

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**Desarrollo de una formulación de  
cápsulas de Piroxicam 20 mg.**

**T E S I S**

que para obtener el título de:

**Química Farmacéutica Biológica**

**P R E S E N T A:**

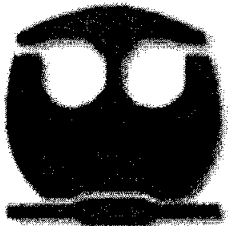
**Elisa Cantinca Madrigal**



**México D. F.**

**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**2005**



17349307



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

Jurado asignado:

Presidente: Prof. María del Socorro Alpizar Ramos

Vocal: Prof. José de Jesús Alvarado Pérez

Secretario: Prof. Francisco García Olivares

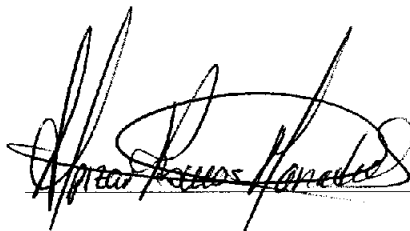
1er. Suplente: Prof. José Sabino Sámano Castillo

2º. Suplente: Prof. Iván Alejandro Franco Morales.

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

ASESORA:

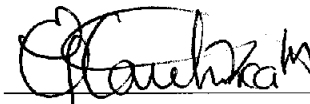
M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'María del Socorro Alpizar Ramos', written over a horizontal line.

SUSTENTANTE:

Elisa Cantinca Madrigal



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Elisa Cantinca Madrigal', written over a horizontal line.

## **Agradecimientos.**

**Amis padres.**

*Gracias, ya que a ustedes les debo lo que soy y lo que puedo llegar a ser.  
Por guiarme y enseñarme siempre con el buen ejemplo.*

**Tom**

*Gracias por tu apoyo y comprensión. Porque antes que nada eres mi mejor amigo. Gracias por existir y hacer mi vida mejor.*

**Maestra Apizar.**

*Por su ayuda y apoyo para la realización de este trabajo.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México porque gracias a su diversidad y libertad tuve acceso a un universo ilimitado de conocimientos reflejados en su gente.*

*A la Facultad de Química por brindarme la oportunidad de conocer y aprender de los más reconocidos del país, sus estudiantes, académicos y científicos.*

## ÍNDICE

CAPÍTULO 1. Objetivos .....	7
CAPÍTULO 2. Introducción.....	9
CAPÍTULO 3. Generalidades	
3.1 Cápsulas.....	12
3.2 Ventajas.....	12
3.3 Desventajas.....	13
3.4 Clasificación.....	14
3.5 Composición de las cápsulas rígidas.....	14
3.6 Fabricación de las cápsulas de gelatina dura.....	16
3.7 Formas y tamaño de las cápsulas.....	19
3.8 Métodos de llenado.....	22
3.9 Operaciones Auxiliares para el terminado de las cápsulas.....	29
3.10 Formulación y selección de excipientes.....	29
3.11 Control de Calidad del producto terminado.....	32
3.12 Cápsulas de gelatina blanda.....	34
3.13 Pruebas de Preformulación.....	3
3.14 Piroxicam.....	41
CAPÍTULO 4. Desarrollo Experimental.	
4.1 Caracterización Reológica.....	56
4.2 Calificación del equipo.....	57
4.3 Manufactura del lote final.....	60

---



---

CAPÍTULO 5 Resultados.

5.1 Caracterización Reológica de Principio Activo.....62

5.2 Caracterización Reológica de la mezcla fármaco- excipientes.....67

5.3 Calificación del equipo de llenado.....73

5.3.4 Formulación Propuesta.....78

5.4 Control de Calidad del producto final.....79

5.5 Evaluación de cápsulas comerciales.....82

5.6 Hoja de Especificaciones.....85

CAPÍTULO 6 Análisis de Resultados.....87

CAPÍTULO 7 Conclusiones.....90

ANEXO.....92

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....97

# Capítulo 1

## ***Objetivos***



### **Objetivos.**

- ❖ Generar un nuevo guión experimental para el laboratorio de Tecnología Farmacéutica II a partir de la preparación de una formulación básica de Piroxicam 20 mg.
- ❖ Realizar la calificación operacional de la encapsuladora Dott-Bonapace.
- ❖ Establecer las condiciones de operación óptimas para el proceso de encapsulado de Piroxicam.

### **Objetivos particulares.**

- ❖ Fabricar cápsulas de piroxicam 20 mg.
  - ❖ Evaluación fisicoquímica de la forma farmacéutica desarrollada.
  - ❖ Establecer el PNO para la fabricación de cápsulas de Piroxicam 20 mg.
-



# Capítulo 2

## ***Introducción***

## **Introducción.**

Por las numerosas ventajas ofrecidas, la tendencia actual en la industria farmacéutica es el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas para la dosificación de un sinnúmero de fármacos.

Por su fácil administración, su elegancia y protección al fármaco, entre muchas otras ventajas, las cápsulas son en la actualidad una de las formas farmacéuticas más aceptadas.

Históricamente, esta forma farmacéutica surge por la necesidad de administrar oralmente el bálsamo de Copaiba, un compuesto de fuerte sabor amargo y capaz de producir náuseas, razón por la cual en 1833, Mothes y DuBlac, lo introdujeron en un pequeño recipiente de gelatina flexible, originando así las cápsulas, de las que obtuvieron la patente al año siguiente[1].

En un inicio las cápsulas únicamente se empleaban para la dosificación de unos cuantos fármacos, sin embargo a partir de los primeros años del siglo XIX se incrementó su aplicación, difundiéndose rápidamente en la cultura gala y hacia la mitad del siglo, Murdoch perfeccionó el invento, creando la cápsula de gelatina dura en dos piezas como lo conocemos en la actualidad.

El incremento en la demanda de esta forma farmacéutica se reflejó en la 12<sup>th</sup> revisión de la Farmacopea de la Unión Americana (USP), en la cual son incluidas por primera vez.

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas en las que el fármaco está encerrado en un recipiente o cubierta soluble fabricada de gelatina.

Como clasificación general hay dos tipos de cápsulas, las cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda.

Actualmente la encapsulación de agentes medicinales es un método muy popular para la administración de fármacos. Las cápsulas son insípidas, se administran con facilidad, se llenan sin dificultades de manera extemporánea o a escala.

En la práctica de prescripción, el uso de cápsulas de gelatina dura permite elegir un solo fármaco o una combinación de éstos en una dosis exacta. Por otro lado, algunos pacientes

encuentran más fácil la deglución de las cápsulas que la de los comprimidos y por esta razón prefieren esta forma farmacéutica. Esta preferencia ha incitado a los fabricantes a comercializar diversos fármacos en cápsulas, aún cuando ya hayan sido elaborados en la forma de comprimidos.

Una clara ventaja de esta forma farmacéutica es que la cubierta proteica resguarda el contenido de manera singular lo cual no se ha logrado con otras formas enterales, permitiendo solucionar algunos problemas de estabilidad.

En este trabajo se describe la optimización de una sencilla formulación con el objetivo principal de crear un guión experimental para el laboratorio de tecnología farmacéutica II.

El fármaco empleado es Piroxicam, antiinflamatorio y analgésico indicado en diversos padecimientos como la artritis reumatoide y otros problemas músculo - esqueléticos agudos. Es mejor tolerado que la aspirina o la indometacina, pero su principal ventaja es que su prolongado tiempo de vida media permite la administración de una sola dosis al día [2].

# Capítulo 3

## ***Generalidades***

## Generalidades

### 3.1 Cápsulas.

En la actualidad los fármacos se administran con más frecuencia por vía oral, debido a su facilidad, por medio de formas farmacéuticas sólidas, como son los comprimidos y las cápsulas.

Por las ventajas ofrecidas, su elegante apariencia, su facilidad de uso y la transportabilidad, las cápsulas se han convertido en una forma de dosificación muy popular.

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas en las que el fármaco se encuentra dentro de un recipiente o cubierta soluble, dura o blanda, usualmente elaboradas con gelatina.

Esta forma farmacéutica puede considerarse un sistema contenedor-liberador del fármaco que proporciona una forma de dosificación insípida y sin olor sin la necesidad de ser recubierta, como es el caso de las tabletas.

Su ingestión es fácil para la mayoría de los pacientes, ya que su superficie es lisa y se hidrata en la boca. [2]

### 3.2 Ventajas [1, 3, 4].

- Proporcionan una envoltura suave, deslizante, de fácil deglución e insípida para los medicamentos que presentan un sabor o un olor desagradable.
- Son fáciles de ingerir ya que al entrar en contacto con la saliva se tornan resbaladizas.
- Identificación inequívoca debido a la variedad de colores empleadas en su diseño. Ello no solo es importante durante la fabricación al evitarse errores graves, sino también en la administración, de hecho muchos pacientes reconocen la medicación a la que están sometidos solo por el color de las cápsulas.
- Protección al fármaco de la luz y oxidación. Las cápsulas son formas posológicas en que se ingiere el medicamento con su recipiente, resultando así una múltiple protección al fármaco de principio a fin.
- Son fáciles de transportar.

- Las cápsulas presentan mejor biodisponibilidad que los comprimidos. Esto se deriva del hecho de que la cubierta de gelatina se disuelve rápidamente y al romperse provoca la rápida liberación del principio activo, esto aunado a la ausencia de un proceso de compactación comparable con la compresión de tabletas.
- Facilidad de composición. El contenido en sí, queda reducido a un número muy limitado de sustancias coadyuvantes, lo cual permite asegurar que habrá menor incompatibilidad.
- Estabilidad de los fármacos. No solo por su cubierta proteica, que resguarda de las contingencias externas, sino por su manufactura, la cápsula brinda estabilidad de formulación superior a otras formas ya que el número de excipientes que acompañan al principio activo son pocos, el agua no interviene en ninguna etapa de su elaboración e incluso con algunos artificios es posible vehicular componentes química o físicamente incompatibles.
- Las cápsulas permiten la confección de sistemas de acción prolongada o liberación programada.
- Tolerancia. Numerosas medicaciones son mejor toleradas por la mucosa gástrica cuando se administran dentro de cápsulas.
- Su proceso de fabricación implica pocas operaciones unitarias: mezclado, tamizado y llenado de las cápsulas.

### **3.3 Desventajas[1, 3, 4]**

- No pueden administrarse a pacientes inconscientes, bebés o ancianos.
- Si se requiere un efecto terapéutico inmediato no deben considerarse como la forma farmacéutica de elección.
- Al estar fabricadas de gelatina son muy susceptibles de contaminación microbiana.
- No protegen a materiales higroscópicos del vapor de agua atmosférico ya que la humedad puede difundir a través de la pared de gelatina.
- No puede administrarse a pacientes con trastornos en tracto gastrointestinal.
- No pueden emplearse para la administración de fármacos delicuescentes[2].
- Desde el punto de vista de su fabricación, quizá la principal desventaja es el hecho que el número de proveedores de cápsulas es limitado.

- El equipo de llenado es en general más lento que las máquinas tableteadoras, aunque ese hueco ha sido llenado en años recientes con la llegada de las máquinas de llenado automático de alta velocidad.
- Mayor costo de producción. La necesidad de proveerse de cápsulas duras vacías y de encarar la totalidad de la confección de las cápsulas blandas constituye un factor que limita la planeación y ejecución de la producción
- Uniformidad de peso dificultosa. Sean manuales o mecánicos, los sistemas de llenado de las cápsulas duras se encuentran sujetos a una serie de variaciones que hacen penosa y lenta la tarea de mantener el peso del contenido dentro de los límites.
- Son sensibles a las variaciones térmicas y sobre todo a las variaciones de la humedad del ambiente, requiriendo precauciones especiales para su almacenamiento, estén vacías o llenas.
- Sales altamente solubles como yoduros, bromuros o cloruros, no pueden ser administradas en cápsulas rígidas. Su rápida liberación puede causar irritación gástrica debido a la formación de áreas localizadas con alta concentración de fármaco.
- Muchas preparaciones se adhieren a la parte inferior de esófago y comienzan ahí su desintegración, lo cual provoca áreas con alta concentración de fármaco [2].

### **3.4 Clasificación**

Dependiendo de la naturaleza del acabado final pueden ser clasificadas como cápsulas de gelatina dura o suave (flexible).

Una segunda clasificación se establece tomando en cuenta el mecanismo de liberación del fármaco. De acuerdo a esta clasificación, las cápsulas pueden ser de liberación inmediata si se desintegran rápidamente y liberan al fármaco en menos de 45 minutos. Las cápsulas de liberación controlada son aquellas que se desintegran rápidamente, sin embargo el fármaco se disuelve lentamente.

### **3.5 Composición de las cápsulas rígidas [2].**

La gelatina es el componente más importante de la solución con la que se fabrican las cápsulas sin embargo se encuentran presentes otros componentes.

**Gelatina.** Es preparada por la hidrólisis de colágeno obtenido de tejidos conectivos, huesos, piel y tendones de animales. Esta gran cadena polipeptídica produce por la hidrólisis 18 aminoácidos, siendo los más abundantes la glicina y alanina. Dependiendo de la fuente y mecanismo de obtención del colágeno la gelatina puede variar en sus propiedades químicas y físicas.

Para la fabricación de cápsulas hay dos tipos básicos de gelatina. La gelatina tipo A es producida por medio de una hidrólisis ácida, fabricada principalmente de piel de cerdo. La gelatina tipo B se produce por hidrólisis alcalina. Se fabrica principalmente a partir de huesos de animales.

Los dos tipos de gelatina pueden ser diferenciados por sus puntos isoelectrónicos (4.8 –5.0 para el tipo B y 7.0-9.0 para el tipo A) y por sus características de viscosidad y recubrimiento.

Para optimizar las características de la cápsula se puede usar la combinación de ambos tipos.

**Colorantes.** Generalmente se utilizan varios colorantes solubles y pigmentos insolubles, principalmente óxidos de hierro.

Los colorantes no solo son útiles para la identificación del producto, también juega un importante papel la conformidad del paciente. De esta manera el color de la cápsula puede ser seleccionado en consideración al estado de enfermedad para el cual se prescribió el fármaco. Por ejemplo, Buckalew y Coffield encontraron que hay cuatro colores que están significativamente relacionados con ciertos grupos terapéuticos. Blanco con analgesia; Lavanda con efectos alucinógenos; Naranja con efectos estimulantes y amarillo con antidepresivos [2].

**Agentes opacificantes.** Para impartir la apariencia opaca se utiliza dióxido de titanio. Las cápsulas opacas pueden ser utilizadas para proteger de la luz u ocultar el contenido.

**Agua.** Para la preparación de la solución de gelatina se utiliza agua caliente, desmineralizada. En un tanque de acero inoxidable se prepara una solución de gelatina 30 –40 % peso en peso. Para ayudar a eliminar el aire atrapado se aplica vacío. Se retiran fracciones de esta solución madre y se mezclan con otros ingredientes que se requieran. En este punto, se mide y



se ajusta la viscosidad, la cual es un control de proceso ya que de esto depende el espesor de la capa.

### **3.6 Fabricación de cápsulas de gelatina dura [2, 4].**

Las cápsulas de gelatina dura son fabricadas en máquinas Colton, las cuales se inventaron hace casi 50 años. Se estima que hay cerca de 340 de estas máquinas alrededor del mundo. Hay tres fabricantes de cápsulas de gelatina dura en Norte América; Shionogi Qualicaps en Indianápolis; Capsugel Div. Guarniré-Lambert Company en Greenwood, Carolina del sur y Pharmaphil Corporation en Winsor, Ontario.

Las cápsulas rígidas son fabricadas por un proceso en el cual una placa con vástagos de acero inoxidable se sumergen en una solución de gelatina. Los vástagos están lubricados con un agente desmoldante y están a temperatura ambiente (22° C aproximadamente), mientras que la solución está por encima de los 50 ° C la cual debe mantenerse a temperatura constante y un grado exacto de fluidez. Si la viscosidad de la solución de la gelatina varía, pudiese aumentar o disminuir el espesor de la pared de la cápsula.

Esto es de gran importancia ya que una leve variación es suficiente para que haya una unión floja o hermética. Cuando los vástagos se sacan de la solución de gelatina permanecen girando, este movimiento permite que la gelatina se distribuya uniformemente y evita el goteo al final de la cápsula.

