.1. Caracterización del principio activo.....	40
1.2. Interacción fármaco-excipiente.....	41

1.3. Caracterización Reológica.....	42
1.4. Determinación de la distribución de tamaño de partícula.....	44
2. Formulaciones.....	45
3. Diseño estadístico.....	45
4. Orden de producción.....	48
VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	49
1. Preformulación.....	49
1.1. Caracterización de principio activo según la FEUM 7 ^a edición.....	49
1.2. Interacción fármaco – excipiente.....	50
1.3. Distribución de tamaño de partícula.....	51
1.4. Propiedades reológicas.....	53
2. Diseño de experimentos.....	56
3. Evaluación del efecto de los excipientes sobre las posibles formulaciones propuestas Utilizando el Stat Graphics Plus4.0.....	61
4. Selección de la formula óptima.....	79
5. Resultados de Propiedades reológicas y las pruebas farmacopéicas del producto a granel.....	80
VIII. Conclusiones.....	82
IX. Perspectivas.....	83
X. Bibliografía.....	84

INTRODUCCIÓN:

La búsqueda de soluciones a problemas que afectan al individuo y la comunidad ha sido históricamente una de las tareas primordiales del hombre de ciencia. El empeño por llevar a cabo estas transformaciones ha conllevado a valiosos descubrimientos científicos que más tarde se han convertido en beneficios para el propio hombre y la comunidad en general.

La pertinencia de hacer modificaciones a procesos y productos es una tarea que se lleva a cabo de forma consiente por las entidades que se encuentran en disposición de hacerlo y que poseen las competencias al respecto. De este modo se va transformando la sociedad y se va elevando la calidad de vida de las personas, que son en definitiva las que reciben una influencia inmediata de los adelantos tecnológicos y de las mejoras en los productos y servicios.

La industria farmacéutica no está al margen de estas cuestiones. Las primeras formas medicamentosas eran elaboradas a partir de los principios activos de las plantas y se utilizaban en forma de extractos vegetales, lo que traía muchísimos inconvenientes a los pacientes y muchas veces, la utilización de estos extractos se hacía de forma empírica, sin conocer realmente quien era verdaderamente el responsable de la actividad que mostraba dicho medicamento.

Poco a poco los procesos se fueron refinando, se comenzaron a extraer aquellas sustancias que realmente eran las que poseían actividad farmacológica y a partir de estas se procedió a elaborar medicamentos.

La introducción del metronidazol como amebicida probablemente fue el progreso más importante en el tratamiento de las infecciones por protozoarios. Primero se le utilizó como triconomicida sistémico contra la (*Tricomonas vaginalis*); sin embargo, su uso se ha extendido ya que ha demostrado ser activo contra *Giardia lamblia* y principalmente contra *Entamoeba histolytica*, además de algunas especies anaerobias.

La amebiasis, representa un problema serio de salud, ya que esta enfermedad puede considerarse de tipo endémico principalmente en las áreas marginadas, donde la higiene es deficiente. La amebiasis se diagnostica fácilmente al examinar muestras de heces, por los quistes morfológicamente distintos de *Entamoeba histolytica*. Por esta razón, el metronidazol es uno de los fármacos que más se indican para estos tratamientos.

Para el desarrollo de un producto farmacéutico es necesario inicialmente realizar estudios de preformulación, en donde se realizan los estudios preliminares de estabilidad analítica, química y física así como la interacción fármaco – excipiente y se determinan las propiedades reológicas, para facilitar la formulación y el escalamiento industrial. Así que el principio activo se expone a determinadas condiciones de temperatura, luz y humedad evaluando con estas etapas las posibles interacciones con el material de empaque y compatibilidad con los excipientes, lo cual conduce a realizar los procesos de formulación y escalamiento de forma confiable y segura.



I. ANTECEDENTES.

1. PREFORMULACION.

Una elaboración apropiada acorde con procesos bien definidos y, lo más importante El alto grado de uniformidad, la biodisponibilidad y la calidad terapéutica que se exige en los modernos productos farmacéuticos suelen ser resultado de un considerable esfuerzo y pericia del farmacéutico que elabora la formulación. Estas cualidades se alcanzan mediante cuidadosa selección y control de calidad de los diversos componentes empleados, mediante, prestando la debida consideración a las múltiples variables que pueden influir.⁽¹⁾ A la preformulación se le puede describir como una etapa de desarrollo en la cual el farmacéutico caracteriza las propiedades fisicoquímicas del fármaco en cuestión de posibles interacciones con diversos componentes inertes destinados a usarse en la formulación final. Los datos obtenidos de esta evaluación proveen al farmacéutico formulador de información que le permite elegir la forma posológica óptima que contenga los componentes inertes más deseables para usar en su desarrollo.⁽¹⁾

El objetivo básico de la preformulación es el de proveer fundamentos básicos para la formulación, para llevar al máximo la oportunidad de formular un producto aceptable y por último provee una base para la optimización de la formulación.⁽²⁾

La evaluación de la estabilidad física y química de un nuevo fármaco es una función muy importante del grupo de formulación. El trabajo inicial debe tener por finalidad identificar aquellos factores que puedan conducir a una alteración del fármaco en estudio.

Es sumamente importante determinar la estabilidad de la sustancia química con la mayor rapidez posible. No resulta fácil preparar formas farmacéuticas estables con una sustancia química que no es estable en su estado puro. Las muestras de la sustancia química generalmente son expuestas a distintas condiciones de luz, temperatura y humedad en presencia de y/o ausencia de oxígeno.



Los estudios de interacción entre el fármaco y los excipientes se diseñan con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse de manera sistemática en las formas farmacéuticas finales.

2. FORMULACIÓN.

Se define la formulación como la etapa posterior a la preformulación, donde se han establecido las características fisicoquímicas, estabilidad y compatibilidad de las sustancias en estudio, para poder determinar la forma farmacéutica en la que se va formular, el proceso de fabricación, a sí como los excipientes a utilizar. ⁽²⁾

Para poder optimizar la eficacia de los productos farmacéuticos, es necesaria determinar adecuadamente sus propiedades fisicoquímicas y mecánicas del o los fármacos antes de incorporarlas en la fórmula de productos farmacéuticos. El desarrollo de una formulación óptima no es tarea fácil y existen muchos factores que afectan a este proceso. Antes de poder comenzar con el desarrollo de una formulación deberán considerarse una serie de directrices que ayudarán en la optimización de este proceso, tales como:

1- El formulador debe conocer la hoja de datos analíticos del principio activo, que describe las propiedades físicas y químicas del mismo. Es esencial que cuando se diseñe la fórmula se tengan en cuenta los siguientes datos del principio activo:

- Fórmula estructural
- Pureza del principio activo
- Rutas y productos de degradación
- Características organolépticas
- Densidad
- Punto de Fusión
- pH de máxima estabilidad
- Solubilidad
- Propiedades Farmacológicas
- Toxicología del principio activo



2- Compatibilidad del principio activo con los excipientes de una formulación típica de tabletas. Durante el desarrollo de la formulación deberán establecerse varios prototipos de formulaciones, dentro de las que se encuentran:

- Prototipo de una formulación sencilla y económica
- Prototipo de una formulación factible y costosa
- Prototipo de una formulación funcional.

Este tipo de formulaciones deberán cumplir con todos los parámetros de control preestablecidos, además de asegurar la calidad física, química y fisicoquímica. Una vez cumplidos todos los puntos que engloban el proceso de formulación, se desarrolla el producto para someterlo a una estabilidad acelerada en el material de empaque primario. Al seleccionar los excipientes, sus niveles y etapas en el proceso de manera racional, se ha obtenido un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo, el problema es ahora conocer que tan cerca de la formulación óptima se encuentra en el estudio; y con la utilización adecuada de técnicas de desarrollo experimental y optimización permitirá conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo.

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de 1.5 Kg (procesables en el equipo disponible), en los que varían los niveles dentro de los rangos estrechos, con el fin de mejorar especificaciones cuantificables del producto, la experimentación inicial sirve, además de muchas otras cosas, para seleccionar el menor número posibles de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva de esta manera se pueden no sólo optimizar algunas características de calidad, si no también el costo del producto. ⁽¹⁻²⁾



2.1. Análisis Térmico.

Cuando un material presenta un cambio físico, por ejemplo, una fusión o una transición cristalina de una forma a otra, o cuando reacciona químicamente, tiene lugar una absorción o un desprendimiento de calor. Los métodos para caracterizar estos cambios son conocidos como análisis térmico.^(3,4)

Este análisis se vale de algún instrumento que pueda medir, entre otras propiedades, la temperatura de la muestra, su pérdida de peso, cambios dimensionales y propiedades viscoelásticas.

Los tipos más comunes de análisis térmico son la Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB), Análisis Térmico Diferencial (ATD), Análisis Termogravimétrico (ATG) y Análisis Térmicomecánico (ATM).^(3,5)

2.1.1. Calorimetría Diferencial de Barrido.

La CDB mide el flujo de calor que requiere una muestra dada con respecto a una referencia térmicamente inerte, cuando ambas son forzadas a un cambio lineal de la temperatura como una función del tiempo. Como la muestra y la referencia son calentadas desde el inicio bajo el mismo programa de temperatura, puede suceder que:

La muestra no presenta ningún cambio a lo largo del intervalo de calentamiento, por lo que la temperatura de la referencia será igual a la temperatura de la muestra. La muestra presenta una transición (cambio en su estructura y/o composición), en donde la muestra usa la energía suministrada y generalmente se requiere de intervalos de temperatura mientras ocurre el cambio. Se presenta una diferencia entre la temperatura de la muestra y la de referencia.^(3,4)



3. Formulación de Cápsulas de Gelatina Dura.

Son un gran número de factores los que deben ser considerados en la formulación de las cápsulas, entre los más importantes se encuentran el tamaño de la cápsula y las características del polvo que se va a encapsular así como el método de llenado. El tamaño de la cápsula es determinado por la densidad de los polvos que se deseen encapsular y la cantidad. Las características reológicas del polvo son un factor demasiado importante, ya que pueden afectar durante el proceso de llenado, causando problemas de flujo y de uniformidad de dosis. En el método de llenado se debe considerar si este se va a hacer de forma manual o automática, esto por las propiedades de flujo que debe presentar el polvo. ^(6,7)

En el desarrollo de las formulaciones de cápsulas de gelatina dura se tendrá presente que esta forma farmacéutica no es fraccionable y que la idea fundamental de su empleo es que una cápsula representa una dosis. Los factores antes mencionados imponen una selección cuidadosa del tamaño de la cápsula, de los diluentes y la incorporación de coadyuvantes destinados a dar a la mezcla de polvos propiedades que eventualmente no tienen por sí solos, por ejemplo, buenas propiedades de flujo. ⁽⁸⁾

El contenido en sí, queda reducido a un número muy limitado de aditivos, lo cual permite controlar bien las posibles incompatibilidades. Algunos medicamentos potentes que se administran en dosis pequeñas usualmente se mezclan con un diluyente inerte. Como diluyente se emplean lactosa, almidón de maíz seco, sacarosa en polvo, manitol, fosfatos de calcio, cloruro de sodio, caolín, etc; como lubricantes se emplean estearatos alcalinotérreos o de aluminio, talco, polietilenglicoles 4000 y 6000, aerosil, etc. Cuando se utilicen excipientes es necesario asegurarse que no afecten la estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y deben evitarse incompatibilidades entre los componentes de la fórmula e interferencia en los análisis. ⁽⁸⁾



En la fabricación por principio se debe de buscar un proceso el cual sea lo menos complejo, donde se traten de involucrar el menor número de pasos, ya que esto redundará en un ahorro de tiempo y costos. Los componentes deberán ser tamizados y posteriormente mezclados, el orden de la mezcla se hará según las cantidades absolutas de cada una por dilución geométrica, los deslizantes y antiadherentes se deberán mezclar al final. ⁽⁷⁾

4. CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DE LOS POLVOS.

La denominación de la capacidad de un polvo para fluir es importante para la producción de formas farmacéuticas de dosificación, particularmente es de mayor importancia para las sólidas. Si el flujo no fuese el adecuado, se encontrarían variaciones muy importantes en el peso de las tabletas y cápsulas.

Los materiales sólidos en forma de polvo pueden dividirse, de acuerdo con su capacidad para fluir, en aquellos que fluyen libremente o materiales no cohesivos y en los cohesivos o fluidizables. Los materiales de flujo libre tienden a fluir de manera continua, como partículas individuales, aún a través de un orificio pequeño, esto significa que fluyen de manera estable, uniforme y constantemente, como partículas individuales. Un material cohesivo, por el contrario, tiende a fluir en aglomerados de partículas o en forma de masa. La medición de las características de flujo de los materiales secos, se lleva a cabo con el uso de muy diferentes mediciones como son: ángulo de reposo, velocidad de flujo, densidad verdadera, densidad aparente e índice de compresibilidad, por citar sólo algunos. ^(2,4,10)

4.1. Densidad aparente. ^(2,4,10)

La densidad aparente de un polvo posiblemente influye en la porosidad, disolución y en otras propiedades de las formulaciones, por lo cual es necesario conocer la densidad de cada uno de los polvos. Los polvos no constan de partículas de forma esférica ni de tamaño uniforme, esto hace suponer que las



partículas de los polvos, al ser colocadas en un recipiente, pueden adoptar cualquier disposición intermedia entre los tipos ideales de empaquetamiento, que son el romboédrico y el cúbico. La densidad aparente (δ_a) es una relación entre el peso y el volumen de la masa total. La siguiente ecuación sirve para calcularla.

$$\delta_a = \frac{M}{V_b} \quad \text{Ecuación (1)}$$

Donde M es el peso de la mezcla utilizada, δ_a es la densidad aparente y V_b es el volumen ocupado por la masa, el valor está dado en $\text{gramos} / \text{centímetro}^3$.

4.2. Densidad compactada. ^(2,4,10)

La densidad compactada es una medida de la porosidad de los polvos, que depende del largo y la forma de las partículas. Si la forma de las partículas tiende a ser heterogénea, es alta la densidad compactada y por el contrario, si el tamaño de las partículas es más uniforme, la densidad compactada disminuye, debido a que las partículas más pequeñas tienden a filtrarse y colocarse entre las más grandes, obteniéndose porosidades bajas. Mediante la siguiente ecuación se puede calcular la densidad compactada (δ_c):

$$\delta_c = \frac{M}{V_b} \quad \text{Ecuación (2)}$$

Donde M es el peso de la mezcla utilizada, δ_c es la densidad compactada y V_b es el volumen que ocupa la masa después de ser golpeado para reducir la porosidad, el valor está dado en $\text{gramos} / \text{centímetro}$.



