



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE TABLETAS DE FAMOTIDINA 40 mg
POR COMPRESIÓN DIRECTA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**P R E S E N T A :
MARIANA EDITH URBINA RAMÍREZ**



MÉXICO, D.F.



2005

**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

m350871



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: MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

VOCAL: RAÚL LUGO VILLEGAS

SECRETARIO: IVÁN ALEJANDRO FRANCO MORALES

1er. SUPLENTE: ANGEL ÁVILA VILLAGRÁN

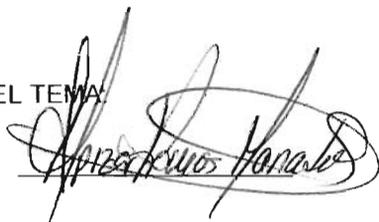
2º. SUPLENTE: CASIMIRO FRAUSTO CAMPOS

SITIO EN DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL ASESOR DEL TEMA:

M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos



NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL SUSTENTANTE:

Mariana Edith Urbina Ramírez



Dios

Toda la felicidad y los beneficios que he recibido en mi vida te los debo sin duda a ti. En cada momento triste has estado a mi lado para darme paz y tranquilidad.

Mamá

Gracias por darme la vida, por todos tus cuidados y porque siempre creíste en mí. Por tus palabras de felicidad y consuelo. Eres la mejor mujer que conozco. Te dedico este trabajo porque es algo que sin tus desvelos y consejos no hubiera podido ser.

Papá

Gracias por darme las herramientas para enfrentarme a la vida, por todo lo que me has proporcionado en las buenas y en las malas. Te agradezco mucho que hayas ayudado a construirme un futuro.

Luis

Hermano te agradezco el buen ejemplo que me has mostrado desde niños, de tu apoyo y cariño, de tus consejos, observaciones y por tu paciencia al escucharme.

Edson y Julio

Edson te agradezco tu ayuda en mis problemas con la computadora. Julio te doy las gracias por ser un buen niño conmigo. Disculpen mis momentos de enojo e ira.

Gus

Agradezco tu amor, tu cariño, tu comprensión, tu ayuda en mis momentos de tristeza y por todas las etapas en las que me has ayudado a crecer así como en todos los años en los que has creído en mí y me has apoyado. Te Amo Mucho.

Yasmín, Armando y Edith

Por ser mis amigos desde el principio y por mantener esta amistad a pesar de los problemas.

*Muchas gracias por estar presentes en mi vida.
Los Quiero Mucho a todos*

Profesora. Ma. del Socorro Alpizar Ramos

Profesora le agradezco mucho toda su ayuda y por sus consejos. Le doy las gracias por guiarme en los momentos de duda. Le estoy muy agradecida.

Susana Quintero

Por ser una buena compañera en toda la carrera y por ayudarme con los inconvenientes en clases.

Miguel

Gracias por ser mantener esta amistad y por escucharme.

Irene

Señora me da mucho gusto por haberte conocido y ser mi amiga. Eres una persona especial.

INDICE

| | Página |
|--|---------------|
| CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN | 2 |
| CAPÍTULO 2 OBJETIVOS | 7 |
| CAPÍTULO 3 ANTECEDENTES | |
| 3.1 Histamina | 9 |
| 3.2 Antagonistas del Receptor H ₂ | 10 |
| 3.2.1 Propiedades Farmacológicas | 12 |
| 3.2.2 Secreción Gástrica | 12 |
| 3.2.3 Aplicaciones Terapéuticas | 13 |
| 3.3 Monografía del Principio Activo | 15 |
| 3.3.1 Propiedades fisicoquímicas | 15 |
| 3.3.2 Acción antiulcerosa | 16 |
| 3.3.3 Farmacocinética | 16 |
| 3.3.4 Contraindicaciones | 17 |
| 3.3.5 Reacciones adversas | 18 |
| 3.3.6 Interacciones | 19 |
| 3.4 Tabletas | 21 |
| 3.4.1 Excipientes | 22 |
| 3.4.2 Evaluación Reológica de Polvos | 24 |
| 3.4.3 Compresión Directa | 25 |
| 3.4.4 Caracterización de las tabletas | 27 |
| 3.5 Monografía Excipientes Empleados | 29 |
| 3.5.1 Celulosa Microcristalina | 29 |
| 3.5.2 Alginato de Sodio | 33 |
| 3.5.3 Sorbitol | 36 |
| 3.5.4 Estearato De Magnesio | 40 |
| 3.5.5 Talco | 42 |
| 3.5.6 Lactosa | 44 |
| 3.5.7 Prosolv 90 | 47 |

| | Página |
|---|---------------|
| CAPÍTULO 4 DESARROLLO EXPERIMENTAL | |
| 4.1 Planteamiento del Problema | 50 |
| 4.2 Preformulación | 51 |
| 4.2.1 Evaluación Reológica del Principio Activo | 51 |
| 4.2.2 Selección de Excipientes | 52 |
| 4.2.3 Materiales y Métodos | 62 |
| 4.3 Compresión | 64 |
| 4.4 Cuantificación del Principio Activo | 67 |
| CAPÍTULO 5 RESULTADOS | |
| 5.1 Pruebas Reológicas Principio Activo | 72 |
| 5.2 Perfil Reológico del Principio Activo con Excipientes | 73 |
| 5.3 Compresión | 74 |
| 5.4 Cuantificación del Principio Activo | 77 |
| CAPÍTULO 6 ANALISIS DE RESULTADOS | |
| Análisis de Resultados | 81 |
| CAPÍTULO 7 CONCLUSIONES | |
| Conclusiones | 85 |
| CAPÍTULO 8 BIBLIOGRAFÍA | |
| Bibliografía | 87 |
| ANEXO I | 90 |

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

La úlcera péptica es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes en países desarrollados, en particular en personas mayores de 40 años de edad. Es una enfermedad que sin el tratamiento adecuado, resulta crónica y evoluciona con brotes recurrentes y con complicaciones graves, como la hemorragia digestiva o perforación y que pueden llegar a ser mortales. La úlcera péptica tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, a la vez que consume gran volumen recursos del sistema sanitario y de la sociedad en general.

Fue a principios de los años ochenta cuando se descubrió que la úlcera péptica está asociada en la práctica a una bacteria llamada *Helicobacter pylori*, cuya erradicación con antibióticos combinados con antiseoretos podía llevar a la cicatrización de la úlcera de modo permanente en la gran mayoría de los pacientes.

ÚLCERA PÉPTICA.^{4, 5, 6}

La úlcera péptica, también conocida como úlcera gastroduodenal, es una enfermedad que se caracteriza por una lesión localizada y en general única de la mucosa del estómago (en cuyo caso se llama úlcera gástrica) o del duodeno (en cuyo caso se llama úlcera duodenal). Dicha lesión consiste en una pérdida de sustancia localizada de la mucosa y, en ocasiones, de las restantes capas de la pared gástrica o duodenal, que puede variar considerablemente de tamaño, desde unos milímetros a varios centímetros.

La úlcera péptica es una enfermedad que, sin el tratamiento adecuado, es crónica y de curso recidivante y con remisiones y exacerbaciones o brotes sintomáticos espontáneos de varias semanas de duración, a menudo influidos por la estacionalidad (la sintomatología aparece sobre todo en primavera y otoño).

El síntoma característico y típico más frecuente en los pacientes con úlcera péptica, es el dolor abdominal, que se localiza en el epigastrio y que los pacientes describen como ardor, dolor corrosivo o sensación de hambre. El dolor suele presentar en un horario relacionado con las comidas. Raras veces aparece antes del desayuno, aunque suele hacerlo entre una y tres horas después de las comidas y, por lo general, desaparece al comer o al tomar alcalinos.

A menudo, los pacientes describen otros síntomas dispépticos como eructos, distensión abdominal, intolerancia a las grasas o pirosis. La causa más común de la úlcera péptica es una alteración de los mecanismos defensivos de la barrera mucosa producidos por agentes externos irritantes, pero está muy asociada a la infección por una bacteria exclusiva de la especie humana, el *Helicobacter pylori*.

A continuación se presentan los factores que la favorecen:

- ***Helicobacter pylori***

Este microorganismo causa tanto daños anatómicos como funcionales. En el estómago provoca un incremento de HCl, aumento de secreción de gastrina y aumento del vaciamiento gástrico, y anatómicamente lesiona las células parietales alterándolas dando como resultado una metaplasia intestinal.

Helicobacter pylori posee factores que favorecen su permanencia como lo es el poder de adherencia que no permite que éste sea arrastrado por el tránsito gástrico. Además secreta la enzima ureasa que transforma la urea en amoníaco, esto forma un ambiente alcalino que rodea a *Helicobacter* y le permite así vivir en el ambiente ácido en el cual se encuentra.

- **Ácido Clorhídrico y Pepsina**

No actúan en forma directa, el HCl en realidad actúa sólo en situaciones en que la acidez es muy marcada. Una acidez menor de 3,5 de pH dará mayor probabilidad de producir daño, a este pH el pepsinógeno es activado y transformado en pepsina que finalmente produce daño.

- **AINEs**

Inhiben las prostaglandinas, esto trae más tendencia a hacer úlcera pues disminuye el bicarbonato e inhibe la regeneración y el flujo gástrico y duodenal.

- **Stress**

El proceso digestivo tiene una fase neural que se activa cuando la persona siente hambre, lo que hace que inmediatamente se produzcan los jugos gástricos, pero cuando el estado de tensión es muy agudo el aparato digestivo deja de responder adecuadamente porque la motilidad intestinal se interrumpe al igual que la secreción gástrica.

- **Tabaco**

Inhibe las prostaglandinas, altera el vaciamiento gástrico y disminuye la producción de óxido nítrico.

- **Café**

La cafeína parece estimular la secreción de ácido en el estómago, el cual puede agravar el dolor de una úlcera existente. Sin embargo, la estimulación del ácido del estómago no puede atribuirse únicamente a la cafeína.

La utilización de combinaciones de medicamentos antibióticos y antiseoretos, han conseguido que las tasas de erradicación y curación superiores al 90%; hayan reducido la mortalidad debida a las complicaciones y se ha aumentado la calidad de vida de los pacientes con úlcera péptica.

Al mismo tiempo, la reducción de las complicaciones, de las hospitalizaciones y de los procedimientos quirúrgicos ha supuesto ahorros considerables para el Sistema Nacional de Salud y ha permitido que muchos pacientes puedan llevar a cabo sus actividades de la vida diaria y laboral, reduciéndose así las pérdidas de productividad por esta enfermedad.

Las dosis que se manejan en el mercado para el tratamiento de la úlcera péptica son de 20 y 40 mg, el uso de cada dosis depende del estado y la edad del paciente. La dosis de 40 mg esta dirigida a los adultos que administran vía oral dicha dosis una vez al día antes de la hora de dormir. La mayor parte de las úlceras cicatrizan en 4 semanas y raras veces se necesitan tratamientos de 6 a 8 semanas.

La dosis de 40 mg fue elegida en el presente trabajo debido a que se enfoca a personas adultas y esta presente en una mayor cantidad en las tabletas, por lo que se pretende desarrollar una forma farmacéutica sólida (tabletas Famotidina 40 mg) con la incorporación de un excipiente que puede actuar para la liberación sostenida del principio activo y prolongar su acción farmacológica; por otro lado cuantificar la Famotidina mediante un método analítico accesible y de bajo costo.

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS

- Desarrollar una forma farmacéutica sólida (tabletas) de Famotidina 40 mg por Compresión Directa.
- Establecer un Método Analítico para la cuantificación del principio activo presente en las tabletas.

CAPÍTULO III

ANTECEDENTES

3.1 HISTAMINA.^{4,5}

La Histamina (2-(4-imidazolil etilamina (o betaaminoetilimidazol))) es una molécula hidrofílica compuesta por un anillo imidazólico y un grupo amino unidos por dos grupos metileno. La forma farmacológicamente activa en ambos receptores, H₁ y H₂, es el tautómero monocationado N^γ-H, es decir la forma cargada de la siguiente estructura.

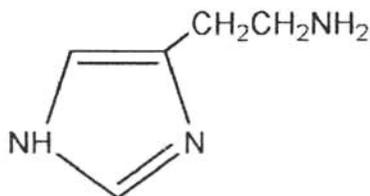


Figura 1. Estructura Histamina

Los compuestos con actividad apreciable tipo histamina consisten generalmente en pequeños anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno y a los que se les unen las cadenas laterales 2-aminoetilicas. Entre los análogos de la histamina existe una llamativa falta de correlación entre su acción sobre la secreción gástrica y sus otras acciones tipo histamina.

Esto refleja la existencia de dos subclases de receptores para la amina, llamados H₁ y H₂ que muestran diferentes requerimientos estructurales para su unión y activación.

La Histamina es un muy poderoso secretagogo gástrico y produce una copiosa secreción de jugo gástrico de gran acidez con dosis inferiores a las que influyen en la presión arterial.

El efecto principal, aumento de la producción de jugo gástrico ácido, se mantiene durante las infusiones intravenosas prolongadas de Histamina. Es resultado de un efecto estimulante directo sobre las células parietales, donde, actuando sobre receptores H₂ que están vinculados con la adenociclase, la histamina conducen una bomba de membrana (H⁺, K⁺ -ATPasa) que hace salir protones.

3.2 ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H₂.^{2, 4, 5}

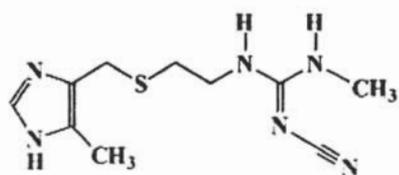
Los antagonistas del receptor H₁ de la histamina no inhiben la secreción de ácido gástrico. La secreción de antagonistas del receptor H₂, en el decenio de 1970, brindó pruebas irrefutables de la importancia de la histamina endógena en el control fisiológico de la secreción gástrica.

Los antagonistas de los receptores H₂ son análogos de la histamina que consisten en estructuras cíclicas con cadenas laterales. Si bien los anillos y las cadenas laterales difieren entre los distintos compuestos, todos tienen en común un nitrógeno en el anillo o inmediatamente adyacente a él y un nitrógeno en la cadena lateral que es reconocido por el receptor.

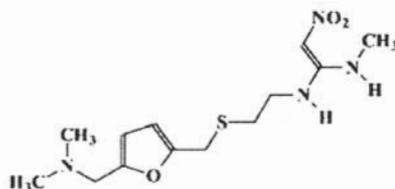
Los antagonistas del receptor H₂ que se aplican en clínica son congéneres de la histamina que contienen una cadena lateral abultada en lugar de la mitad Etilamina. Los primeros representantes de este grupo, como *Burimamida* y *Cimetidina* (primer compuesto que se lanzó al mercado para prescripción general), conservan el anillo imidazol de la histamina.