El soporte de vástagos con gelatina pasa por una serie de hornos de secado. Esto se lleva a cabo por dehumidificación pasando grandes volúmenes de aire sobre los vástagos. Para evitar la fusión de la gelatina, la temperatura no debe elevarse más que unos cuantos grados centígrados. Para prevenir el endurecimiento, el proceso de secado no debe ser tan rápido.

Si las cápsulas se secan excesivamente se pueden cuartear por encogimiento. Por el contrario si no se secan lo suficiente, las capas pueden quedar pegajosas o muy flexibles, obstaculizando futuras operaciones.

Una serie de pinzas de bronce (más suaves que las de acero inoxidable) quitan la cabeza y el cuerpo de los vástagos. Las cápsulas liberadas son colectadas y sujetadas. El colector rotatorio pasa a través de cuchillas que las cortan hasta el tamaño requerido.

Finalmente la cabeza y el cuerpo son alineados concéntricamente en canales y las dos partes lentamente se unen.

Las cápsulas acopladas son recibidas en bolsas de polietileno, las cuales se colocan en cajas de cartón corrugado. Conforme se dosifica el número de cápsulas establecido por caja se procede a su identificación. Es importante destacar que durante algunos años era común el adicionar a cada caja de cápsulas una dosis de dióxido de etileno con el objeto de evitar la contaminación microbiana. Sin embargo esta práctica ha quedado en el pasado ya que se ha comprobado que el seguimiento estricto de las buenas prácticas de fabricación evita la contaminación por microorganismos.

### **3.6.1 Evaluación de la calidad.**

En la siguiente etapa el departamento de Aseguramiento de la Calidad toma una muestra representativa del lote misma que es enviada a su evaluación.

Las determinaciones analíticas a las que son sujetas las cápsulas son:

Físicoquímicas. Descripción, dimensiones, peso promedio, variación de peso, arsénico ( no más de 0.8 ppm), metales pesados (no más de 50 ppm), residuos a la ignición ( no más del 2%), dióxido de azufre ( no más del 0.15%) y humedad (12- 16 %).

Microbiológicas. Mesófilos aerobios: no más de 1000 UFC / g.

Ausencia de *E.coli*, *Salmonella sp.*

Durante la selección, las cápsulas pasan a través de transportador con luz y son examinadas visualmente por inspectores. Cualquier cápsula moteada es removida manualmente. Los defectos generalmente son clasificados de acuerdo a su naturaleza o potencial para generar problemas durante el proceso.

El problema más serio que podríamos encontrar es que las cápsulas defectuosas, es decir cápsulas con cortes imperfectos, dentadas o con hoyos, detuvieran la máquina de llenado.

Las cápsulas con grietas, cuerpos muy largos o grasa en su interior pueden causar otros problemas durante su uso.

Mucho menos importante, hay problemas que afectan solamente la apariencia, tal es el caso de cápsulas con pequeñas burbujas, partículas sobre la película o marcas en las orillas.

### **3.6.2 Impresión.**

Una vez que las cápsulas son aprobadas por Aseguramiento de la Calidad se procede a la impresión de textos (Opti-print). Este grabado puede realizarse en diferentes tintas, en toda la cápsula, en la cabeza o cuerpo exclusivamente, ya sea de forma radial, axial o combinación de ambas. Generalmente la impresión se realiza antes del llenado ya que las cápsulas vacías pueden manejarse de manera rápida y en caso de ocurrir algún tipo de daño durante el proceso, no habría ingredientes activos involucrados.

La impresión se realiza en presas rotatorias que tienen una capacidad de impresión de hasta 3 a 4 millones de cápsulas por hora.

### **3.6.3 Almacenamiento.**

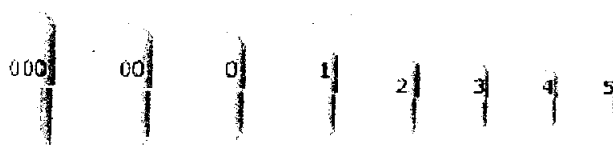
Las cápsulas de gelatina dura se almacenan en recipientes herméticos hasta el momento de ser llenadas. Por su naturaleza proteica de deben proteger de la contaminación microbiana, polvo, luz, temperaturas extremas, etc.

La exposición prolongada a los ambientes muy húmedos o muy secos puede provocar una captación o pérdida de agua; en el primer caso se ablandarán y tornarán pegajosas y en el segundo se vuelven quebradizas, variando además sus dimensiones. Las condiciones ideales para su almacenamiento son de 20° a 25° C y un 40% de humedad relativa.

### Tamaño de las cápsulas.

Para uso humano se fabrican ocho tamaños diferentes de cápsulas que van desde 000, la más grande, hasta la más pequeña del número 5, sin embargo para uso veterinario hay disponibles tres tamaños más grandes: 10, 11 y 12, que tienen capacidades de 30, 15 y 7.5 g respectivamente.

La figura 1 muestra los tamaños aproximados de las cápsulas para uso humano.



En la tabla 1 se enlistan los volúmenes y capacidades aproximadas para los ocho tamaños tradicionales.

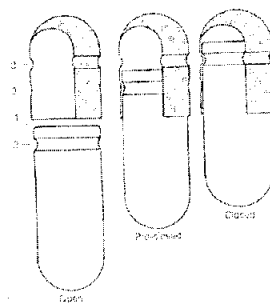
CAPACIDAD MEDIA DE LAS CAPSULAS					
Tamaño	Volumen en ml	Capacidad en mg			
		Densidad del polvo			
		0.6g/ml	0.8g/mg	1.0g/ml	1.2g/ml
000	1.37	822	1096	1370	1644
00	0.95	570	760	950	1140
0 el*	0.78	468	624	780	936
0	0.68	408	544	680	816
1	0.50	300	400	500	600
2	0.37	222	296	370	444
3	0.30	180	240	300	360
4	0.21	126	168	210	252
5	0.13	78	104	130	156

*0 el\* = 0 largo: cápsulas con cuerpos más largos*

Es importante mencionar que estos no son los únicos formatos disponibles. Algunas firmas en un intento de identificación han presentado cápsulas de gelatina dura en forma de bala o con los extremos angulados en lugar de redondeados. Pero más interesantes resultan los nuevos formatos destinados a asegurar un ajuste o acoplamiento de cuerpo y casquillo más perfeccionado y que evite el eventual desprendimiento de ambos una vez llena la cápsula. Este accidente puede ocurrir por vibración, trato rudo traslado rápido, etc. , en algunas máquinas de contado o envasado.

Entre estos tipos podemos destacar las llamadas "snap-fit" diseñadas de modo que el cuerpo tenga cerca de su extremo abierto, una depresión o costilla circular y la tapa una saliente interior que, al cerrar finalmente la cápsula hacen un encastre firme, tal como lo ilustra a figura.

Figura 2. Mecanismo de sellado para las cápsulas de gelatina dura.



Además del tamaño y la forma, otra de las características importantes de las cápsulas es el color. Aparte de su función de identificación, la cápsula opaca y coloreada permite una protección adicional para los fármacos fotolábiles.

Como se mencionó antes, el color es a menudo la única referencia que aporta el paciente respecto de la medicación a que se halla sometido, la importancia que tiene esta situación, tanto desde el punto de vista terapéutico como toxicológico, ha hecho que se confeccionen y publiquen extensas guías de identificación de cápsulas ( y comprimidos) de diversos mercados

mundiales, utilizando número, color y marcas como elementos clave (guías de Fähring, Collier, PhDR, Chemist & Druggist y Hefferren).

Además del tamaño y la forma, otra de las características importantes de las cápsulas es el color. Aparte de su función de identificación, la cápsula opaca y coloreada permite una protección adicional para los fármacos fotolábiles.

### 3.8 Métodos de llenado.

En el desarrollo de formulaciones para llenar las cápsulas se debe tener presente que esta forma farmacéutica no es fraccionable y que la idea fundamental de su empleo es que una cápsula representa una dosis. Por lo tanto el factor principal en el diseño del polvo, será la dosis del fármaco a procesar.

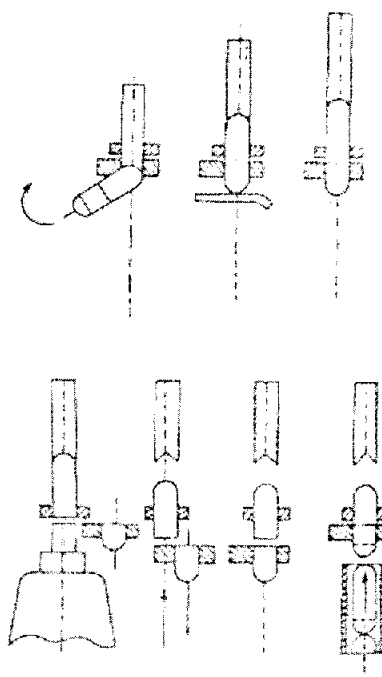
Otro factor a tener en cuenta es el equipo que se ha de usar para el llenado. Los sistemas disponibles, incluyendo el llenado manual, miden un volumen de polvo, en tanto que los requisitos de las farmacopeas son en peso; este contraste es favorable sólo si el polvo es uniforme y mantiene su porosidad y su densidad aparente sin sufrir ningún cambio durante toda la operación y si es capaz de fluir a través de orificios sin dificultades, formación de puentes, creación de oquedades momentáneas. Todo ello impone una selección cuidadosa del tamaño de la cápsula, de los diluentes y la incorporación de los coadyuvantes destinados a dar al polvo, propiedades que eventualmente no tiene de por sí, por ejemplo, un flujo parejo y fácil. La cuantificación de ese flujo es en función del tipo de máquina a utilizar. Hay dos sistemas: los que dejar caer un volumen dado de polvo y los que cargan un polvo aglomerado. Sin embargo los diversos tipos de máquinas de llenado utilizadas en la industria farmacéutica tienen en común las siguientes operaciones.

1. **Rectificación.** Las cápsulas vacías son orientadas hacia la misma dirección. Generalmente pasan de una en una a través de un canal lo suficientemente ancho para generar una fricción y retener las cabezas. Las cápsulas son empujadas en dos direcciones horizontalmente y hacia abajo, finalmente las cápsulas son alineadas con el cuerpo boca arriba.
2. **Separación de las cabezas y los cuerpos.** Este proceso también depende de la diferencia de diámetros entre la cabeza y los cuerpos. Aquí, las cápsulas rectificadas son liberadas primero con el borde del cuerpo hacia abajo dentro de la porción más alta de las cámaras de cepillado o en la cámara de anillos sujetadores. Al aplicar vacío desde más abajo, los cuerpos bajan a la porción más baja de las zonas de cepillado. El diámetro de las cabezas es demasiado grande para permitir que pasen. Las zonas de cepillado se separan para exponer los cuerpos para su posterior llenado.

3. **Dosificación del material.** Se emplean varios métodos que se explicarán posteriormente.

4. **Reposición de las cabezas y expulsión de las cápsulas llenas.** Las cabezas y cuerpos son reunidos. Para empujar los cuerpos dentro de las cabezas y fuera de las cámaras se emplean pistones. Para esta operación también se puede utilizar aire comprimido [3].

La figura 2 muestra un diagrama esquemático de la operación de llenado de las cápsulas de gelatina dura.



Estas máquinas pueden ser semiautomáticas o totalmente automáticas. Las máquinas semiautomáticas como la Capsugel tipo 8 requiere que un operador esté al pendiente todo el tiempo. Dependiendo de la habilidad del operador, la formulación, y el tamaño de la cápsula, estas máquinas son capaces de llenar de 120,000 a 160,000 cápsulas en un turno de 8 horas.



Este rendimiento es claramente contrastante con el rendimiento con las máquinas automáticas, algunos modelos son capaces de llenar esa cantidad de cápsulas en una hora[4]. En el cuadro 3 se ilustran algunas máquinas automáticas.

Tabla 3 Modelos y capacidad de máquinas dosificadoras automáticas

Marca /Modelo	Principio de dosificación	Tipo de Movimiento	Rendimiento (cápsulas / hora)
Hofliger-Karg GKF 400 GKF1200 GKF 3000	Disco de dosificación / compresión	I I I	24,000 48,000 180,000
Zanasi Zanasi 6 Zanasi 40 Zanasi 120	Dosificador/compresión	I I C	6,000 40,000 120,000
MG2 Futura G38/N G100	Dosificador/compresión	I I C	36,000 60,000 100,000
Dott Bonapace RC530	Dosificador/compresión	I	30,000
Harro Hofliger KFM III	Disco de dosificación/compresión	I	18,000

I = intermitente

C =Continua

Las máquinas de llenado pueden ser clasificadas continuas o intermitentes. Las máquinas intermitentes, tienen una secuencia de llenado- interrupción como las de plataformas giratorias que se detienen en varias etapas para realizar las operaciones básicas descritas anteriormente. Las máquinas de movimiento continuo realizan esas funciones en un ciclo permanente.

### 3.8.2 Llenado de polvos [1, 3].

Los sistemas de llenado pueden ser de varios tipos.

**Sistema de disco.** En este caso el bastidor es un disco que se hace girar bajo una tolva cargada con el polvo, este cae por gravedad produciendo un llenado volumétrico. Debido a que el bastidor gira a una velocidad constante, la cantidad de polvo que es liberada es constante también. Por consiguiente el principal control sobre la cantidad de polvo liberada es la velocidad de rotación del bastidor.

**Llenado por vibración.** En estas máquinas, el cuerpo de la cápsula pasa por debajo de un alimentador, un plato de resina perforado que está conectado a un vibrador. El polvo contenido tiende a fluir por la vibración del plato llenando las cápsulas. La cantidad de polvo es controlada por la vibración y por la posición de los cuerpos bajo el bastidor. Antes de que terminen de pasar por la tolva de alimentación, las cápsulas son empujadas de tal manera que sus bordes superiores llegan al nivel del disco. Cuando esto ocurre, el exceso de polvo es removido. Este tipo de máquinas es ejemplificada por la máquinas Osaka.

**Pistón de compresión.** Es adecuado toda vez que se quiera introducir una cantidad relativamente grande de polvo en un volumen mínimo. Las máquinas de pistón de compresión son un sistema de llenado totalmente automático, en el cual una porción medida y regulada de polvo es empujada reiteradamente dentro de la cápsula por medio de pequeños pistones metálicos. El procedimiento compacta el polvo, pero permite una buena precisión en la dosificación ( $\pm 2\%$ ).

**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 le da medida. Este sistema permite llenar los cuerpos a cualquier nivel y por lo tanto, eventualmente, será posible prescindir de excipientes, siempre y cuando el polvo tenga flujo libre. No sirve para polvos con mucha estática.

**Sistema por alimentador- compresor.** En realidad es un punto intermedio entre una cápsula genuina y un comprimido. Un tubo de ajuste micrométrico, toma de la tolva una cantidad regulada de polvo. Esa cantidad exacta es comprimida en el tubo por medio de

punzones *ad hoc* y luego es insertada en la cápsula bajo la forma de un comprimido cilíndrico. El grado de dureza de éstas se puede regular.

### **3.8.3 Método de llenado extemporáneo [1, 4].**

El procedimiento manual, adecuado para la administración extemporánea de partidas limitadas, se lleva a cabo colocando el polvo sobre una cartulina resistente, sin pelusa, ni estática. Se aplana con espátula, de modo uniforme, hasta que adquiera una altura de aproximadamente la mitad del largo del cuerpo, con la mano izquierda se retira la tapa y luego, con un movimiento rápido repetido de golpeo, ayudado de una ligera rotación, se aprieta el polvo con el extremo abierto el cuerpo. Una vez llena, se tapa y en las operaciones correctas, se pesa inmediatamente, usando una cápsula vacía como tara. De este modo se tiene la certeza individual de una posología correcta. Este método en apariencia tosco y poco perfeccionado, permite lograr material excelente para pruebas clínicas de nuevos fármacos.

Cuando se llenan cápsulas por prescripción, el procedimiento general es mezclar los componentes por trituración hasta convertirlos en un polvo fino y uniforme.

Algunos polvos de bajo ángulo de reposo que se deslizan demasiado, dificultan el llenado de cápsulas, por ello se adiciona una pequeña cantidad de vaselina líquida, sola o diluida con éter de petróleo. Este procedimiento aglutina ligeramente dichos polvos y les da la inclinación adecuada para su llenado.

Tampoco los polvos granulares se envasan con facilidad en las cápsulas y los materiales cristalinos, en especial aquellos que consisten en masas de cristales similares a filamentos no se acomodan con facilidad en las cápsulas a menos que se transformen en polvo.