4.3. Compresibilidad. ⁽¹⁰⁾

Neuman (1967) y Carr (1965) desarrollaron una prueba simple para evaluar el flujo por comparación entre la densidad aparente y la densidad compactada.

$$\% C = \frac{\delta_c - \delta_a}{\delta_c} \times 100 \quad \text{Ecuación (3)}$$

Donde:

%C= % de Compresibilidad

δ_a = Densidad Aparente

δ_c = Densidad Compactada

Esto es un simple índice y la interpretación es mostrada en el siguiente cuadro:

Cuadro I.
Valores de referencia para el índice de Carr.

% de Compresibilidad	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-22	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
> 40	No Fluye

4.4. Índice de Hausner. ^(2,4,10)

El índice de Hausner es una determinación adimensional para describir las características del flujo de las partículas, utilizando una relación entre densidad aparente y densidad compactada, y se calcula en función de la siguiente ecuación:



$$IH = \frac{\delta c}{\delta a} \quad \text{Ecuación (4)}$$

Donde IH es índice de Hausner, δa es la densidad aparente y δc es la densidad compactada. En el cuadro II, se puede observar la clasificación de las características de flujo de acuerdo con el Índice de Hausner.

Cuadro II.
Interpretación del índice de Hausner.

Índice de Hausner	Flujo
< 1.25	Excelente
1.25 – 1.5	Bueno
> 1.5	Pobre

4.5. Ángulo de Reposo. ^(2,4,10)

Este se considera como una medición de la fricción entre las partículas que conforman la masa del polvo. El ángulo de reposo es formado entre la horizontal y la pendiente de una pila de polvo del material a ensayar. Este se puede medir directamente con un transportador o a través de la relación:

$$\text{Tg}^{-1}\theta = \frac{h}{r} \quad \text{Ecuación (5)}$$

Donde: $\text{Tg}^{-1}\theta =$ Arco tangente de θ



h = altura de la pila de polvo formada

r = radio de la base de la pila de polvo formada

Entre los métodos para medir el ángulo de reposo se pueden distinguir dos: el ángulo que se mide sobre el cono de la pila formada por un polvo y el ángulo formado por un cono invertido en una masa de polvos, cuando este se vacía a través de un orificio. Para formar la pila de polvo existe la posibilidad de dejar caer desde una altura determinada el material contenido en un recipiente, por ejemplo un embudo, otra alternativa, sería llenar un cilindro con polvo y levantarlo, dejando que se forme la pila de polvo.

De acuerdo con lo anterior los valores que se reportan de bajos ángulos de reposo se relacionan con materiales de flujo libre y viceversa, altos ángulos de reposo se relacionan con polvos que no fluyen bien, como se presenta en el cuadro III.

Cuadro III.
Valores de referencia para el ángulo de reposo

Ángulo de Reposo	Flujo
20-25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Regular
> 40	Pobre

4.6. Velocidad de flujo. ^(4,12)

La velocidad de flujo de un polvo se determina como la cantidad de material que es capaz de fluir desde un recipiente, por ejemplo un embudo o una tolva, en un tiempo determinado o como el tiempo necesario para que fluya una cantidad de polvo específica. La mayor parte de los instrumentos usados incluyen básicamente una tolva o embudo, una balanza y un cronómetro, los valores obtenidos se reportan en (g/s).



5. Tamaño de partícula. ^(4,12)

Cuando se deben medir partículas en un intervalo desde 40 μm , seguramente la técnica de tamices será la más adecuada, aunque la forma de las partículas afecte apreciablemente la determinación.

El proceso de tamizado quizá es el método más simple para medir el tamaño de partícula. Comprende la clasificación o separación y la determinación del peso en cada tamiz o fracción del polvo.

En esta técnica se coloca una determinada cantidad de polvo, regularmente 100 g, sobre una serie de tamices con aberturas en forma descendente. El polvo se agita a través de algún medio mecánico (Horizontal o vertical) para facilitar la disgregación de los posibles aglomerados.

En este caso se calcula la cantidad retenida en cada tamiz por diferencia de peso, entre el peso inicial del tamiz y el peso final, se determina el porcentaje que fue retenido en cada tamiz.



Cuadro IV.
Número y apertura de los tamices U.S. estándar.

Número de Tamiz	Abertura (μm)
325	44
270	53
230	62
200	74
170	88
140	105
120	125
100	149
80	177
70	210
60	250
50	297
40	420
35	500
30	590
25	710
20	840
18	1000
16	1190
14	1410
12	1680
10	2000
8	2380
6	3360

En el cuadro anterior, se indica la equivalencia que hay entre el número de tamiz y el tamaño de la abertura. Para que al realizar la prueba de tamaño de partícula, se pueda determinar una medición aproximada de las partículas en (μm).

6. CAPSULAS. ⁽¹⁰⁾

Las cápsulas son formas sólidas de dosificación de gelatina dura o blanda, existen diferentes formas y tamaños, usualmente contienen un fármaco y un número de excipientes formulados para proveer un



peso constante durante el llenado y la eficacia terapéutica al ser administrada al paciente. La gelatina que se utiliza para la manufactura de las cápsulas, es una proteína purificada que se obtiene por hidrólisis parcial del colágeno. Existen 2 tipos de gelatina, el A que en su mayor parte se obtiene de la piel de cerdo mediante procesado en medio ácido y el B que se obtiene de los huesos y pieles de animales mediante reacciones alcalinas, para obtener soluciones de gelatina con la viscosidad y consistencias requeridas, se pueden emplear mezclas de estas.

6.1. Cápsulas de gelatina dura. ⁽⁷⁾

Las cápsulas de gelatina dura, también conocidas como cápsula envasada en seco, constan de 2 partes, una de las cuales se desliza sobre la otra, de modo que rodea por completo asía la formulación. Estas cápsulas se llenan introduciendo el material en polvo en el extremo más largo o cuerpo de la cápsula y después cubriéndolo con la tapa. Las cápsulas de gelatina dura consisten en su mayor parte de gelatina, colorante y a veces, un agente opacificante como dióxido de titanio, las cápsulas de gelatina contienen de un 12 a 16 % de agua, pero el contenido de agua puede variar dependiendo de las condiciones de almacenamiento.

Las cápsulas vacías son clasificadas por tamaños, algunos de los más empleados para uso humano son en el rango del tamaño del 00 al 5.

Generalmente las cápsulas de gelatina dura son usadas para encapsular desde 65 mg hasta 1.5 g de una mezcla de polvos incluyendo el principio activo y los excipientes de la formulación. ⁽¹²⁾



6.2. Pruebas de control de calidad que se les realiza a las cápsulas de gelatina dura.

Los controles que se deben hacer a las cápsulas son:

Inspección de defectos de presentación o de formas aparentes, uniformidad, dimensión promedio de la cápsula cerrada, se comprobará y registrará el olor que no debe ser anómalo o de gelatina fermentada, uniformidad de dosis, identificación y cuantificación de él o los ingredientes activos y los contaminantes más probables, incluyendo productos de degradación.

- ✓ Desintegración. Esta prueba se verifica utilizando un mínimo de 6 Cápsulas. La desintegración no implica la solubilización completa de las Cápsulas o aún de sus principios activos. La desintegración completa se define como la condición en la que no quedan más residuos insolubles en la cubierta o gelatina de la muestra sobre la malla del aparato de prueba, pudiendo quedar una masa suave sin núcleo palpable. En cada uno de los 6 tubos de la canastilla se deposita una cápsula, se coloca un tamiz de alambre removible malla No. 10 en la parte superior de la canastilla y se pone en movimiento, usando como líquido de inmersión agua a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, o bien el líquido especificado en la monografía respectiva. Observar las cápsulas cuando haya transcurrido el tiempo especificado en la monografía respectiva. Todas las cápsulas deben haberse desintegrado permaneciendo solamente fragmentos de la cápsula. Si 1 ó 2 cápsulas no se han desintegrado completamente repetir la prueba con 12 cápsulas más, de un total de 18 cápsulas ensayadas cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.⁽¹⁰⁾



- ✓ Disolución. Este método se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución en tabletas o cápsulas establecidos en la monografía individual. De los tipos de aparatos, usar el especificado en la monografía individual. Para cápsulas o tabletas no recubiertas y recubiertas, colocar el volumen del medio de disolución indicado para cada producto, en el vaso del aparato, calentar y permitir que la temperatura del medio se equilibre. Colocar la o las unidades de dosis en el aparato, sin provocar burbujas y operar el aparato inmediatamente a la velocidad y tiempo indicado en la monografía del producto. Si se utiliza la unidad de dosis, se coloca en la canastilla seca y está en el aparato, antes de iniciar la operación. En el caso de utilizar el aparato 2, la muestra se deposita en el fondo del vaso antes de iniciar la rotación de la paleta. Cuando transcurra el tiempo establecido, tomar la alícuota necesaria para la determinación, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o la paleta y a no menos de 10 mm de la pared a menos que la monografía del producto correspondiente indique una especificación especial, realizar la prueba con 6 muestras (S1) y ninguno de los resultados individuales deberá ser menor de Q más 5%. Si esto no se cumple, repetir la muestra con 6 muestras adicionales (S2) y el promedio de los doce resultados debe ser igual o mayor de Q y ninguno de los resultados individuales será menor de Q menos 15%. Si esto no cumple, probar 12 muestras más (S3) y el promedio de las 24 determinaciones debe de ser igual o mayor que Q, no más de 2 muestras tendrán resultado de Q menos 15% y ninguna de las determinación será menor de Q menos 25%.⁽¹⁰⁾
- ✓ Uniformidad de dosis. La uniformidad de dosis se puede demostrar por la variación de masa deben aplicarse si el producto a analizar contiene 50 mg o más de un principio activo y si el principio activo constituye el 50 por ciento o más de la masa total del preparado farmacéutico.⁽¹⁰⁾



- ✓ Variación de masa. Para determinar la uniformidad de dosificación en una preparación por este método seleccionar no menos de 30 unidades, pesar con precisión individualmente 10 cápsulas para obtener el peso bruto, identificando cada una. Vaciar el contenido de cada recipiente, pesar con precisión cada envase vacío y calcular el peso neto individual por diferencia de peso. Con el resultado de la valoración obtenido como se indica en la monografía individual calcular el contenido del ingrediente activo en cada una de las 10 unidades.⁽¹⁰⁾

6.3. Ventajas y Desventajas de las Cápsulas de Gelatina Dura. ^(8,13)

Las cápsulas de gelatina dura tienen una serie de ventajas como son:

- ✓ Protección del fármaco contra factores ambientales
- ✓ Enmascara características organolépticas desagradables
- ✓ Presenta mayor biodisponibilidad con respecto a las tabletas.
- ✓ Puede utilizar el color de la cápsula para identificar un producto
- ✓ Fácil deglución para niños y ancianos en comparación con las tabletas.

Pero también presentan desventajas como pueden ser:

- ✓ Mayor costo de producción
- ✓ Uniformidad de peso difícil o no homogénea.

6.4. Sistemas de llenado de las cápsulas de gelatina dura. ^(8,14)

Este puede ser llevado a cabo de forma manual, semimanual o automática, las dos últimas requieren equipo. El principio básico de todos los métodos de llenado es el mismo: se abre la cápsula, separando la tapa del cuerpo, se llena este volumétricamente con la composición de la mezcla de polvos y se vuelve a



tapar. El procedimiento manual por el cual se llena una cápsula realmente es sencillo, se pesa la cantidad de polvos, se retira la tapa del cuerpo de la cápsula se vacía el polvo dentro del cuerpo y se tapa. Los sistemas semimanuales emplean máquinas sencillas en los cuales bastidores perforados reciben las cápsulas vacías, que quedan ancladas con las tapas hacia arriba. Se calzan los bastidores en el cuerpo de la máquina y se aprisionan firmemente los cuerpos sin que se rompan o se marquen, se retira el bastidor, con lo que se destapanán todas las cápsulas a la vez, se coloca la tolva y sobre ella se vierte el polvo correspondiente al número de capsulas y ocn una espátula se distribuye de manera uniforme el polvo, se colocan nuevamente las tapas, se destraba el bastidor y se vuelve a calzar, quedando tapadas. Para facilitar la inserción del bastidor y mayor comodidad se emplean aparatos ordenadores, en los cuales se colocan las cápsulas Vacías en forma desordenada por la tolva, insertándose de forma ordenada, tapas arriba en el bastidor y mayor comodidad se emplean aparatos ordenadores, en los cuales se colocan las capsulas vacías en forma desordenada por la tolva, insertándose de forma ordenada, tapas arriba en el bastidor.

Los equipos semi o totalmente automatizados, trabajan por medio de distintos sistemas; las diferencias radican en las maneras de resolver los dos momentos importantes de la operación: destapado de las cápsulas vacías y llenado. En el manejo inicial de las cápsulas hay siempre una tolva donde se les coloca el polvo. Esta tolva alimenta un ordenador que las ubicará, con la tapa hacia arriba, en un bastidor o una platina, dobles y perforados. Acto seguido se desencajan, ya sea, aprisionando los cuerpo con una pestaña de bloqueo, o lo más común, aplicando a los cuerpos una succión de vacío desde abajo, levantando la mitad superior de los bastidores o platinas quedan separadas las tapas de los cuerpos.