En los compuestos más modernos este anillo quedó sustituido por un furano (*Ranitidina*) o un tiazol (*Famotidina*, *Nizatidina*).

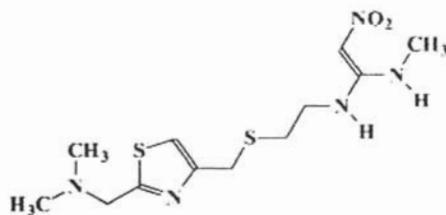
Los antagonistas de los receptores H₂ constituyen un grupo de drogas marcadamente inocuas. La lista de reacciones adversas es larga, pero la incidencia es baja.



Cimetidina



Ranitidina



Nizatidina

Fig. 2 Estructuras antagonistas del receptor H₂

3.2.1 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. ^{4,5}

Los antagonistas del receptor H_2 inhiben de manera competitiva la interacción de la histamina con los receptores H_2 . Son muy selectivos y tienen un efecto mínimo o nulo en los receptores H_1 u otros tipos de receptores.

Aunque los receptores se encuentran en múltiples tejidos (entre ellos el músculo liso vascular y bronquial), los antagonistas H_2 obstaculizan en un grado mínimo funciones fisiológicas que no sean la secreción de ácido gástrico.

3.2.2 SECRECIÓN GÁSTRICA. ^{4,5,6}

Los antagonistas del receptor H_2 inhiben la secreción basal (en ayunas) y nocturna del ácido, y que este efecto contribuye en mayor grado a su eficiencia clínica. Estos antagonistas reducen también la secreción de ácido estimulada por los alimentos y bocadillos, la distensión fúndica y los diversos agentes farmacológicos. Los antagonistas del receptor H_2 reducen el volumen del jugo gástrico secretado como su concentración de H^+ .

Por lo general, la descarga de pepsina, secretada por las células principales de las glándulas gástricas, disminuye proporcionalmente con la reducción del volumen del jugo gástrico.

También contrarrestan la ulceración péptica en el ser humano. No tienen un efecto sostenido en la tasa de vaciamiento gástrico, la presión del esfínter inferior ni la secreción pancreática.

3.2.3 APLICACIONES TERAPÉUTICAS. ^{4,5}

La aplicación clínica de los antagonistas del receptor H₂ se debe a su capacidad para inhibir la secreción del ácido gástrico, sobre todo en pacientes con ulceración péptica. Se cuenta con ellos para la administración tanto oral como parenteral. *Cimetidina* y *Ranitidina* se encuentran disponibles en comprimidos y en forma líquida; la *Nizatidina* se expende en cápsulas; por último, la *Famotidina* se encuentra en el mercado en comprimidos, como suspensión oral y en una solución para inyección intravenosa.

Estos fármacos se toleran bien en dosis considerablemente mayores que las requeridas para causar inhibición importante de la secreción de ácido gástrico. Por tanto, a pesar de su vida media breve en el plasma, los antagonistas del receptor H₂ se pueden administrar en cantidades relativamente grandes una o dos veces al día para lograr un tratamiento eficaz.

- ***Úlcera duodenal***

Los antagonistas H₂ disminuyen en grado importante la secreción basal y nocturna de ácido, y la estimulada por los alimentos y otros factores; reducen tanto el dolor de la úlcera duodenal como el consumo de antiácido, y apresuran la cicatrización.

Para el tratamiento de las úlceras duodenales y gástricas benignas, un régimen eficaz consiste en la administración de una dosis grande antes de ir a dormir. Las úlceras duodenales suelen cicatrizar en plazo de cuatro a ocho semanas de tratamiento. Después de la cicatrización, la dosis de sostén (la mitad de la diaria) puede reducir la probabilidad de enfermedad recurrente.

- ***Úlcera gástrica***

Los antagonistas H₂ apresuran también la cicatrización de la úlcera gástrica benigna; basta con un esquema de ocho semanas en 50 a 75% de los pacientes. Estos fármacos reducen también de manera notable la tasa de recidiva cuando se dan en dosis de sostén a la hora de dormir.

- ***Síndrome de Zollinger-Ellison***

En esta enfermedad, un tumor de los islotes pancreáticos que no es de células β puede producir gastrina en cantidad suficiente para estimular la secreción de ácido gástrico hasta niveles peligrosos para la vida.

- ***Enfermedad por reflujo gastroesofágico***

Una aplicación relevante de los antagonistas del receptor H₂ esta en el tratamiento crónico de la esofagitis por reflujo o la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

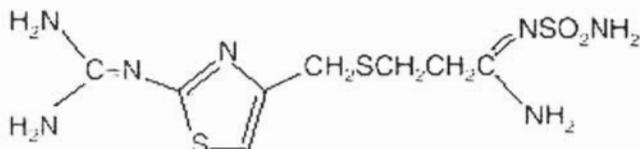
- ***Otros trastornos***

Las antagonistas H₂ pueden resultar útiles en todos los casos en que es deseable reducir la secreción de ácido gástrico. Entre estos trastornos destacan esofagitis por reflujo, úlceras de estrés, síndrome de intestino corto (anastomosis) y estados hipersecretorios aunados a mastocitosis general o leucemia basófila con hiperhistaminemia.

3.3 MONOGRAFÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO. 4, 5, 6, 7, 8, 10

Fórmula: $C_8H_{15}N_7O_2S_3 \cdot HCl$ (337.43) [76824-35-6]

N' (aminosulfonil)-3-[[[2-(diaminometileno)-amino]-4-tiazolil]-metil] tio-propanimidamida.

**3.3.1 Propiedades fisicoquímicas**

Apariencia: Polvo cristalino blanco a amarillo pálido.

Punto de fusión: 162-165°C / 323.6-329°F

Solubilidad: Totalmente soluble en ácido acético glacial; levemente soluble en metanol; muy poco soluble en agua; prácticamente insoluble en etanol.

pKa: A 25°C, en agua, es de 7.1.

Preparación: Sintetizada a partir de la *S*-(2-aminotiazol-4-ilmetil)iso-tio-urea, 3-cloropropionitrilo y benzoilisotiocianato en 9 pasos. Patente belga 882.071.

3.3.2 Acción antiulcerosa

La Famotidina inhibe competitivamente la acción de la histamina de los receptores H₂ en las células parietales gástricas. Esto inhibe las secreciones gástricas ácidas basales y nocturnas que resultan de la estimulación de ciertos factores como cafeína, comida y pentagastrina.

La Famotidina reduce igualmente el volumen total de jugo gástrico inhibiendo de forma indirecta la secreción de pepsina. Este fármaco no altera la motilidad gástrica, el vaciado, la presión esofágica, ni las secreciones biliares o pancreáticas. La Famotidina aumenta el pH gástrico favoreciendo la cicatrización de las úlceras protegiendo la mucosa de los efectos irritantes producidos por los fármacos antiinflamatorios no esteroídicos

Se recomienda para el tratamiento de corto plazo de la úlcera duodenal, la úlcera gástrica y el reflujo gastroesofágico. También se la aconseja para el tratamiento de la úlcera duodenal después de la curación de la úlcera activa y para el manejo de cuadros hipersecretorios, como el síndrome Zollinger-Ellison y los adenomas endocrinos múltiples.

3.3.3 Farmacocinética

La Famotidina se puede administrar por vía oral y parenteral. Después de la administración intravenosa, los efectos máximos se observan a los 30 minutos. Las dosis de 10 y 20 mg i.v. inhiben la secreción gástrica de ácido durante 10 y 12 horas, respectivamente.

Después de su administración oral, su biodisponibilidad es del 40 al 45%. Los efectos antiseoretos comienzan al cabo de unas horas, siendo máximos al cabo de 1 a 3 horas. La duración de la inhibición es de 10 a 12 horas.

La biodisponibilidad es ligeramente aumentada por los alimentos y ligeramente reducida por los antiácidos, pero estos efectos no tienen ninguna relevancia clínica. Aproximadamente el 20% se encuentra unida a las proteínas del plasma.

El fármaco se distribuye ampliamente por todo el organismo aunque sólo se encuentra mínimamente en el líquido cefalorraquídeo. La mayor parte de la dosis de Famotidina es eliminada en la orina siendo metabolizada en un 30 a 35% en el hígado.

El tiempo de eliminación es de 2.5 a 4 horas aumentando notablemente en los pacientes con disfunción renal. Después de una dosis oral, se recupera en la orina un 25-30% del fármaco sin alterar, mientras que después de la administración i.v., la recuperación en la orina de fármaco intacto es del 65 al 70% de la dosis. Sólo se ha identificado un metabolito, el S-óxido.

3.3.4 Contraindicaciones

La Famotidina se distribuye ampliamente en muchos tejidos del cuerpo. Aproximadamente 30 a 35% de una dosis administrada, es metabolizada por el hígado (lo que se denomina metabolismo de primer paso). La mayor parte del fármaco se excreta sin cambios en la orina. La Famotidina tiene una duración de efecto más prolongada que le sugiere su vida de 2.5 a 3.5 horas.

Esta contraindicada en pacientes con alergia a este fármaco, se usará con precaución en personas con deterioro avanzado de la función hepática, porque el metabolismo hepático inadecuado puede causar acumulación del fármaco y efectos tóxicos. En pacientes con depuración de creatinina menor de 10ml/minuto, podrá necesitarse aumentar la dosis.

La Famotidina puede causar que las capas entéricas de tabletas se disuelvan muy rápidamente por el aumento del pH gástrico. Puede disminuir la absorción del ketoconazol, necesitando aumentar la dosis de éste.

Durante las pruebas de secreción gástrica de ácido, la Famotidina puede antagonizar a la pentagastrina y puede elevar los valores de las enzimas hepáticas. En las pruebas cutáneas que usan extractos de alérgenos, el fármaco puede causar resultados falso-negativos.

3.3.5 Reacciones adversas

Las reacciones adversas que provoca son trombocitopenia, tinitus, sequedad bucal, diarrea, estreñimiento, náusea, vómito, anorexia, gástrica, sabor extraño, flatulencia, aumento de los valores de enzimas hepáticas, sequedad, rubicudez, alopecia, acné, prurito, irritación transitoria en el sitio de la aplicación i.v. disminución de la libido, dolor auricular o muscular, reacción alérgica.

No se ha comunicado sobredosis. El tratamiento incluirá lavado gástrico o inducción de emesis, seguidos por carbón activado para evitar absorción adicional y del tratamiento de sostén y sintomático necesario. La hemodiálisis no elimina la Famotidina.

Se debe tener precaución cuando se administra Famotidina a pacientes de edad avanzada, por el aumento de riesgo de reacciones adversas, particularmente aquellas que afectan al SNC. Puede excretarse en leche materna.

3.3.6 Interacciones

La Famotidina no afecta al sistema de enzimas hepáticas del citocromo P450, y por lo tanto no interfiere con los fármacos que son metabolizados por esta vía. Sin embargo se ha comunicado una reducción significativa del aclaramiento de la Teofilina, con el correspondiente aumento de su vida media plasmática después de un tratamiento con Famotidina.

La Famotidina afecta a la farmacocinética de algunas cefalosporinas orales: por ejemplo la biodisponibilidad de la Cefpodoxima disminuye 40% en presencia de Famotidina. Este efecto se debe a una reducción de la absorción de estos antibióticos originada por el aumento del pH gástrico. Lo mismo ocurre con la cefuroxima y otras cefalosporinas.

Tanto el Ketoconazol como Itraconazol requieren un pH ácido para su absorción, por lo que su biodisponibilidad puede quedar afectada en presencia de Famotidina. Reducen la absorción gastrointestinal por el incremento del pH. Además, estos dos antifúngicos son potentes inhibidores de la CYP3A4 hepática, pudiendo interferir con el metabolismo de la Famotidina. El Fluconazol no muestra estos efectos. Otro fármaco cuya absorción puede ser reducida en presencia de Famotidina es la Delavirdina.

En algún caso aislado se ha descrito un aumento de la intoxicación etílica en pacientes tratados con Famotidina, aunque un estudio realizado en pacientes con úlceras duodenales tratados con Famotidina no demostró que el fármaco interfiriese con el metabolismo del alcohol.

Los antiácidos pueden reducir la absorción de la Famotidina, mientras que por el contrario la Famotidina puede aumentar la absorción de derivados del bismuto tales como el Subsalicilato. Sin embargo no parece que estas interacciones tengan significación clínica.

El Sucralfato no parece reducir la biodisponibilidad de la Famotidina, y aunque se ha sugerido que la reducción del pH gástrico podría disminuir la capacidad de Sucralfato para unirse a los tejidos ulcerados, estudios realizados en animales no parecen indicar que tal interacción tenga lugar.

La eliminación renal de la Metformina es reducida hasta en un 40% por la Famotidina, aumentando las áreas bajo la curva hasta en 40%, con el correspondiente riesgo de hipoglucemia. Se deberán tomar precauciones si la Metformina y la Famotidina se administran concomitantemente.

En algunos casos, la administración de Famotidina puede decrecer las concentraciones séricas de salicilatos. La administración de Etanol con Famotidina puede provocar una disminución en las concentraciones de procainamida e incrementa las concentraciones de N-acetilprocainamida.

3.4 TABLETAS. ^{1,2}

La presentación final que se le da a un medicamento se conoce como forma farmacéutica. Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, preparadas por moldeo o compresión, que contienen principios activos y excipientes.

Las formas farmacéuticas sólidas son preferentemente el método más aceptado como vía de administración, pues desde el punto de vista del paciente son económicas, compactas, manejables, fáciles de transportar, y presentan mayor facilidad de automedicación.

Para obtener tabletas de calidad es indispensable contar con un granulado que cumpla con las siguientes características:

- Buena fluidez y lubricación
- Presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad
- Debe desintegrarse de acuerdo a la especificación del diseño de la tableta
- Presentar un grado de dispersión de tamaño de gránulo lo más estrecho posible y no contener más del 10% de polvo libre.

Hay tres principales métodos para preparar comprimidos son: **granulación húmeda**, **granulación seca** y **compresión directa**. Los métodos de preparación y los componentes agregados se seleccionan para conferir a la fórmula del comprimido las características físicas convenientes para la rápida compresión de éstos.

3.4.1 EXCIPIENTES. ²

Son los componentes de la forma farmacéutica que no tienen actividad farmacológica, y cuya función es la de proveer de estabilidad física, química y/o biológica al fármaco, así como de favorecer su dosificación.