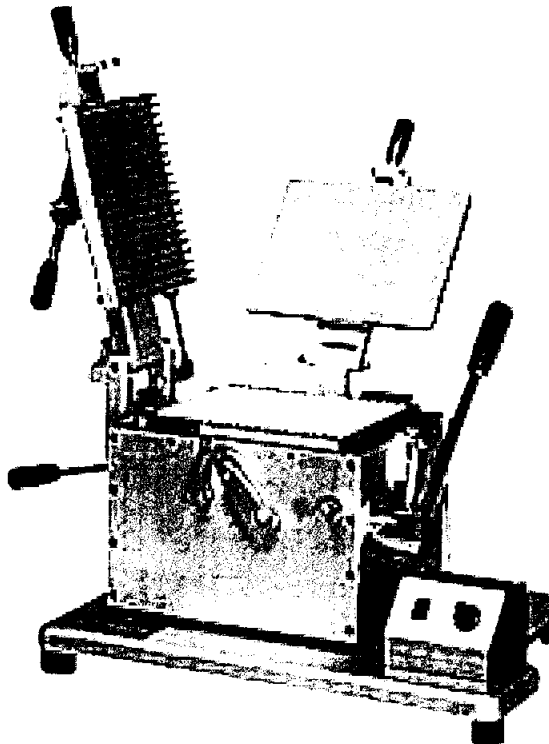
### **3.8.4 Dosificado Semiautomático.**

Los métodos manuales son fatigantes y tediosos y su rendimiento es muy limitado, un operador hábil no pasa de 500 CGR / hora. Los sistemas semi manuales emplean máquinas sencillas de fácil operación y que rinden hasta 2000CGR/ hora.

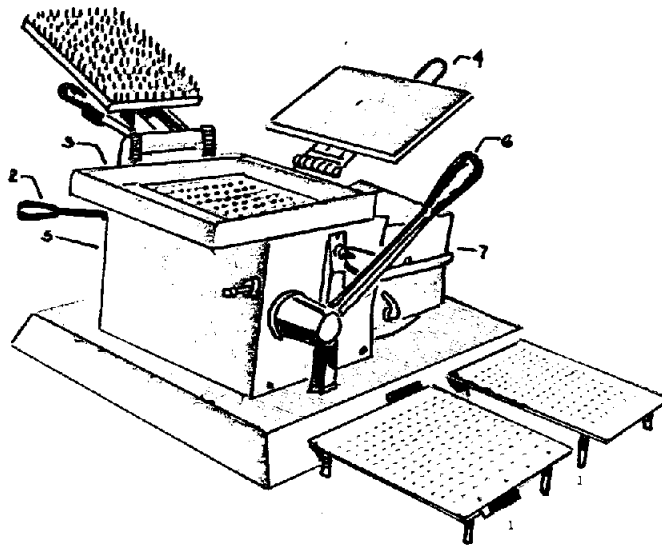
Este método es empleado principalmente durante la fase de desarrollo de la forma farmacéutica o debido a la ausencia de numerosos aditivos y procesos de elaboración, las cápsulas se utilizan con frecuencia para administrar nuevos fármacos para su evaluación en los ensayos clínicos. La máquina Dott- Bonapace es un ejemplo de este de tipo de máquinas. Posteriormente se describirá su funcionamiento paso a paso.

La figura 4 ilustra la máquina Dott-Bonapace de Chemipharm con sus accesorios.

Figura 4  
Máquina Dott Bonapace de Chemipharm



La figura 5 es un esquema de la máquina en operación.



#### 3.8.4.1 Funcionamiento de la máquina de llenado semiautomático Dott- Bonapace.

Debido a que esta fue la máquina utilizada para la realización de este trabajo es importante profundizar en su funcionamiento

1. Las cápsulas vacías se colocan en los bastidores perforados (1), donde quedan fijas con las tapas para arriba.
2. Con la palanca 2 se aprisionan firmemente los cuerpos, evitando que se marquen o se rompan. Se retira el bastidor, destapando todas las cápsulas a la vez .
3. Se coloca una tolva (3) como se ilustra en la figura 5 y sobre ella se vierte el polvo correspondiente al número de cápsulas presentes (144 o 150) y con espátula se distribuye de la manera más uniforme posible. El vibrador (7) ayuda a deslizar el polvo y llenar los cuerpos hasta saturarlos, retirando el exceso de polvo.
4. Se retira la tolva , se libera la palanca (2) y se vuelve ajustar el bastidor con las tapas. Con ayuda de la almohadilla (4) se empujan las tapas y se aseguran con el gancho.

5. Con la palanca (6) se levantan desde abajo los cuerpos llenos. Con este movimiento se sellan las tapas de las cápsulas.
6. Retirando el bastidor e invirtiéndolo caerán las cápsulas llenas y tapadas.

Los equipos semi o totalmente automáticos son variados y se caracterizan por sus elevados rendimientos. De acuerdo al tipo de polvo y número de la cápsula empleada es posible, según la habilidad del operador, llenar entre 6,000 y 40,000 CGR /hora. Lo que más demora es el acondicionamiento del polvo y poder armar correctamente el equipo. El ángulo de reposo ajustado, la coincidencia de velocidad de flujo por la tolva con el tiempo de llenado de los cuerpos, son solo algunos de los problemas inherentes a estas máquinas.

### **3.9 Operaciones auxiliares para el terminado de las cápsulas.**

Una vez llenas 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 a su salida. La corriente hace que el lote se limpie haciendo rodar las cápsulas en una lustradora con sal seca o azúcar granulada. De las instalaciones que se tengan dependerá la sustancia limpiadora y su granulometría. La adición de pequeñas cantidades de aceite de silicona al limpiador, contribuye a sacar brillo a la superficie. Un tamizado posterior separa la sustancia de pulimento de las cápsulas.

*Modificación de Solubilidad.* En aquellos casos en que estas contienen fármacos capaces de lesionar la mucosa gástrica o los que se descomponen por efectos del jugo gástrico, reiteradamente se ha intentado conferir una gastrorresistencia a las cápsulas.

### **3.10 Formulación y selección de excipientes.**

Los métodos utilizados para la fabricación de cápsulas requieren otros materiales además del principio activo. Los excipientes se incluyen en las formulaciones para hacer más sencillo el manejo, mejorar el aspecto físico y la estabilidad del preparado, así como favorecer la liberación del principio activo al torrente sanguíneo.

Por tal razón, debe tenerse principal cuidado en la selección y evaluación de los excipientes y los métodos de preparación para tener la seguridad que los objetivos de la liberación del fármaco y la eficacia terapéutica de los componentes activos no se vean disminuidos.

Estos componentes, supuestamente inertes, además de los métodos de producción empleados, influyen sobre la absorción o la biodisponibilidad del fármaco [2]

La formulación del polvo que será encapsulado debe ser desarrollado en consideración al principio de llenado utilizado. Los requerimientos en la formulación impuestos por el proceso de llenado, como son lubricación, compactación y fluidez no solamente son esenciales para el éxito durante las operaciones de llenado, sino también pueden ejercer influencia en la liberación del principio activo. Además los principios de llenado involucrados pueden influir por si mismos en la liberación.

Cuando las cápsulas son sumergidas en una solución a 37 ° C se pueden observar rupturas primero en los hombros de la cabeza y el cuerpo en donde la cubierta de gelatina es más delgada.

La eficiencia por la cual el principio activo será liberado depende de la velocidad de desintegración y agregación de los contenidos y la naturaleza de las partículas del fármaco primario. Factores como la cantidad y elección de diluentes y lubricantes, la inclusión de desintegrantes o surfactantes y el grado de compactación tiene un profundo efecto en la liberación del principio activo.

### **3.10.1 Principio activo.**

La cantidad y tipo de ingrediente activo influye en el tamaño y naturaleza de la cápsula y la cantidad de excipientes que serán usados en la formulación. Aunque hay un creciente número de excepciones, los fármacos que tiene dosis menores a 10 mg en pocas ocasiones son formulados en cápsulas. Estos pueden ser fácilmente formulados en tabletas.

### **3.10.2 Diluentes.**

Los diluentes más comunes son almidón, lactosa anhidra, celulosa microcristalina y fosfato dicálcico. Estas sustancias mejoran el flujo y compactación, mientras que mantienen las propiedades básicas de los materiales originales.

### **3.10.3 Deslizantes.**

Los deslizantes son utilizados para mejorar la fluidez de los polvos. Son partículas finas que parecen cubrir las partículas del polvo y aumenta la fluidez por uno o más mecanismos posibles(2):

- (a) Reduciendo la fricción de las partículas ya que cubren las irregularidades de la superficie.
- (b) Reduciendo fuerzas de atracción por la separación física de las partículas.
- (c) Modificando las cargas electrostáticas.
- (d) Actuando como un eliminador de humedad .
- (e) Sirviendo como transportadoras de las partículas de la formulación.

Usualmente, hay una concentración óptima para el flujo, generalmente menor del 1%, típicamente entre 0.25 - 0.50%. La concentración óptima puede estar relacionada con la concentración justa necesaria para cubrir a las partículas de la formulación. Si se excede esta concentración generalmente las propiedades de fluidez no mejoran e inclusive se pueden ver afectadas. Entre los deslizantes encontramos al dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, talco y estearato de magnesio.

### **3.10.4 Lubricantes**

Las formulaciones en cápsulas generalmente requieren lubricantes igual que las formulaciones en tabletas. Los lubricantes facilitan la expulsión de los "tapones", reduce la cobertura de los pistones y la adhesión de los polvos a las superficies metálicas. Reducen la fricción entre las superficies corredizas que están en contacto con el polvo. El estearato de magnesio y el ácido esteárico son ejemplos típicos.

El incremento en la concentración de lubricantes hidrofóbicos, como es el caso del estearato de magnesio, retarda la liberación del fármaco ya que la formulación se hace más hidrofóbica.

### **3.10.5 Surfactantes.**

Los Surfactantes se incluyen en las formulaciones de cápsulas para incrementar en los polvos la capacidad para mojarse y por lo tanto para disolverse. El efecto de resistencia al agua de los lubricantes hidrofóbicos puede eliminarse usando Surfactantes. El surfactante más



comúnmente empleado en la formulación de cápsulas es el lauril sulfato de sodio. Concentraciones de entre 0.1-0.5% usualmente son suficientes.

### **3.11 Control de Calidad del Producto terminado.**

La elaboración de la forma posológica cápsulas, requiere una serie de controles durante las múltiples etapas de su realización. La naturaleza de dichos controles es diversa. No es posible evaluar a detalle su importancia relativa o trascendencia, pero de su descripción surge lo complejo de la certificación de la calidad de esta forma farmacéutica.

#### Parámetros Organolépticos.

Es de gran importancia la apariencia visual, la inspección de defectos de presentación o formas aparentes, la falta de uniformidad, etc. Es necesario determinar la dimensión promedio de la cápsula cerrada. Igualmente se debe comprobar el olor, el cual no debe ser anómalo. Este ensayo se hará mejor destapando un granel grande y oliéndolo de inmediato. En lotes pequeños ayuda frotar las cápsulas con una franela limpia o entibiar las cápsulas.

#### Parámetros Químicos.

Estos se encuentran detallados en las farmacopeas. En todo tipo de cápsulas se hará una identificación del (los) principio activo(s) y los contaminantes más probables, incluyendo los productos de degradación. Es obligatoria la determinación cuantitativa del fármaco incorporado. Una determinación siempre útil es la determinación del contenido de humedad.

#### Parámetros de Estabilidad.

El objetivo de los estudios de estabilidad es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como : la temperatura, humedad, luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad. La manera en que se deben llevar a cabo estos estudios se encuentra descrita en la NOM 073.

Parámetros Biofarmacéuticos.

Aunque no son obligatorios es necesario estudiar el tiempo de desintegración de las cápsulas. El dato es crítico para poder afirmar que una cápsula de un determinado fármaco tendrá una mejor posibilidad terapéutica que un comprimido del mismo. Igualmente, la determinación se completará con un estudio de bioequivalencia.

Parámetros Posológicos y Farmacéuticos.

Estos son los definitivos para afirmar la calidad de una cápsula, adicionalmente a los parámetros químicos ya descritos.

Primeramente debe analizarse la variación de peso. Esta determinación se halla descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición, debe ser lo más correcta posible desde el punto de vista estadístico.

La uniformidad de contenido nos dará una idea de cómo se ha conducido la operación de llenado. En general se toman treinta cápsulas y de ellas, se toman 10 para cuantificar individualmente el contenido de fármaco. En la FEUM se dan directrices para el caso en que la toma exceda o no llegue a la cantidad de ensayo descrito en la monografía individual de las cápsulas del fármaco en cuestión. La metodología de ensayo se describe en la monografía individual de cada fármaco.

El lote es aprobado si desde el punto de vista de la uniformidad de contenido, si cada una de no menos de nueve cápsulas están dentro del 85.0 a 115.0% del promedio de los límites especificados por la monografía en cuanto a contenido y si el contenido de ninguna de las cápsulas queda fuera de los límites de 75.0 a 125.0% de ese promedio. Si el contenido de más de una cápsula, pero no más de tres queda fuera de 85.0 a 115.0 %, se ensayarán individualmente las veinte cápsulas restantes. El lote se aceptará si el contenido de las treinta cápsulas queda dentro de los límites de 75.0 a 110.0%. [5]

### 3.12 Cápsulas de gelatina blanda.

Al comenzar el estudio de las cápsulas de gelatina se narró la historia de Mothes y DuBlanc, iniciadores de esta forma posológica con la introducción en 1883 de las cápsulas de gelatina blanda. Su elaboración manual no se prestaba a la elaboración masiva y perdió terreno ante los comprimidos y las cápsulas de gelatina rígida. Hacia 1888, Fournier introdujo la doble película de gelatina que colocadas en planchas excavadas con el formato de semicápsula, permitía colocar el medicamento en el centro y luego, con la otra hoja de gelatina cerrar por presión la cápsula final. Este procedimiento alcanzó un limitado éxito industrial pero evidenció la posibilidad de fabricar en masa las cápsulas de gelatina blanda

Cien años después de Mothes y DuBlanc, Scherer patentó el primer procedimiento realmente moderno de esta forma de elaboración.

La cápsula de gelatina blanda también conocida como cápsula elástica o flexible, es una cubierta de gelatina blanda y globulosa más gruesa que las cápsulas de gelatina dura.

La cápsula de gelatina blanda, compartiendo las ventajas de las de gelatina dura, tiene algunas adicionales. La principal y capital es la exactitud posológica que se ubica entre 1 a 3%. A ello se le suma la hermeticidad y la protección que brinda una cubierta de gelatina de mayor espesor. El inconveniente que tienen es que, al estar protegidas por patentes, las máquinas empleadas en su fabricación no están disponibles para el productor independiente.

El hecho de que haya que solicitarlas fuera del laboratorio no obsta para examinar los fundamentos de las operaciones, especialmente que el servicio brindado por los fabricantes de las cápsulas de gelatina blanda es excelente y por lo tanto es importante la comunicación entre el farmacéutico y el fabricante.

La cubierta gelatinosa tiene una composición más compleja que las Cápsulas de gelatina dura. Los componentes fundamentales son gelatina y agua. Como tercer ingrediente se emplea glicerina o sorbitol que por ser los que confieren elasticidad se les denominan plastificantes. Las proporciones de los tres varían dependiendo del fármaco a contener, el formato de la cápsula y el tipo de gelatina que se utilizará. Para dar una idea aproximada, las cápsulas de gelatina blandas llevan un 10- 30% de plastificante, 30-40% de agua y 40-50% de gelatina.

Como las cubiertas de gelatina blanda son muy susceptibles de contaminarse con hongos, es recomendable la utilización de algún conservador. De manera habitual se utilizan ácido sórbico, metilparabeno y propilparabeno. Además llevan componentes optativos adicionales revisados anteriormente: colorantes, opacificantes, quelantes etc.

Los ingredientes de las bandas de gelatina se preparan del modo convencional, pero la homogenización final se hace al vacío, con el fin de evitar la incorporación

Las cápsulas de gelatina blanda se presentan en una amplia selección de formas y tamaños; pueden ser redondas, ovaladas, tubulares o en forma de supositorios. La figura 6 muestra las distintas formas de esta forma farmacéutica.

Figura 6 Formas y tamaños de las cápsulas de gelatina blanda



### **3.12.1 Principales ventajas de las cápsulas de Gelatina Blanda.**

#### *Estabilidad*

Previene fenómenos de degradación causados por el oxígeno, luz o humedad.