(9.17)



6.4.1. Los sistemas de llenado pueden ser de varios tipos:

- ✓ Sistema de disco. El bastidor con los cuerpos, es un disco que se hace girar bajo una tolva cargada con el polvo. Este cae por gravedad, produciendo un llenado volumétrico, por flujo libre, hasta el tope o borde del cuerpo de la cápsula.
- ✓ Sistema tornillo-gusano. La tolva tiene un sinfín que bloquea su salida inferior. De acuerdo al número de revoluciones de ese tornillo, será la cantidad de polvo que caiga. Esta pieza es en consecuencia la que da la medida. Este sistema permite llenar los cuerpos a cualquier nivel.
- ✓ Sistema de pistón. Es adecuado toda vez que se quiera insertar una cantidad relativamente grande de polvo en un volumen mínimo. Una porción de polvo, se empuja, reiteradamente dentro de la cápsula por medio de pequeños pistones metálicos, el procedimiento compacta el polvo. Llenadas y tapadas las cápsulas se someten a operaciones complementarias, algunas necesarias, otras optativas.
- ✓ Limpieza y pulido. Sea un ciclo manual o automático, queda algo de polvo adherido a la superficie externa. Algunas máquinas se proveen con equipo succionador de salida. La corriente hace que el lote se limpie haciendo rodar las cápsulas en una sustancia que las pulirá, por ejemplo: sal seca o azúcar granulada, un tamizado posterior separa la sustancia de pulimiento de las cápsulas.
- ✓ Existe la posibilidad de individualizar adecuadamente las cápsulas, utilizando máquinas impresoras que graban, sea en la tapa, sea en el cuerpo o en ambos, marcas, letras u otro tipo de información.



7. Calorimetría Diferencial de Barrido. Fundamento Termodinámico.

Los métodos Calorimétricos son utilizados para la determinación de mediciones de las Propiedades Termodinámicas fundamentales de las sustancias y los cambios cuantitativos que puedan ocurrir en ellas debido a la presencia de reacción entre sustancias o cambios físicos espontáneos en ellas.^(3,4)

El desprendimiento o absorción de calor para un cambio físico o químico a presión y volumen constante es igual a la Entalpía del proceso, un ΔH° . Un valor positivo de ΔH° indica que en el cambio se absorbe calor y se denomina endoterma.^(3,4)

De esta Forma, para las mezclas estudiadas presentadas en este trabajo se tiene que la mezcla de los componentes puros se presenta como:



Y el cambio de entalpía de la mezcla esta dada por

$$\Delta H = H_{\text{final}} - H_{\text{inicial}}$$

En donde:

$$H_{\text{inicial}} = H^{\circ}_A + H^{\circ}_B \text{ y } H_{\text{final}} = H_{A \text{ mezcla}} + H_{B \text{ mezcla}}$$

Una representación gráfica de un análisis por CDB muestra el flujo de calor contra la temperatura (Figura 1). El área bajo la curva es directamente proporcional al calor liberado o absorbido por la reacción. Las áreas de los picos de los termogramas dependen de la masa de la muestra, el calor o entalpía (ΔH) del proceso, en cierta parte de la geometría y factores de conductividad del calor.^(3,15)

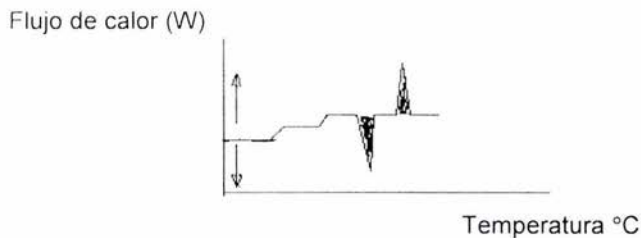


Figura. I. Representación de un análisis por CDB.

7.1. Equipo

Existen dos tipos de Calorimetría Diferencial de Barrido.

✓ CDB de Compensación de poder

Un Calorímetro de compensación de poder consiste de dos hornos independientes, uno para el calentamiento de la muestra y el otro para el calentamiento de la referencia, (Figura 2). En los modelos comerciales basados en este diseño los hornos son pequeños y pesan alrededor de un gramo, lo que permite elevadas velocidades de calentamiento, de enfriamiento y de equilibrio, se utilizan dos circuitos de control, uno de la temperatura promedio y otro control para la temperatura diferencial. En el control de la temperatura promedio, el programador proporciona una señal eléctrica que es proporcional a la temperatura Promedio deseada de los soportes de la muestra y de referencia en función del tiempo. Esta señal es comparada en un ordenador con el promedio de la señales de los detectores acoplados a los soportes de la muestra y de la referencia. Cualquier diferencia entre la señal del programador y la señal promedio del sensor de platino. Se utiliza para ajustar la temperatura promedio de la muestra y de la referencia. La temperatura promedio sirve de abscisa del termograma.

En el circuito de temperatura diferencial, las señales de los sensores de resistencia de platino de la muestra y de la referencia alimentan un amplificador diferencial vía circuito de ordenador que determina cuál es mayor. La salida del



amplificador se ajusta a la entrada de los dos hornos, de manera que sus temperaturas se mantienen idénticas. Esto es, durante la medida, la muestra y la referencia son isotermas. ^(4,3,16)

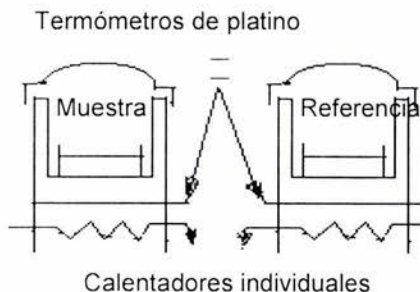


Figura.2. Esqema de un portamuestras por compensación de poder . Sistema típico de Perkin Elmer

✓ CDB de flujo de calor

En un calorímetro de flujo, el calor fluye tanto en la muestra como en el material de referencia a través de un disco termoelectrico de consta calentado eléctricamente (el constantan es una aleación con un 60% de Cu y un 50% de Ni). Es importante mencionar que los materiales de construcción cambian de acuerdo a la marca y modelo del calorímetro. Sobre plataformas elevadas formadas por un disco de constantan, se colocan unos pequeños crisoles de aluminio para la muestra y la referencia. El calor se transfiere a través de los discos hacia la muestra y la referencia. El calor se transfiere a través de los dos crisoles. La relación entre flujo de calor hacia la muestra y de la referencia se sigue mediante unos termopares de superficie de chromel/constantan y el disco de chromel (aleación de Cr, Ni y Fe) unidos en la parte interior de la plataforma. La relación entre la cantidad de calor en los dos crisoles es directamente proporcional a la diferencia en al salida en las dos uniones del termopar.



La temperatura de la muestra se estima por la unión de chromel/alumel colocada bajo el disco de la muestra. ^(3,16)

7.2. Factores que afectan los termogramas.

Los factores que afectan los termogramas de CDB se pueden dividir en dos:

- ✓ los relacionados con el calorímetro.
- ✓ Los relacionados con la muestra

En los relacionados con el Calorímetro podemos mencionar la velocidad de calentamiento, el tipo de crisol, el tipo de horno (tamaño, forma, material, etc) y tipo de atmósfera.

Al tener una velocidad de calentamiento rápida, aumenta la sensibilidad, disminuye la resolución y exactitud en la lectura de temperatura, si la velocidad es lenta, disminuye la sensibilidad, aumenta resolución y exactitud en la lectura de la temperatura.

En cuanto a la atmósfera, cuando es inerte no reacciona con la muestra, las más usadas son (N_2 y He). Una atmósfera reactiva puede reaccionar con la muestra, produciendo picos extraños debidos a la descomposición.

El tamaño de muestra, el tamaño de partícula, la conductividad térmica, la capacidad calorífica también tendrán repercusión sobre los termogramas.

Se prefieren las muestras pequeñas (de 1 a 10 mg). En estas, se tiene una buena resolución y exactitud en la lectura de temperatura y no requiere de altas Velocidades de calentamiento; en cuanto al tamaño de partícula, los termogramas se favorecen con partículas pequeñas, ya que aumenta la superficie de contacto, mejorando la exactitud en la lectura de temperatura y de calores de transición. ^(3,17)



7.3. Estudios de interacción Fármaco- Excipiente

La interacción fármaco–excipiente se presenta cuando dos o mas componentes de una Formulación sufren cambios en las propiedades Químicas Físicas, microbiológicas o terapéuticas del preparado. ^(3,18)

Se presenta una interacción física cuando ocurren cambios en la solubilidad o se presenta la formación de una mezcla eutéctica; ocurre una interacción química. Cuando se presentan reacciones redox, ácido-base, hidrólisis, pirólisis, fotólisis, etc.

Las interacciones que pueden ocurrir en un sistema se observan en CDB por cambios en los eventos térmicos tales como desaparición o aparición de un pico endotérmico o exotérmico, cambios en la forma del pico, en la temperatura de inicio o en la temperatura máxima del pico así como en las alturas de los picos. Los efectos térmicos observados pueden ser fusión, evaporación, transiciones sólido – sólido, descomposición, etc.

La importancia de desarrollar las pruebas de compatibilidad entre el excipiente y el fármaco es asegurar el desarrollo de una forma farmacéutica estable, poder establecer la lista de excipientes para las posibles formulaciones, seleccionando previamente candidatos de cada tipo, etc.

Botha y Lötter (1990), mencionan a la CDB como una opción para el desarrollo de los estudios de interacción por la facilidad de la interpretación de los termogramas debido a la rápida evaluación visual. Es importante saber que la CDB no reemplaza a los métodos químicos en la determinación de concentración, pero es una herramienta útil en la etapa de Preformulación. Entre las ventajas que ofrece la CDB están el ahorro de tiempo (1 a 2 días) y el uso de muestras pequeñas (de 1 a 5 mg), lo que refleja una disminución de inversión en este tipo de estudios. ^(3,17,19,20,21)



8. Metronidazol.

8.1. Historia del metronidazol.^(22,,23)

En 1959, Cosar y Julou, demostraron la actividad tricomonocida, “*in vitro*” e “*in vivo*”, del metronidazol; éste como resultado de numerosos procesos de síntesis químicas y pruebas biológicas de muchos nitroimidazoles. Durel y colaboradores en 1960 comprobaron que las dosis orales del Fármaco impartían actividad tricomonocida al semen y a la orina, y demostraron que un

alto porcentaje de curaciones podía obtenerse en hombres y mujeres afectados de tricomoniasis. Dos compuestos del grupo de los 5 - nitroimidazoles, estrechamente relacionados en su estructura y actividad al metronidazol, se emplean actualmente:

El tindazol y el nimorazol.

La importancia de la introducción del Metronidazol es que es el fármaco de primera elección para el tratamiento de una serie de enfermedades como las causadas por tricomonas y microorganismos anaerobios, además de que es amebicida a concentraciones bajas.

8.2. Descripción:⁽²⁴⁾

8.2.1. Nombres químicos.

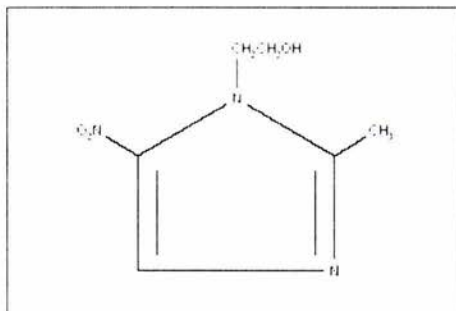
- ✓ 2 – metil – 5 – nitroimidazol – 1- etanol
- ✓ 1 – (2 – hidroxietil) – 2 – metil – 5 – nitroimidazol
- ✓ 1 – (B – etilol) 2 – metil-5- nitro – azapirrol
- ✓ 1 – H – imidazol – 1 – etanol – 2 – metil – 5 – nitro
- ✓ 2 – metil – 5 – nitro – 1 – imidazol etanol

8.2. 2. Nombre Común

- ✓ Metronidazol



8.2.3. Fórmula Desarrollada



8.2.4. Fórmula Condensada

✓ $C_6H_9N_3O_3$

8.2.5. Peso Molecular

✓ 171.16 g/mol

8.2.6. Apariencia, color y olor

El Metronidazol se presenta como polvo cristalino, color blanco o ligeramente amarillo, con ligero olor; sabor amargo y ligeramente salino, presenta tautomería, aún cuando es estable en contacto con el aire.

8.2.7. Intervalo de fusión

✓ 159 a 163° C



8.2.8. Solubilidad del Metronidazol a 25° C.

<u>Disolvente</u>	<u>Solubilidad (mg/ ml)</u>
Agua	10.5
Metanol	32.5
Etanol	15.5
Cloroformo	03.8
Heptano	0.01

8.2.9. Constante de Ionización.

- ✓ El pka del Metronidazol es de 2.55. Una solución saturada de este fármaco tiene un pH de 6.5.

8.2.10. Espectroscopia Infrarroja.

- ✓ El espectro infrarrojo de un estándar de referencia de Metronidazol en una dispersión de KBr, muestra las siguientes señales de absorción.

<u>Banda (cm^{-1})</u>	<u>Intensidad</u>
3230	OH estrecha
3105	C – CH; C-H estrecha
1538 y 1375	NO ₂ ; N-O estrecha
1078	C – OH; C – O estrecha
830	C – NO ₂ ; C – N estrecha



8.2.11. Espectroscopia Ultravioleta.

- ✓ El Metronidazol exhibe un máximo de absorción cerca de 274 nm; usando H_2SO_4 0.1 N. en CH_3OH como disolvente. La absorptividad molar en unidades es de 6333.

8.3. Aspectos Farmacológicos del Metronidazol.⁽²⁵⁾

8.3.1. Mecanismo de Acción.

El metronidazol es un antibacteriano sistémico, antiprotozoario, microbicida; activo contra la mayoría de las bacterias anaerobias obligadas y protozoos mediante la reducción química intracelular que se lleva a cabo por mecanismos únicos del metabolismo anaerobio.

8.3.2. Indicaciones Terapéuticas.

Las indicaciones para metronidazol están basadas en su actividad antiprotozoaria y antibacteriana, así como en sus características farmacocinéticas. Estas indicaciones están tomadas de acuerdo a estudios clínicos realizados con metronidazol y a su posición en la lista actualmente disponible de fármacos antiinfecciosos.

Metronidazol está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos identificados como sensibles: amebiasis, tricomoniasis urogenital, vaginitis no específica y giardiasis.

Tratamiento curativo de infecciones médico-quirúrgicas causadas por bacterias anaerobias sensibles.

Tratamiento preventivo de infecciones causadas por bacterias anaerobias sensibles en pacientes quirúrgicos de alto riesgo para este tipo de infecciones.



Tratamiento curativo o profiláctico de seguimiento después de regímenes parenterales para infecciones causadas por bacterias anaerobias sensibles.