Deben cumplir con las siguientes características:

- Inertes
- Fáciles de adquirir
- Sin sabor u olor
- Baratos
- Compatibles con los componentes de la formulación
- Estables
- No deben de interferir con la biodisponibilidad del fármaco
- No tóxicos

- ***Diluentes***

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña, los diluentes sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir. Entre los más utilizados se tienen a la celulosa microcristalina (Avicel), sorbitol, manitol, lactosa, almidón.

- ***Aglutinantes***

Son agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo. Otorgan a las formulaciones una cohesividad que asegura que las tabletas permanezcan intactas después de la compresión, esto para producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Pueden ser incorporados en polvo seco en un intervalo de 1 a 5% o en solución en un intervalo de 10 a 20%.

- **Lubricantes**

Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de las tabletas. Evitan la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas entre las partículas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación de la tableta.

Deslizantes: permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz (almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco).

Lubricantes: reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta (estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, benzoato de sodio).

Antiadherentes: disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones (talco, celulosa microcristalina, estearato de maíz).

- **Desintegrantes**

Es una sustancia o una mezcla de ellas, agregada a una tableta para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Los materiales que cumplen la función de desintegrantes han sido clasificados químicamente como almidones, arcillas, celulosas, gomas y polímeros con enlaces cruzados.

- **Colorantes**

Se utilizan con la finalidad de eliminar colores desagradables, para su identificación y/o mejorar la presentación de los productos, son incorporados en un nivel aproximado al 0.05%.

- **Saborizantes**

Proporcionan un sabor dulce, los más usados son la sacarina y el aspartame.

3.4.2 EVALUACIÓN REOLÓGICA DE POLVOS. ²

La evaluación de las características reológicas que un granulado o materia prima, tiene una enorme importancia ya que son básicas en los estudios de preformulación. A partir de los resultados obtenidos se puede predecir el comportamiento que presentará el material evaluado en el momento de su compresión.

Las características a evaluar son las siguientes:

- ***Distribución de Tamaño de partícula***

Se realiza mediante el método de a través de mallas, consiste en la separación física de las partículas por efecto mecánico.

- ***Densidad aparente y Densidad compactada***

Se determina el método ocupado por una masa conocida, incluyendo los intersticios entre partículas, así como la porosidad entre las mismas.

- ***Porcentaje de Compresibilidad***

Nos ayuda conocer el tipo de flujo que presentará nuestro granulado.

- ***Velocidad de Flujo***

Se determina la capacidad de fluidez del granulado (excipientes o materia prima), la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas, las tensión superficial, etc.

- ***Ángulo de reposo***

Se determinan factores como tamaño y forma de la partícula, pues éstas influyen en el ángulo de reposo y en la fluidez del granulado.

3.4.3 COMPRESIÓN DIRECTA. ²

Es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas del fármaco y excipientes tales como diluyentes, desintegrantes y lubricantes.

Para emplear este proceso de compresión los excipientes deben impartir a la formulación las características necesarias para la compresión, y el uso de dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de las mezclas de los polvos.

Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como son:

- Fluidez elevada, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme
- Compresibilidad elevada, o sea, suficiente capacidad para sufrir deformación
- Altamente compactables, para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza
- Gran adhesividad para tener la capacidad de enlazar o ligar otras partículas similares
- El tamaño de partícula debe ser estrecha para evitar una segregación de polvos
- Tener muy buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones

Para las tabletas en las el fármaco constituye la mayor proporción del peso de la tableta total, es necesario que éste posea las características físicas requeridas para la formulación a ser comprimida directamente.

Para las tabletas que contienen el 25% o menos del fármaco, la compresión directa puede usarse con frecuencia formulándolos con diluyentes adecuados que actúan como portadores o vehículos del fármaco.

El proceso involucra:

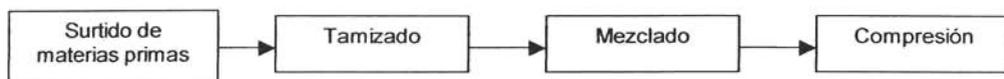


Diagrama 1. Proceso general para la elaboración de tabletas por Compresión Directa

| VENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA | DESVENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Elimina etapas de fabricación reduciendo costos, tiempo, equipo y personal, proceso rápido.• Se suprime el calor y la humedad aumentando la estabilidad física y química del fármaco.• Desintegración y disolución adecuadas.• Tamaño de partícula uniforme.• Se alcanza buena dureza por lo que favorece las tabletas masticables. | <ul style="list-style-type: none">• Materiales costosos y disponibilidad comercial reducida.• Fármacos de dosis pequeñas presentan problemas con la uniformidad de contenido.• Las características reológicas del fármaco son críticas.• Por diferencia de densidad, puede ocurrir segregación.• Excipientes caros. |

Tabla 1. Comparación de las ventajas y desventajas de la Compresión Directa

Una vez fabricadas las tabletas, éstas deben tener ciertas características adicionales, como aspecto, dureza, capacidad de desintegración, características de disolución apropiadas y uniformidad de contenido, las que también están influidas por el método de preparación y por los materiales incorporados a la formulación.

3.4.4 CARACTERIZACIÓN DE LAS TABLETAS. ^{1,2}

La caracterización de las tabletas tiene como objetivo evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar su uniformidad en la fabricación de lote a lote.

Las características a evaluar son:

- ***Descripción***

Se aprecia la forma, dimensiones, color, textura, olor y sabor de las tabletas obtenidas.

- ***Dureza***

Se verifica la estabilidad mecánica de las tabletas conociendo la resistencia que oponen a una fuerza de presión, esta fuerza de presión actúa sobre el diámetro de la tableta y que es capaz de romperlas.

- ***Friabilidad***

Se evalúa la resistencia de las tabletas a la pérdida de material. Se determina el % de friabilidad el cual debe ser menor o igual a 1 para que sea un valor aceptado.

- **Tiempo de desintegración**

Se pone en manifiesto el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en gránulos o partículas de polvo sin implicar su disolución. Se evalúan 6 tabletas a un tiempo fijo y todas deben haberse desintegrado para considerar la prueba satisfactoria.

- **Uniformidad de contenido**

De acuerdo a Farmacopea existen dos formas de evaluar este parámetro:

Variación de peso: si el producto contiene 50 mg o más de un ingrediente activo único, el cual constituya el 50% o más en peso de la tableta.

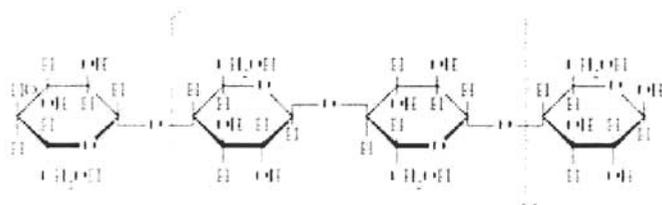
Uniformidad de contenido: cuando el principio activo no constituya el 50% o más en peso de la tableta. Se analizan individualmente 10 tabletas de acuerdo a la valoración correspondiente del producto, se determina la cantidad de principio activo en cada tableta y la desviación estándar relativa.

- **Porcentaje de Disolución**

Las tabletas son sometidas a condiciones específicas para evaluar la liberación del fármaco en un medio de disolución, una velocidad y un tiempo determinados.

3.5 MONOGRAFÍA EXCIPIENTES EMPLEADOS. ^{9, 10}

3.5.1 Celulosa Microcristalina, (Avicel pH 200)



$(C_6H_{10}O_5)_n$ $n \approx 200$

PM ≈ 36000

Pto. Fusión: 260-270 °C

Densidad aparente: 0.478 g/cm³

Densidad verdadera: 1.512-1.668 g/cm³

pH: 6-8 para dispersiones acuosas 1.2 % w/v

Apariencia

Polvo blanco cristalino de partículas porosas, sin olor, sin sabor. Comercialmente esta disponible en diferentes tamaños de partícula, estable.

Propiedades comerciales de diferentes grados de Celulosa Microcristalina.

| GRADO | TAMAÑO DE PARTÍCULA (μM) | TAMAÑO DE MALLA | CANTIDAD RETENIDA (%) |
|------------------|--|--------------------|----------------------------|
| Avicel pH 101 | 50 | 60 200 | ≤ 1.0 ≤ 30.0 |
| Avicel pH 102 | 100 | 60 200 | ≤ 8.0 ≥ 45.0 |
| Avicel pH 103 | 50 | 60 200 | ≤ 1.0 ≤ 30.0 |
| Avicel pH 105 | 20 | 400 | ≤ 1.0 |
| Avicel pH 112 | 100 | 60 | ≤ 8.0 |
| Avicel pH 113 | 50 | 60 200 | ≤ 1.0 ≤ 30.0 |
| Avicel pH 200 | 180 | 60 100 | ≥ 10.0 ≥ 50.0 |
| Avicel pH 301 | 50 | 60 200 | ≤ 1.0 ≤ 30.0 |
| Avicel pH 302 | 100 | 60 200 | ≤ 8.0 ≥ 45.0 |

Tabla 2. Diferentes grados de Avicel y sus características

Solubilidad

Ligeramente soluble en soluciones de hidróxido de sodio 5% w/v, prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos y en la mayoría de los solventes orgánicos.

Categoría funcional

Adsorbente, diluyente en cápsulas y tabletas, desintegrantes (tabletas).

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas

La Celulosa Microcristalina es ampliamente usada como aglutinante y diluyente en formulaciones farmacéuticas orales como tabletas y cápsulas en los procesos de granulación húmeda y compresión directa. En adición al uso de aglutinante y diluyente, se usa también como lubricante y desintegrante.

Usos

Ampliamente usado en la industria farmacéutica como diluyente en formulaciones orales (tabletas y cápsulas), posee propiedades de lubricante y desintegrante que lo hace útil en el tableteado. También es empleado en productos cosméticos y alimenticios.

| Uso | Concentración (%) |
|-----------------------------------|-------------------|
| Adsorbente | 20-90 |
| Anti-adherente | 5-20 |
| Aglutinante/diluyente en cápsulas | 20-90 |
| Desintegrante/Tabletas | 5-15 |
| Aglutinante/diluyente en tabletas | 20-90 |

Tabla 3. Usos del Avicel pH 200 empleando diferentes concentraciones

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento

La Celulosa Microcristalina es estable aun con materiales higroscópicos. El material debe ser almacenado en un contenedor frío, seco y bien cerrado.

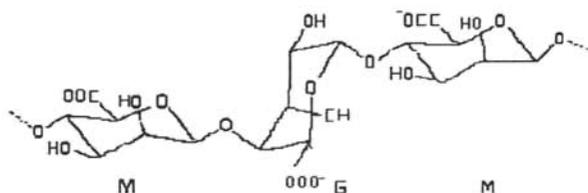
Incompatibilidades

La Celulosa Microcristalina es incompatible con fuertes agentes oxidantes.

Seguridad

La celulosa microcristalina no es absorbida en formulaciones orales, cantidades grandes que sean ingeridas puede tener un efecto laxante, el abuso deliberado de formulaciones que contengan celulosa microcristalina ya sea por inhalación o inyección tiene como resultado la formación de granulomas de celulosa.

3.5.2 ALGINATO DE SODIO



Alginato de Sodio [9005-38-3]

Viscosidad: típicamente una solución acuosa al 1% w/v, 20°C tendrá una viscosidad de 20-400 cP.

pH: 7.2 para soluciones acuosas al 1% w/v.

Soluciones acuosas estable con un pH 4-10, debajo de un pH 3 el ácido alginico se precipita.

Apariencia

Polvo café ligeramente amarillo pálido, sin olor, sin sabor. El alginato de sodio se obtiene de las sales de sodio del ácido alginico, la cual es una mezcla de ácidos polyurónicos compuestos por residuos de ácido D-manurónico y ácido L-gulurónico.

Solubilidad

Prácticamente insoluble en etanol, éter, cloroformo y mezclas etanol/agua en las cuales el etanol esta contenido en más del 30%. Insoluble en otros solventes orgánicos y soluciones ácidas acuosas en las cuales el pH es menor a 3. Ligeramente soluble en agua, formando una solución viscosa coloidal.

Categoría funcional

Agente estabilizante, desintegrante en tabletas y cápsulas, aglutinante en tabletas, agente para incrementar la viscosidad.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas

El Alginato de Sodio es usado en formulaciones orales y tópicas. En formulaciones para tabletas, es usado como aglutinante y desintegrante, empleado como diluyente en formulaciones para cápsulas.

En formulaciones tópicas, el Alginato de sodio es ampliamente usado como agente suspensor en una variedad de pastas, cremas y como estabilizante en emulsiones O/W. Empleado en la formación de nanopartículas, y en la microencapsulación de fármacos en soluciones acuosas.

Usos

Agente estabilizante, desintegrante de tabletas y cápsulas, agente para incrementar la viscosidad. Se utiliza como agente suspensor en pastas, cremas y geles, agente estabilizante en emulsiones O/W. empleado en productos cosméticos y alimenticios.

| Usos | Concentración (%) |
|-----------------------------|-------------------|
| Pastas y cremas | 5.10 |
| Estabilizante en emulsiones | 1.3 |
| Agente suspensor | 1.5 |
| Desintegrante en tabletas | 2.5-10 |

Tabla 4. Usos del Alginato de Sodio empleando diferentes concentraciones

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento

El Alginato de Sodio es un material higroscópico pero estable si se le resguarda de la humedad. Es susceptible a contaminación microbiana lo que puede afectar la viscosidad en la soluciones. El calentamiento del Alginato de Sodio por encima de los 70°C puede causar una depolimerización con pérdida de viscosidad.

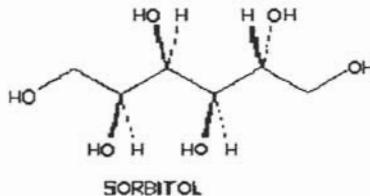
Incompatibilidades

El Alginato de sodio es incompatible con derivados de acridina, cristal violeta, acetato y nitrato de fenilmercurio, sales de calcio, metales pesados y concentraciones de etanol por arriba del 5%. Bajas concentraciones de electrolitos causan un incremento de la viscosidad pero altas concentraciones causan salting-out.

Seguridad

Inhalación del Alginato causa irritación y ha sido relacionado con el asma en trabajadores involucrados en la producción del Alginato.

3.5.3 SORBITOL



D-Glucitol [50-70-4]

$C_6H_{14}O_6$

PM 182.17

pH = 4.5-7.0 para soluciones acuosas 10% w/v

Punto de fusión: 110-112°C para la forma anhidra, 97.7°C para la forma gamma polimórfica, 93°C para la forma metastable.