#### *Hermeticidad*

Su sellado hermético evita que las cápsulas puedan ser adulteradas o contaminadas.

#### *Uniformidad*

Se logra gracias al preciso sistema de dosificación.

#### *Disponibilidad*

La liberación de los principios activos tiene lugar en forma casi inmediata lo que puede ayudar a lograr una mayor eficacia terapéutica en menor tiempo.

#### *Aplicación*

Es de fácil aplicación ya que se puede pasar con mucha facilidad en el caso de la vía oral, o aplicarse más fácilmente en productos con aplicación vaginal, rectal o tópica.

#### *Elegancia*

Dada por sus llamativos diseños y atractivos colores.

### **3.11.2 Métodos de Fabricación.**

Las cápsulas de gelatina blanda son elaboradas de tal manera que el fármaco se libera en el estómago en menos de 5 minutos después de su ingestión. Su uso continúa en estudio para aquellos fármacos poco solubles en agua y que tienen problemas de biodisponibilidad.

En la actualidad, hay tres procedimientos utilizados para la fabricación de las cápsulas de gelatina blanda. Estos son: el de placa, de Matrices rotativas de Scherer, el Norton y el Accogel. Este último permite de manera adicional utilizar directamente polvo.

#### *Proceso de la placa.*

Es el método más antiguo, se emplean juegos de moldes. Sobre la placa inferior se extiende una lámina caliente de gelatina preparada y se vierte el líquido sobre ella. A continuación se aplica con precaución la segunda lámina de gelatina y encima se coloca la placa superior del molde. El conjunto de láminas se ponen en una prensa donde se aplica una presión para formar las cápsulas, que luego son lavadas con un solvente volátil para eliminar todo resto de aceite del exterior. Este proceso ha sido adaptado para la encapsulación por Upjohn. Las láminas de gelatina pueden tener el mismo color o diferentes colores.

#### *Proceso de matrices rotativas.*

En 1933 el proceso de las matrices rotativas para las cápsulas elásticas fue perfeccionado por Robert P. Scherer. Este método hizo posible mejorar las normas de exactitud y uniformidad de las cápsulas y de los glóbulos de gelatina blanda.

La máquina de matrices rotativas es una unidad integral capaz de producir cápsulas terminadas de manera continua y automática a partir de una masa de gelatina y de un

material de llenado, que puede ser cualquier líquido, semilíquido o pasta que no se disuelva en la gelatina.

El proceso de manufactura consiste en la formación de dos láminas de gelatina que convergen entre un par de matrices giratorias y una cuña de inyección. El llenado exacto a presión y el cierre de la pared de la cápsula ocurren como operaciones duales y coincidentes: cada una de ellas sincronizada de manera delicada junto al otro.

El contenido de cada cápsula se coloca en forma individual por un simple paso de bombeo, de manera que el recorrido del émbolo es de 0.025 pulgadas (= 0.63 mm) . La máquina Scherer contiene bancos de bombas tan ordenados que pueden formarse y llenarse muchas cápsulas de manera simultánea. Todas las bombas están armadas para soportar muy pequeñas tolerancias mecánicas y para ofrecer un grado de precisión y similitud muy elevado. Todas las operaciones son controladas sobre la base del peso por verificaciones periódicas reales con un grupo de balanzas analíticas. Como ya se mencionó, los pesos netos individuales de las cápsulas llenas en la producción a gran escala no varían más de 1 a 3% de la teórica, según los materiales utilizados.

Este proceso posibilita la encapsulación de materiales pesados, como ungüentos y pastas. Esta manera de envasado es ideal cuando se desea tener un grado elevado de exactitud y un producto hermético.

Una planta de fabricación de cápsulas de gelatina blanda bien equipada debe tener aire acondicionado en su totalidad, una necesidad práctica para la producción de cápsulas excelentes. Sus instalaciones y funcionamiento incluyen la disponibilidad de dióxido de carbono para la protección de las sustancias oxidables antes de la encapsulación. También se utilizan componentes especiales en la cubierta de la cápsula para eliminar las longitudes de onda de la luz que destruyen ciertos fármacos.

#### *Máquina encapsuladora Norton.*

Esta máquina produce cápsulas de manera automatizada por completo, hace pasar dos láminas de gelatina entre un juego de matrices verticales. Estas matrices están próximas, se abren y se cierran. Constituyen una placa vertical continua que forma fila tras fila de sacos

que atraviesan la película de gelatina. Éstos son llenados con el medicamento y a medida que progresan por las matrices, son sellados, moldeados y cortados de la película como cápsulas que caen en un baño de solvente frío.

#### *Máquina encapsuladora Accogel.*

Otro método de encapsulación con gelatina blanda es el de la máquina Accogel desarrollado en Lederle. La máquina Accogel o Stern utiliza un sistema de matrices rotativas, aunque su exclusividad reside en que es la única que puede llenar con éxito una cápsula de gelatina blanda con polvo seco. La máquina está disponible para toda la industria farmacéutica por un convenio de arrendamiento y se utiliza en muchos países del mundo. Es muy versátil, no solo para producir cápsulas con polvo seco, sino también para líquidos y combinaciones de líquidos y polvos. Por medio de un accesorio también pueden incluirse en la lámina de gelatina pastillones o comprimidos compactados. Las cápsulas pueden hacerse con variedad de colores, formas y tamaños.

### **3.13 Pruebas de preformulación [7]**

Las pruebas de preformulación son el primer paso en el desarrollo racional de formas farmacéuticas. Se pueden definir como una investigación de propiedades físicas y químicas de un principio activo solo o combinado con excipientes. El principal objetivo de las pruebas de preformulación es generar información útil para el desarrollo de formas de dosificación estables y biodisponibles que podrán ser fabricadas a escala. Obviamente el tipo de información necesaria dependerá de la forma farmacéutica que será desarrollada.

#### *3.13.1 Propiedades organolépticas.*

Un programa de preformulación típico debe iniciar con la descripción del principio activo. El color, olor y sabor del fármaco deben ser registrados usando terminología descriptiva. Es importante establecer una terminología estandarizada para que al describir estas propiedades se eviten confusiones. En la tabla 4 se describen los términos más comúnmente utilizados.

Tabla 4. Terminología sugerida para describir las propiedades organolépticas de los fármacos

Color	Olor	Sabor
Blanco Amarillo crema Marrón claro Brillante	Pungente Sulfuroso Frutal Aromático Sin olor	Acido Amargo Suave Intenso Dulce Sin sabor

### 3.13.2 Pureza.

La pureza es el grado en el cual las materias primas, los productos intermedios y a granel, están exentos de materiales extraños.

Las materias primas con contaminantes tienen algunas desventajas. Ocasionalmente algunas impurezas pueden afectar la estabilidad. La contaminación con metales a concentraciones de partes por millón es un ejemplo relativamente común en los cuales ciertas clases de compuestos se ven deteriorados. La apariencia es otra área donde la más ligera impureza tiene un gran efecto. Algunas otras impurezas requieren precaución porque pueden ser potencialmente tóxicas. Por ejemplo, la presencia de aminas aromáticas puede ser indicio de carcinogenicidad.

La cromatografía de capa fina (CCF) y la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) son excelentes herramientas con un gran rango de aplicación para la caracterización de la homogeneidad química de varios tipos de materiales.

### 3.13.3 Tamaño de partícula y estructura

Varias propiedades físicas y químicas de un fármaco se ven afectadas por su distribución de tamaño de partículas y estructura. El efecto no solo influye en las propiedades físicas, sino también en su comportamiento biofarmacéutico. Hoy se sabe que la baja solubilidad del



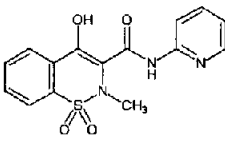
fármaco en agua es el paso limitante en el proceso de absorción, la biodisponibilidad será mayor cuando el fármaco se administra como material finamente dividido que cuando se administra con un tamaño de partícula mayor.

El tamaño de partícula también ejerce un papel muy importante en la homogeneidad de los preparados. Cuando existe una gran diferencia entre el tamaño del principio activo y el tamaño de los excipientes pueden ocurrir fenómenos de separación haciendo más difícil el mezclado completo y si esto se logra, es difícil mantenerlo en las siguientes operaciones. Este efecto es mayor cuando el diluyente y principios activos son de tamaños muy diferentes. Si los materiales son demasiado finos pueden ocurrir otros efectos indeseables como cargas electrostáticas y otras propiedades de superficie que causan adherencia excesiva y falta de fluidez. Pero no solo el tamaño de partícula influye, la estructura o forma de las partículas afectan de gran manera el flujo y la máxima eficiencia de los polvos y granulados.

El tamaño de partícula también puede ser un factor de estabilidad, ya que los materiales finos son relativamente más propensos a ser atacados por el oxígeno atmosférico, calor, luz, humedad y los mismos excipientes de la formulación.

### 3.14 Piroxicam.

Es uno de los derivados del oxicam, una clase de ácidos enólicos que poseen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Parece ser que en las dosis recomendadas, piroxicam es equivalente a la aspirina, indometacina o naproxeno en el tratamiento a largo plazo de artritis reumatoide u osteoartritis. La principal ventaja de piroxicam es su larga vida media, lo cual permite la administración de una sola dosis diaria.

Nombre químico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,1-dioxido de 4-Hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida</li> <li>• 1,1-dioxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-N-2-piridil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida</li> </ul>
Sinónimos	Feldene (Pfizer); Geldene (Pfizer); Flogosan (Liomont) Arbest (BEST)
Fórmula molecular	$C_{15}H_{13}N_3O_4S$
Peso molecular	331.35 g/mol
Número CAS	036322-90-4
Solubilidad en agua	22 mg/L a 22°C
Descripción	Polvo cristalino amarillo paja, insaboro, inodoro. Punto de ebullición 198 –200° C Pka 6.3
Estructura química	
LD <sub>50</sub>	En ratones 360 mg/kg.

### **3.14.1 Indicaciones Terapéuticas.**

Piroxicam está indicado en una amplia variedad de problemas que requieren terapia antiinflamatoria y/o analgésica, tales como:

Artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis (artrosis, enfermedad degenerativa de las articulaciones), espondilitis anquilosante, problemas músculo-esqueléticos agudos, gota aguda, dolor postoperatorio y el secundario a traumatismos agudos.

Está indicado para el tratamiento de la dismenorrea primaria en pacientes de 12 o más años de edad. Está indicado como coadyuvante para el alivio de los procesos inflamatorios agudos del aparato respiratorio superior, tomando en consideración su efecto analgésico y antipirético.

### **3.14.2 Farmacodinamia.**

Piroxicam es un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que posee propiedades analgésicas y antipiréticas. Piroxicam es eficaz, independientemente de la etiología de la inflamación, inhibiendo la biosíntesis de prostaglandinas.

Las PG's son importantes mediadores químicos de la inflamación ocasionando: vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular, potencializan en forma acentuada la formación de edema y producen infiltración leucocitaria al promover el flujo sanguíneo a la región inflamada, además potencializan la actividad analgésica de la bradiquinina y otras sustancias relacionadas con el dolor. Como otros fármacos analgésicos no esteroideos (AINES) su mecanismo de acción es inhibiendo la actividad de la enzima ciclooxigenasa, lo que resulta en la disminución de la formación de precursores de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. A través de este mecanismo se explica su actividad anti reumática y analgésica ya que puede bloquear la generación del impulso periférico al reducir la actividad de las prostaglandinas y posiblemente inhibir la síntesis de otras sustancias que sensibilicen al receptor del dolor tanto mecánico como químico[4].

### **Efecto sobre los mediadores solubles de inflamación**

Hace veinticinco años se propuso que el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) era a través de su inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas. Desde entonces, ha habido una aceptación general del concepto de que estos fármacos funcionan por medio de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX o prostaglandina H<sub>2</sub> sintasa), de la cual ahora sabemos que tiene dos isoformas COX-1 y COX-2.

Cuando existe algún factor como: endotoxinas, trauma mecánico, reacciones antígeno anticuerpo, etc. Se activa una enzima que se conoce como Fosfolipasa A<sub>2</sub>, la cual libera al ácido araquidónico, quedando este como sustrato para la acción tanto de la enzima ciclooxigenasa (COX) como de la lipooxigenasa. La cascada de la ciclooxigenasa da como producto final a las prostaglandinas (PG's) y tromboxanos (Tx); y la de la lipooxigenasa a los leucotrienos (Lt).

La isoforma constitutiva, COX-1, tiene funciones fisiológicas claras. Su activación conduce, por ejemplo, a la producción de prostaciclina que, cuando es liberada por el endotelio, es antitrombogénica, y cuando la libera la mucosa gástrica es citoprotectora.

Además se identificó la COX-2 como una isoforma distinta codificada por un gen distinto al de la COX-1. La COX-2 es inducida por estímulos inflamatorios y por citocinas en células migratorias y otras células, lo cual lleva a sugerir que las acciones antiinflamatorias de los AINEs se deben a la inhibición de COX-2; por otra parte, los efectos secundarios indeseados como la irritación del recubrimiento gástrico y los efectos tóxicos sobre el riñón se deben a la inhibición de la enzima constitutiva, COX-1.

Cada AINE muestra individualmente una actividad diferente contra COX-1 comparado con COX-2, lo cual explica de forma elegante las variaciones en los efectos secundarios de los AINEs a sus dosis antiinflamatorias. Los fármacos con una actividad elevada contra COX-2 y una relación de actividad COX-2/COX-1 mejor, tendrán una acción antiinflamatoria con menos efectos secundarios a nivel gástrico y renal.

Su mecanismo íntimo de acción antiinflamatoria no se conoce con certeza; estudios hechos tanto in Vitro, como in Vivo, han demostrado que Piroxicam interacciona en varias etapas de la respuesta inmune e inflamatoria a través de:

- Inhibición de la síntesis de prostanoideos incluyendo prostaglandinas, mediante una inhibición reversible de la enzima ciclooxigenasa, dependiente de ácido fólico
- Inhibición de la agregación de neutrófilos.
- Inhibición de la migración de los polimorfonucleares y monocitos al área de inflamación.
- Inhibición de la liberación de las enzimas lisosomales de los leucocitos estimulados.
- Inhibición de la generación del anión superóxido por el neutrófilo.
- Reducción de la producción del factor reumatoide tanto sistémico como del líquido sinovial en pacientes con artritis reumatoide seropositiva.

### **3.14.3 Farmacocinética y Metabolismo.**

Todos los AINE, entre ellos el Piroxicam, son fármacos ácidos y dicha naturaleza es un factor muy importante para su acción terapéutica, ya que los tejidos inflamados tienden a ser ácidos y esto facilita la acumulación de estos fármacos en ellos. De este modo se consigue un mayor efecto de los AINE en las zonas inflamadas (tejido diana de estos fármacos) que en los tejidos normales.

Piroxicam es completamente absorbido después de su administración oral. Los picos de concentración en plasma ocurren dentro de 2 a 4 horas. Ni los alimentos, ni los antiácidos alteran el índice de absorción. Hay circulación enterohepática y se estima que el tiempo de vida media en plasma es aproximadamente de 50 horas. Después de la absorción se une extensamente a proteínas plasmáticas (99%) . Menos del 5 % del fármaco inalterado es excretado en la orina.

La principal transformación metabólica en seres humanos está mediada por el citocromo P<sub>450</sub> (predominantemente la isoenzima CYP2C) mediante la hidroxilación del anillo piridil. Su metabolito inactivo y su conjugado glucurónido comprenden el 60% aproximadamente del fármaco que se excreta por orina y heces [2].

#### **3.14.4 Toxicidad.**

Se han llevado a cabo estudios de toxicidad subaguda y crónica en ratas, ratones, perros y monos utilizando dosis que han variado de 0.3 mg/kg/día hasta 25 mg/kg/día. Esta última dosis sobrepasa aproximadamente en 90 veces las recomendadas en el humano.

Los únicos cambios patológicos observados han sido aquellos que característicamente se asocian con la toxicología de los agentes antiinflamatorios no esteroides, es decir, necrosis papilar renal y lesiones gastrointestinales.

Se ha demostrado que Piroxicam es potente inhibidor de la biosíntesis de prostaglandinas, lo cual reduce la hipercontractilidad uterina y es eficaz en el tratamiento de la dismenorrea primaria [3].

#### **3.14.5 Contraindicaciones.**

- Úlcera péptica activa.
- Piroxicam no debe usarse en pacientes que hayan mostrado previamente hipersensibilidad al fármaco.
- Existe una potencial sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroides.
- No debe administrarse a pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroides hayan inducido reacciones adversas como asma, pólipos nasales, angioedema o urticaria.