8.3.3. Precauciones y efectos secundarios.

El metronidazol debe ser administrado con precaución en pacientes con neuropatía central o periférica severa, crónica o activa, debido al riesgo de agravamiento neurológico. Los pacientes deben ser advertidos de no consumir bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol, y por lo menos un día después de finalizado el tratamiento, debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto Antabuse). Si por alguna razón, el metronidazol se debe administrar por más tiempo del usualmente indicado, se recomienda realizar regularmente pruebas hematológicas, especialmente cuenta de leucocitos, así como monitorear a los pacientes debido a la posibilidad de reacciones adversas como neuropatía central o periférica (parestesia, ataxia, vértigo o convulsiones). El metronidazol se debe administrar con precaución en pacientes con encefalopatía hepática. Se debe advertir a los pacientes que el metronidazol puede oscurecer la orina (debido al metabolito del metronidazol).

Los pacientes deben ser prevenidos sobre la posibilidad de que se presente confusión, vértigo, alucinaciones, convulsiones o trastornos visuales transitorios, para que si se presentan estos síntomas eviten conducir vehículos u operar maquinaria.

8.3.4. Farmacocinética:

- ✓ **Absorción:** Después de la administración oral, el metronidazol es rápidamente absorbido; en la primera hora se absorbe como mínimo el 80%. Las concentraciones séricas máximas obtenidas después de su administración oral son similares a aquellas obtenidas después de la administración intravenosa de dosis equivalentes. La biodisponibilidad oral es de 100%. La administración con alimentos no afecta significativamente la absorción del metronidazol.



- ✓ **Distribución:** El promedio de las concentraciones séricas máximas de 10 µg/ml se alcanzan aproximadamente 1 hora después de la administración de una dosis de 500 mg. La vida media plasmática es de 8 a 10 horas. Menos del 20% del metronidazol circulante se une a proteínas plasmáticas. El volumen aparente de distribución es alto: alrededor de 40L. El metronidazol es amplia y rápidamente distribuido en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, con concentraciones cercanas a los niveles séricos en los pulmones, riñones, hígado, piel, bilis, líquido cefalorraquídeo, saliva, líquido seminal y secreciones vaginales. Cruza la barrera placentaria y es excretado en la leche materna.
- ✓ **Metabolismo:** El metronidazol es metabolizado principalmente en el hígado. Se forman dos metabolitos esenciales:
 - El principal es el metabolito alcohol: su potencia antibiótica contra bacterias anaerobias es aproximadamente 30% la del fármaco precursor. Tiene una vida media de eliminación de alrededor de 11 horas.
 - El metabolito ácido se encuentra en niveles muy bajos y posee actividad bactericida que equivale aproximadamente al 5% de la del metronidazol.
- ✓ **Excreción:** Las concentraciones en hígado y tracto biliar son altas, y en el colon bajas. La excreción fecal es baja. La principal ruta de eliminación del metronidazol y sus metabolitos es la vía urinaria (alrededor de 35 y 65% de la dosis para Metronidazol y los metabolitos oxidativas, respectivamente).

9. Diseños factoriales. ⁽²⁶⁾

Muchos experimentos se llevan a cabo para estudiar los efectos producidos por dos o más factores. Puede mostrarse que en general los diseños factoriales son los más eficientes para este tipo de experimentos. Por diseño factorial se entiende aquel en el que se investigan todas las posibles combinaciones de los niveles de los factores en cada ensayo completo o replica del experimento. Por



ejemplo, si existen a niveles del factor A y b niveles del factor B , entonces cada replica del experimento contiene todas las ab combinaciones de los tratamientos. A menudo, se dice que los factores están cruzados cuando éstos se arreglan en un diseño factorial.

El efecto de un factor se define como el cambio en la respuesta producida por un cambio en el nivel del factor. Con frecuencia, éste se conoce como efecto principal porque se refiere a los factores de interés primordial del experimento.



II. Planteamiento del problema:

Las infecciones con protozoarios son patologías muy frecuentes y causan serios problemas en los países del tercer mundo; éstas unidas a la desnutrición y la falta de higiene son una de las causas de mayor mortalidad en estos países por ello resulta necesario el desarrollo de distintas formas farmacéuticas indicadas como agentes antiprotozoarios para combatir dichas enfermedades.

El buen uso de los antimicrobianos puede producir beneficios clínicos y económicos muy importantes. Sin embargo, estos fármacos deben ser objeto de una vigilancia especial, ya que su prescripción en ocasiones no es adecuada ni racional, como por ejemplo cuando se usan para el tratamiento de infecciones virales (respiratorias altas, gastrointestinales) o en caso de fiebre sin otra sintomatología de infección bacteriana. El éxito de la terapéutica antimicrobiana depende de una adecuada elección del fármaco. Esta debe basarse en un correcto diagnóstico clínico, la valoración del posible agente causal y la consideración de las propiedades farmacológicas de los antibióticos activos sobre el presunto germen responsable. En atención primaria el tratamiento antibiótico suele ser empírico, porque el diagnóstico causal no se confirma por exámenes microbiológicos. En estos casos, para garantizar la eficacia del tratamiento se deben tener en cuenta la sensibilidad del presunto germen infectante, la localización de la infección y que el fármaco seleccionado alcance y mantenga concentraciones efectivas en el sitio afectado, con un bajo riesgo de efectos adversos.

El metronidazol, presenta amplio espectro sobre microorganismos anaerobios, y que a diferencia de sus análogos tiene actividad antimicrobiana muy por encima de ellos, por lo cual constituye la alternativa más eficaz para el tratamiento de las infecciones gastrointestinales causadas por protozoarios.



La presentación farmacéutica más conocida del metronidazol son las tabletas, estas tienen un sabor muy desagradable. Teniendo en cuenta las ventajas de las cápsulas como son su fácil deglución, y que enmascaran perfectamente olores y sabores desagradables, se decidió realizar un estudio de preformulación para obtener cápsulas de gelatina dura, y que cumpla con los requisitos de calidad establecidos en la FEUM 7ª edición, y así obtener los elementos necesarios para el diseño de una formulación adecuada de metronidazol, con la finalidad de presentar una estrategia racional y científica para el desarrollo de las cápsulas.



III. Objetivos:

1.1. General.

- ✓ Desarrollar una formulación de metronidazol de cápsulas de gelatina dura en presentación de 250 mg que cumpla con los requisitos de calidad establecidas en la FEUM 7ª edición.

1.2. Específicos.

1. Determinar las propiedades físicas y químicas del metronidazol para la realización de un estudio de preformulación.
2. Determinar las propiedades reológicas del Metronidazol y los excipientes.
3. Determinar la compatibilidad fármaco- excipientes por CDB.
4. Mediante el diseño factorial de 3^2 obtener la formulación óptima.

IV. Hipótesis.

A partir de los estudios de preformulación y formulación se podrán obtener cápsulas de metronidazol de 250 mg que cumplan con los parámetros de calidad establecidos, según la FEUM 7ª edición.



V. MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO.

1. Material.

- ↓ Probetas graduadas de 25 mL Pyrex, 10,50 mL
- ↓ Espátula.
- ↓ Soporte universal.
- ↓ Mallas no.250, 200, 120, 100,80.
- ↓ Embudo para sólidos.
- ↓ Cronómetro Hahna.
- ↓ Anillo de hierro.
- ↓ Frascos viales de vidrio de 10 ml
- ↓ Bureta graduada de 250 mL, Pyrex.
- ↓ Probetas graduadas de 100 mL Kimax.
- ↓ Espátula.
- ↓ Soporte universal.
- ↓ Mallas no.250, 200, 120, 100,80.
- ↓ Embudo para sólidos.
- ↓ Balanza granataria Ohaus.
- ↓ Agitador de mallas Ro-tap.
- ↓ Cronómetro Hahna
- ↓ Bureta graduada de25ml
- ↓ Vasos de precipitados de 100.80, 200 ml Kimax.
- ↓ Bureta de 25 ml Pyrex.
- ↓ Crisoles de aluminio para muestras no volátiles (Perkin Elmer).
- ↓ Matraz Kitazato.
- ↓ Embudo Büchner.

**2. Reactivos.****Cuadro V. Reactivos utilizados.**

Reactivos	Fabricante	Número de lote
Acetona	J.T.Baker	Sin lote
Ácido acético glacial	Técnica Química S.A.	Sin lote
Ácido clorhídrico	J.T.Baker.	Sin lote
Acido perclórico	Burdick & Jackson	CB 490
Acido sulfúrico	Tecnica Química S.A.	Sin lote
Anhidrido acético	Merk	109562
Éter dietílico	J.T.Beaker	9240-18
Metanol	EM. SCIENCE	32977940

3. Materias primas.**Cuadro VI. Materias primas para formulación.**

Compuesto.	Distribuidor	Lote
Metronidazol	Forchemia S.R.L	PF 004900
Pharmatose DCL 11	Helm de Mexico S.A.de C.V.	203722
Celulosa microcristalina	Helm de Mexico S.A.de C.V.	Q 4481
Estearato de magnesio	Helm de Mexico S.A.de C.V.	A 47043



4. Equipo.

Cuadro VII. Equipo empleado.

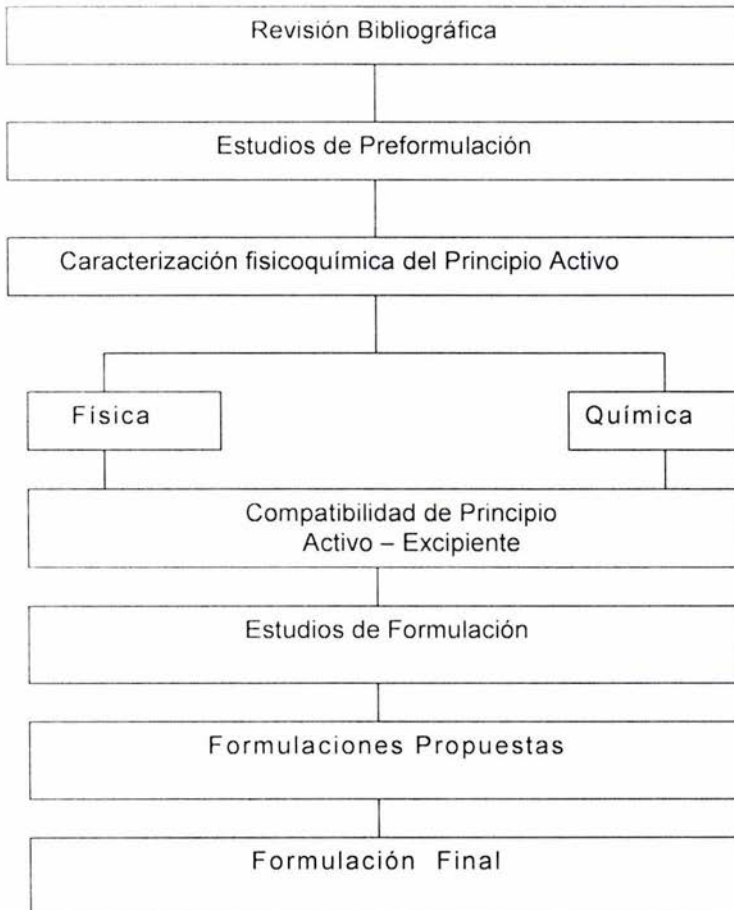
Equipo	Marca	Modelo
Balanza analítica	OHAS- Explorer Pro	Ep 214C
Balanza Granataria	OHAUS	Florham park
Compactador	Erweka	SVM
Microbalanza	Mettler	MT5
Espectrofotómetro UV	Perkin Elmer	Lamda 2
Calorímetro Diferencial de Barrido	Perkin Elmer	DSC7
Bomba de Vacío	Mel de Mexico S.A.	-----
Mezclador de corazas gemelas	Sin marca	-----
Encapsuladora Semiautomática	Sin marca	-----
Desintegrador Erweka	-----	-----
Agitador de mallas Ro-tap	Tyler Industrial Products	Modelo B
Balanza para determinar Humedad	Infra red Moisture Determinación Balanc	AD-4714
Potenciómetro	Cornig Pinnacle	450



VI. METODOLOGÍA.

Diagrama II:

Descripción de los pasos seguidos durante el desarrollo del trabajo.





1. Preformulación.

1.1. Caracterización del principio activo, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, séptima edición.

- ✓ **Descripción:** Se llevó a cabo un análisis organoléptico de una muestra de Metronidazol, describiendo las características físicas del mismo, como son apariencia y color.
- ✓ **Solubilidad:** Se colocó 50 mg de la muestra en tubos de ensayo adicionando poco a poco y con agitación continua, porciones de 0.5 ml de los disolventes seleccionados para el estudio, hasta la solubilización de la muestra.
- ✓ **Ensayos de Identidad:** Se procedió en base al MGA 0361. Exhibe máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que los de una solución de la Sref, Preparadas de manera similar.
- ✓ **Temperatura de fusión:** Se colocó una cantidad pequeña de Metronidazol, sobre un cubreobjetos, en el aparato Fisher – Johns y se comenzó a incrementar la temperatura ajustando la perilla de calentamiento a una velocidad lenta. Se registró el intervalo de fusión de la muestra, la prueba se efectuó por triplicado.
- ✓ **Perdida por secado:** Se pesó 2g de Metronidazol, colocar la muestra en un pesafiltro de forma baja previamente tarado, tapar el pesafiltro y pesar. Colocar el pesafiltro con muestra en la estufa a 105° C a continuación quitar el tapón y desecar la muestra durante dos horas. Transcurrido el tiempo tapar y sacar el pesafiltro, colocarlo en un desecador hasta que se enfrié antes de volver a pesar.



Calcular la pérdida por secado mediante la fórmula.

$$\% PS = \frac{Ps}{Pi} \times 100$$

$$Ps = Pi - Pf$$

PS = Pérdida por secado

Pf = peso final de la muestra en gramos

Ps = peso perdido durante el secado en gramos.

Pi = peso inicial de la muestra en gramos.

- ✓ **Metales pesados:** Se realizó de acuerdo al MGA 0561, Método II. Según la FEUM 7ª edición. No más de 50 ppm. Disolver el residuo obtenido de la prueba anterior en 1.0 ml de ácido clorhídrico, evaporar a sequedad y disolver en 25 ml agua.
- ✓ **Sustancias no Básicas:** Se disolvió 1.0 g de la muestra en 10 ml de solución de ácido clorhídrico (1:2). La solución debe ser clara.
- ✓ **Valoración:** Se realizó según el MGA 0991. Disolver 100 mg de la muestra en 20 mL de anhídrido acético calentando ligeramente hasta su disolución. Enfriar, agregar 1 gota de SI de verde de malaquita y titular con solución 0.1 N de ácido perclórico hasta la aparición de un color verde amarillo. Realizar una prueba en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de la solución 0.1 N de ácido perclórico equivale a 17.12 mg de metronidazol

1.2. Interacción fármaco – excipiente.

1.2.1. Determinación del comportamiento térmico de Metronidazol.

- a) Se pesaron aproximadamente de 3 a 5 mg de fármaco en un crisol de aluminio para muestras no volátiles y se selló el crisol.
- b) Se colocó el crisol en el calorímetro, y se realizó el estudio bajo las siguientes condiciones:
 - ✓ flujo de nitrógeno de 25 mL/min.
 - ✓ velocidad de calentamiento de 15°C/min.
 - ✓ rango de calentamiento 50 a 250°C.



c) Se realizó el estudio por duplicado.