Densidad aparente: 0.448 g/cm³

Densidad verdadera: 1.507 g/cm³

Calor de solución: -110.9 J/g (26.5 cal/g)

Osmolaridad: las soluciones acuosas de sorbitol hemihidratado a 5.48% w/v, la osmolalidad es isomótica con suero.

Apariencia

Polvo cristalino, higroscópico, inodoro, blanco o ligeramente sin color. Sabor dulce y tiene aproximadamente 50-60% de sucrosa dulce. $C_6H_{14}O_6$ PM 182.17

Solubilidad

| Solvente | Solubilidad a 25°C |
|--------------|-------------------------|
| Cloroformo | Prácticamente insoluble |
| Etanol (95%) | 1 en 25 |
| Etanol (82%) | 1 en 8.3 |
| Etanol (20%) | 1 en 1.2 |
| Etanol (11%) | 1 en 1.14 |
| Éter | Prácticamente insoluble |
| Metanol | Ligeramente soluble |
| Agua | 1 en 0.5 |

Tabla 5. Solubilidad del Sorbitol a 25°C empleando diferentes solventes

Categoría funcional

Humectante, plastificante, diluyente en tabletas y cápsulas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas

Es ampliamente usado como excipiente en formulaciones farmacéuticas. Se emplea como diluyente en formulaciones de tabletas preparadas por granulación húmeda o compresión directa. En formulaciones para cápsulas es empleado como plastificante para la gelatina.

En preparaciones líquidas, el Sorbitol es usado como vehículo en formulaciones libres de azúcar y como estabilizante para el fármaco, vitaminas y suspensiones antiácidas. Se usa en inyectables y preparaciones tópicas y terapéuticas como un laxante osmótico.

Usos

Humectante, plastificante, agente saborizante, diluyente en cápsulas y tabletas (compresión directa). También es empleado en productos cosméticos y alimenticios.

| Uso | Concentración (%) |
|--|-------------------|
| Humectante | 3-15 |
| Soluciones Orales | 20-35 |
| Suspensiones orales | 70 |
| Plastificante para gelatina y celulosa | 5-20 |
| Substituto para glicerina y propilenglicol | 25-90 |
| Pastas dentales | 20-60 |
| Emulsiones tópicas | 2-18 |

Tabla 6. Usos del Sorbitol empleando diferentes concentraciones

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento

El Sorbitol es relativamente una sustancia inerte y compatible con la mayoría de los excipientes. Es estable al aire en ausencia de frío, ácidos diluidos o bases, no se oscurece o se descompone a temperaturas elevadas o en la presencia de aminas.

Es inflamable, no corrosivo y no volátil. Es resistente a la fermentación debida a microorganismos, en soluciones con Sorbitol se debe agregar un conservador. Las soluciones con este excipiente se pueden almacenar en contenedores de vidrio, plástico, aluminio y de acero inoxidable. Las soluciones para inyecciones se deben esterilizar en autoclave.

Incompatibilidades

El Sorbitol forma quelatos solubles en agua con iones metálicos divalentes y trivalentes en condiciones fuertes de acidez o alcalinidad. Las soluciones de Sorbitol pueden reaccionar con óxido de hierro que se vuelve descolorido.

Incrementa la degradación de penicilinas en ratas en soluciones neutras y acuosas.

Seguridad

El Sorbitol se absorbe más y lentamente en el tracto gastrointestinal que la sucrosa y es metabolizado en el hígado a fructuosa y glucosa. El valor calórico es aproximadamente de 16.7 J/g (4 cal/g).

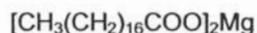
El Sorbitol es bien tolerado por diabéticos que la sucrosa y es ampliamente usado como vehículo en soluciones libres de azúcar, sin embargo, no se ha considerado seguro para los pacientes diabéticos.

Reportes de reacciones adversas de Sorbitol son principalmente debido a su acción como un laxante osmótico cuando se ingiere oralmente. No es fermentado rápidamente por microorganismos y tiene pequeños efectos en el pH de la placa dental, generalmente se considera como no carcinogénico.

Sus dosis letales son:

- LD50 (ratón, IP): 15 g/kg
- LD50 (ratón, IV): 9.48 g/kg
- LD50 (ratón, oral): 17.8 g/kg
- LD50 (rata, IV): 7.1 g/kg
- LD50 (rata, oral): 15.9 g/kg

3.5.4 ESTEARATO DE MAGNESIO



Sal del ácido octadecanoico de magnesio [557-04-0]

$\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{MgO}_4$

PM 591.34

Punto de fusión: 117-150°C (muestras comerciales), 126-130 °C

Punto de ebullición: 250°C

Densidad aparente: 0.159 g/cm³

Densidad verdadera: 1.092 g/cm³

Área de superficie específica: 1.6-14.8 m²/g.

Apariencia

Polvo fino, blanco, leve olor característico a ácido estearico, untuoso, hidrofóbico, se adhiere fácilmente a la piel y está libre de asperezas.

Solubilidad

Prácticamente insoluble en etanol, etanol (95%), éter y agua, ligeramente soluble en benceno caliente y etanol caliente (95%).

Categoría funcional

Lubricante para tabletas y cápsulas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas

Ampliamente usado en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas. Se usa principalmente como lubricante en la manufactura de cápsulas y tabletas, en concentraciones entre 0.25% y 5.0% w/w. Puede retardar la disolución de los fármaco de las formas farmacéuticas sólidas.

La disolución en cápsulas es sensible en la cantidad agregada y el tiempo de mezclado; altos niveles de Estearato de Magnesio y tiempo prolongados de mezclado pueden dar como resultado la formación de lechos de polvos hidrofóbicos que no se dispersan después de que la cápsula se disuelve. En tabletas el Estearato de Magnesio puede incrementar la friabilidad.

Usos

Lubricante de tabletas y cápsulas.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento

El Estearato de Magnesio es estable y debe ser almacenado en contenedores cerrados en un lugar frío y seco.

Incompatibilidades

Incompatible con ácidos, bases fuertes y sales de hierro. Evitar mezclar con materiales oxidantes fuertes. El Estearato de Magnesio no debe ser usado en productos que contengan aspirina, algunas vitaminas y sales alcaaloideas.

Seguridad

El consumo oral del estearato de magnesio en grandes cantidades puede provocar efectos laxantes o irritación en la mucosa. Los ensayos de toxicidad del Estearato de Magnesio en ratas han indicado que no es irritante en la piel, y es no tóxico cuando se administra oralmente o es inhalado. Ha demostrado ser carcinogénico cuando es implantado dentro de las vejigas de los ratones.

Sus dosis letales son:

LD₅₀ (rata, inhalación): > 2 mg/L

LD₅₀ (rata, oral): > 10 g/Kg

3.5.5 TALCO



Talco [14807-96-6]

Puede contener pequeñas cantidades desilicato de aluminio o hierro, absorbe cantidades insignificantes de agua a 25°C.

Gravedad específica: 2.7-2.8

pH: 7-10 para dispersión acuosa 20% w/v

Índice de refracción: n_D^{20} 0 1.54-1.59

Apariencia

Polvo cristalino muy fino, blanco, o blanco grisáceo; untuoso al tacto, se adhiere fácilmente a la piel y está libre de asperezas

Solubilidad

Prácticamente insoluble en ácidos diluidos y álcalis diluidos, solventes orgánicos y agua.

Categoría funcional

Diluyente de tabletas y cápsulas, lubricante de tabletas y cápsulas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas

El Talco se uso ampliamente en formulaciones sólidas como lubricante y diluyente, aunque actualmente ya no es comúnmente usado. Sin embargo es empleado como una matriz de disolución de productos de liberación controlada.

En preparaciones tópicas, se usa como polvo para aplicaciones, se usa en guantes quirúrgicos. Por ser un material natural, contiene microorganismos y debe ser esterilizado cuando se usa como polvo para aplicaciones. Es usado en cosméticos y productos alimenticios principalmente por sus propiedades lubricantes.

Usos

Ampliamente usado en formulaciones de dosificación sólida como lubricante y diluyente.

| Uso | Concentración (%) |
|-----------------------------|-------------------|
| Polvo de aplicación | 90.0-99.0 |
| Lubricante tableta | 1.0-10.0 |
| Diluyente tableta y cápsula | 5.0-30.0 |

Tabla 7. Usos del Talco empleando diferentes concentraciones

Estabilidad y condiciones de almacenamiento

Es un material estable y puede esterilizarse mediante calor a 160°C por un tiempo no mayor a 1 hr., también se puede utilizar el óxido de etileno o la radiación gamma.

Incompatibilidades

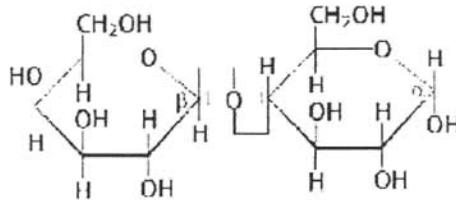
Incompatible con compuestos de amonio cuaternarios.

Seguridad

No se absorbe por ingestión oral, no es un material tóxico. El abuso de productos intravenosos que contengan talco causa granulomas, particularmente en los pulmones. Inhalación de talco causa irritación y enfermedades respiratorias en infantes. Si se encuentra contaminado con asbestos es carcinógeno en el humano.

Los efectos tóxicos a largo plazo de Talco contaminado con grandes cantidades de hexaclorofeno, causa serios problemas neurotóxicos irreversibles en niños accidentalmente expuestos a la sustancia.

3.5.6 LACTOSA



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

$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ PM 360.31 (monohidratada)

pH: (solución 1 en 10) 4-6.5.

Punto de fusión: 201-202°C para α -lactosa monohidratada, 223°C α -lactosa anhidra, 252.2°C para β -lactosa anhidra.

Densidad verdadera: 1.552 para α -lactosa monohidratada, 1.552 para β -lactosa anhidra.

Lactosa monohidratada es estable en aire y no es afectada por la humedad a temperatura ambiente.

Osmolaridad: Soluciones acuosas a 9.75% w/v es isosmótica con suero.

Apariencia

Polvo cristalino blanco o blanco cremoso, inodoro; ligero sabor dulce, estable al aire.

Solubilidad

Un gramo en 5 mL de agua o 2.6 mL de agua hirviendo; muy poco soluble en alcohol, insoluble en cloroformo o éter.

Categoría funcional

Diluyente en tabletas y cápsulas

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas

La Lactosa es ampliamente usada como diluyente en cápsulas y tabletas y en productos liofilizados y fórmulas alimenticias para niños. Varios grados de Lactosa tienen diferentes propiedades físicas como son el tamaño de partícula. Esto permite la selección de los diferentes tipos de Lactosa debido a sus propiedades. Grados finos de Lactosa son usados en las preparaciones de tabletas en la granulación húmeda.

Otras aplicaciones de la Lactosa incluyen su uso como acarreador/diluyente para productos de inhalación y productos liofilizados. Los grados de Lactosa para la compresión directa son más fluidos y más compresibles que la Lactosa microcristalina o en polvo y son compuestas generalmente por Lactosas Spray-dried que contienen perorados de α -lactosa monohidratada con pequeñas cantidades de Lactosa amorfa.

Usos

Diluyente de uso común en farmacia. Se usa ampliamente como un agregado de la leche en alimentación para lactante.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento

La Lactosa puede desarrollar una coloración café durante el almacenamiento, la reacción se acelera con el calor. La pureza de las diferentes Lactosa pueden variar y la evaluación del color es importante, particularmente si las tabletas se formulan para tener un color blanco. Las soluciones saturadas de β -lactosa puede precipitar en cristales de α -lactosa. La Lactosa debe ser almacenada en un contenedor frío, en un lugar seco y en contenedores bien cerrados.

Incompatibilidades

La Lactosa es incompatible con aminoácidos, aminofelina, anfetaminas y lisinopril.

Seguridad

Las reacciones adversas a la Lactosa son principalmente atribuidas a la intolerancia a la Lactosa, cuando ocurre en personas con deficiencia de la enzima lactasa los síntomas de la intolerancia a la lactosa son causadas por el efecto osmótico de la falta de absorción de la Lactosa. La Lactosa no absorbida puede ser fermentada por la flora del colón la cual produce gas; esto causa distensión abdominal y malestar.

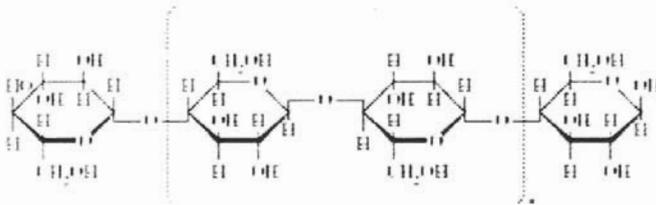
Sus dosis letales son:

LD₅₀ (rata, IP) :> 10 g/kg

LD₅₀ (rata, oral): > 10 g/kg

LD₅₀ (rata, SC): > 5 g/kg

3.5.7 PROSOLV 90



pH: 5.0 -7.5 (suspensión 10% w/v)
Densidad aparente: 0.31 g/cm³
Densidad compactada: 0.39 g/cm³
Pto. Fusión: 260-270 °C

Apariencia

Polvo cristalino blanco, estable al aire, es una mezcla de dos componentes: celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal.

Solubilidad

Prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos y en la mayoría de los solventes orgánicos.

Categoría funcional

Diluyente en tabletas y cápsulas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas

Es usado como diluyente en formulaciones para cápsulas y tabletas. Se desarrollo especialmente para disminuir la pérdida de compactación que ocurre con la celulosa microcristalina en la granulación húmeda.

Usos

Es usado como diluyente en formulaciones de cápsulas y tabletas.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento

La Celulosa Microcristalina silicificada es estable cuando se le almacena en un contenedor frío y en lugares secos.

Incompatibilidades

Es incompatible con fuertes agentes oxidantes.

Seguridad

La celulosa microcristalina silicificada no es absorbida en formulaciones orales, cantidades grandes que sean ingeridas puede tener un efecto laxante, el abuso deliberado de formulaciones que contengan celulosa microcristalina ya sea por inhalación o inyección tiene como resultado la formación de granulomas de celulosa.

CAPÍTULO IV DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La bibliografía nos indica que para el tratamiento de la úlcera péptica las dosis recomendadas son 20 mg y 40 mg de Famotidina, el propósito de este trabajo es el desarrollo de una formulación para una forma farmacéutica sólida cuya dosis sea 40 mg, empleando compresión directa.