#### **3.14.6 Precauciones durante del embarazo o la lactancia**

No se recomienda el uso de Piroxicam durante el embarazo, ya que inhibe la síntesis y liberación de prostaglandinas. Esta acción, al igual que lo que se acepta para otros antiinflamatorios no esteroides, se ha asociado con mayor frecuencia de distocias y retraso del parto en animales, cuando se continuó la administración del fármaco hasta fines del embarazo. No se recomienda el empleo de Piroxicam durante la lactancia, debido a que no se ha establecido su seguridad clínica.

#### **3.14.7 Reacciones secundarias y adversas:**

El Piroxicam por lo general es bien tolerado. Los síntomas gastrointestinales son los efectos secundarios más comúnmente encontrados, pero en la mayoría de los casos no interfieren con

la continuación del tratamiento. Estas reacciones adversas incluyen: estomatitis, anorexia, malestar epigástrico, náusea, constipación, malestar abdominal, flatulencia, diarrea, dolor abdominal e indigestión. Se ha informado de sangrado gastrointestinal, perforación y ulceración con el uso del Piroxicam (ver Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

### **3.14.8 Interacciones**

Los AINEs pueden causar retención de sodio, potasio y agua. Pueden interferir con la acción natriúrica de los diuréticos. Estas propiedades deben tenerse en cuenta, ya que estos fármacos pueden agravar a aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca o con hipertensión.

Al igual que con otros antiinflamatorios no esteroides, rara vez se ha informado sangrado con Piroxicam cuando se administra en pacientes que están tomando anticoagulantes de tipo cumarínico. Deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que reciban Piroxicam y anticoagulantes orales en forma concomitante.

Al igual que sucede con otros antiinflamatorios no esteroides, no se recomienda el uso de Piroxicam conjuntamente con ácido acetilsalicílico ni con otros agentes antiinflamatorios no esteroides, debido a que la información existente no permite demostrar que dichas combinaciones produzcan una sinergia en el efecto terapéutico de la que se obtiene con un fármaco solo y por lo tanto que el potencial de reacciones adversas aumente también.

Como se mencionó antes, Piroxicam tiene un alto grado de afinidad por las proteínas del plasma y por lo tanto, puede esperarse que desplace a otros fármacos unidos a las mismas.

### **3.14.9 Dosificación.**

*Artritis reumatoide, osteoartritis (artrosis, enfermedad degenerativa articular), espondilitis anquilosante.*

- La dosis inicial recomendada es de 20 mg, administrada en una sola toma. La mayoría de los pacientes responden adecuadamente con 20 mg diarios.

- Una minoría de los pacientes puede mantenerse satisfactoriamente con dosis tan bajas como 10 mg diarios.
- Algunos pacientes ocasionalmente pueden requerir hasta 30 mg/día administrados en dosis única o dividida.

La administración a largo plazo de dosis de 30 mg o mayores, lleva aparejado un aumento en el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales.

*Enfermedades músculo- esqueléticas agudas:*

El tratamiento deberá iniciarse los dos primeros días con 40 mg diarios en dosis única o dividida, que se reducirá a 20mg diarios el resto de los 7 a 14 días del periodo terapéutico.

*Gota aguda:*

El tratamiento deberá iniciarse con una dosis oral de 40 mg en una sola toma, y se continuará por 4 a 6 días más con la dosis de 40 mg diarios, ya sea en una sola toma o bien dividida. No se recomienda para el tratamiento crónico del padecimiento.

*Dolor post – operatorio y postraumático:*

La dosis de inicio recomendada es de 20 mg como dosis única diaria. En los casos en que se requiera un inicio de acción más rápido, el tratamiento debe iniciarse con 40 mg diarios durante los primeros 2 días, administrados como dosis única o dividida. La dosis deberá reducirse a 20 mg diarios durante el resto del periodo del tratamiento.

*Dismenorrea:*

El tratamiento de la dismenorrea primaria deberá iniciarse tan pronto se presenten los síntomas, con una dosis de inicio de 40 mg administrados como dosis única diaria durante los primeros 2 días. El tratamiento puede continuarse con dosis única de 20 mg durante 1 a 3 días según sea necesario.



### 3.14.10 Presentaciones comerciales.

La tabla 7 muestra las presentaciones comerciales del fármaco. En ella se incluyen tanto cápsulas, como otras formas farmacéuticas presentes en el mercado.

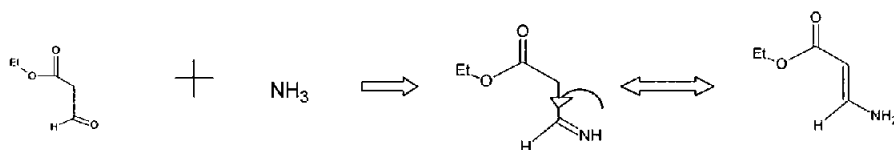
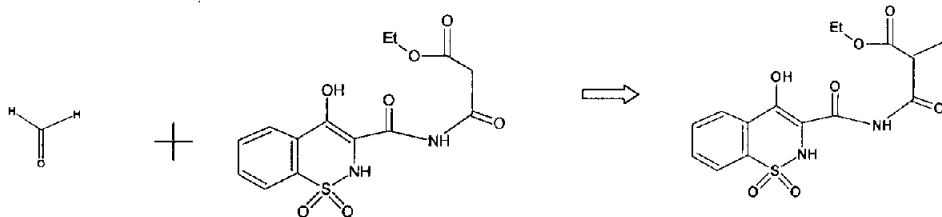
Tabla 7. Presentaciones comerciales del Piroxicam

Nombre	Presentación	Laboratorio
ANDROXICAM	Comprimidos 20 mg	Industria Farmacéutica Andromaco.
APOPIRAN	Cápsulas 10 y 20 mg	Protein , S.A. de C.V.
ARLEXICAM	Crema	Arlex de México, S.A. de C.V.
ARTINOR	Tabletas 20mg	ICN Farmacéutica, S.A de C.V.
ARTINOR	Solución inyectable	ICN Farmacéutica, S.A de C.V.
ARTINOR	Gel 100 g	ICN Farmacéutica, S.A de C.V.
BREXODIN	Tabletas 20 mg	Química y Farmacia, S.A. de C.V.
CITOKEN*T	Tabletas 20mg	Laboratorios Kendrick, S.A.
DIXONAL	Grageas 20 y 40 mg	Productos Medix ,S.A. de C.V
DIXONAL	Gel 100 g	Productos Medix ,S.A. de C.V
Facicam	Cápsulas 10 y 20 mg	Laboratorios Altia, C.V. de S.A.
Facicam	Gel 40 g al 0.5%	Laboratorios Altia, C.V. de S.A.
FELDENE	Cápsulas 20 mg	Pfizer C.V. de S.A.
FELDENE	Tabletas 20 mg	Pfizer C.V. de S.A.
FELDENE	Supositorios 20 mg	Pfizer C.V. de S.A.
FELDENE	Solución Inyectable	Pfizer C.V. de S.A.
OSTERAL	Tabletas 20 mg	Laboratorios Silanes, S.A. de C.V.
OSTERAL	Suspensión	Laboratorios Silanes, S.A. de C.V.
OXICANOL	Cápsulas 20mg	IVAX Pharmaceutical México.
SERPICAM	Cápsulas 20 mg	SERRAL, S.A. de C.V.

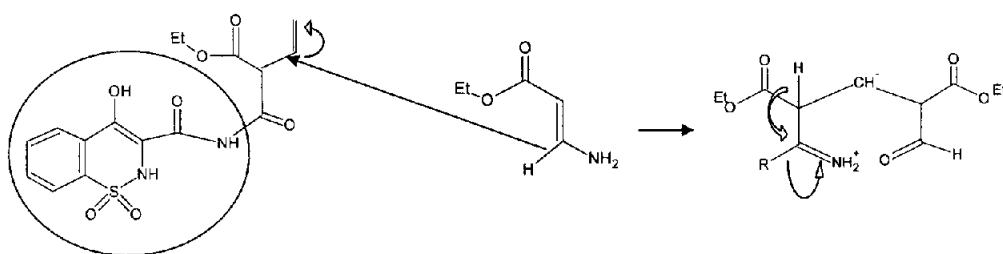
### 3.14.11 Síntesis Química del Piroxicam

El anillo piridínico de la molécula de piroxicam sigue una síntesis de Hantzsch.

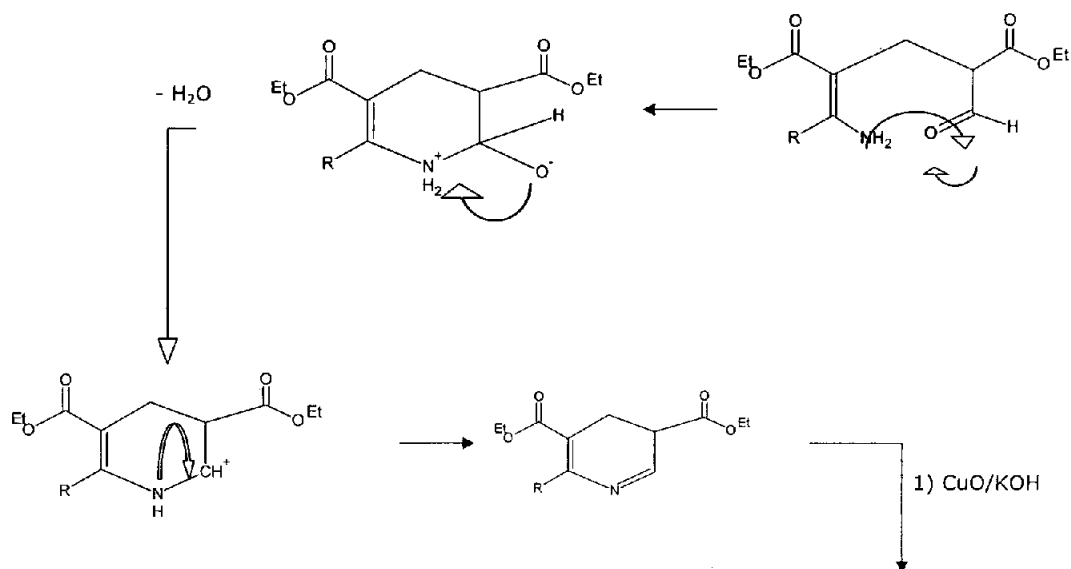
A partir de un  $\beta$ - cetoéster se forman los componentes de heterociclo.



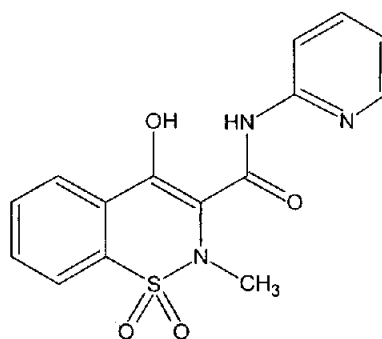
Posteriormente se cierra el heterociclo.



El resto de la molécula encerrada en el círculo se denotará como R, simplemente para simplificar.



Piroxicam



### **3.14.12 Excipientes Seleccionados.**

Los métodos utilizados para la producción a gran escala requieren de otros materiales además de los componentes activos.

Los excipientes se incluyen en las formulaciones para hacer más sencillo el manejo, mejorar el aspecto físico y la estabilidad y facilitar la liberación del fármaco en la corriente sanguínea. Estos componentes supuestamente inertes, así como los métodos de producción empleados en algunos casos, influyen sobre la absorción o la biodisponibilidad de los fármacos. Por tal razón debe tenerse cuidado en la selección y evaluación de los excipientes y los métodos de preparación para tener la seguridad de que los objetivos de la liberación del fármaco y la eficacia terapéutica de los componente activos no disminuirán.

Para la preparación de las cápsulas de Piroxicam se utilizaron los excipientes descritos a continuación.

#### **Lactosa[9].**

La lactosa es ampliamente utilizada como diluyente en tabletas, cápsulas, productos liofilizados y fórmulas lácteas infantiles.

Hace 30 años se desarrolló la lactosa seca para ser utilizada en formulaciones farmacéuticas sólidas. Hoy en día están disponibles muchos otros grados de lactosa, incluyendo .- lactosa anhidra, .-lactosa monohidratada y en menor proporción .- lactosa anhidra.

Generalmente el grado de lactosa elegido es dependiente del tipo de forma de dosificación que ésta siendo desarrollado. En el caso de cápsulas, hay varios grados de lactosa comercial disponibles, las cuales tienen diferentes propiedades tales como distribución del tamaño de partícula y ciertas características de flujo. Esto permite la selección del material más aconsejable para una aplicación en particular.

Polvo o partículas cristalinas blancas. La lactosa es inodora y de sabor ligeramente dulce; la  $\alpha$ -lactosa es aproximadamente 15% tan dulce como la sacarosa, mientras que la  $\beta$ -lactosa es más dulce que la forma  $\alpha$ .

*Sinónimos.*

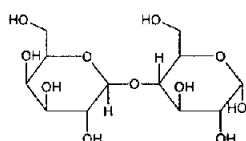
Fast-Flo, Lactochem, Pharmatose, Zeparox.

*Fórmula Empírica y peso molecular*

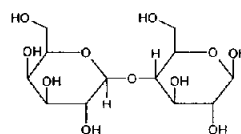
$C_{12}H_{22}O_{11}$  342.30 (anhidra)

$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$  360.11 (monohidratada)

*Formula estructural*



$\alpha$ -Lactosa



$\beta$ -Lactosa.

*Propiedades Físicas y Químicas.*

La lactosa monohidratada es estable al contacto con el aire y no es afectada por la humedad a temperatura ambiente, sin embargo la forma amorfa dependiendo de cómo es secada puede ser afectada por la humedad y convertirse en monohidratada.

El punto de fusión es de 201-201° C para la lactosa monohidratada, 223° C para la  $\alpha$ -lactosa anhidra y 252.2° C para la  $\beta$ -lactosa anhidra.

La lactosa anhidra normalmente contiene arriba de 1% p/p de agua. La lactosa monohidratada contiene aproximadamente 5% p/ p de agua de cristalización y normalmente de 4.5- 5% p/p de contenido de agua.

Es prácticamente insoluble en Cloroformo, etanol y éter. En agua 1 g es soluble en 4.63 mL a temperatura ambiente.

*Toxicidad.*

La lactosa es ampliamente utilizada en formulaciones farmacéuticas como diluyente tanto en formulaciones sólidas, como intravenosas.

Las reacciones adversas a la lactosa son ampliamente atribuidas a la intolerancia a la lactosa, que ocurre en personas con una deficiencia de la enzima intestinal lactasa. Entre los síntomas encontramos dolor abdominal, diarrea, distensión y flatulencias.

**Estearato de Magnesio [9].**

El estearato de magnesio es un polvo fino y blanco de baja densidad, con olor y color característico. Al tacto es grasoso y se adhiere fácilmente a la piel.

Es el más común y efectivo de los lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos. El estearato de magnesio es generalmente efectivo a niveles de 0.25 a 5% .

Es incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro. Se debe evitar mezclar con materiales antioxidantes.

*Propiedades físicas y químicas.*

Es prácticamente insoluble en etanol, etanol-agua, ligeramente soluble en benceno y etanol caliente.

La densidad del estearato de magnesio es de 1.03-1.08 g/ cm<sup>3</sup>. Su punto de fusión es de 88.5 °C.

Tiene un flujo pobre.

En grandes cantidades puede retardar la disolución del fármaco, de tal manera que se debe utilizar la menor cantidad posible en la formulación.

En grandes cantidades puede retardar la disolución del fármaco, de tal manera que se debe utilizar la menor cantidad posible en la formulación.

*Toxicidad.*

El estearato de magnesio es ampliamente utilizado por ser un producto no tóxico en administración oral. Sin embargo la ingestión de grandes puede provocar efectos laxantes o irritación de la mucosa.

La inhalación de este compuesto es dañina y sus efectos pueden ser fatales.

# Capítulo 4

## ***Desarrollo Experimental***



#### 4.1 Estudios de preformulación. Caracterización Reológica.

##### 4.1.1 Descripción del Principio Activo.

Como comentamos anteriormente durante la preformulación se debe incluir una descripción del principio activo, cuyo objetivo principal es ayudar a la identificación del fármaco. Para evitar confusiones se deberán utilizar términos estandarizados para la descripción de características tales como el color, olor y sabor de los fármacos.