1.2.2. Determinación del comportamiento térmico de los excipientes.

- a) Se pesaron aproximadamente de 3 a 5 mg del excipiente en un crisol de aluminio para muestras no volátiles y se selló el crisol.
- b) Se colocó el crisol en el calorímetro, y se realizó el estudio bajo las siguientes condiciones:

- ✓ flujo de nitrógeno de 25 mL/min.
- ✓ velocidad de calentamiento de 15°C/min.
- ✓ rango de calentamiento 50 a 250°C.
- c) Se realizó el estudio por duplicado.

1.2.3. Estudios de Interacción fármaco – excipiente.

- a) Se pesó aproximadamente un (g) de metronidazol y un (g) del excipiente.
- b) Se mezclaron en una bolsa durante 5 min.
- c) Se pesaron aproximadamente de 3 a 5 mg de la mezcla binaria en un crisol de aluminio para muestras no volátiles y se selló el crisol.
- d) Se colocó el crisol en el calorímetro DSC7 Perkin Elmer, y se realizó el estudio por duplicado bajo las siguientes condiciones:
 - ✓ flujo de nitrógeno de 25 mL/min.
 - ✓ velocidad de calentamiento de 15°C/min.
 - ✓ rango de calentamiento 50 a 250°C

1.3. Caracterización Reológica.

1.3.1. Ángulo de reposo.

- a) Se llenó el embudo de acero inoxidable con la materia prima, la altura del embudo estaba a 10 cm de la caída del polvo.



- b) Se liberó el orificio de salida del embudo, para permitir el libre flujo del polvo.
- c) Se determinaron las medidas de altura y radio del montículo formado.
- d) Se determinó el ángulo de reposo utilizando la ecuación 4.
- e) Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

1.3.2. Velocidad de Flujo.

- a) Se llenó el embudo de acero inoxidable con la materia prima .Se liberó el orificio de salida del embudo, para permitir el libre flujo del polvo.
- b) Se tomó la lectura del tiempo con el cronómetro
- c) Se calculó la masa del excipiente.
- d) Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

1.3.3. Densidad aparente.

- a) Se pesó una probeta de 100 ml.
- b) Se adicionó el polvo en la probeta de 100 mL, hasta los 50 mL. y se determinó su peso.
- d) Se determinó el peso del polvo por la diferencia de la probeta.
- d) Se determinó la densidad aparente del polvo aplicando la ecuación 1.
- e) Se realizó el estudio por triplicado, y se consideró la media de los resultados.

1.3.4. Densidad Compactada.

- a) Se pesó una probeta de 100 mL
- b) Se adicionó el polvo en la probeta de 100 mL, hasta los 50 mL y se determinó su peso.
- c) Se colocó la probeta en el compactador, se indicaron 100 golpes y se determinó su volumen.
- d) Se determinó la densidad compactada del polvo conforme a la ecuación 2.
- e) Se realizó el estudio por triplicado, y se consideró la media de los resultados.



1.3.5. Índice de Hausner.

- a) A partir de los datos obtenidos en los experimentos 1.3.3 y 1.3.4. Se determinó el Índice de Hausner con la ecuación 4.
- b) Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

1.3.6. Índice de Carr.

- a) A partir de los datos obtenidos en los experimentos 1.3.3 y 1.3.4. Se determinó el Índice de Carr con la ecuación 3.
- b) Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

1.4. Determinación de la distribución del tamaño de partícula.

- a) Se pesaron los tamices y el plato y se registraron los pesos iniciales (P_i) se armó el equipo Ro-Tap en el orden siguiente: Plato, mallas, 250, 200, 120, 100, 80.
- b) Se pesaron 25g del metronidazol y se colocaron sobre la malla 80.
- c) Se tapó y se accionó el interruptor para sacudir durante 15 minutos.
- d) Se separaron y se pesaron individualmente los tamices (P_f) para determinar la cantidad de polvo retenido (P_r) sobre los tamices por diferencia de peso:
- e) Se calculó el % retenido de acuerdo a :

$$\%Pr = \frac{(P_f - P_i)}{m} \times 100$$

- Donde: %Pr= Por ciento retenido
 P_i = Peso inicial del tamiz
 P_f = Peso final del tamiz
 m = masa del polvo.



2. Formulaciones.

- a) A partir de los datos obtenidos en los experimentos 1.2, se eligieron los excipientes que no presentaron interacción.
- b) A partir de los datos obtenidos en los experimentos 1.3, se eligieron los excipientes que tenían las mejores características de flujo, de acuerdo con los valores referidos en los cuadros I, II, III.
- c) A partir de los datos obtenidos en los experimentos 2. apartado a y b, se eligieron los excipientes que cumplieran con no interacción y buenas características de flujo.

3. Diseño estadístico.

Después de haber realizado el estudio de preformulación se realizó un diseño factorial de 3^2 y se propusieron 9 formulaciones teniendo como variable de respuesta las características reológicas, en el proceso de lograr la formulación final.

Se mantuvo constante la cantidad del principio activo y se propusieron tres niveles para cada una de las variables (cantidad de Lactosa y cantidad de Estearato de Magnesio), donde se utilizó la matriz de tratamiento indicada en la tabla IX. La finalidad de este diseño es proponer la mejor formulación en el concerniente a:

- ✓ máximo flujo
- ✓ máxima compresibilidad



Y bajo las siguientes condiciones.

<u>Activo</u>	Constante	250 mg		
<u>Variables</u>	Niveles:	Alto	Mediano	alto.
Lactosa		150 mg	175 mg	200 mg
Estearato de Magnesio		2.5 mg	3.75 mg	5 mg

Que resulta en la mejor procesabilidad del producto a nivel industrial, que es uno de los fines a lograr en el desarrollo de un producto farmacéutico.

**Cuadro IX. Matriz de tratamiento utilizada para el diseño estadístico.**

Experimento	Activo		Lactosa		Estearato de magnesio (%)		Total	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
1	250	62.11	150	37.27	2.5	0.62	402.5	100
2	250	61.92	150	37.15	3.75	0.93	403.75	100
3	250	61.73	150	37.04	5.0	1.23	405.0	100
4	250	58.48	175	40.94	2.5	0.58	427.5	100
5	250	58.34	175	40.84	3.75	0.88	428.5	100
6	250	58.14	175	40.70	5.0	1.16	430.0	100
7	250	55.25	200	44.20	2.5	0.55	452.5	100
8	250	55.10	200	44.08	3.75	0.82	453.75	100
9	250	54.95	200	43.96	5.0	1.09	455	100



4. Orden de Producción.

Pesar y tamizar por malla No.100 250 g de Metronidazol y 171.22 g de Lactosa.

Pesar 3.75 g de Estearato de Magnesio y tamizarlo por malla No.80.

Colocar el Metronidazol, y Lactosa en el mezclador de corazas gemelos. Mezclar por 15 minutos a una velocidad de 30 rpm. Colocar la mezcla de polvos obtenidos en una bolsa de plástico con capacidad de 2 Kg, y proceder a realizar las pruebas de control, establecidas para esta.

- ✓ Apariencia
- ✓ Humedad
- ✓ Velocidad de flujo
- ✓ Angulo de reposo
- ✓ Densidad aparente
- ✓ Densidad compactada
- ✓ Índice de Carr
- ✓ Índice de Hausner

Si el resultado de las pruebas es aprobatorio, colocar la mezcla de polvos en el mezclador de corazas gemelas y adicionar el estearato de magnesio. Mezclar durante 3 Minutos a 30 rpm. Tomar una muestra representativa de esta mezcla y proceder a realizar los análisis correspondientes:

- ✓ Valoración del principio activo.
- ✓ Ensayos de identidad.

Si el resultado es aprobatorio, proceder a encapsular en la encapsuladora semiautomática y realizar los controles de proceso:

- ✓ Variación de peso
- ✓ Desintegración.

**VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS****1. Preformulación.****1.1. Caracterización del Principio activo, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª edición.**

Las determinaciones establecidas por la FEM 7ª edición para el metronidazol materia prima que fueron realizadas en esta investigación se muestran en el cuadro IX.

Cuadro IX. Resultados del análisis realizado al metronidazol.

Análisis	Especificación	Resultado
Descripción	Polvo blanco cristalino o amarillo claro, estable al aire, se oscurece al exponerlo a la luz.	Cumple
Solubilidad	Ligeramente soluble en agua, alcohol y muy ligeramente soluble en éter dietílico, acetona y cloruro de metileno.	Cumple
Ensayos de Identidad B)	El espectro de UV de la muestra en una solución conteniendo 20 μ g/ml (1:50000) con una solución de ácido sulfurico en metanol (1:350), exhibe máximos y mínimos, a las mismas longitudes de onda que los de una solución de la Sref, Preparadas de manera similar.	Cumple
Temperatura de fusión.	Entre 159 ^o C y 163 ^o C	Cumple
Perdida por secado	No más de 0.5 por ciento	Cumple
Metales pesados	No más de 50 ppm	cumple
Sustancias no Básicas	Disolver 1.0 g de la muestra en 10 ml de solución de ácido clorhídrico (1:2). La solución debe ser clara.	Cumple.
Valoración	No menos de 98.0% y no mas de 101.0%	98.51%



Como se observa en la tabla anterior, tanto la pureza del metronidazol como materia prima que se utiliza en esta investigación como el resto de los parámetros que se determinan se encuentran en los límites establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

1.2. Interacción fármaco excipiente.

La importancia de los resultados de una interacción fármaco-excipiente radica en garantizar la estabilidad del fármaco en combinación con otros materiales que servirán para darle una forma posológica adecuada para su administración. En el estudio por CDB se consideró una interacción fármaco-excipiente cuando los picos característicos del principio activo (metronidazol) y/o excipientes en la mezcla binaria se modificaron, ya sea por la aparición, desaparición o un desplazamiento mayor o igual a 10°C en los picos, y no se consideró interacción cuando los picos característicos de principio activo (metronidazol) y/o excipientes en la mezcla binaria no se modificaron, o tuvieron un desplazamiento menor a 10°C entre pico. En cuanto al metronidazol y excipientes por separado, se obtuvo el termograma correspondiente a cada uno de los materiales, identificándose los picos característicos de cada uno de los materiales. Sin embargo, para las mezclas binarias de metronidazol y excipientes, se obtuvo el termograma correspondiente a cada una de las mezclas del metronidazol con cada uno de los excipientes. Se identificaron los picos de los termogramas del metronidazol y cada uno de los excipientes, comparándolos contra los picos de los termogramas de las mezclas binarias, para evaluar la existencia de interacción fármaco excipiente. Los resultados del estudio de interacción fármaco-excipiente por Calorimetría Diferencial de Barrido se refieren en el cuadro X.

**Cuadro X. Resultados del estudio interacción fármaco-excipiente.**

Excipiente	Proporción 1:1	Proporción 1:0.2
	Interacción	
Diluyentes		
Lactosa	--	NA
Celulosa microcristalina	--	NA
Lubricante		
Estearato de magnesio	--	NA

Interacción positiva ++, No interacción --, no aplica NA, ya que la proporción no es de uso común.

En el cuadro X. Se observa que en el estudio por CDB del metronidazol y los excipientes en las proporciones utilizados no se detectó interacción por lo cual fue recomendable la consideración de lactosa y el estearato de magnesio para las formulaciones diseñadas.

1.3. Distribución del tamaño de partícula.

La determinación del tamaño de partícula del metronidazol materia prima utilizada en esta investigación se muestran en el cuadro XI.

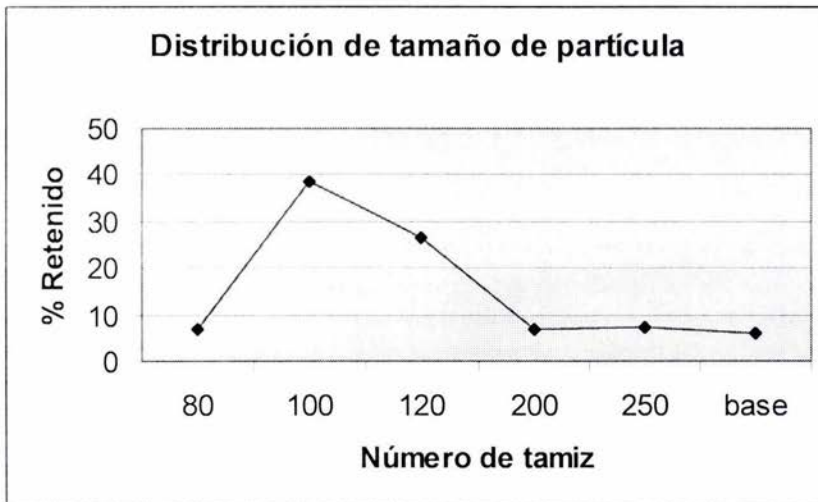


Cuadro XI. Distribución de tamaño de partícula de metronidazol

Malla No.	Masa retenida(g)	% Retenido	Abertura (mm)
80	1.67	6.75%	0.177
100	9.64	38.58%	0.149
120	6.64	26.59%	0.125
200	1.75	7.01%	0.074
250	1.82	7.30%	0.061
base	1.46	5.87%	-----

Como puede observarse el mayor porcentaje retenido ocurrió en malla 100, indicando con ello que el polvo del principio activo retenido en esta malla es de un tamaño mayor a 0.14 mm; además se obtuvieron resultados en los cuales se observa que el porcentaje restante se encuentra distribuido entre los otros tamaños de malla.

Grafico I. Distribución de tamaño de partícula de metronidazol.