La descripción general del desarrollo experimental se describe en el siguiente diagrama:

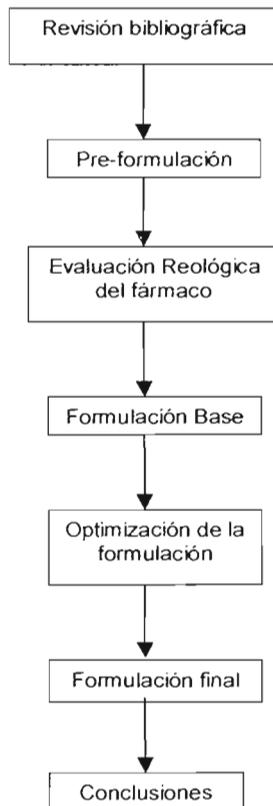


Diagrama 2. Desarrollo experimental

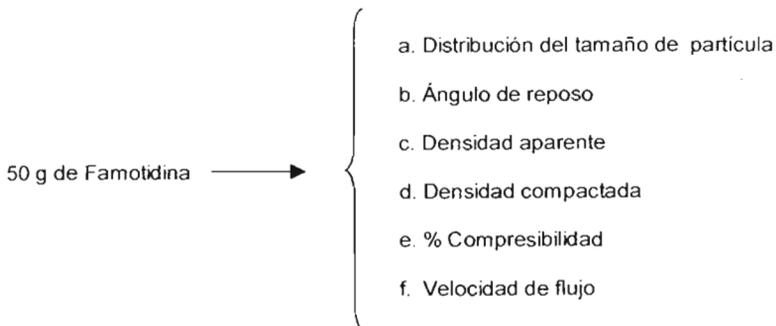
4.2 PREFORMULACIÓN

4.2.1 Evaluación Reológica del Principio Activo

Para el desarrollo de una forma farmacéutica sólida, es necesario conocer las características y el comportamiento reológico del fármaco en estudio, ya que de esta forma se puede elegir adecuadamente los excipientes que conformarán la formulación.

Es por esto que en nuestro estudio el primer paso fue determinar el comportamiento reológico del fármaco, para poder seleccionar los excipientes que favorezcan el comportamiento del mismo.

La cantidad de Famotidina empleada para efectuar las pruebas reológicas fue de 50 g, las determinaciones realizadas fueron:



4.2.2 Selección de Excipientes

La dosis requerida del fármaco en estudio es de 40 mg, el peso de las tabletas a fabricar es de 160 mg ya que este peso corresponde a una tableta fácil de deglutir. Considerando que el contenido del principio activo es de 40 mg por cada tableta, representa el 25% en peso de la formulación y el 75% restante lo representan los excipientes. Para evaluar el aspecto reológico de la mezcla y las tabletas que se pudieran obtener la mezcla fue separada en dos porciones; la primera para evaluar el comportamiento reológico y la segunda para evaluar la compresión de dicha mezcla.

La primera formulación que se propuso solo incluyó al principio activo y dos excipientes. Esto se realizó para observar si empleando un mínimo de excipientes se favorecía el proceso de compresión directa.

| Componente | Porcentaje (%) | Cantidad para 60 g |
|-----------------------|----------------|--------------------|
| Famotidina | 25 | 15.0 |
| Alginato de Sodio | 74 | 44.4 |
| Estearato de Magnesio | 1 | 0.6 |

Tabla 8. Formulación 1 para la elaboración de tabletas de Famotidina 40 mg

Se incorporó al Alginato de Sodio debido a sus propiedades de aglutinante, desintegrante y con la principal finalidad de emplearlo como diluyente. El Estearato de Magnesio fue empleado para la lubricación de la mezcla.

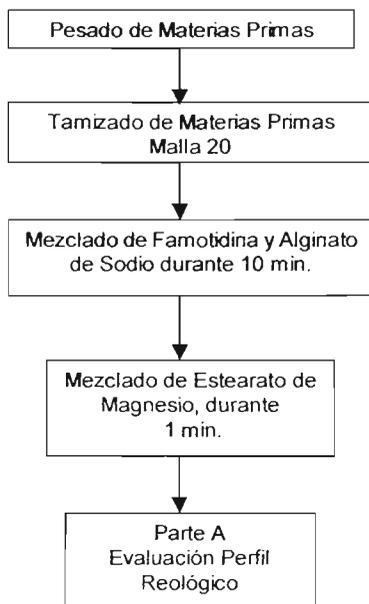


Diagrama 3. Proceso de mezclado Formulación 1 para la elaboración de tabletas de Famotidina 40 mg

Durante el proceso de mezclado de la Formulación 1 se observó que el comportamiento reológico de la mezcla es pobre debido a la presencia de finos ya sea por parte de la Famotidina y/o a el Alginato de Sodio. Con estos resultados se propusieron 3 formulaciones más con la inclusión de otros excipientes empleados en la compresión directa.

Como consecuencia de incluir estos excipientes se modifican las cantidades empleadas de los demás excipientes en las formulaciones quedando de la siguiente forma:

| | Componente | Porcentaje (%) | Cantidad para 100 g |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|
| Formulación 2 | Famotidina | 25.0 | 25.0 |
| | Alginato de Sodio | 31.5 | 31.25 |
| | Prosolv 90 | 42.75 | 42.75 |
| | Estearato de Magnesio | 1.0 | 1.0 |
| Formulación 3 | Famotidina | 25.0 | 25.0 |
| | Alginato de Sodio | 31.5 | 31.25 |
| | Sorbitol | 42.75 | 42.75 |
| | Estearato de Magnesio | 1.0 | 1.0 |
| Formulación 4 | Famotidina | 25.0 | 25.0 |
| | Alginato de Sodio | 31.5 | 31.25 |
| | Lactosa | 42.75 | 42.75 |
| | Estearato de Magnesio | 1.0 | 1.0 |

Tabla 9. Formulación 2, Formulación 3 y Formulación 4 para la elaboración de tabletas de Famotidina 40 mg incorporando un agente de compresión directa distinto

Se incorporó a el Prosoolv 90 debido a que se emplea como diluyente y ayuda a mejorar el flujo mejorando por tanto la compresión; de la misma forma el Sorbitol se empleó como diluyente y con la finalidad de disminuir los polvos finos. La lactosa se incorporó ya que se emplea en la compresión directa y proporciona un buen flujo.

La incorporación de estos excipientes fue con la finalidad de dar más cohesión, reducir los polvos finos presentes mediante la incorporación adecuada de la Famotidina y/o el Alginato de Sodio y mejorar el comportamiento reológico de la mezcla.

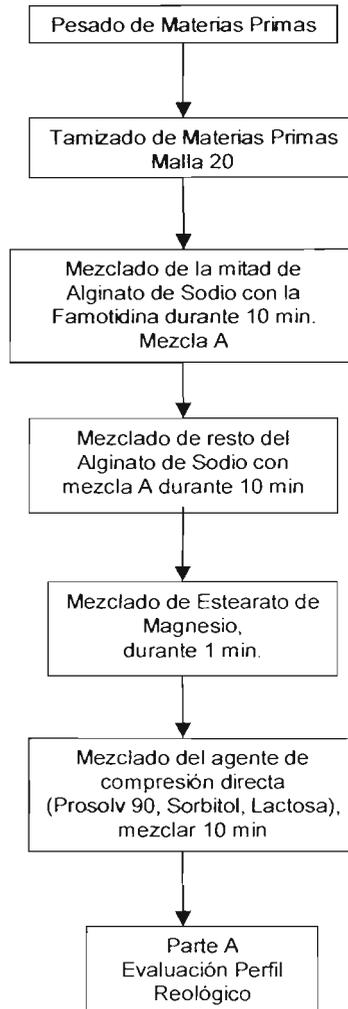


Diagrama 4. Proceso de mezclado Formulación 2, Formulación 3, Formulación 4 para la elaboración de tabletas de Famotidina 40 mg

El comportamiento de cada mezcla fue diferente de acuerdo al agente de compresión directa empleado (Prosolv 90, Sorbitol, Lactosa). La formulación que presentó mejores resultados fue la formulación 3, ya que el Sorbitol disminuyó la cantidad de finos y mejoró el flujo de la mezcla durante el proceso (Ver Tabla de resultados - Perfil Reológico del Principio Activo con Excipientes), con estos resultados se propuso una formulación adicional.

En esta formulación, la cantidad de Alginato de Sodio se igualó a la del fármaco (25%) debido a los polvos finos presentes por parte de la Famotidina y al Alginato de Sodio como se observó en las formulaciones anteriores. Esto se hizo con el fin de disminuir la presencia de estos finos que se favoreciera el flujo y la englobación de la Famotidina y el Alginato de Sodio; y así mismo, la cantidad de Sorbitol se incremento para ajustar el porcentaje restante en la formulación.

| Componente | Porcentaje (%) | Cantidad para 100 g |
|-----------------------|-----------------------|----------------------------|
| Famotidina | 25.0 | 25.0 |
| Alginato de Sodio | 25.0 | 31.25 |
| Sorbitol | 49.0 | 42.75 |
| Estearato de Magnesio | 1.0 | 1.0 |

Tabla 10. Formulación 5 para la elaboración de tabletas de Famotidina 40 mg

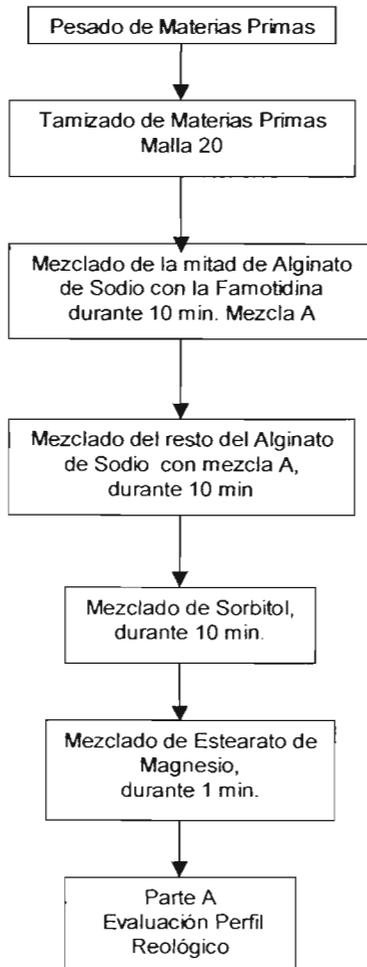


Diagrama 5. Proceso de mezclado Formulación 5 para la elaboración de tabletas de Famotidina 40 mg

Los resultados que se obtuvieron de esta última formulación (formulación 5) muestran que la cantidad de Sorbitol agregada disminuyó la cantidad de finos a comparación de la formulación 3 y se mejoraron otros aspectos de la reología de la mezcla, como son el % de Compresibilidad y el ángulo de reposo (Ver Tabla de resultados - Perfil Reológico del Principio Activo con Excipientes).

Con estas cinco formulaciones se observó que al disminuir la cantidad de Alginato de Sodio, la mezcla presentaba mejores características por lo que se observa que el problema de los polvos finos se debe en buena parte a este excipiente. Con el fin de estudiar el problema de la presencia de finos por parte del Alginato de sodio y el flujo de la mezcla se propuso una sexta formulación con la inclusión de otro excipiente (Avicel pH 200), cuyas propiedades de diluyente y desintegrante aunado a que favorece la compresión directa nos ayuden a estudiar el comportamiento de este excipiente.

La cantidad de Avicel pH 200 representa el 60% de la formulación con el fin de que englobe al Alginato de Sodio. Esta nueva formulación fue distribuida en 3 porciones; a la primera porción solo se incorporó el Estearato de Magnesio para lubricar la mezcla; a la segunda porción se le incorporó el Sorbitol para observar si se mejoraban las características de la mezcla en presencia del Avicel pH 200 y a la última porción no se le incorporó ningún excipiente con la finalidad de observar su comportamiento en ausencia de otros excipientes.

| Componente | Porcentaje (%) | Cantidad para 150 g |
|-------------------|----------------|---------------------|
| Alginato de Sodio | 40 | 60 |
| Avicel pH 200 | 60 | 90 |

Tabla 11. Formulación 6 para la elaboración de tabletas de Famotidina 40 mg

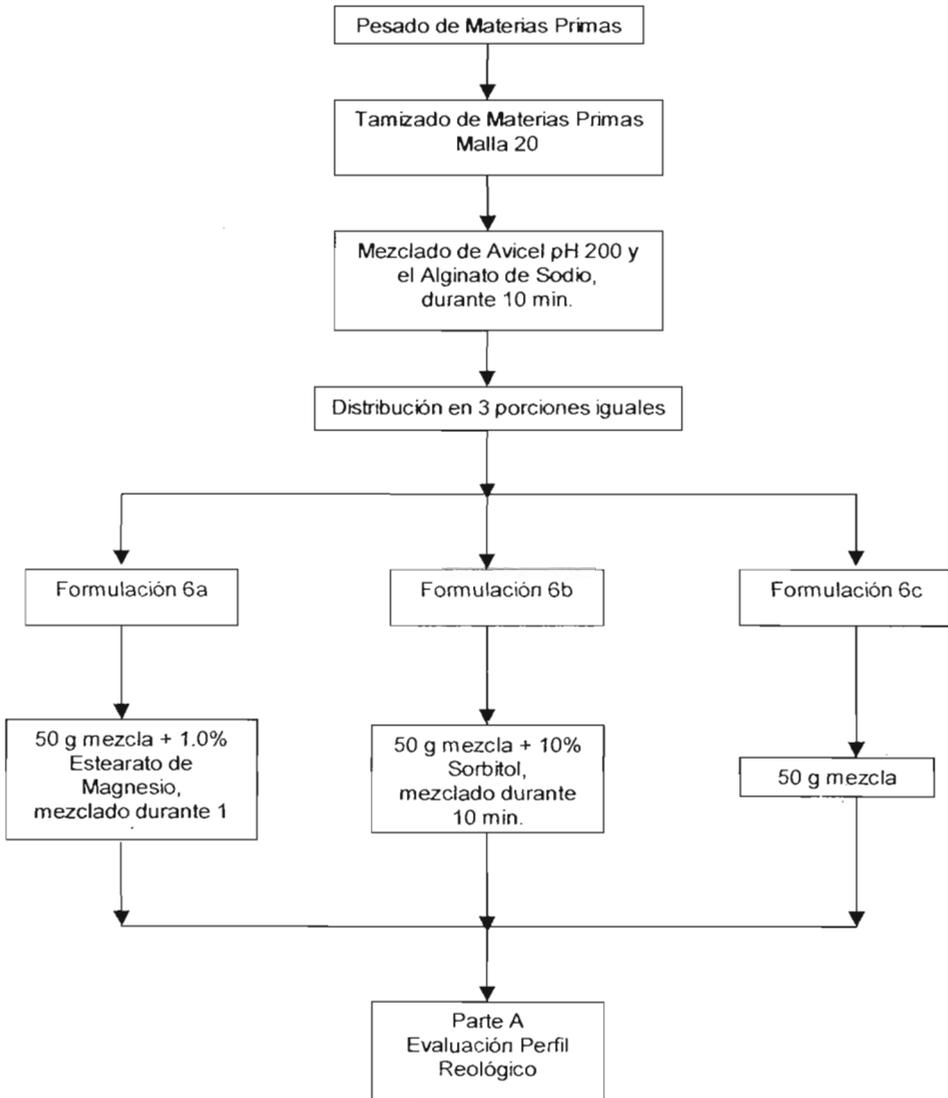


Diagrama 6. Proceso de mezclado Formulación 6 (6a, 6b, 6c) para la elaboración de tabletas de Famotidina 40 mg

La incorporación del Avicel pH 200 favoreció el flujo de la mezcla, hubo una reducción de finos y se mejoró el comportamiento reológico de las 3 mezclas (Ver Tabla de resultados - Perfil Reológico del Principio Activo con Excipientes).