##### 4.1.2 Distribución del tamaño de partícula.

El objetivo de esta determinación es conocer la distribución del tamaño de las partículas que componen el granulado o polvo. De acuerdo a las características de los granulados y polvos empleados en el desarrollo de formas farmacéuticas convencionales se emplea el método de tamizado, cuyo fundamento es la separación física de las partículas por efecto mecánico.

##### 4.1.3 Densidad Aparente y densidad compactada.

Estas determinaciones nos permiten conocer el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios vacíos entre las partículas y porosidad de las mismas. Con los resultados obtenidos identificar el tipo de flujo de la mezcla.

% compresibilidad	Tipo de flujo
5-15	Excelente
18-21	Bueno
23-25	Regular
33-38	Pobre
> 40	Muy pobre

#### 4.1.4 Velocidad de Flujo y Ángulo de reposo.

Esta determinación nos permite conocer la capacidad de fluidez de los polvos y granulados; la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas y entre las partículas y la tolva de alimentación de la dosificadora de polvos.

Ángulo de reposo	Tipo de flujo
< 25	Excelente
25-30	Buena
30-40	Regular
>40	Pobre

#### 4.2 Calificación del equipo.

Para conocer cuales son las condiciones en las que se encuentra el equipo de llenado se realizó la calificación de desempeño del equipo.

Para la realización de este trabajo se utilizarán cápsulas de formato y la cantidad de mezcla se determinará en base a las pruebas de llenado.

##### 4.2.1 Variación de peso en función de intensidad y tiempo de vibración.

Estas pruebas nos ayudarán a identificar el tiempo y la intensidad de vibración más adecuadas para obtener cápsulas con la menor variación de peso (C. V. < 5%) .

*Llenado de cápsulas.* La metodología a seguir para el llenado de las cápsulas se explica claramente en el apartado 3.8.4.1.

##### *Material.*

- Máquina Semiautomática Dott- Bonapace
- Cronómetro
- Balanza Analítica

Metodología .

Para conocer las mejores condiciones para el dosificado de las cápsulas es necesario realizar pruebas piloto de llenado, utilizando lactosa anhidra con 1% de estearato de magnesio como deslizante (placebo).

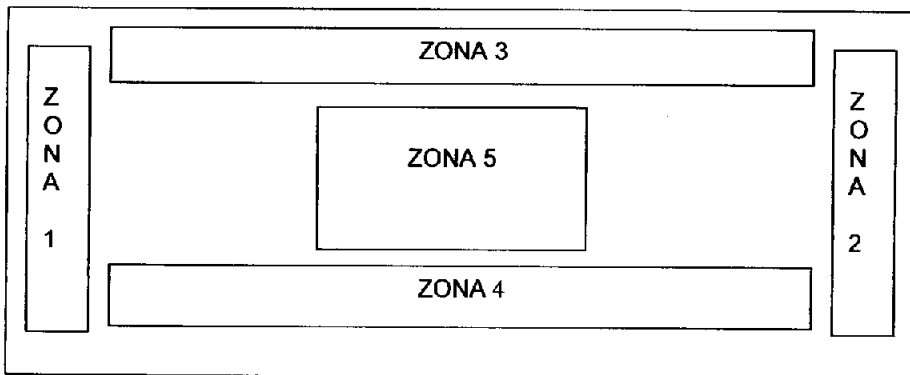
- 1.- Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas y del cubículo de proceso, además del equipo a utilizar.
- 2.- Determinar el peso promedio de las cápsulas vacías.
- 3.- Bloquear los extremos del bastidor de manera que quede espacio para el llenado de solamente 20 cápsulas.
- 4.- Realizar pruebas a diferentes tiempos, con las diferentes intensidades de vibración. Siguiendo el siguiente cuadro.

Condiciones	Intensidad de vibración	Tiempo (s)
A	1	60
B	2	60
C	3	60
D	4	60
E	4	120

- 5.- Una vez llenas las cápsulas determinar el peso promedio y determinar la variación de peso
- 6.- Determinar con cuál intensidad y tiempo de vibración se encuentra la mejor variación de peso (C. V. < 5%)

#### 4.2.2 Variación de peso por zonas de llenado.

Este ensayo nos ayudará a identificar variación para el llenado en cada zona del bastidor. Para ello dividiremos imaginariamente el bastidor en cinco principales zonas. El siguiente esquema ejemplifica estas zonas.



Se procederá al llenado de las 150 cápsulas con el placebo de acuerdo a la metodología de más adecuada, es decir aquella en la que la variación sea menor a 5%.

Una vez preparado el lote de 150 cápsulas, se tomará una muestra representativa de cada zona de llenado, para posteriormente determinar la variación en el peso promedio que existe, es decir se determinarán los coeficientes de variación para cada una de las zonas. Esta determinación se realizará por triplicado para comprobar que obtenemos resultados reproducibles

#### 4.4 Dosificación del lote final.

A partir de las pruebas y el muestreo de 20 cápsulas al azar de cada una de las zonas de llenado calcular un promedio general a partir de los promedios individuales obtenidos para cada zona de los tres lotes fabricados.

El promedio general de los tres lotes fabricados será la cantidad de polvo que será encapsulada bajo las condiciones de operación del equipo previamente establecidas.

La dosis terapéutica del fármaco empleado es de 20 mg, el 1% de la formulación le corresponderá al estearato de magnesio y el resto de polvo será lactosa.

#### **4.4.3 Control de calidad.**

Finalmente, el control calidad de las cápsulas fabricadas se llevará a cabo determinando las siguientes variables.

- Diámetro de la cápsula (Coeficiente de variación menor a 5%)
- Longitud de la cápsula (Coeficiente de variación menor a 5%)
- Peso Promedio (Coeficiente de variación menor a 5%)
- Variación de masa para evaluar la uniformidad de dosis. (Coeficiente de variación menor a 5%). MGA 0299
- Tiempo de desintegración (<15 minutos). MGA 0261

Para conocer la variación que presentan se deben realizar las mismas determinaciones a un producto comercial.

# Capítulo 5

## ***Resultados***

## Resultados.

### 5.1 Caracterización Reológica del Principio Activo.

#### 5.1.1 Descripción

Polvo fino de color amarillo, sin olor, sin sabor. La pureza del Piroxicam es de 100.76 %.

#### 5.1.2 Distribución del tamaño de partícula.

Tabla 1

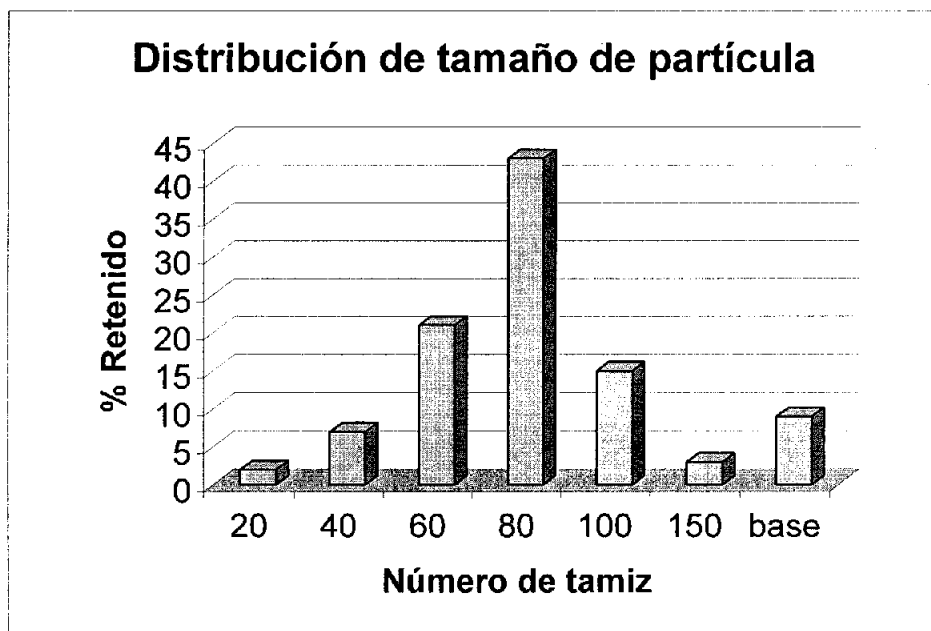
Tamiz	peso 1	Peso 2	% retenido
20	494.1	494.3	2
40	476.6	477.3	7
60	430.2	432.3	21
80	439.2	443.5	43
100	424.1	425.6	15
150	380.8	381.1	3
base	539.3	540.2	9

De acuerdo al porcentaje de polvo retenido en cada número de malla obtenemos la distribución de tamaño de partícula.

Cuadro 1

Número de malla	Tamaño de abertura (mm) ASTM
20	840
40	420
60	250
80	177
100	149
150	105

La siguiente gráfica muestra la distribución del tamaño de partícula del principio activo utilizado.



Gráfica 1. Distribución del tamaño de partícula para Piroxicam.

De tal modo que de acuerdo al número de malla en el que la mayor cantidad de polvo es retenido en el tamiz 80.



## 5.1.3 Densidad Aparente

Tabla 2

Densidad Aparente de Piroxicam.

Peso (g)	Volumen (mL)	Densidad aparente (g/mL)
1.0061	2.1	0.479
1.0040	2.2	0.456
1.0048	2.1	0.478

**Promedio = 0.471 g/mL****D. E. = 0.013****C. V. = 2.8 %**

## 5.1.4 Densidad Compactada.

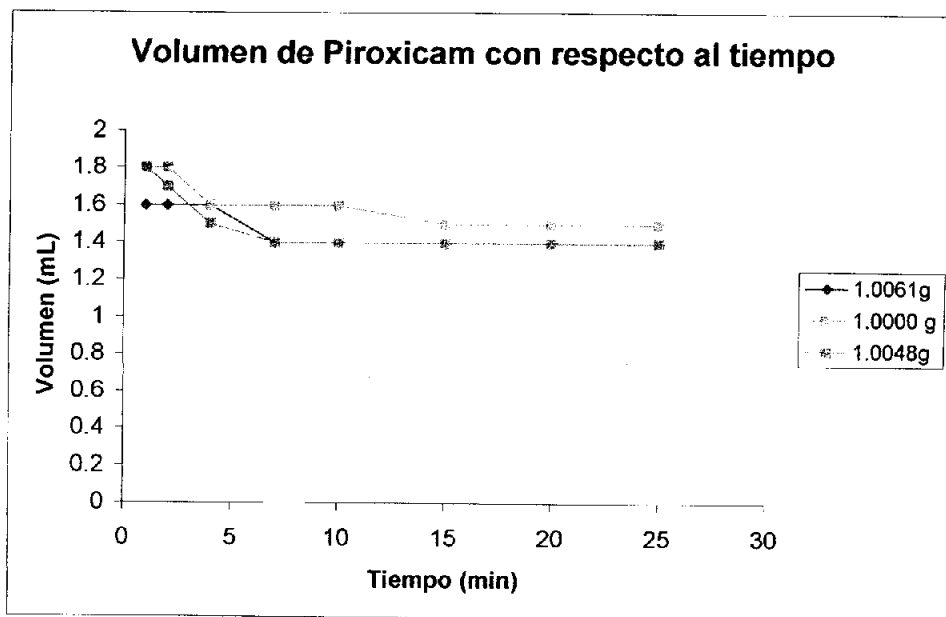
Tabla 3

Densidad Compactada de Piroxicam.

Tiempo (min)	Volumen (mL)		
	Muestra 1 1.0061 g	Muestra 2 1.0040 g	Muestra 3 1.0048 g
1	1.6	1.8	1.8
2	1.6	1.8	1.7
4	1.6	1.6	1.5
7	1.4	1.6	1.4
10	1.4	1.6	1.4
15	1.4	1.5	1.4
20	1.4	1.5	1.4
25	1.4	1.5	1.4
<b>Densidad compactada (g / mL)</b>	0.718	0.666	0.717

**Promedio = 0.700****D. E. = 0.0297****C. V. = 4.2 %**

La gráfica presentada a continuación muestra el volumen de piroxicam con respecto al tiempo de golpeo.



Gráfica 2. Densidad Compactada de Piroxicam.

De acuerdo a los resultados obtenidos en las pruebas de determinaciones efectuadas se determinó que la densidad compactada es de 0.7 mg / mL.

## 5.1.5 Porcentaje de compresibilidad.

Tabla 4 Porcentaje de compresibilidad del Fármaco.

Densidad Aparente (g/mL)	Densidad Compactada (g/mL)	% compresibilidad
0.479	0.718	33.3
0.456	0.666	31.5
0.478	0.717	33.3

**Promedio = 32.7 % de compresibilidad**

**D. E. = 1.039**

**C. V. = 3.2%**

El porcentaje de compresibilidad obtenido nos indica que el flujo del Piroxicam es pobre.

## 5.1.6 Velocidad de Flujo

Tabla 5 Velocidad de Flujo del Fármaco.

Peso (g)	tiempo (s)	Velocidad (g/s)
0.8022	1.5	0.535
0.8944	1.7	0.526
0.9963	1.9	0.524
0.8994	1.6	0.562
0.9685	1.9	0.484

**Promedio= 0.526 g/s**

**D. E. = 0.028**

**C. V. = 5.3 %**

5.1.7 *Ángulo de Reposo*

Tabla 6

*Ángulo de Reposo del Fármaco.*

Diámetro (mm)	Altura (mm)	Ángulo
31	6.5	11.84
33	6.4	10.97
32	6.6	11.65
32	6.7	11.82
32	6.6	11.65

**Promedio = 11.58°****D. E. = 0.355****C. V. = 3.1%**

El ángulo de reposo nos indica que el fármaco tiene muy buen flujo.

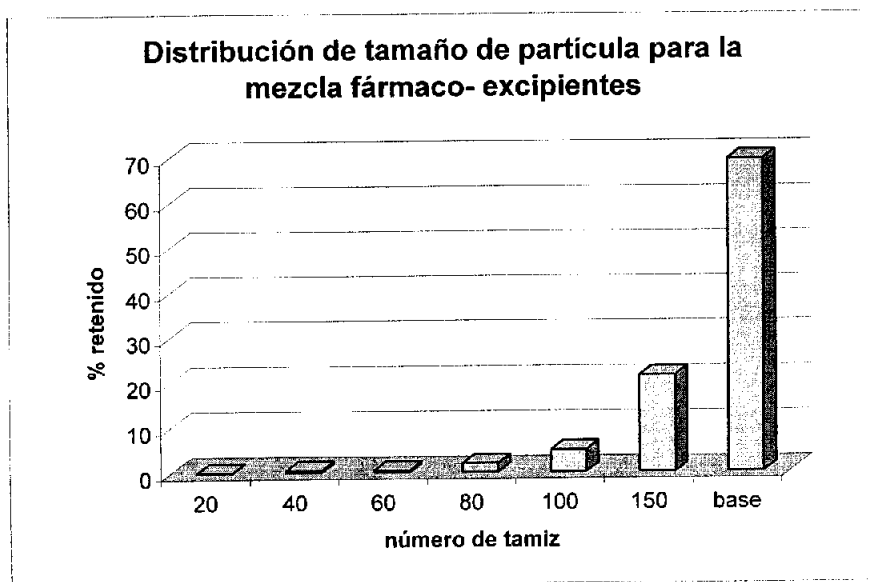
**5.2 Caracterización Reológica de la mezcla Fármaco-Excipientes.***5.2.1 Descripción.*

Polvo fino color crema , sin olor y ligero sabor dulce.

*5.2.2 Distribución del Tamaño de Partícula.*Tabla 7 *Distribución del tamaño de partícula para la mezcla fármaco- excipientes*

Tamiz	peso 1	peso 2	% retenido
20	411.6	411.6	0
40	371.0	371.1	0.48
60	365.3	365.4	0.48
80	354.4	354.8	1.94
100	349.7	350.7	4.85
150	407.6	412.0	21.4
base	583.8	598.1	69.4

La siguiente gráfica nos muestra la distribución del tamaño de partícula para la mezcla fármaco - excipientes.



*Gráfica 4. Distribución de Tamaño de partícula mezcla fármaco- excipientes.*

De acuerdo a los porcentajes retenidos en cada tamiz se observa que la mezcla tiene un tamaño de partícula menor a 105 mm.

## 5.2.3 Densidad Aparente

Tabla 8  
Densidad Aparente de la mezcla fármaco- excipientes.