1.4. Propiedades Reológicas.

Las propiedades mecánicas son un indicativo de las características de flujo. Además, es conocido que las características de un excipiente modifican el comportamiento de una mezcla de materiales incluyendo al activo, en ciertas condiciones como es en el proceso de mezclado, por esta razón la selección de excipientes se realizó de acuerdo con las mejores características de flujo obtenidas en el estudio, para favorecer la formulación, conteniendo como activo el metronidazol. Los resultados obtenidos de los estudios de las propiedades mecánicas se muestran en los cuadros. XII, XIII, XIV, XV.

Cuadro XII. Propiedades reológicas del metronidazol.

Determinación	Resultado	Observaciones
Densidad Aparente	0.61 g/ml	-----
Densidad Compactada	0.68 g/ml	-----
Índice de Carr	10.29	Excelente Flujo
Índice de Hausner	1.11	Excelente Flujo y Compresibilidad
Velocidad de Flujo	NF	-----
Angulo de reposo	NF	-----

**Cuadro XIII . Propiedades reológicas de lactosa.**

Determinación	Resultado	Observaciones
Densidad Aparente	0.58 g/ml	-----
Densidad Compactada	0.64 g/ml	-----
Índice de Carr	9.37	Excelente Flujo
Índice de Hausner	1.10	Excelente Flujo y compresibilidad
Velocidad de Flujo	5.06 g/s	-----
Angulo de reposo	23.45 ⁰	Excelente Flujo

Cuadro XIV. Propiedades reológicas de celulosa microcristalina.

Determinación	Resultado	Observaciones
Densidad Aparente	0.40 g/ml	-----
Densidad Compactada	0.45 g/ml	-----
Índice de Carr	11.11	Excelente Flujo
Índice de Hausner	1.25	Excelente Flujo
Velocidad de Flujo	24.70 g/s	-----
Angulo de reposo	24.70 ⁰	-----

**Cuadro XV. Propiedades reológicas del estearato de magnesio**

Determinación	Resultado	Observaciones
Densidad Aparente	0.17	-----
Densidad Compactada	0.18	-----
Índice de Carr	5.55	Excelente flujo
Índice de Haussner	1.05	Excelente flujo
Velocidad de Flujo	NF	-----
Angulo de reposo	NF	-----

** Las determinaciones de estas pruebas se realizaron por triplicado y los resultados que se muestran es la media de las determinaciones.

*NF= No fluyó

De acuerdo con los resultados de las propiedades mecánicas y los valores referidos en los cuadros I,II,III. Se observó que el metronidazol como principio activo no fluye. Sin embargo tanto lactosa como la celulosa microcristalina tuvieron un excelente flujo. Por lo tanto el diluyente que se consideró para la formulación fue lactosa.

Para la elección del lubricante se considero el estearato de magnesio, debido a que este no tiene buena característica de flujo por si mismo, pero le imparte a las mezclas de polvos una lubricación que puede mejorar las propiedades de flujo de la mezcla.

Excipientes que se pudieron utilizar según los resultados de Interacción fármaco – excipiente y las propiedades reológicas.



- ✓ Lactosa (diluyente)
- ✓ Esterato de magnesio (lubricante).

2. Diseño de experimentos.

La realización del diseño experimental mediante un modelo factorial de 3^2 , permitió la selección de la posible formulación final demostrando la evidencia mediante los resultados obtenidos en el análisis de varianza y los resultados experimentales, donde se evaluó el efecto del lubricante y el diluyente sobre las propiedades reológicas, obtenidos en los experimentos de velocidad de flujo, índice de Carr, ángulo de reposo e índice de Hausner.

2.1. Resultados experimentales de las propiedades reológicas mediante el diseño factorial 3^2 .

2.1.1. Resultados de las determinaciones de índice de Carr.

Cuadro XVI. Matriz de tratamientos.

A

		1	2	3
B	1	7.31	12.94	8.23
		8.13	11.62	8.23
	2	8.04	6.02	6.09
		7.95	6.02	6.09
	3	7.22	10.84	9.52
		5.81	8.43	9.52



Cuadro XVII. Matriz de totales

A

		1	2	3
B	1	15.44	24.56	16.46
	2	15.99	12.04	12.18
	3	13.03	19.27	19.04

Donde **Ay B** son:

A= Cantidad de lactosa (mg)

B= Cantidad de estearato de magnesio (mg)



2.1.2. Resultados de la determinación de ángulo de reposo.

Cuadro XVIII. Matriz de tratamientos.

		A		
		1	2	3
B	1	19.65	29.51	20.49
		20.85	29.51	22.35
	2	19.17	20.33	22.69
		22.96	19.66	23.57
	3	20.85	22.16	22.69
		20.49	21.10	22.69

Cuadro XIX. Matriz de totales.

		1	2	3
1	40.5	59.02	42.84	
2	42.13	39.99	46.26	
3	41.34	43.26	45.38	



2.1.3. Resultados de las determinaciones de velocidad de flujo.

Cuadro XX. Matriz de tratamientos.

		A		
		1	2	3
B	1	5.63	3.66	4.70
		3.84	3.32	5.00
	2	3.50	4.47	4.51
		3.22	4.02	4.77
	3	3.04	4.05	3.34
		2.62	4.05	3.20

Cuadro XXI. Matriz de totales.

		1	2	3
1			6.98	
	1	9.47		9.7
	2	6.72	8.49	9.28
3	3	5.66	8.1	6.54



2.1.4. Resultados de la determinación del índice Hausner

Cuadro XXII. Matriz de tratamientos.

A

		1	2	3
B	1	0.92	0.87	0.91
		0.91	0.88	0.91
	2	0.91	0.93	0.93
		0.92	0.93	0.93
	3	0.92	0.89	0.90
		0.94	0.93	0.90

Cuadro XXIII. Matriz de totales.

A

		1	2	3
B	1	1.83	1.75	1.82
	2	1.83	1.86	1.86
	3	1.86	1.82	1.8

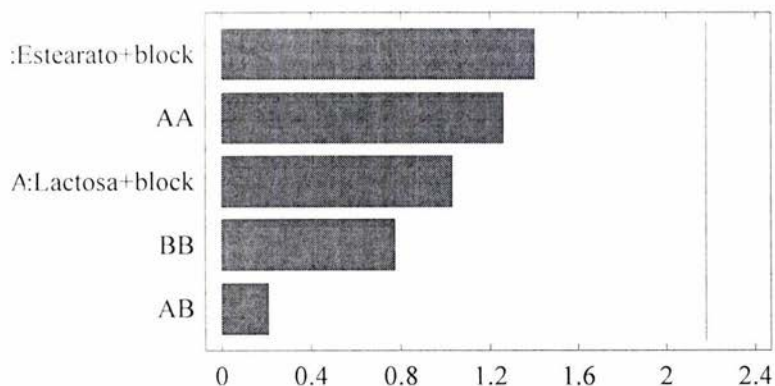


3. Evaluación del efecto de los excipientes en las formulaciones propuestas evaluando las propiedades reológicas como variables de respuesta Utilizando el Stat Graphics Plus4.

3.1. Gráfica de Pareto para ángulo de reposo.

Analizando la grafica II. Se observa el efecto de los excipientes sobre el ángulo de reposo donde se observa que los excipientes no presentaron significancia, demostrando de esta forma que el que tiene mayor efecto es la interacción de lactosa al cuadrado. Seguido del efecto del estearato de magnesio, lactosa, efecto interacción del estearato de magnesio al cuadrado, y por último el que tiene menor efecto es la interacción.

Grafico II. Efecto de los excipientes en el ángulo de reposo.





3.1.1. Análisis de varianza.

En el cuadro XXIV. De análisis de varianza obtenida por el programa de Stat Graphics 4.0, sirvió para observar de forma estadística el efecto que tienen los excipientes sobre la propiedad del ángulo de reposo con el objetivo de ver el comportamiento de las formulaciones propuestas, y con esto saber cual de ellos es el que influye, ya sea para limitar o para favorecer en las mismas.

Para considerar que existe un efecto sobre el ángulo de reposo, se consideran dos estimadores:

- a) El valor de p (Probabilidad de que un valor sea influyente), debe ser menor o igual a 0.05 (el valor de X)
- b) El valor de razón F , si es menor de 1, no tiene efecto significativo sobre el ángulo de reposo y si es mayor que 1 tiene un efecto significativo sobre el ángulo de reposo. Dado que

$$F_c = \frac{F_{calculada}}{F_{tablas}}$$

Para los valores de p referidos en el cuadro XXIV, se observa que los excipientes no influyen en el ángulo de reposo.

El valor de R^2 , es un indicativo de que los resultados de los tratamientos con respecto al ángulo de reposo, lo está ajustando a un modelo lineal, y se obtiene una R^2 de 32.7936%, lo cual indica que no está ajustando todos los puntos a determinado modelo, en este caso, el cuadrático, ya que el modelo puede tener una potencia máxima de $n^1 = 3^2$, de la forma.

$$Y = \alpha_0 + \alpha_{1A} + \alpha_{2B} + \alpha_{12AB} + \alpha_{11A}^2 + \alpha_{22B}^2 + E_{K(IJ)}$$



Donde:

Y = ángulo de reposo

α_0 = media poblacional

α_{1A} = cantidad de diluyente

α_{2B} = cantidad de lubricante

α_{12AB} = interacción de cantidad diluyente – cantidad lubricante.

α_{11A^2} = cantidad de diluyente al cuadrado

α_{22B^2} = cantidad de lubricante al cuadrado.

$E_{K(IJ)}$ = Error

Cuadro XXIV. Análisis de Varianza para el ángulo de reposo.

Fuente	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	Proporción de F	Valor de P
A:Lactosa	9.20501	1	9.20501	7.62	0.0221
B:Estearato	12.772	1	12.772	10.57	0.0100
AA	18.908	1	18.908	15.66	0.0033
AB	0.36125	1	0.36125	0.30	0.5977
BB	6.74268	1	6.74268	5.58	0.0424
Error total	146.337	17			

R^2 cuadrada = 32.79%

R^2 (ajustada por grados de libertad) = 4.79 %

Estimación por el error estándar = 1.09

Error media absoluta = 1.99

Parámetro estadístico = 2.20

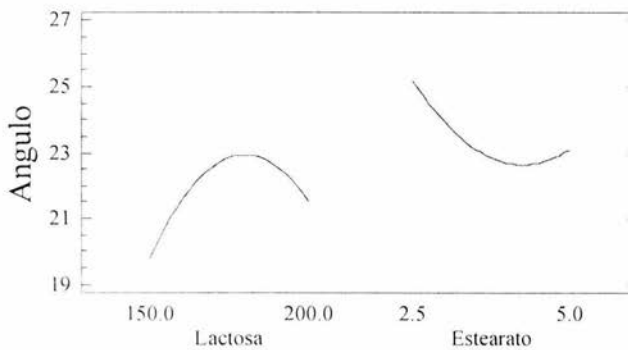


AA . Es el efecto al cuadrado de lactosa.

BB. Efecto al cuadrado del estearato.

AB. Es la interacción de los efectos.

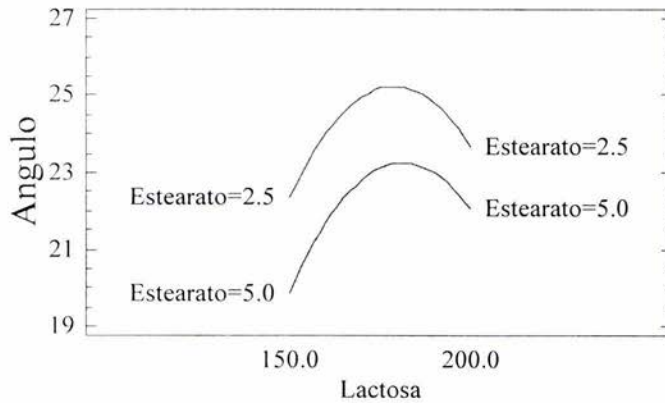
Gráfico III. Efectos principales para el ángulo de reposo



En el gráfico III. Se observa cómo al aumentar la concentración de lactosa, el ángulo de reposo va a aumentar hasta formarse una meseta en donde a medida que aumenta la concentración de lactosa el ángulo de reposo va a disminuir. Sin embargo el efecto del estearato de magnesio sobre el ángulo de reposo con menos concentración de estearato de magnesio se tiene el mayor valor del ángulo de reposo al aumentar la concentración de estearato de magnesio, el valor del ángulo de reposo va a disminuyendo hasta formarse una meseta y al seguir aumentando la concentración se observa un ligero aumento del ángulo de reposo.



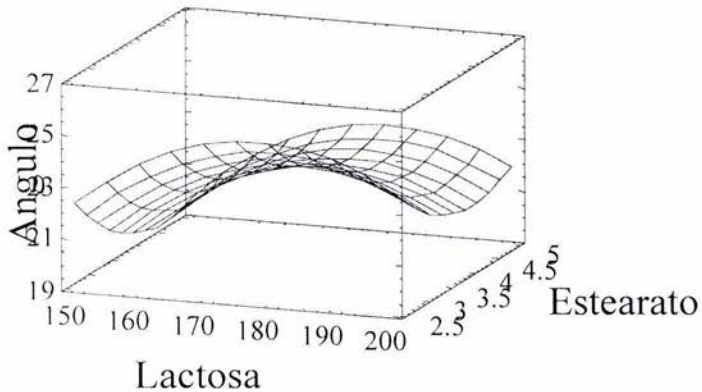
Grafico IV. Interacciones de los excipientes en el ángulo de reposo.



En el grafico IV. se observa que la interacción entre los factores se lleva a cabo en una concentración mayor de 200 mg de lactosa, esto se deduce de acuerdo a la tendencia de las líneas lo cual indica que se va a cruzar si las concentraciones de lactosa continuaran aumentando.

Grafico V

Superficie de repuesta estimada para el ángulo de reposo.





En el grafico V. Se observa el efecto de cada uno de los excipientes sobre el ángulo de reposo, en el cual al incrementar la concentración de lactosa de 150 mg a 200 mg y mantener la concentración de estearato de magnesio constante (2.5 mg), existe un aumento seguido de una disminución en el valor del ángulo de reposo. Para el caso en el cual se incrementa la concentración de lactosa de 150 mg a 200mg y se mantiene constante la concentración de estearato (5 mg) se observa el mismo efecto.

En el caso en que se mantenga la concentración de lactosa constante 150 mg y se incrementa la concentración de estearato de magnesio de 2.5 mg a 5 mg se observa como disminuye el valor del ángulo de reposo.