Las dos primeras porciones (6a y 6b) muestran resultados aceptables, sin embargo, la tercera porción (6c) muestra mejores resultados por lo que la presencia del Avicel pH 200 mejora el comportamiento del Alginato de Sodio, de tal forma que engloba al polvo fino lo que permite un mejor flujo, impide su aglomeración y no se pierde este último excipiente durante el proceso de mezclado.

En base a los resultados obtenidos de las 6 formulaciones anteriores, se propuso una séptima formulación con la incorporación del Talco con el fin de mejorar aún más la lubricación de la mezcla y que no se presentarán problemas durante la compresión.

| Componente | Porcentaje (%) | Cantidad para 50 g |
|-----------------------|----------------|--------------------|
| Famotidina | 22.2 | 11.1 |
| Avicel pH 200 | 38.0 | 19.0 |
| Alginato de Sodio | 5.0 | 2.5 |
| Sorbitol | 33.8 | 16.9 |
| Estearato de Magnesio | 1.0 | 0.5 |
| Talco | 1.0 | 0.5 |

Tabla 12. Formulación 7 para la elaboración de tabletas de Famotidina 40 mg

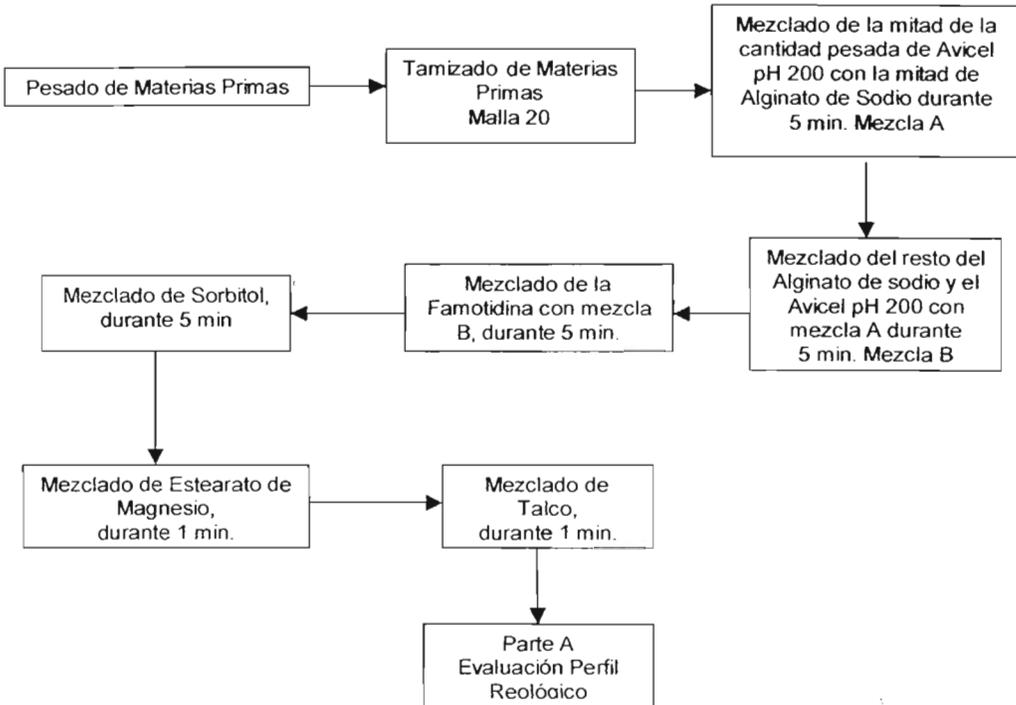


Diagrama 7. Proceso de mezclado Formulación 7 para la elaboración de tabletas de Famotidina 40 mg

4.2.3 MATERIALES Y MÉTODOS

A. Principio activo

Famotidina

Lote 0405000030

Pureza 100.6%

B. Excipientes

| | |
|-----------------------|---------------------|
| Alginato de sodio | Protanal LF200M |
| FMC ByoPolimer | Lote S15596 |
| Lactosa | No. Análisis 070395 |
| Prosolv 90 | No. Análisis 348769 |
| Sorbitol | No. Análisis 290301 |
| | Clave 3909 |
| Avicel pH 200 | Lote m334C |
| Talco | No. Análisis 250299 |
| | Lote 3437-1M |
| Estearato de Magnesio | No. Análisis 140697 |

C. Equipo

| | |
|-------------------------------|---|
| Balanza Analítica Oertling | Modelo NA164 No. Serie 895579 No. Inventario 868473 |
| Tamizador Tuler | Modelo Ro-Tap No serie 20875 No. Inventario 138143 |
| Flujómetro Erweka | Modelo GDZ No. Serie 43657 No. Inventario 580362 |
| Medidor de dureza Schleuniger | Modelo 6D No. Serie 3169 |
| Friabilizador Erweka | Modelo TA3K No. Inventario 551309 |
| Desintegrador Elecsa | No. Inventario 826385 |

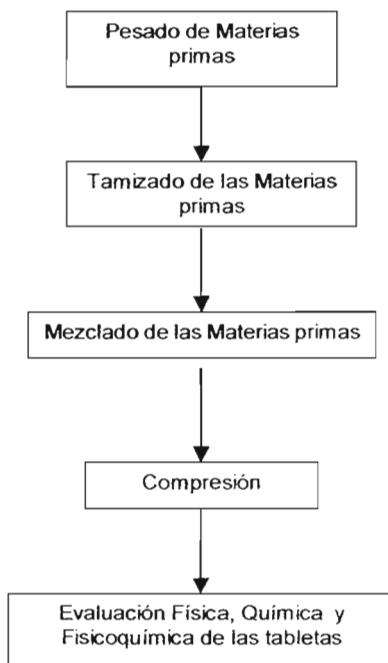
4.3 COMPRESIÓN

Una vez concluida la evaluación reológica de las formulaciones propuestas, el siguiente paso fue el proceso de compresión de las mezclas; a las tabletas obtenidas se les determinó peso promedio, dureza, % de friabilidad y tiempo de desintegración.

Las especificaciones pre-establecidas para estas tabletas son:

| Apariencia | Dependiendo de la formulación |
|---------------------------------|--|
| Dimensiones | 0.5 - 0.7 mm diámetro 0.5 - 0.7 mm altura |
| Peso Promedio | 160 mg \pm 5% |
| Dureza | 8 - 10 kp |
| Porcentaje de Friabilidad | < 1.0 % |
| Tiempo desintegración | > 20 min |
| Porcentaje Contenido de Fármaco | 90.0-110.0 % ¹⁴ |

El proceso de fabricación de las tabletas por Compresión Directa se describe en el diagrama 6. Se utilizó una tableteadora excéntrica marca Killian y el punzón empleado fue número 7.



Diagramas 8. Proceso de fabricación de las tabletas por Compresión Directa.

Los resultados obtenidos durante la compresión nos muestran que las tabletas de la formulación 7 se encuentran dentro de las especificaciones pre-establecidas anteriormente, y se considera a esta formulación como la mejor ya que cumple con las especificaciones de calidad pre-establecidas, a excepción del peso de las tabletas que se encuentra por debajo del peso deseado. Por lo que para obtener tabletas con el peso deseado se cambio de punzón.

En un último proceso de compresión el punzón empleado fue el punzón número 9, mejorando notablemente los resultados del peso de las tabletas (Ver Tabla de resultados de la etapa de compresión - Formulación 7a Punzón 9).

En base a estos últimos resultados, para la cuantificación de las tabletas de Famotidina 40 mg por Compresión Directa, se emplearon las tabletas del punzón 9 empleando la formulación 7.

4.4 CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Una vez que se obtuvieron las tabletas con las características descritas en el apartado anterior, el siguiente paso fue cuantificar el fármaco.

La espectrofotometría UV-Vis es aún considerada como técnica conveniente y de bajo costo, además de que es ampliamente utilizada para la determinación de fármacos en formas farmacéuticas. Por lo que en esta etapa del desarrollo se empleo el siguiente método analítico¹² que a continuación se describe:

Determinación Espectrofotométrica de Famotidina

Reactivos ¹³

- NaOH 1M SR
- KMnO_4 0.01M SR
- Metanol SR
- Solución estándar Famotidina 0.1mg/mL
- Agua destilada

Material de vidrio

- 7 matraces volumétricos 10 mL
- 5 matraces volumétricos 100 mL
- 2 matraces volumétricos 50 mL
- 1 pipeta graduada 5 mL
- 5 pipetas graduadas 1 mL
- 2 naves
- 2 embudos de cola larga
- 1 agitador de vidrio
- 1 probeta 50 mL
- 5 vasos precipitados 100 mL
- 1 vaso precipitados 250 mL

- 1 parrilla eléctrica
- 1 agitador magnético
- 1 espátula Cr-Ni
- 1 mortero c/ pistilo
- 1 pipeta Pasteur c/ bulbo
- 1 baño maría
- Celdas de cuarzo
- 3 propipetas

Equipo

- Balanza Analítica Oertling
- Espectrofotómetro UV-vis Modelo Shimadzu

Método Analítico¹²

Fundamento del método

En medio alcalino, el permanganato oxida a la Famotidina, resultando en la formación del ión manganato, el cual absorbe en un pico de 610 nm., la coloración verde que se obtiene del complejo formado, se ve afectada con el tiempo y las lecturas se vuelven inestables.

La metodología a seguir consiste en la elaboración de una curva patrón de solución estándar de Famotidina, construida en base a los valores de absorbancias de las distintas concentraciones empleadas en la curva patrón. Las muestras serán tratadas de forma tal que al final del proceso se pueda emplear el mismo fundamento de la curva patrón. Las absorbancias de las muestras serán interpoladas en la gráfica para conocer la concertación de las muestras.

A. Solución estándar Famotidina



B. Preparación Curva Patrón

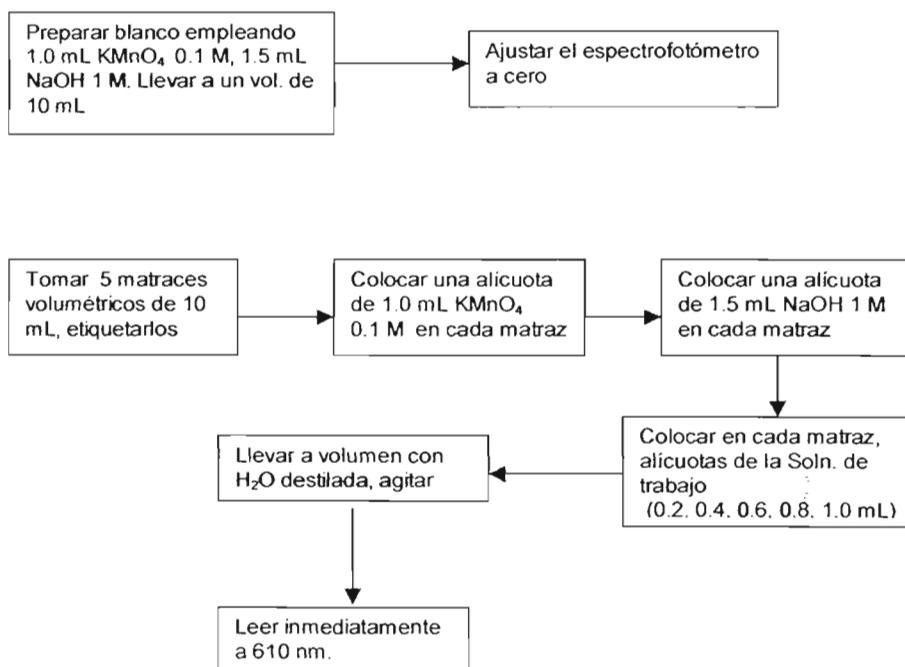
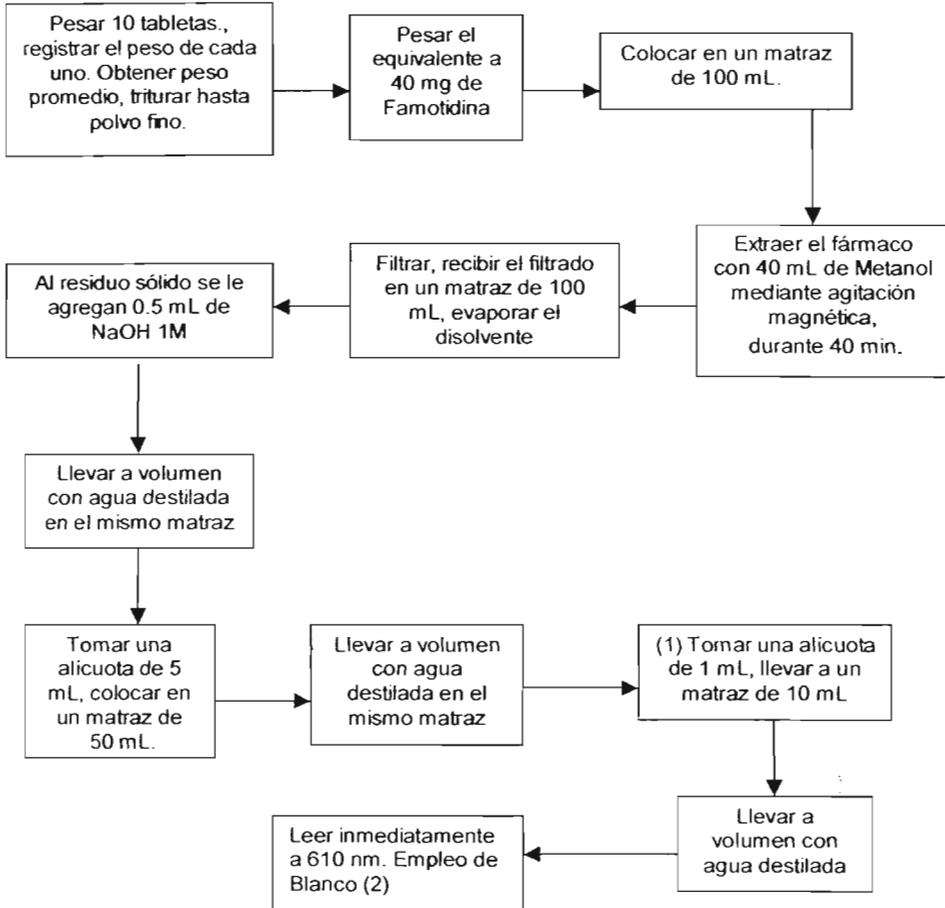


Diagrama 9. Método Analítico empleado para la cuantificación de Famotidina.