Peso (g)	Volumen (mL)	Densidad aparente (g/mL)
1.0050	2.6	0.386
1.0027	2.5	0.401
1.0033	2.6	0.386

**Promedio = 0.391g/mL**

**D. E. = 0.0086**

**C. V. = 2.2%**

## 5.2.4 Densidad Compactada.

Tabla 9  
Densidad Compactada de la mezcla fármaco- excipientes.

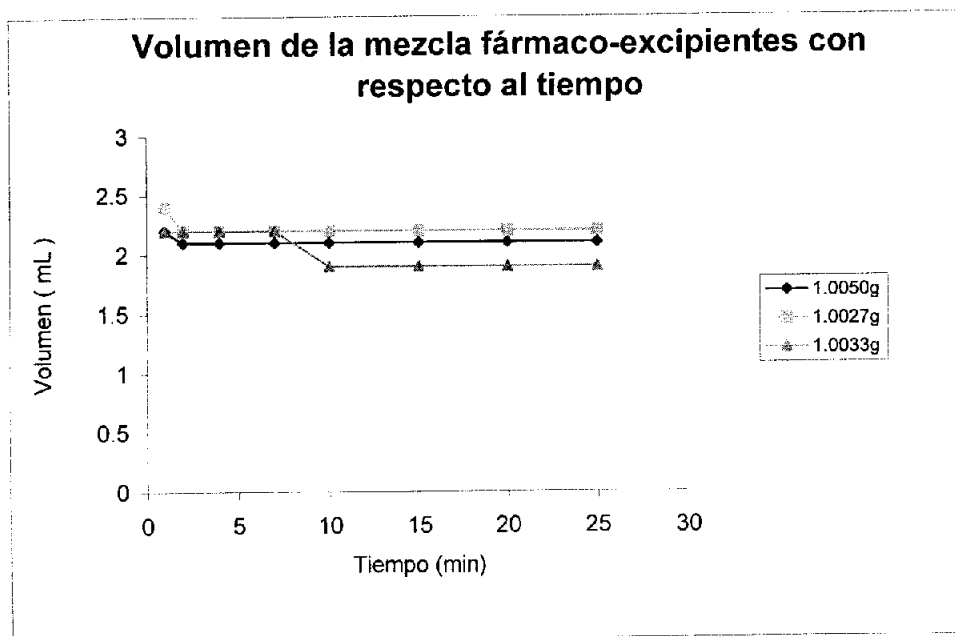
Tiempo (min)	Volumen (mL)		
	Muestra 1 1.0032 g	Muestra 2 1.0017 g	Muestra 3 0.9576
1	2.6	2.5	2.7
2	2.4	2.3	2.6
4	2.4	2.2	2.3
7	2.2	2.2	2.2
10	2.2	2.2	2.1
15	2.2	2.1	2.1
20	2.2	2.1	2.1
25	2.2	2.1	2.1
Densidad Compactada	0.456	0.477	0.456

**Promedio = 0.463 g/ mL**

**D. E. = 0.012**

**C. V. = 2.6%**

La gráfica continuación muestra el volumen de la mezcla con respecto al tiempo de golpeteo.



*Gráfica 4 Volumen de polvo ocupado con respecto al tiempo de golpeteo.*

De acuerdo a los resultados obtenidos la mezcla fármaco- excipientes tienen una densidad compactada de 0.463 mg/ mL.

## 5.2.5 Porcentaje de compresibilidad

Tabla 10.

*Porcentaje de compresibilidad para la mezcla fármaco- excipientes.*

Densidad Aparente (g/mL)	Densidad Compactada (g/mL)	% compresibilidad
0.386	0.456	15.4
0.401	0.477	15.9
0.386	0.456	15.4

**Promedio = 15.6 % de compresibilidad**

**D. E. = 0.288**

**C. V. = 1.9%**

El porcentaje de compresibilidad obtenido nos indica que el flujo de la mezcla es bueno

## 5.2.6 Velocidad de Flujo

Tabla 11

*Velocidad de Flujo para la mezcla fármaco- excipientes.*

Peso Total (g)	Vaso Vacío (g)	Diferencia de peso (g)	Tiempo (s)	Velocidad (g/s)
29.6764	28.714	0.962	1.8	0.535
33.5991	32.6169	0.982	2.0	0.491
29.621	28.6489	0.972	1.8	0.540
30.5081	29.5248	0.983	2.0	0.492
30.794	29.811	0.983	2.0	0.492

**Promedio = 0.510 g / s**

**D. E. = 0.025**

**C. V. = 4.9%**



5.2.7 *Ángulo de Reposo.*

Tabla 12

*Ángulo de Reposo para la mezcla fármaco-excipientes.*

Diámetro (mm)	Altura (mm)	Ángulo
28	6.1	12.29
32	6.9	12.16
28.5	5.9	11.69
31.0	7.0	12.72
27	6.2	12.93

**Promedio = 12.35°****D. S. = 0.481****C. V. = 3.9%**

El resultado del ángulo de reposo nos indica que el flujo de la mezcla es muy bueno.

### 5.3 Calificación del equipo.

#### 5.3.1 Peso promedio de cápsulas vacías.

Tabla 13  
Peso promedio de cápsulas vacías.

Peso de cápsulas vacías (mg)	
60	59
62	59
59	61
60	61
61	60
62	60
61	61
60	61
60	59
59	59
Promedio	60.2
D. S.	1.03
C. V. (%)	1.7

Balanza Analítica Oertling NA 164.  
Cápsulas de gelatina dura del número 2.  
Cuerpo amarillo, casquillo azul. Lote 584695

## 5.3.2 Condiciones de Operación.

En la siguiente tabla se muestra los pesos de las 20 cápsulas dosificadas por las diferentes metodologías. Se presentan también los cálculos estadísticos para cada una de ellas.

Tabla 14.

Contenido neto de las cápsulas para las distintas condiciones de operación.

Contenido Neto de las cápsulas (mg)					
	A	B	C	D	E
	187.5	230.7	256.7	257.4	253.5
	206.5	239.9	248.6	261.6	254.7
	202.3	234.8	258.5	266.3	254.3
	205.1	238.6	253.3	258.7	254.3
	210.5	226.9	250.4	260.4	256.1
	197.7	223.9	254.6	256.1	256.9
	206.8	239.7	252.1	263.5	251.7
	221.9	240.3	254.3	259.8	255.6
	208	238.7	249.9	255.6	261.6
	196.5	234.6	258.8	258.2	254.3
	206.8	238.5	253.7	259.2	250.2
	213.3	227.3	265.8	266.2	261.2
	208.5	230.1	244.6	254.3	257.6
	199.9	231.2	238.6	253.1	256.5
	201.8	229.4	253.8	256.9	254.7
	198.5	236.7	256.7	259.9	254.6
	203.7	238.6	243.5	257.8	257.3
	203.5	234.5	255.6	260.3	256.3
	212.3	221.8	256.7	256.5	256.2
	201.8	225.2	252.1	255.4	257.3
Promedio	204.6	233.1	252.9	258.9	255.7
D. E.	7.2	5.9	6.0	3.6	2.7
C. V. (%)	3.5	2.5	2.4	1.4	1.0

Como se puede observar en la tabla anterior se obtiene menor variación de peso para las dos últimas condiciones de operación.

### 5.3.3 Variación de las zonas de llenado.

Para identificar la variación que existe en cada zona de la máquina, dividimos el bastidor en las cinco zonas antes mencionadas. Se realizó un muestreo al azar para cada una de ellas. A las 15 cápsulas tomadas de cada una de las zonas se les determinó peso promedio, desviación estándar y coeficiente de variación. Los resultados se muestran a continuación.

Lote. TFT170903-ECM

Tabla 15

Contenido Neto de polvo por zonas de llenado.

Lote 1

Contenido neto (mg)					
Zona 1	Zona 2	Zona 3	Zona 4	Zona 5	
224.5	236.6	224.5	228.7	233.8	
226.7	257.5	227.1	224.8	244.5	
221.2	215.5	232.3	215.6	244.7	
217.8	248.4	227.4	216.4	238.9	
238.9	250.1	226.6	231.6	221.5	
220.4	252.2	226.9	226.1	250.1	
226.5	260.3	228.4	222.2	231.7	
231.6	235.9	228.3	223.4	233.7	
228.8	245.2	223.1	212.5	236.9	
212.2	256.7	232.5	236.9	233.2	
217.1	242.6	229.7	229.8	250.1	
220.3	238.9	224.6	226.4	230.1	
219.6	255.1	236.1	222.7	240.4	
220.8	236.5	225.2	229	236.5	
215.9	253.7	229.3	225.7	239.3	
<b>Promedio =</b>	<b>222.8</b>	<b>245.7</b>	<b>228.1</b>	<b>224.8</b>	<b>237.7</b>
<b>D. E. =</b>	<b>6.8</b>	<b>11.7</b>	<b>3.5</b>	<b>6.4</b>	<b>7.7</b>
<b>C. V. (%) =</b>	<b>3.1</b>	<b>4.8</b>	<b>1.5</b>	<b>2.9</b>	<b>3.2</b>

Como puede observarse en los coeficientes de variación obtenido, la zona 2 es la que mayor problema de variación presenta. Estos resultados también nos muestran que la zona del centro tiene una variación muy pequeña.

Para comprobar la reproducibilidad en los resultados se realizó por triplicado el llenado y muestreo de cada zona. Los resultados se presentan a continuación.

Lote. TFT170903-ECM

Tabla 16

Contenido Neto de polvo por zonas de llenado.

Lote 2

Contenido neto (mg)					
Zona 1	Zona 2	Zona 3	Zona 4	Zona 5	
224.5	245.8	216.3	224.8	232.6	
226.3	228.6	222.1	222.3	236.7	
221.1	244.9	217.9	213.6	235.6	
217.5	244.1	224.6	218.4	237.4	
238.9	248.6	219.6	235.6	232.1	
220.8	233.4	230.5	230.6	240.6	
226.3	240.1	217.6	223.7	235.9	
227.4	213.6	218.6	222.6	241.3	
231.9	251.2	217.4	224.8	235.4	
228	229.3	228.6	223.6	235.8	
212.8	246.5	224.3	234.8	234.9	
217.6	243.5	213.7	229.7	244	
220.5	257.1	217.8	235.4	240.8	
219.4	232	224.9	239.3	235.9	
222.3	242.9	213.8	220.2	247.5	
<b>Promedio =</b>	<b>223.7</b>	<b>240.1</b>	<b>220.5</b>	<b>226.6</b>	<b>237.8</b>
<b>D. E. =</b>	<b>6.5</b>	<b>10.9</b>	<b>5.1</b>	<b>7.3</b>	<b>4.2</b>
<b>C. V. (%) =</b>	<b>2.9</b>	<b>4.6</b>	<b>2.3</b>	<b>3.2</b>	<b>1.8</b>

En estas determinaciones también se muestra un marcado problema de llenado en la zona denominada 2. Al igual que en el lote anterior, la zona 5 o central muestra la menor variación de llenado.

Los resultados de la tercera evaluación se presentan en la siguiente tabla.

Lote TFT240903-ECM

Tabla 17

Contenido Neto de polvo por zonas de llenado.

Lote 3

Contenido Neto (mg)					
Zona 1	Zona 2	Zona 3	Zona 4	Zona 5	
239.6	236.6	232.5	240.6	238.5	
228.8	257.5	225.4	221.5	231.4	
228.1	225.2	229.3	242.1	237.6	
240.6	248.9	222.2	227.9	226.9	
238.9	250.6	221.3	238.6	230.8	
230.4	252.3	227.9	224.1	230.1	
225.5	260.4	232.8	242.3	239.8	
240.6	239.1	225.4	231.5	229.3	
232.1	235.3	227.6	228.2	234.5	
241.4	256.4	224.1	226.4	235.7	
228.2	242.1	235.2	223.1	238.7	
227.7	238.2	231.8	230.3	232.8	
224	260.8	224.3	240.9	232.1	
225.9	236.9	218.2	227.8	232.7	
222.8	253.7	225.9	221.4	229.9	
<b>Promedio =</b>	<b>231.6</b>	<b>246.3</b>	<b>226.9</b>	<b>231.1</b>	<b>233.4</b>
<b>D. E. =</b>	<b>6.7</b>	<b>10.8</b>	<b>4.7</b>	<b>7.7</b>	<b>3.9</b>
<b>C. V. (%) =</b>	<b>2.9</b>	<b>4.4</b>	<b>2.1</b>	<b>3.4</b>	<b>1.7</b>

Al igual que en los casos anteriores el mayor problema de variación se localiza en la zona 2. Sin en todas las zonas la variación de peso se encuentra dentro de los límites bajo las condiciones de operación.

Para la zona 5 también se encontró el menor coeficiente de variación. Comparando los resultados de los tres lotes fabricados encontramos que hay reproducibilidad en estos.

Además en todos los casos encontramos coeficientes de variación menores al 5% por lo que podemos considerar que hay uniformidad de dosis.

## 5.3.4 Formulación propuesta.

A partir de los resultados en las pruebas de variación por zonas de llenado se calculó un promedio general para conocer la cantidad de polvo encapsulado y proponer la formulación a preparar.

Tabla 18.

## Contenido Neto por zonas de llenado

Lote	Contenido neto (mg)				
	Zona 1	Zona 2	Zona 3	Zona 4	Zona 5
1	222.8	245.7	228.1	224.8	237.7
2	223.7	240.1	220.5	226.6	237.8
3	231.6	246.3	226.9	231.1	233.4
<b>Promedio</b>	<b>226.0</b>	<b>244.0</b>	<b>225.2</b>	<b>227.5</b>	<b>236.3</b>
<b>D.E.</b>	<b>4.8</b>	<b>3.4</b>	<b>4.1</b>	<b>3.3</b>	<b>2.5</b>
<b>C.V.(%)</b>	<b>2.1</b>	<b>1.4</b>	<b>1.8</b>	<b>1.4</b>	<b>1.1</b>

Para demostrar que no existe diferencia estadística significativa entre los tres lotes preparados y por consiguiente hay reproducibilidad en el llenado de las cápsulas, la tabla 19 muestra los datos estadísticos generales.

Tabla 19

## Datos estadísticos generales.

<b>Promedio general</b>	231.8 mg
<b>Desviación Estándar</b>	8.1
<b>Coefficiente de Variación (%)</b>	3.5

Por lo que la cantidad de polvo a dosificar en cada cápsula es de 232 mg aproximadamente, de ahí que:

Tabla 20

Componente	Cantidad		Lote
	1 Cápsula (mg)	150 Cápsulas (g)	
Piroxicam	20.0	3.0	001661
Estearato de Magnesio	2.32	0.348	240692
Lactosa Anhidra	210.0	31.5	070395

El estearato de magnesio se utilizó en proporción del 1% con respecto al peso de polvo total.

#### 5.4 Control de calidad del producto final.

Para el control de calidad de los dos lotes finales se realizó un muestreo representativo al azar.

##### 5.4.1 Apariencia.

Cápsulas opacas de gelatina dura conteniendo polvo de color amarillo claro.

##### 5.4.2 Peso promedio.

Tabla 20.

Contenido Neto. Producto Final.

Contenido Neto (mg)		
	Lote TFT221003-ECM1	Lote TFT221003-ECM2
	239.8	235.7
	241.8	238.8
	237.6	240.5
	234.9	239.7
	242.3	232.7
	236.5	236.2
	232.7	240.8
	239.1	239.5
	236.2	244.2
	236.2	237.9
	242.5	238.1
	235.5	240.9
	241.7	243.8
	237.9	241.2
	232.3	239.7
	231.3	238.5
	236.7	240
	242.7	232.5
	242.5	231.5
	239.3	239.4
<b>Promedio =</b>	<b>238.0</b>	<b>238.6</b>
<b>D. E. =</b>	<b>3.6</b>	<b>3.4</b>
<b>C. V. (%) =</b>	<b>1.5</b>	<b>1.4</b>

Límites: 231.8 mg  $\pm$  5%  
Límites (220.2-243.4) mg



## 5.4.3 Variación de peso

*Tabla 21*  
*Variación de Peso para Producto final.*  
*Lote TFT221004-ECM1*

Peso (mg)		
Cápsula llena	Cápsula Vacía	Diferencia de Peso
290.3	59	231.3
301.5	59	242.5
296.7	60	236.7
293.8	60	233.8
294.5	60	234.5
299.1	60	239.1
299.2	61	238.2
302.3	63	239.3
301.9	61	240.9
293.3	60	233.3

**Promedio = 236.9**

**D. E. = 3.6**

**C. V. = 1.5%**

*Tabla 22*  
*Variación de Peso para Producto final.*  
*Lote TFT221004-ECM2*

Peso (mg)		
Cápsula llena	Cápsula Vacía	Diferencia de peso
303.5	61	242.5
301.7	59	242.7
300.3	61	239.3
295.7	60	235.7
298.3	61	237.3
299.7	60	239.7
300.1	60	240.1
290.5	60	230.5
293.3	60	233.3
291.7	59	232.7

**Promedio = 237.4**

**D. E. = 4.2**

**C. V. = 1.8%**

## 5.4.4 Dimensiones.

Tabla 23

Dimensiones. Producto Final.

	Lote TFT221004-		Lote TFT221004-	
	Longitud (mm)	diámetro (mm)	Longitud (mm)	diámetro (mm)
	19.7	6.2	19.8	6.2
	19.7	5.5	19.7	6.1
	19.8	6.1	19.8	6.2
	19.8	6.1	19.8	5.9
	19.8	6.2	19.7	6.3
	19.6	6.2	19.8	6.1
	19.8	6.1	19.6	6.1
	19.8	6.1	19.6	6.2
	19.5	6.3	19.6	6.1
	19.5	6.1	19.5	6.2
<b>Promedio</b>	<b>19.7</b>	<b>6.1</b>	<b>19.7</b>	<b>6.1</b>
<b>D. E.</b>	<b>0.12</b>	<b>0.22</b>	<b>0.11</b>	<b>0.11</b>
<b>C. V.(%)</b>	<b>0.6</b>	<b>3.6</b>	<b>0.6</b>	<b>1.8</b>

## 5. 4.5 Tiempo de desintegración.

Lote TFT221004-ECM1            9 minutos 10 segundos.

Lote TFT221004-ECM2            9 minutos 30 segundos.

Desintegrador ELECSA 826385

**5.5 Evaluación de Cápsulas Comerciales.**

Producto: Facicam 20 mg. Laboratorios Altia. Lote 506709

*5.5.1 Peso Promedio*

Tabla 24

Peso promedio de Cápsulas comerciales.

Peso Total (mg)
185
183
175
191
188
170
186
172
200
192
192
173
176
183
180
185
183
191
183
185

<b>Promedio</b>	<b>183.1</b>
<b>D. E.</b>	<b>5.9</b>
<b>C. V. (%)</b>	<b>3.2</b>

## 5.5.2 Variación de peso.

Tabla 25

Variación de peso de Cápsulas comerciales.

Peso (mg)		
Cápsula Llena	Cápsula Vacía	Diferencia de Peso
185	37	148
183	38	145
175	38	137
191	37	154
189	37	152
170	37	133
186	36	150
172	37	135
200	39	161
192	38	154

**Promedio = 146.9****D. E. = 9.27****C. V. = 6.3%**

## 5.5.3 Dimensiones.

Tabla 26

Dimensiones de Cápsulas comerciales.

	Longitud (mm)	Diámetro (mm)
	14.7	6.2
	13.1	5.5
	14.8	6.1
	14.6	6.1
	14.9	6.2
	14.9	6.2
	14.1	6.1
	14.1	6.1
	13.5	6.3
<b>Promedio</b>	<b>14.30</b>	<b>6.1</b>
<b>D. E.</b>	<b>0.65</b>	<b>0.2</b>
<b>C. V.(%)</b>	<b>4.5</b>	<b>3.8</b>

## 5.5.4 Tiempo de desintegración.

**FACICAM**

Lote S06709

**6 minutos 20 segundos.**

## 5.6 Hoja de especificaciones para cápsulas de Piroxicam 20 mg.

Determinación	Especificaciones	Referencia Bibliográfica	Cumple
<b>Apariencia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cápsulas opacas de gelatina dura del número 2 conteniendo polvo de color amarillo pálido.</li> <li>• Cuerpo amarillo, casquillo azul.</li> </ul>	Especificación interna.	Si
<b>Peso Promedio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>231.8 \pm 11.6</math> mg</li> </ul>	Especificación interna.	Si
<b>Variación de peso.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El peso contenido en no más de 2 cápsulas puede diferir del 10.0% del peso promedio y ninguna debe diferir de más del 25 %.</li> </ul>	MGA 0299	Si
<b>Dimensiones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diámetro de la cápsula: C. V. &lt; 5%.</li> <li>• Longitud de la cápsula: C. V. &lt; 5%.</li> </ul>	Especificación interna.	Si
<b>Tiempo de desintegración.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No más de 30 minutos en agua a 37° C.</li> </ul>	MGA 0261	Si

**Dictamen :** Los lotes *TFT221004-ECM1* y *TFT221004-ECM2* cumplen con especificaciones.

# Capítulo 6

# *Análisis de Resultados*

## **Análisis de Resultados.**

De acuerdo a los resultados obtenidos el Piroxicam no tiene las condiciones reológicas más favorables, esto se puede observar en la tabla 4, donde el valor promedio de índice de compresibilidad del fármaco indica que el principio activo tiene un flujo pobre, sin embargo debemos que acentuar que la formulación final lleva estearato de magnesio, cuyas propiedades lubricantes mejoran la reología de la mezcla.

Este efecto puede ser observado comparando las tablas 4 y 10, la mezcla final es decir la que contenía el lubricante, mejoro considerablemente el porcentaje de compactación y por consiguiente se logró que el flujo de la mezcla fuera bueno.

Posteriormente a la caracterización reológica se realizó la calificación operacional del equipo utilizando placebo. Dicha calificación consistía en probar diferentes metodologías de llenado, variando la intensidad y el tiempo de vibración. Establecimos un coeficiente de variación de peso del 5% como criterio de aceptación del equipo.

Aunque todas las metodologías utilizadas presentan una variación menor al 5% (tabla 14), la metodología C y D son en las que la variación de peso esta incluso por debajo del 2% haciéndolas más adecuadas para el llenado de las cápsulas.

La denominada zona 2 es la que presenta la mayor variación de peso, sin embargo es también en la que los pesos de las cápsulas son mayores. Esto lo podemos explicar de la siguiente manera: al raspar el polvo tendemos a correrlo hacia la derecha y al centro, y aunque tratamos de dejarlo a la orilla del bastidor, la misma vibración provoca que el polvo comience a fluir de regreso a las zonas más próximas.

La zona 5 es la de menor variación, el origen de la vibración probablemente se encuentre en el centro, por lo que la intensidad en esta zona es más uniforme que en las otras.

Una vez establecidas las mejores condiciones de operación se determinó la cantidad de polvo encapsulado promedio, así como la variación de peso existente muestreando cápsulas de cada una de las zonas de llenado.

A partir de los resultados de variación de peso de los tres lotes se realizó la estadística que demostrara que los resultados eran reproducibles, los datos generados se presentan en las tablas 18 y 19. Podemos observar que la variación entre los tres lotes es menor a 5%, por lo que se puede considerar que el proceso de encapsulado es reproducible. Se expresa también el contenido neto promedio de los tres lotes, valor a partir del cual se realizó la formulación final.

De acuerdo a la literatura [9] la proporción óptima de lubricante es de 0.25 a 5 %, para este trabajo se decidió emplear una proporción del 1% peso en peso (2.31 mg de estearato de magnesio/ cápsula) cantidad adecuada para lograr el efecto lubricante en la mezcla.



La dosis terapéutica del piroxicam es de 20 mg [3] y de acuerdo a los resultados presentados en la tabla 19 el contenido promedio de polvo en las cápsulas es de 231.8 mg, por lo que los 210 mg restantes fueron de diluyente (Lactosa anhidra).

Finalmente se procedió a realizar la preparación del lote final empleando los antecedentes de las pruebas anteriores.

Para el control de calidad de las cápsulas se realizó la descripción del producto, determinación de peso promedio, variación de peso, dimensiones y tiempo de desintegración. Estas determinaciones se realizaron tanto en las cápsulas fabricadas, como a una muestra comercial (Facicam 20 mg de laboratorios Senosian).

El objetivo de analizar muestras comerciales era darnos una idea de la variación que tiene un producto que ya está en el mercado.

Notamos que el peso promedio de los dos lotes fabricados tiene una variación menor que las encontradas en Facicam.

El peso promedio del lote 506709 de las cápsulas de Facicam es de 183.1 mg con una variación de 3.2 % (tabla 24). Esta es mayor a la obtenida en los dos lotes finales, TFT221004-ECM1 y TFT221004-ECM2 cuyos coeficientes de variación son de 1.5 y 1.8 % respectivamente (tablas 21 y 22).

En la variación de peso se obtuvieron también coeficientes de variación menor que el de Feldene. Sin embargo estos resultados solo deben tomarse como un punto de referencia ya que se necesitaría comparar varios lotes más para establecer una diferencia significativa.

Finalmente determinamos el tiempo de desintegración, el cual es mucho menor en Facicam, lo cual es comprensible dada el área de contacto. Facicam es de menor tamaño y por lo tanto la cantidad de gelatina que se debe degradar es menor, por lo que permite liberar al fármaco más rápidamente. Sin embargo los lotes preparados cumplen con la especificación establecida en FEUM 8ª edición.

De acuerdo a la hoja de especificaciones establecida, los lotes preparados cumplen con los criterios establecidos.

Cabe mencionar que estas especificaciones se establecieron con fines didácticos y no deben compararse con los criterios de aceptación establecidos en farmacopea para productos que serán o ya son comercializados.



# ***Conclusiones***



### Conclusiones.

**PRIMERA:** Se logró la finalidad de este trabajo, la cual era generar un nuevo guión experimental que pudiera incluirse en el manual de laboratorio de tecnología farmacéutica I, además de establecer las variables que pueden influir en el proceso de encapsulado.

**SEGUNDA:** Las condiciones de operación del equipo óptimas son intensidad de vibración 4 durante 2 minutos, con lo cual se consiguieron coeficientes de variación menores al 2%, sin embargo la metodología C es también aceptable ya que reduciendo el tiempo de proceso se reducirían costos.

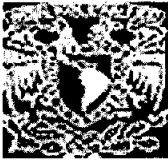
**TERCERA:** Identificamos la variación que existe en cada una de las zonas de llenado.

**CUARTA:** Los lotes fabricados cumplieron con las características de calidad establecidas y que solo son adecuadas para los fines didácticos de la práctica.

**QUINTA:** Se estableció el procedimiento normalizado de operación (PNO) que podrá ser incluido en el manual de prácticas.

# Anexo A

**Procedimiento Normalizado de Operación  
para la manufactura de cápsulas de  
Piroxicam 20 mg**



Facultad de Química. UNAM

**Tecnología Farmacéutica**

Fabricación de cápsulas de Piroxicam 20 mg.		PNO de Manufactura.	
		PNO TFT03	En vigor:
Escrita por : Elisa Cantinca M.	Revisada por: M. S. Alpizar R.	Aprobada por : Dr. Rachel Mata.	Sustituye a: Nuevo
<p>I.- Objetivo. Desarrollar una formulación de cápsulas conteniendo piroxicam por miligramo.</p> <p>II.- Alcance. Este procedimiento involucra a estudiantes, académicos, tesisistas, investigadores y técnicos académicos del laboratorio de Tecnología Farmacéutica II.</p> <p>III.- Políticas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Es responsabilidad del personal asignado a la fabricación de cápsulas de piroxicam el conocer y seguir la metodología descrita en el procedimiento.</li> <li>□ Es responsabilidad del académico que dirige al grupo o proyecto el verificar que se dé estricto seguimiento a los lineamientos descritos en este procedimiento.</li> <li>□ Es responsabilidad del coordinador del laboratorio de Tecnología Farmacéutica administrar este procedimiento.</li> </ul>			
			1 de 5



Facultad de Química. UNAM



#### IV.- Seguridad.

El personal involucrado en la fabricación de las cápsulas de piroxicam, deberá portar bata blanca limpia, en buen estado, cerrada. Cofia, cubre bocas y guantes de cirujano. No deberá portar ningún tipo de maquillaje, ni joyería.

Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actué como supervisor.

1.- TAMAÑO ESTÁNDAR DEL LOTE : 150 cápsulas

2.- DESCRIPCIÓN : Cápsulas de gelatina dura . Tapa color azul, cuerpo color amarillo.

3.- FORMULACIÓN:

Componente	1 cápsula (mg)	150 cápsulas (g)
Piroxicam	20	3.00
Estearato de magnesio	2.32	0.348
Lactosa anhidra USP	210	31.5

4. EQUIPO.

- Encapsuladora Dott-Bonapace
- Balanza Analítica Oertling
- Desintegrador ELECSA
- Cronómetro

2 de 5



Facultad de Química. UNAM



## 6.- PROCEDIMIENTO

### 6.1 Pesado y surtido de materias primas.

- a. Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado.
- b. Verificar la identidad de todos y cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.
- c. Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.
- d. Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.
- e. Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado.
- f. Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.

### 6.2 Manufactura.

- a. Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.
- b. Identificar el cubículo de manufactura asignado.
- c. Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.

## PROCESO.

- I. Tamizar el Piroxicam por malla No. 60 y lactosa por malla No. 150.
- II. Mezclar el polvo como se indica a continuación:

3 de 5



Facultad de Química. UNAM



1/5 del diluyente + 100% del principio activo, mezclar durante 5 minutos , esta será la mezcla A´.

A´ + 1/5 del diluyente, mezclar durante 5 minutos ..... B´

B´ + 1/5 del diluyente, mezclar durante 5 minutos ..... C´

C´ + 1/5 del diluyente, mezclar durante 5 minutos .....D´

D´ + 1/5 del diluyente, mezclar durante 5 minutos .....E´

E´ + 100 % del agente lubricante, mezclar durante 5 minutos .....F´

### III. Llenado.

- 1) Verificar la limpieza del aparato.
- 2) Verificar que este colocado el bastidor del número correcto.
- 3) Colocar las cápsulas vacías en el bastidor adecuado con las tapas hacia arriba
- 4) Separar los cuerpos de los casquillos. Con la palanca (A) se aprisionan firmemente los cuerpos, evitando que se marquen o se rompan.
- 5) Retirar el bastidor para destapar todas las cápsulas a la vez, quedando los casquillos en el bastidor.
- 6) Colocar la tolva y sobre ella se vierte la cantidad correspondiente al número de cápsulas
- 7) Con espátula se distribuye de la manera más uniforme posible.





Facultad de Química . UNAM



- 8) Encender el aparato en modo de vibración 4. Llenar los cuerpos hasta saturarlos, retirando el exceso de polvo.
- 9) Retira la tolva y volver a ajustar el bastidor con las tapas, bajando la almohadilla y asegurándola con el gancho C.
- 10) Firmemente bajar la palanca D una sola vez para que se levanten los cuerpos llenos. Con este movimiento se sellan las tapas de las cápsulas.
- 11) Retirar el bastidor e invertirlo para dejar caer las cápsulas llenas y tapadas.

#### 7. Determinaciones Físicoquímicas.

- Descripción
- Dimensiones
- Peso Promedio
- Variación de Peso
- Tiempo de desintegración.

#### \*Acondicionamiento.

Cada equipo entregará el producto desarrollado perfectamente acondicionado, para lo cual deberá consultar las presentaciones de cápsulas de piroxicam existentes en el mercado, así como las leyendas y marbetes requeridos por las autoridades sanitarias (SSA).

5 de 5

**Referencias**

**Bibliográficas**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Helman, J., *Farmacotécnica teórica y práctica*. 1 edición. Vol. VI. 1981, México, DF. : Compañía Editorial Continental S.A. 1663-1680.
2. Insel, P.A., *Autocoids; Drugs Therapy of inflammation*, in *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 1996.
3. Augsburger, L., *Hard and soft shell capsules*, in *Modern Pharmaceutics*, S. Banker, Rhodes, C., Editor. 1996, Marcel Dekker Inc: New York. p. 395-439.
4. Rudnic, E., Schwartz, R., *Formas farmacéuticas orales sólidas*, in *Remington. Farmacia*, G. A, Editor. 1998, Panamericana: Buenos Aires, Argentina.
5. *The Merck Index on CD-ROM*. 1996, Chapman & Hall EPD: NJ, USA.
6. *Vademécum Farmacéutico*. 6 ed. 2002, México DF. : Rezza Editores.
7. *Chemfinder*. 2003: USA.
8. *Handbook of excipients*.
9. *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*. , in *NOM-059-SSA1-1993*. 1998.
10. *The United States Pharmacopeia*. 26 ed. 2003, USA: United States Pharmacopeial Convention, Inc.
11. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 7ª edición. Vol. 1. 2000, México, D. F.