3.1.2. Optimización del ángulo de reposo.

En el cuadro XXV. De optimización, se tienen las concentraciones necesarias de lactosa y estearato de magnesio requeridas para obtener el valor optimo del ángulo de reposo. De 19.4698. También se observa que el valor optimo que se puede obtener para el ángulo de reposo, es de 19.4698 y para lo cual se tiene que utilizar una concentración de 150.0 mg de lactosa y una concentración de 4.52052 mg de estearato de magnesio.

Cuadro XXV. Optimización del ángulo de repos.

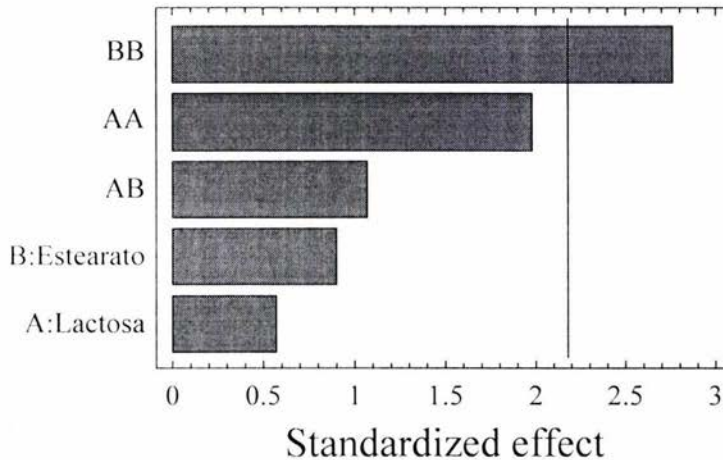
Factor	Bajo	Alto	Óptimo
Lactosa	150	200	150.0
Estearato de Magnesio	2.5	5.0	4.520

Valor óptimo = 19.4



3.2. Evaluación del efecto de los excipientes en el índice de Carr utilizando el stat graphics 4.0.

Grafico VI. Diagrama de Pareto de índice de carr.



En el grafico VI. Se observa el efecto que tiene cada uno de los excipientes sobre el Índice de Carr, siendo el único que tiene efecto significativo el estearato de magnesio al cuadrado, en tanto los demás ninguno resultado significativo.

3.2.1. Análisis de Varianza.

En el cuadro XXVI. Se observan los resultados de p (Probabilidad de que el valor influya en el índice de Carr) y razón de F .

Considerando los valores de p referidos en la tabla, el excipiente que tiene significancia en el índice de carr, es el efecto cuadrático del estearato de magnesio que resultado menor a 0.05.



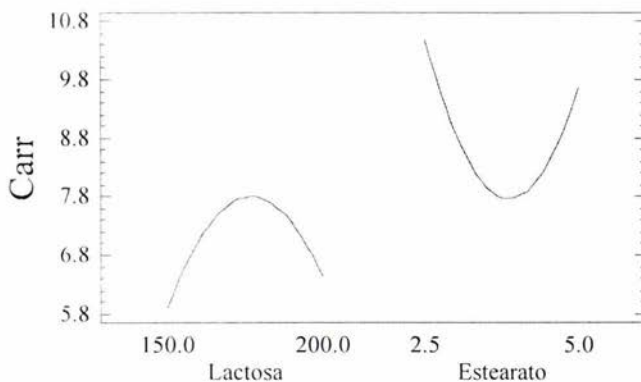
Cuadro XXVI Análisis de varianza para el Índice de Carr.

Fuente	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadratica	Proporcion de F	Valor de p
A:Lactosa+block	0.864033	1	0.864033	0.31	0.5853
B:Estearato+block	2.18453	1	2.18453	0.79	0.3901
AA	10.6711	1	10.6711	3.88	0.0723
AB	3.11251	1	3.11251	1.13	0.3081
BB	20.824	1	20.824	7.58	0.0175
Error total	32.9742	12	2.74785		

$$R^2 = 53.31\%$$

$$R^2 \text{ (ajustada por grados de libertad.)} = 33.86\%$$

Gráfico VII. Efectos principales para el índice de carr.

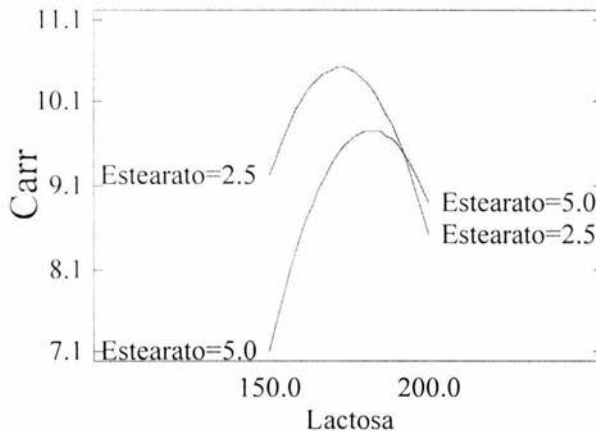


En el gráfico VII. Se observa cómo al aumentar la concentración de Lactosa aumenta el valor del índice de Carr, hasta formarse una meseta en donde a

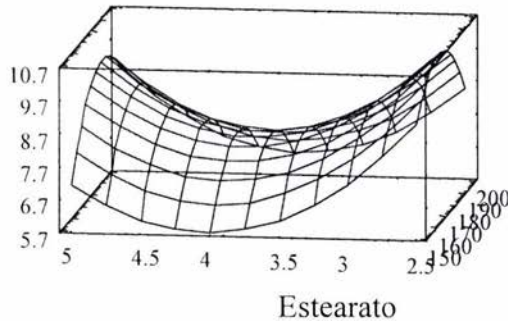


medida que aumenta la concentración de lactosa el valor del Índice de Carr disminuye logrando valores menores de índice de Carr y por ello un mejor el flujo. En cuanto al estearato de magnesio a medida que disminuye la concentración del mismo el valor del índice de Carr disminuye hasta formarse una meseta lo cual indica un excelente flujo para el índice de carr, pero también la grafica demuestra que al aumentar la concentración del estearato de magnesio el valor del Índice de Carr aumenta y esto no favorece en la disolución, ya que se requiere menor cantidad de estearato de magnesio, para lograr un menor índice de Carr.

Grafico VIII. Interacciones de índice de carr.



En el grafico VIII. Se observa que la interacción entre los factores se lleva a cabo en una concentración mayor de 200 mg de lactosa, esto se deduce en funcion de la tendencia de las líneas, cuando se cruzan a medida que aumenta la concentración de lactosa.

**Grafico IX. Superficie de repuesta estimada para el Índice de Carr.**

En el grafico IX. se observa el efecto de cada uno de los excipientes sobre el Índice de Carr, donde al mantener constante la concentración del estearato de magnesio al 2.5 mg e ir incrementando la concentración de lactosa de 150 mg a 200 mg se observa que el valor del índice de Carr aumenta. Así también se observa que al mantener la concentración baja de lactosa con 150 mg e ir incrementando la concentración de estearato de magnesio de 2.5 mg a 5 mg se nota una disminución en el valor del Índice de Carr.

El valor del Índice de Carr mas bajo se logra con (4 mg) de estearato de magnesio y la concentración mas baja de lactosa (150 mg). Y esto quiere decir que a menor valor de índice de carr se logra un excelente flujo.

3.2.2. Optimización del índice de carr.

En el cuadro XXVII. De optimización, se tienen las concentraciones necesarias de lactosa y estearato de magnesio requeridas para obtener el valor óptimo del índice de Carr. También se refieren las concentraciones optimizadas para obtener un mínimo valor de índice de Carr de



5.76799, las concentraciones referidas son las que mejor describe el modelo, para lo cual se tiene que utilizar una concentración de 150 mg de lactosa y 4.0353 mg de estearato de magnesio.

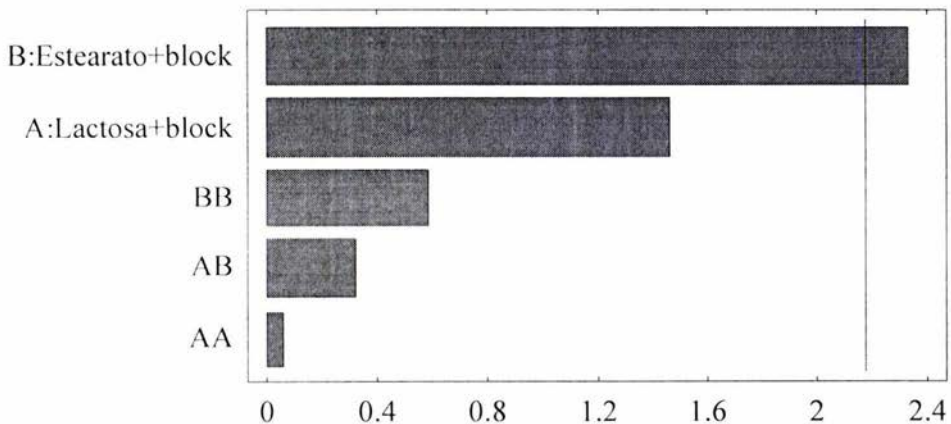
Cuadro XXVII. Optimización del Índice de Carr

Factor	bajo	alto	óptimo
Lactosa	150.0	200.0	150.0
Estearato de Magnesio	2.5	5.0	4.0353

Valor óptimo = 5.76

3.3. Evaluación del efecto de los excipientes sobre la velocidad de flujo utilizando el stat graphics 4.0.

Gráfico X. Diagrama de Pareto, Velocidad de Flujo.





En el gráfico X. Se observa el efecto que tiene cada uno de los excipientes sobre la Velocidad de flujo, siendo el único que tiene efecto significativo es el estearato de magnesio.

3.3.1. Análisis de Varianza.

En el cuadro XXVIII. Se observan los resultados de p (Probabilidad de que el valor influya en la velocidad de flujo) y razón de F . Considerando los valores de p referidos en la tabla, los excipientes que tiene significancia en la velocidad de flujo, es estearato de magnesio que resulto menor a 0.05.

Cuadro XXVIII. Análisis de varianza Velocidad de flujo.

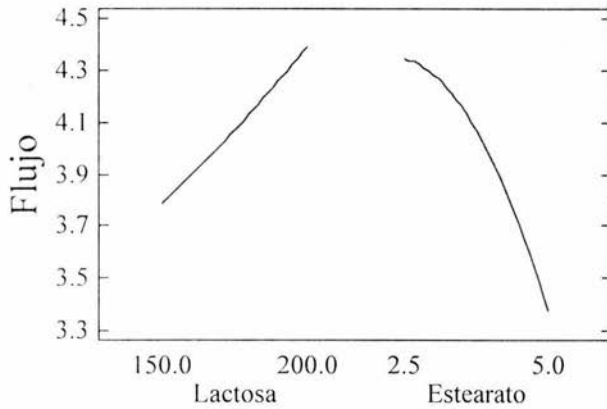
Fuente	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	Proporción de F	Valor de P
A:Lactosa	1.12241	1	1.12241	2.13	0.1700
B:Estearato	2.85187	1	2.85187	5.41	0.0383
AA	0.00146944	1	0.00146944	0.00	0.9587
AB	0.0528125	1	0.0528125	0.10	0.7570
TOTAL error	0.632101	12	526751		
Total (corr.)	10.5274	17			

$$R^2 = 39.95 \%$$

$$R^2 \text{ (ajustada por grados de libertad)} = 14.9383 \%$$



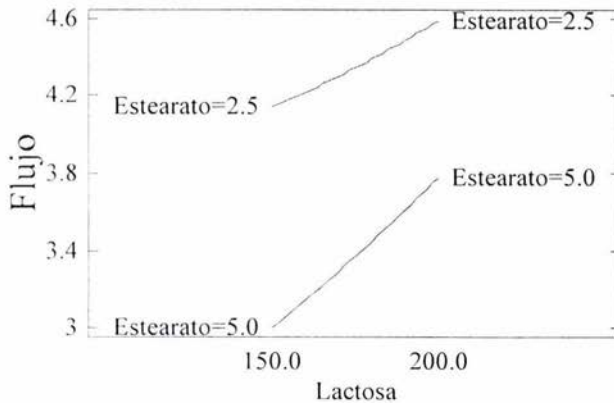
Gráfico XI. Efectos principales para la velocidad de flujo.



En el grafico XI. se observa es cómo varia el efecto de la velocidad de flujo, con respecto a las concentraciones de lactosa y estearato de magnesio. Al aumentar la concentración de lactosa aumenta el valor de la velocidad de flujo, y a medida que aumenta la concentración del estearato de magnesio la velocidad de flujo disminuye.

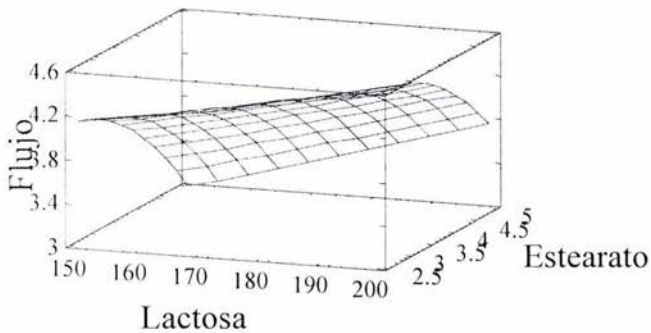


Grafico XII. Interacciones de velocidad de flujo.



En el grafico XII. Se observa que al mantener constante la concentración del estearato de magnesio entre 2.5 mg a 5.0 mg e ir incrementando la concentración de Lactosa se observa que el valor de la velocidad de flujo aumenta.

Grafico XIII. Superficie de Respuesta Estimada de Velocidad de flujo.





En el grafico XIII. Se observa el efecto de cada uno de los excipientes sobre el ángulo de reposo, en el cual al incrementar la concentración de lactosa de 150 mg a 200 mg y mantener la concentración de estearato de magnesio constante de (2.5 mg), el valor de la velocidad de flujo aumenta. Para el caso en el que se mantiene constante la concentración de 4.5 mg de estearato de magnesio se observa el mismo efecto.

VII.3.3.2. Optimización del índice de velocidad de flujo.

En el cuadro XXIX. Se tienen las concentraciones necesarias de lactosa y estearato de magnesio requeridas para obtener el valor optimo de velocidad de flujo. Y para lo cual se tiene que utilizar una concentración de 200 mg de Lactosa y una concentración de 2.5 mg de estearato de magnesio.