C. Preparación de la muestra



Notas:

1. Desarrollo de color por parte de la muestra como en Curva Patrón.
2. El Blanco se trata de la misma manera que en la curva patrón

Diagrama 10. Preparación de la muestra para la cuantificación de Famotidina en las tabletas.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

5. RESULTADOS REOLÓGICOS

5.1 Pruebas Reológicas Principio Activo.

Resultados obtenidos de la reología del Principio activo.

| Prueba | Resultado |
|-------------------------------------|-------------------|
| Distribución de tamaño de partícula | Malla 40 - 62.41% |
| Densidad aparente | 0.22 g/mL |
| Densidad compactada | 0.32 g/mL |
| % Compresibilidad* | 50.45 % |
| Velocidad de flujo | 0.24 g/s |
| Ángulo de reposo** | No fluye |

Tabla 13. Resultados Perfil Reológico Famotidina

La reología del principio activo nos muestra que no es un polvo demasiado fino; no tiene un buen flujo ya que tienen un porcentaje de compresibilidad pobre por lo que se debe agregar un lubricante; el tamaño de las partículas no es similar y por lo tanto no se compactará de forma adecuada. La velocidad de flujo nos indica que las partículas presentan fricción ya que todo el fármaco tarda en fluir a través del embudo del flujómetro.

| * Interpretación del % Compresibilidad ³ | |
|---|---------------|
| % Compresibilidad | Tipo de Flujo |
| 5-15 | Excelente |
| 12-16 | Bueno |
| 18-21 | Regular |
| 23-25 | Pobre |
| 33-38 | Muy pobre |
| > 40 | Pésimo |

| ** Interpretación del Ángulo de reposo ³ | |
|---|---------------|
| Ángulo de reposo | Tipo de flujo |
| < 25 | Excelente |
| 25-30 | Buena |
| 30-40 | Regular |
| > 40 | Pobre |

5.2 Perfil Reológico del Principio Activo con Excipientes.

| Prueba | Formulación 1 | Formulación 2 | Formulación 3 | Formulación 4 | Formulación 5 | Formulación 6 | | | Formulación 7 |
|-------------------------------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | | | | | | 6a | 6b | 6c | |
| Distribución de tamaño de partícula | Malla 60 45.3% | Base 34.3% | Base 32.3% | Base 41.7% | Base 32.3% | Malla 60 36.9% | Malla 60 41.5% | Malla 60 39.1 | Malla 40 49.2% |
| Densidad aparente | 0.34g/mL | 0.35 g/mL | 0.41 g/mL | 0.43 g/mL | 0.43 g/mL | 0.35 g/mL | 0.42 g/mL | 0.43 g/mL | 0.68 g/mL |
| Densidad compactada | 0.63g/mL | 0.56 g/mL | 0.69 g/mL | 0.68 g/mL | 0.75 g/mL | 0.6 g/mL | 0.74 g/mL | 0.6 g/mL | 0.58 g/mL |
| % Compresibilidad* | 0.45 % | 36.5% | 40.3% | 36.1% | 42.6 % | 41.4 % | 39.2 % | 30.6 % | 15.2% |
| Velocidad de flujo | 1.4 g/s | 1.4 g/s | 1.8 g/s | 1.6 g/s | 1.5 g/s | 1.4 g/s | 1.6 g/s | 1.4 g/s | 1.6 g/s |
| Ángulo de reposo** | No fluye | 40.6 | No fluye | 31.5 | No fluye | 32.4 | 35.7 | 28.6 | 22.5 |

Tabla 14. Resultados Perfil Reológico Famotidina y excipientes

| * Interpretación del % Compresibilidad ³ | |
|---|---------------|
| % Compresibilidad | Tipo de Flujo |
| 5-15 | Excelente |
| 12-16 | Bueno |
| 18-21 | Regular |
| 23-25 | Pobre |
| 33-38 | Muy pobre |
| > 40 | Pésimo |

| ** Interpretación del Ángulo de reposo ³ | |
|---|---------------|
| Ángulo de reposo | Tipo de flujo |
| < 25 | Excelente |
| 25-30 | Buena |
| 30-40 | Regular |
| > 40 | Pobre |
| | |
| | |

5.3 COMPRESIÓN

Los siguientes resultados pertenecen a las respectivas formulaciones en la etapa de compresión.

| | PRUEBA | RESULTADO |
|---------------|------------------------|--|
| Formulación 1 | Apariencia | Tabletas redondas, color café, frágiles. |
| | Dimensiones | 0.7 mm diámetro 0.5 mm altura |
| | Peso Promedio (160 mg) | $\bar{x} = 147.0 \pm 5\%$ |
| | Dureza (kp) | No se realizó* |
| | % Friabilidad | No se realizó* |
| | Tiempo desintegración | No se realizó* |

*Debido a que las tabletas son muy frágiles al tacto

| | PRUEBA | RESULTADO |
|---------------|------------------------|---|
| Formulación 2 | Apariencia | Tabletas redondas, color amarillo claro, frágiles, decapadas. |
| | Dimensiones | 0.7 mm diámetro 0.5 mm altura |
| | Peso Promedio (160 mg) | $\bar{x} = 119.6 \pm 5\%$ |
| | Dureza (kp) | $\bar{x} = 1.4$ |
| | % Friabilidad | >1 |
| | Tiempo desintegración | > 40 min |

| | PRUEBA | RESULTADO |
|---------------|------------------------|--|
| Formulación 3 | Apariencia | Tabletas redondas, color amarillo claro, frágiles, decapadas |
| | Dimensiones | 0.7 mm diámetro 0.5 mm altura |
| | Peso Promedio (160 mg) | $\bar{x} = 158.5 \pm 5\%$ |
| | Dureza (kp) | $\bar{x} = 2.3$ |
| | % Friabilidad | 1.2 |
| | Tiempo desintegración | > 40 min |

| | PRUEBA | RESULTADO |
|---------------|------------------------|--|
| Formulación 4 | Apariencia | Tabletas redondas, color amarillo claro, frágiles, decapadas |
| | Dimensiones | 0.7 mm diámetro 0.5 mm altura |
| | Peso Promedio (160 mg) | $\bar{x} = 164.5 \pm 5\%$ |
| | Dureza (kp) | $\bar{x} = 1.2$ |
| | % Friabilidad | >1 |
| | Tiempo desintegración | > 40 min |

| | PRUEBA | RESULTADO |
|---------------|------------------------|--|
| Formulación 5 | Apariencia | Tabletas redondas, amarillo claro, frágiles, decapadas |
| | Dimensiones | 0.7 mm diámetro 0.5 mm altura |
| | Peso Promedio (160 mg) | $\bar{x} = 134.8 \pm 5\%$ |
| | Dureza (kp) | $\bar{x} = 2.9$ |
| | % Friabilidad | >1 |
| | Tiempo desintegración | > 40 min |

| | PRUEBA | RESULTADO |
|----------------|------------------------|---|
| Formulación 6a | Apariencia | Tabletas redondas, color amarillo claro, decapadas, no lisas, opacas. |
| | Dimensiones | 0.7 mm diámetro 0.5 mm altura |
| | Peso Promedio (160 mg) | $\bar{x} = 183.1 \pm 5\%$ |
| | Dureza (kp) | $\bar{x} = 1.7$ |
| | % Friabilidad | >1 |
| | Tiempo desintegración | > 40 min |

| | PRUEBA | RESULTADO |
|----------------|------------------------|--|
| Formulación 6b | Apariencia | Tabletas redondas, color amarillo claro, frágiles, decapadas |
| | Dimensiones | 0.7 mm diámetro 0.5 mm altura |
| | Peso Promedio (160 mg) | $\bar{x} = 158.5 \pm 5\%$ |
| | Dureza (kp) | $\bar{x} = 2.3$ |
| | % Friabilidad | 1.21 |
| | Tiempo desintegración | > 40 min |

| | PRUEBA | RESULTADO |
|-----------------------|------------------------|--|
| Formulación 6c | Apariencia | Tabletas redondas, color amarillo claro, frágiles, decapadas |
| | Dimensiones | 0.7 mm diámetro 0.5 mm altura |
| | Peso Promedio (160 mg) | $\bar{x} = 164.5 \pm 5\%$ |
| | Dureza (kp) | $\bar{x} = 1.2$ |
| | % Friabilidad | >1 |
| | Tiempo desintegración | > 40 min |

| | PRUEBA | RESULTADO |
|-----------------------------------|------------------------|---|
| Formulación 7 Punzón 7 | Apariencia | Tabletas redondas, color crema, lisas, Muy poco decapadas, Moteadas con amarillo claro. |
| | Dimensiones | 0.7 mm diámetro 0.5 mm altura |
| | Peso Promedio (160 mg) | $\bar{x} = 147.3 \pm 5\%$ |
| | Dureza (kp) | $\bar{x} = 8.7$ |
| | % Friabilidad | 0.17 |
| | Tiempo desintegración | 35 min |

| | PRUEBA | RESULTADO |
|------------------------------------|------------------------|--|
| Formulación 7a Punzón 9 | Apariencia | Tabletas redondas, color crema, lisas, Muy poco decapadas, Muy poco moteadas con amarillo claro. |
| | Dimensiones | 0.9 mm diámetro 0.6 mm altura |
| | Peso Promedio (160 mg) | $\bar{x} = 210.1 \pm 5\%$ |
| | Dureza (kp) | $\bar{x} = 8.1$ |
| | % Friabilidad | 0.14 |
| | Tiempo desintegración | 35 min |

Tabla 15. Resultados etapa de compresión

Las tabletas obtenidas de la Formulación 7a empleando el Punzón 9 presentan las especificaciones deseadas por lo que se elaboró un Procedimiento Normalizado de Operación que se encuentra en el Anexo I.

5.3 CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Para la cuantificación del principio activo se emplearon las tabletas de la formulación 7 obtenidas con el punzón número 9.

A. Peso Promedio

| Tableta | Peso (mg) |
|---------|-----------|
| 1 | 211.6 |
| 2 | 211.3 |
| 3 | 212.2 |
| 4 | 201.8 |
| 5 | 208.6 |
| 6 | 212.5 |
| 7 | 210.1 |
| 8 | 214.4 |
| 9 | 205.8 |
| 10 | 206.5 |

Peso Promedio = 209.5 mg

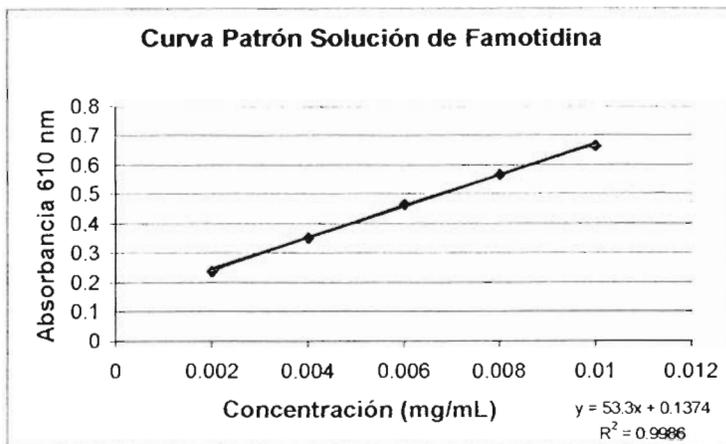
Cantidad pesada muestra 1: 210.5 mg

Cantidad pesada muestra 2: 208.8 mg

B. Resultados Curva Patrón

| Concentración (mg / mL) | Abs _{610nm} |
|-------------------------|----------------------|
| 0.002 | 0.238 |
| 0.004 | 0.352 |
| 0.006 | 0.466 |
| 0.008 | 0.566 |
| 0.010 | 0.664 |

Tabla 16. Absorbancias obtenidas Curva Patrón



Gráfica 1. Curva Patrón

C. Resultados muestra

| | Cantidad pesada (mg) | Abs 610nm | Concentración (mg / mL) |
|-----------|----------------------|-----------|-------------------------|
| Muestra 1 | 210.5 | 0.349 | 0.0039 |
| Muestra 2 | 208.8 | 0.355 | 0.0041 |

Tabla 17. Resultados absorbancias de las muestras

Para determinar las concentraciones de las muestras, se extrapolaron sus respectivas absorbancias en la curva patrón; la concentración de cada muestra fue calculada a partir de la concentración obtenida en la curva, el factor de dilución, el peso de la muestra y el peso promedio de las 10 tabletas.

Muestra 1:

$$0.0039 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{1 \text{ mL}} \times \frac{50 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} \times \frac{100 \text{ mL}}{210.5 \text{ mg}} \times 209.5 \text{ mg} = 38.8 \text{ mg de Famotidina /tab}$$

Muestra 2:

$$0.0041 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{1 \text{ mL}} \times \frac{50 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} \times \frac{100 \text{ mL}}{208.8 \text{ mg}} \times 209.5 \text{ mg} = 41.1 \text{ mg de Famotidina /tab}$$

Los resultados anteriores nos indican la cantidad presente de Famotidina en las tabletas, para comprobar que las tabletas se encuentran dentro de especificaciones (USP 24), se consideran que los 40 mg de Famotidina representan el 100%.