Cuadro XXIX. Optimización del valor optimo de velocidad de flujo.

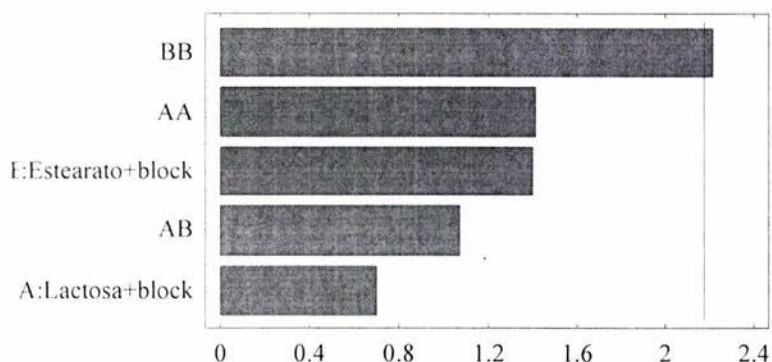
Factor	Bajo	Alto	Optimo
Lactosa	150	200	200
Estearato	2.5	5.0	2.5

Valor óptimo = 4.6



3.4. Evaluación del efecto de los excipientes sobre el Índice de Hausner utilizando el stat graphics 4.0.

Gráfico XIV. Diagrama de Pareto de Índice Hausner.



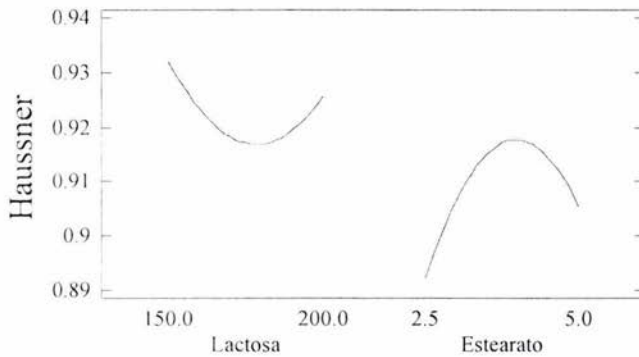
En el gráfico XIV, se observa el efecto que tiene cada uno de los excipientes sobre el Índice de Hausner, siendo que tiene efecto significativo el cuadrado del estearato de magnesio.

Cuadro XXX. Análisis de varianza índice de Hausner.

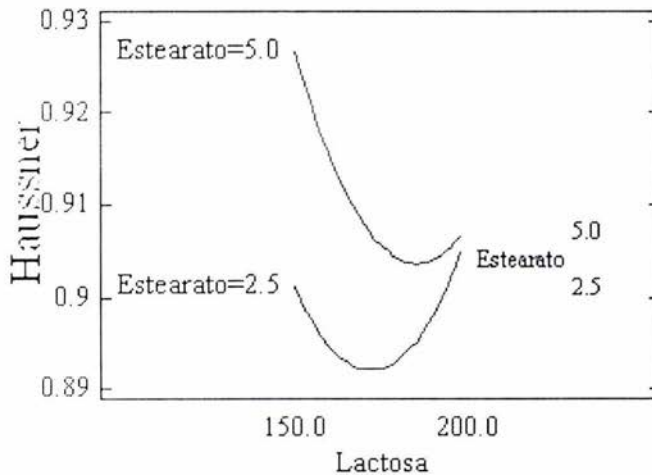
Fuente	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	Proporción de F.	Valor de P
A:Lactosa	0.000133333	1	0.000133333	0.49	0.4991
B:Estearato	0.000533333	1	0.000533333	1.94	0.1886
AA	0.000544444	1	0.000544444	1.98	0.1844
AB	0.0003125	1	0.0003125	1.14	0.3069
BB	0.00134444	1	0.00134444	4.90	0.0470
Error total	0.00329306	12	0.000274421		

$R^2 = 46.55\%$

R^2 (ajustada por grados de libertad) = 24.28%

**Gráfico XV. Efectos principales Índice de Haussner.**

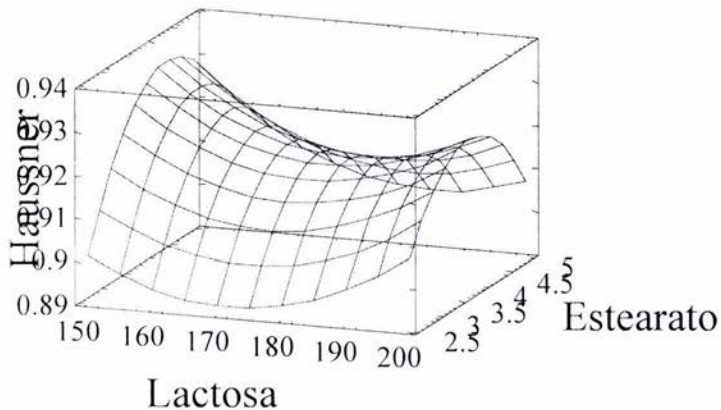
En el gráfico XV. Se observa que al aumentar la concentración de lactosa el valor del índice de Haussner disminuye hasta formarse una meseta en donde a medida que sigue aumentando la concentración de lactosa el valor del Índice de Hausner aumenta. En cuanto al estearato de magnesio a medida que aumenta su concentración el índice de Haussner aumenta hasta formarse una meseta y posteriormente disminuye.

Gráfico XVI. Interacciones del índice de Haussner.



En el gráfico XVI. Se observa como al mantener constante la concentración del estearato de magnesio e incrementar la concentración de lactosa existe un punto de interacción que está en los valores de 2.5 mg de estearato de magnesio y 200 mg de lactosa, de igual forma a concentraciones altas de estearato de magnesio 5.0 mg. Al incrementar la concentración de lactosa hasta concentraciones mayores de 200 mg, indica que en estas concentraciones existe una interacción de lactosa con el estearato de magnesio.

Gráfico XVII. Superficie de Respuesta Estimada.



En el gráfico XVII. Se observa el efecto de cada uno de los excipientes sobre el Índice de Haussner en el cual al incrementar la concentración de lactosa de 150 mg a 200 mg y mantener la concentración del estearato de magnesio constante 2.5 mg, existe una disminución seguido de un aumento en el valor del Índice de Haussner. Para el caso en el cual se incrementa la concentración de lactosa de 150 mg a 200 mg y se mantiene constante la concentración de estearato de magnesio de 4.5 mg se observa el mismo efecto.



3.4.1. Optimización del índice de Haussner.

En el cuadro XXXI. Se tienen las concentraciones necesarias de lactosa y estearato de magnesio requeridas para obtener el valor óptimo del índice de Haussner de 0.89, Y para lo cual se tiene que utilizar una concentración de 171.88 mg de lactosa y una concentración de 2.5 mg de estearato de magnesio.

Cuadro XXXI Optimización del valor del indice de Haussner.

Factor	Bajo	Alto	Óptimo
Lactosa	150	200	171.88
Estearato	2.5	5.0	2.5

Valor óptimo = 0.89204

4. Selección de la fórmula óptima según los resultados experimentales y el diseño factorial.

De acuerdo con las especificaciones de los cuadros I,II,III, los resultados experimentales de cuadros XVI,XVIII,XX,XXII. El tratamiento que tiene mejores características reologicas para la formulación de las Capsulas es el tratamiento 5 y no los valores optimizados por el stas Graphics 4.0. Pese a que las variables de respuesta de mayor interés son el índice de Carr y el ángulo de reposo donde demostraron valores optimizados del Estearato de Magnesio muy altos según el modelo, lo cual esto no favorece la



disolución. Y por tal razón se escogió el tratamiento 5 para la formulación final de las Capsulas.

Cuadro XXXII. Formulación final para las Cápsulas del Metronidazol.

Componente	Cantidad (mg)	%
Metronidazol	250	58.30
Lactosa	175	40.81
Esterato de Magnesio	3.75	0.87

5. Resultados de propiedades mecánicas y las pruebas farmacopeicas del producto Granel.

Cuadro XXXIII. Resultados de propiedades mecánicas del Producto Granel.

Determinación	Resultado	Observaciones
Densidad Aparente	0.71 g/ml	-----
Densidad Compactada	0.76 g/ml	-----
Índice de Carr	6.57	Excelente Flujo
Indice de Hausner	0.93	Excelente Flujo y Compresibilidad
Velocidad de Flujo	4.71g/s	-----
Angulo de reposo	30.30	Bueno

**Cuadro XXXIV. Resultados de las pruebas no farmacopeicas.**

Tratamiento	Tiempo de desintegración	Valoración	Peso promedio	Ensayo de identidad.
T ₅	3.22	98%	531.73	Cumple**

* Cumple de acuerdo a la FEUM 7ª edición ya que se encuentra entre el 98.0 % y el 101 %

**Cumple de acuerdo a la FEUM 7ª edición

Los resultados de las determinaciones realizadas a las cápsulas referidas en el cuadro XXXIV. Indican que el tratamiento optimizado cumple con los requisitos de calidad establecidos en la FEUM 7ª edición.

**VIII. CONCLUSIONES:**

Con base en los resultados obtenidos se concluye que:

1. El Metronidazol cumple con las especificaciones marcadas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª ed., como materia prima.
2. Mediante el estudio de interacción fármaco-excipiente se realizó la elección de excipientes que no presentan interacción con el activo.
3. Con la caracterización de las propiedades reológicas de los excipientes se determinaron los que confieren mejores características al principio activo, para poder encapsular.

Utilizando los excipientes de que no presentaron interacción y los que le confieren mejores características reológicas al activo, se realizó el diseño estadístico mediante el cual, se seleccionó el tratamiento 5 que de acuerdo a la evidencia experimental obtenida parecía tener ligeramente mejores características de flujo.

4. La fórmula optimizada es la siguiente:

Componente	Cantidad (mg)	%
Metronidazol	250	58.30
Lactosa	175	40.81
Esterato de Magnesio	3.75	0.87

5. Esta formulación cumple con la mayoría de los controles indicados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª edición.



IX. Perspectivas.

- ✓ Continuar en el estudio de la estabilidad y la disolución para saber el comportamiento de la formulación.

- ✓ Realizar el escalamiento para determinar el comportamiento tecnológico de la formulación.



BIBLIOGRAFÍA:

1. Román F., Innovación y Desarrollo Farmacéutico. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, 272-274. (1990).
2. Rémington R.; Farmacia, Vol. II, 19ª Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires. Argentina, 2220-2238 y 2509-2514, (1998).
3. Sánchez González Elizabeth Guadalupe.; Estudio de interacción por Calorimetría Diferencial de Barrido entre excipientes y polvos vegetales para elaborar medicamentos Herbolarios, Tesis que para obtener el título de Q.F.B. FES Zaragoza UNAM. México, 17-21, (2001).
4. Sánchez González Moisés Alberto.; Diseño de un formulacion de tabletas de paracetamol utilizando como factor de referencia estudios de perfil de disolución, tesis que para obtener el titulo de Q.F.B.FES. Zaragoza UNAM. México, 21-23, (2003).
5. Naughton Mc. Y Mortimer J.; Calorimetría diferencial de barrido, Universidad de Keele, Londres, U.K.(1975).
6. Willar H.; Métodos Instrumentales de Análisis, Editorial, Continental. México. (19901).
7. Graham C. C.; Pharmaceutical Producción Facilities, Ed. Ellis Horwood Limited, England, 127-136, (1990).
8. Lachman L. Lieberman H. Kanig J.; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2ª. Ed. Philadelphia, Ed. Lea & Febiger, 182-184 , 386, (1986).



9. Herman J.; Farmacotecnia, Teoría y Practica Vol, 6 Ed. Continental. Mexico,1663-1674, (1981).
10. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. ; 7ª Ed. México, Secretaria de Salud, 869, 1463,1464,(2000).
11. Lachman L. Lieberman H. Schwartz J.; Pharmaceutical Dosage Forms. 2ª Ed Vol I. New york, Marcel Dekker Inc, 77-78, (1998).
12. Wells, J.Y. Pharmaceutical Preformulación, New York, Ed. John Wiley & Sons,209-211,(1988).
13. Villafuerte, R.L.; Productos Farmacéuticos Sólidos, Operaciones Farmacéuticas Unitarias, México, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas,96-99 y 102-106, (1998).
14. Ansel H. C., Introduction to Pharmaceutical Dosage Form, Fourth Edition. Philadelphia USA, Lea & Febiger. 130-131,(1985).
15. Castellan. W .; Físicoquímica. Fondo editorial Internacional. México, (1982)
16. Skoog D., Principles of instrumental Analysis.Ed Saunders College Publishing, USA, (1985).
17. Wendlant,W.; Termal Analysis, 3ª ed. John Wiley & Sons, Inglaterra, (1986).
18. Botha S. Lotter. P.; Compatibility study between Naproxen and tablet excipients using differential scanning Calorimetry , Drug Development and Industrial Pharmacy, 15, 1853 – 1873,(1990).



19. Pharmaceutical Handbook. ; The Pharmaceutical Press, Nineteenth Edition London,28 (1980).
20. Malan C. Devillers M. Lotter, P.; Evaluation of Compatibility of tablet excipient with Albendazol and closantel using DSC and HPLC, Drug development and industrial pharmacy, 23,533,537,(1997).
21. Perkin Elmer.; Manual del operador Calorimetría Diferencial de Barrido DSC, Julio, (1989).
22. Cosar C. Julou L. ; Activité de L (Hidroxy -2 ehyl 1 methy 1-2nitro-5-imidazole vis-2- des infections experimentales a trichomonas vaginalis. Ann, Inst, Pasteur, 96:238,(1559).
23. Durel P. Roiron V. Siboulet A. Boret L. J. , Sisitematic treatment of Human trichomoniasis with derivative of Nitroimidazole. Brothisc Journal, of venereal Disege, 36: 21, (1960).
24. Florey K. ; Analytical Profiles of Drug Substances, Ed. Academic Press, Londen, Vol V, 329,343,(1985).
25. Pagina de Internet. ; <http://www.facmed.unam.mx> , Consultada el día 5 de mayo a las 11: 00 a.m. Página oficial de la UNAM,(2004).
26. Montgomery. Duglas C.; Diseño y análisis de experimentos, Grupo Editorial Iberoamericana,México,17, (1991).