Muestra 1

| | | | |
|--------------------|---|-------|----------------------------|
| 40 mg Famotidina | → | 100% | |
| 38.8 mg de muestra | → | x_1 | $x_1 = 97\%$ de Famotidina |

Muestra 2

| | | | |
|--------------------|---|-------|-------------------------------|
| 40 mg Famotidina | → | 100% | |
| 41.1 mg de muestra | → | x_2 | $x_2 = 102.7\%$ de Famotidina |

Promedio = 99.85 % de Famotidina

Se encuentra dentro de especificaciones (90.0 – 110.0 %)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CAPÍTULO VI ANÁLISIS DE RESULTADOS

ANÁLISIS DE RESULTADOS

La reología del principio activo no es lo suficientemente adecuada para el tipo de compresión directa sin un excipiente adecuado, por esta razón se evaluaron excipientes adecuados para favorecer estas características. Se empleó el Alginato de Sodio en la Formulación 1, ya que este excipiente tiene propiedades de aglutinante y desintegrante; así mismo utilizarlo como diluyente y de esta forma descartar el uso de más excipientes.

Sin embargo, durante el proceso de mezclado y compresión iniciales se observó que la incorporación de este excipiente al estar en una mayor proporción con respecto al fármaco no fue adecuado; se encontraron problemas de flujo, presencia de finos por parte del Alginato de Sodio, pérdida tanto del fármaco como de los dos excipientes empleados (Alginato de Sodio y Estearato de Magnesio) y tabletas frágiles al contacto durante el proceso de compresión.

De acuerdo a esto, se propusieron tres formulaciones más, en las cuales se les incorporó diluyentes que son comunes en el proceso de compresión directa, como lo son el Prosolv 90, Sorbitol y Lactosa. La cantidad de Alginato de Sodio disminuyó en la formulación esperando reducir los problemas observados en la Formulación 1.

Contrario a lo que se esperaba en las tres formulaciones propuestas, el ángulo de reposo y la velocidad de flujo arrojan resultados muy pobres o pésimos; las tabletas obtenidas presentaron un bajo peso y por lo tanto la dureza y el % de Friabilidad se vieron afectados.

Esto es como consecuencia de una mayor cantidad de Alginato de Sodio, ya que desde la Formulación 1 se percibió que con este excipiente había una mayor cantidad de polvos finos.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la formulación 4, se observó que hubo una mejora en el proceso de mezclado, por lo que se disminuyó la cantidad de Alginato hasta igualarla con la del principio activo (25% del peso total) a fin de disminuir la cantidad de polvos finos y con la incorporación del Sorbitol favorecer la fluidez de la mezcla, por un lado y que englobara al Alginato de Sodio.

Los datos obtenidos no fueron los esperados, ya que se continuaban presentando los mismos problemas de flujo y de incorporación a la mezcla por parte del Alginato con el fármaco; se procedió a realizar una sexta formulación en la cual se empleó el Alginato de Sodio con otro agente de compresión directa como lo es el Avicel pH 200, se separó esta mezcla en tres porciones (6a, 6b y 6c), y posteriormente se agregaron el Estearato de Magnesio y el Sorbitol; se mezclaron en formas diferentes para evaluar su comportamiento por separado y tener una idea clara de la proporción adecuada de cada uno y su efecto en la formulación.

En las Formulaciones 6a y 6b los resultados son aceptables ya que se corrigen el Porcentaje de Compresibilidad y el Ángulo de Reposo; no obstante se observo que en la Formulación 6c los resultados mejoran aun más. El uso de Avicel pH 200 es una opción más para el desarrollo de la formulación puesto que engloba al Alginato de Sodio y de esta forma se incorpora mejor en el proceso de mezclado y así no se tengan demasiados finos, que son los que causan los problemas de flujo y por lo tanto de la compresión.

Tomando como antecedentes los resultados de la formulación 5 y la formulación 6c, se propuso la Formulación 7. En esta nueva formulación se disminuyó la cantidad de Alginato de Sodio, se incorporó el Talco para una mejor lubricación en la compresión; se mejoraran notablemente tanto los resultados reológicos como los de las tabletas obtenidas, aunque éstas últimas con bajo peso debido al uso del punzón 7.

Para hacer que el peso de las tabletas de la Formulación 7 fuera más uniforme, se empleó el punzón número 9. En primera instancia el desarrollo de la formulación fue para obtener tabletas con un peso de aproximado de 160 mg conteniendo 40 mg de Famotidina por tableta; si embargo el cambio de punzón causó que el peso establecido se incrementara alrededor de los 210 mg.

En una segunda compresión utilizando la formulación 7 y el punzón número 9; se vio que el peso de las tabletas fue similar por lo que se solucionó el problema del peso. Los resultados de la cuantificación muestran que la cantidad de Famotidina presente por tableta se encuentra dentro de especificaciones.

El método analítico empleado para la Determinación Espectrofotométrica de Famotidina es accesible y de bajo costo en cuanto a los reactivos que se emplean, es un método que ya se encuentra validado por lo que es más confiable; aunque se debe tener cuidado en la formación del ión manganato (en medio alcalino, el permanganato oxida a la Famotidina, resultando en la formación del ión manganato, el cual absorbe en un pico de 610 nm). Ya que al ser un método cinético la coloración verde que se obtiene del complejo formado, se ve afectada con el tiempo y las lecturas se vuelven inestables.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Se desarrolló una formulación para la fabricación de tabletas de Famotidina 40 mg por el proceso de Compresión Directa.
- El Método Analítico empleado para la cuantificación de la Famotidina, es específico para la identificación del fármaco, preciso y de bajo costo en cuanto a la obtención de los reactivos empleados.
- El desarrollo del ión manganato es inestable, por lo que las lecturas de la curva patrón y las muestras se deben realizar en tiempo no mayor de 5 minutos, ya que se afectan las lecturas de absorbancia tanto de la curva como las lecturas de las muestras.

CAPÍTULO VIII

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Lachman, Lean, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1976, pp 321-358.
2. Remington Gennaro, Farmacía, editorial Medica Panamericana, Madrid España, tomo 2, 19ª ed.1998, pp 1330, 2470-2478.
3. Manual de Prácticas Tecnología Farmacéutica II, agosto 1998
4. Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Mc-GrawHill Interamericana, vol. I, 9ª ed., México, 1996, pp, 965-974.
5. Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Médica Interamericana, 7ª ed., México, 1986, pp, 577-578.
6. Martindale, The Complete Drug Reference, Ed. Pharmaceutical Press, 32a ed., pp 25-30.
7. Graene S., Avery, Drug Treatment, Principles & Practice of Clinical Pharmacology, Cap. 12.
8. Mc Van Barbara F, Índice de Medicamentos, Editorial El Manual Moderno, 5ª ed., México, 1995, pp 641,642.
9. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, pp1548-1551.
10. THE INDEX MERCK, 13ª ed., 2001.

11. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Ed. Pharmaceutical Press, Londres, 4a ed., 2003, pp. 108-110, 115, 116, 323-327, 343, 344, 354, 355, 596, 598, 641, 642.

12. Kinetic Spectrophotometric Determination of Famotidine in Comercial Dosage Forms, Analytical Sciences June 2003, VOL. 19, Nafisur RAHMAN and Mohammad KASHIF.

13. Farmacopea de los Estados unidos Mexicanos, 8ª ed., 2004, Tomo I, pp. 198, 205, 217.

14. USP 24 pp 707, 708.

Otras Fuentes:

| Fuente | Fecha de consulta dd/mm/aa |
|---|-------------------------------|
| http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f003.htm | 09/05/05 |
| http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000213.htm | 05/05/05 |
| http://fmcbiopolymer.com | 28/04/05 |

ANEXO I



Tecnología Farmacéutica

| | | | | |
|---|-----------------|-----------------|--------------------------------|------------------------|
| Tabletas de Famotidina 40 mg por Compresión Directa | | | Procedimiento de Fabricación | |
| | | | PNO: DF-061002 | En vigor: Octubre 2005 |
| Escrita por: | Revisada por: | Aprobada por: | Substituye a: NUEVO | |
| Mariana Urbina R | M. S. Alpizar R | M. S. Alpizar R | Próxima revisión: Octubre 2006 | |

Página 1 de 7

Equipo: _____

Lote No. _____

Integrantes: _____

Fecha de inicio: _____

Fecha de término: _____

1.- Tamaño estándar del lote

100 Tabletas

2.- Descripción

Tableta redonda, color crema ligeramente moteadas, lisa.

3.- Formulación

| Componente | Clave | Lote no. | Análisis no. | P/a una tab. | P/ | tabs | Realizó | Fecha | Verificó | Fecha |
|-----------------------|-------|----------|--------------|--------------|----|------|---------|-------|----------|-------|
| Famotifina | | | | 40.0 mg | | | | | | |
| Avicel pH 200 | | | | 68.4 mg | | | | | | |
| Alginato de Sodio | | | | 9.0 mg | | | | | | |
| Sorbitol | | | | 60.84 mg | | | | | | |
| Estearato de Magnesio | | | | 1.8 mg | | | | | | |
| Talco | | | | 1.8 mg | | | | | | |



4.-Seguridad

El personal involucrado en la manufactura de tabletas de Famotidina 40 mg, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada; cofia, cubrebocas y guantes de cirujano.

No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería.

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

5.-Equipo y material

- Cronómetro
- Tamiz de acero inoxidable malla # 20
- Calibrador
- Cucharones de plástico (2)
- Parrilla de calentamiento
- Vaso de vidrio de precipitados de 1.0 L
- Termómetro -10° a 110°C
- Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm (2)
- Espátula de acero inoxidable con mango de madera (15 cm)
- Pinzas de disección
- Tableteadora Killian, con juego de punzones y matriz de 9 mm de diámetro
- Medidor de dureza Schleuniger
- Mortero y pistilo de porcelana
- Brocha
- Vidrio de Reloj (2)
- Friabilizador Erweka
- Balanza analítica
- Desintegrador ELECSA

6.-Procedimiento

6.1.-Surtido y pesado de materias primas

a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas

Realizó

Verificó

b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas



- | | | |
|---|-------|-------|
| c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas | _____ | _____ |
| d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas | _____ | _____ |
| e) Pesar e identificar las materias primas | _____ | _____ |
| f) Verificar el pesado de las materias primas | _____ | _____ |
| g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado | _____ | _____ |
| h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida | _____ | _____ |
| i) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas | _____ | _____ |

6.2.-Fabricación del granel

Realizó

Verificó

- | | | |
|--|-------|-------|
| a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado | _____ | _____ |
| b) Identificar el cubículo asignado | _____ | _____ |
| c) Tamizar por malla # 20, la Famotidina, el Avicel pH 200, el Alginato de Sodio, el Sorbitol, el Estearato de Sodio y el Talco | _____ | _____ |
| d) Colocar en una bolsa de plástico grande el Avicel pH 200 y la mitad de Alginato de Sodio. Mezclar con movimientos circulares durante 5 minutos. Identificar esta mezcla "A" | _____ | _____ |
| e) Mezclar el resto del Alginato de Sodio y el Avicel pH 200 con la mezcla "A" durante 5 minutos | _____ | _____ |
| f) Adicionar la Famotidina a la mezcla obtenida en la etapa anterior, mezclar durante 5 minutos | _____ | _____ |



- g) Adicionar el Sorbitol, mezclar durante 5 minutos _____
- h) Adicionar el Estearato de Magnesio, mezclar durante 1 minuto _____
- i) Adicionar el Talco, mezclar durante 1 minuto _____

Conciliación parcial:

Peso teórico: _____ gramos (1)

Peso obtenido: _____ gramos (2)

% Rendimiento = $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\text{_____}}{\text{_____}} \times 100 = \text{_____}$

Observaciones:

6.3.-Compresión

| | <u>Realizó</u> | <u>Verificó</u> |
|--|----------------|-----------------|
| a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de compresión | _____ | _____ |
| b) Identificar el cubículo asignado | _____ | _____ |
| c) Verificar la limpieza de la tableteadora Killian | _____ | _____ |
| d) Alimentar la tolva de la tableteadora Killian con el granel, empleando punzones planos, lisos de 9 mm. Ajustar la maquina: peso promedio: 199.6 – 220.6 mg; dureza de 7.0 a 12 KP, Friabilidad no mayor al 1% y tiempo de desintegración mayor a 40 minutos | _____ | _____ |



e) Comprimir el lote, tomando una muestra de 5 tabletas cada minuto, durante todo el tiempo que dure el proceso de compresión

f) Verificar la variación de peso y dureza en las muestras tomadas durante la compresión. Registrar las lecturas obtenidas en las gráficas de control en proceso correspondientes

g) Reciba las tabletas obtenidas en una bolsa de polietileno tarada. Identifique y pese el granel obtenido

h) Evalúe la calidad del lote fabricado.

Descripción: Tableta redonda, color crema ligeramente moteadas, lisa; peso promedio: 210.1 mg +/- 5% (199.6mg – 220.6mg); tiempo de desintegración mayor a 40 minutos; dureza de 7.0 a 12 KP y friabilidad inferior al 1%.

i) Al finalizar la fabricación y evaluación del lote obtenido verifique la limpieza y orden de las áreas y equipos empleados.

Conciliación parcial (compresión) :

Peso teórico: _____ gramos = _____ tabletas (1)

Peso real: _____ gramos = _____ tabletas (2)

% Rendimiento = $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} / \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Mermas del proceso de compresión: Ajuste de equipo: _____ tabletas

Control en proceso: _____ tabletas Control de calidad: _____ tabletas

Observaciones:



6.4.-Acondicionamiento

| Material | Clave | Lote no. | P/ pieza | Realizó | Fecha | Supervisó | Fecha |
|----------|-------|----------|----------|---------|-------|-----------|-------|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

| | <u>Realizó</u> | <u>Verificó</u> |
|--|----------------|-----------------|
| a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado | _____ | _____ |
| b) Verificar la identidad de los materiales surtidos | _____ | _____ |
| c) Identificar el cubículo asignado | _____ | _____ |
| d) Acondicionar el producto | _____ | _____ |

Conciliación de acondicionamiento:

Numero de piezas teóricas acondicionadas: _____ (1)

Número de piezas reales acondicionadas : _____ (2)

% Rendimiento: $2/1 \times 100 = \underline{\quad} / \underline{\quad} \times 100 = \underline{\quad}$

Observaciones:



CONCILIACIÓN FINAL:

Tabletas teóricas: _____ (1) Tabletas defectuosas: _____

Merma de Control de Calidad: _____

Tabletas finales obtenidas: _____ (2)

% Rendimiento final: $2 / 1 \times 100 =$ _____

Comentarios finales:
