



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
“ZARAGOZA”**

DISEÑO DE FORMULACIONES DE COMPRESIÓN DIRECTA
DE TABLETAS DE METRONIDAZOL

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGICO

PRESENTA

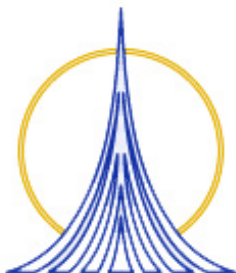
DAVID DURAN VITAL

DIRECTOR DE TESIS

M. en C. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD

MEXICO D.F.

NOVIEMBRE DE 2005





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.



Dedicatorias.

A mi abuelo Román y a mi padre Víctor Manuel que en su legado encuentro reflejada mi vida diaria, cuyas enseñanzas me abrieron el camino que me ayudo a crecer como persona y como profesionalista.

A mi madre quien me ha enseñado siempre con su ejemplo a luchar para conseguir mis objetivos. A ella que es ejemplo de constancia y superación constante, a ella por su dedicación y apoyo durante toda mi vida.

A mis hermanos Román y Rafael por estar siempre conmigo.

A mi esposa Salomé, por haber compartido a mi lado los buenos y malos momentos, por ser amor y felicidad en mi vida, por la motivación de seguir creciendo a su lado.






Agradecimientos.

A todas esas personas, que de un modo u otro me ayudaron a realizar este trabajo, y que sin su colaboración no hubiera sido posible.

A los maestros que me brindaron todo su apoyo en mi formación profesional y en mi crecimiento personal. Gracias a su conocimiento y enseñanza que se encuentran capitalizados en este trabajo.

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza ya que este trabajo es una parte de mi formación profesional, la cual se la debo a ella.





DISEÑO DE FORMULACIONES DE
COMPRESIÓN DIRECTA DE TABLETAS DE
METRONIDAZOL



INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.	
2.1 Sustancia activa Metronidazol.	
2.1.1 Propiedades químicas y fisicoquímicas del Metronidazol.	
2.1.1.1 Estructura química.....	2
2.1.1.2 Reactividad química.....	2
2.1.1.3 Propiedades como sólido.....	3
2.1.2. Propiedades biológicas.	
2.1.2.1 Generalidades.....	3
2.1.2.2 Acción terapéutica y propiedades.....	4
2.2 Forma farmacéutica tabletas.	
2.2.1 Definición.....	4
2.2.2 Clasificación.....	4
2.2.3 Excipientes para tabletas.	
2.2.3.1 Definición.....	5
2.2.3.2 Clasificación de excipientes.....	5
2.2.4 Excipientes evaluados para compresión directa.	
2.2.4.1 Celulosa microcristalina.....	6
2.2.4.2 Fosfato dibasico de calcio dihidrato.....	6
2.2.4.3 Lactosa Spray-dried.....	7
2.2.4.4 Glicolato sodico de almidón (Primojel).	7
2.2.5 Fabricación por compresión directa.	
2.2.5.1 Diagrama de flujo.....	8
2.2.5.2 Definición.....	9
2.2.5.3 Ventajas y desventajas de la fabricación por compresión directa.....	9
2.2.6 Controles en proceso para tabletas.....	9
2.2.7 Controles que afectan la efectividad biofarmaceutica.....	10
2.2.7.1 Valoración.....	10
2.2.7.2 Prueba de disolución.....	10
2.2.7.3 Prueba de disolución de Metronidazol tabletas (FEUM 7ª edición).....	10

2.3	Etapas en el desarrollo de un medicamento.	
2.3.1	Antecedentes.	11
2.3.2	Preformulación.	11
2.3.2.1	Etapas de la preformulación.	12
2.3.3	Formulación.	14
2.3.4	Optimización.	15
2.3.4.1	Diseño factorial.	15
2.3.4.2	Superficie de respuesta.	17
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	18
4.	HIPÓTESIS.	19
5.	OBJETIVOS.	
5.1	Objetivo general.	19
5.2	Objetivos particulares.	19
6.	METODOLOGÍA.	
6.1.	Materiales.	
6.1.1.	Equipos.	20
6.1.2.	Material.	20
6.1.3.	Reactivos.	21
6.1.4.	Materias primas.	21
6.1.5.	Instrumentos.	21
6.2.	Diagrama de flujo.	22
7.	PROCEDIMIENTO.	
7.1.	Preformulación.	
7.1.1.	Análisis del principio activo.	23
7.1.2.	Propiedades de flujo del Metronidazol.	23
7.1.3.	Compatibilidad fármaco-excipiente.	25
7.1.3.1	Determinación del comportamiento térmico del Metronidazol.	25
7.1.3.2	Compatibilidad fármaco-excipiente.	26
7.2.	Formulación.	
7.2.1	Fórmulas tentativas.	27
7.2.2	Procedimiento de fabricación.	28

7.2.3	Controles durante el proceso.	30
7.2.3.1	Características de flujo.	30
7.2.3.2	Controles en la compresión.	31
7.3	Optimización.	
7.3.1	Matriz experimental.	32
7.3.2	Control de calidad de la matriz experimental en proceso.	33
7.3.3	Control de calidad de la matriz experimental como producto terminado.	
7.3.3.1	Valoración.	34
7.3.3.2	Perfiles de disolución.	34
7.4	Validación del método analítico para perfil de disolución.	
7.4.1	Linealidad del sistema.	35
7.4.2	Precisión del sistema.	35
7.4.3	Especificidad del método.	36
7.4.4	Linealidad del método.	36
7.4.5	Exactitud del método.	36
7.4.6	Precisión del método.	36
8	RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	
8.1	Resultados del análisis de Metronidazol.	37
8.2	Resultados de preformulación.	37
8.3	Resultados de compatibilidad fármaco-excipiente	38
8.4	Resultados de formulación.	38
8.5	Resultados de optimización.	40
8.5.1	Resultados de friabilidad.	41
8.5.2	Resultados de dureza.	41
8.5.3	Resultados de desintegración.	42
8.5.4	Resultados de variación de peso.	43
8.6	Resultados de validación del método analítico de disolución.	
8.6.1	Linealidad del sistema.	44
8.6.2	Precisión del sistema.	45
8.6.3	Especificidad del método.	46
8.6.4	Linealidad del método.	46
8.6.5	Exactitud del método.	47
8.6.6	Precisión del método.	48
8.7	Resultados de disolución.	49

8.8 Evaluación estadística.....	50
8.8.1 Grafica de Pareto para la disolución.....	50
8.8.2 Análisis de varianza para la disolución.....	51
8.8.3 Respuesta estimada para la disolución.....	52
8.8.4 Grafica de Pareto para la dureza.....	53
8.8.5 Análisis de varianza para la dureza.....	54
8.8.6 Respuesta estimada para la dureza.....	55
9 CONCLUSIONES.....	56
10 PERSPECTIVAS.....	56
11 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
12 ANEXO.....	60

1. INTRODUCCIÓN.

La tecnología involucrada en el proceso de fabricación de tabletas por compresión directa ha tomado una gran importancia en el área de formulaciones, ya que frecuentemente este es el proceso más barato.

Uno de los aspectos más importantes en el desarrollo de formas farmacéuticas orales sólidas, como lo son las tabletas, es que en el proceso de su fabricación existen limitantes que están determinadas por las propiedades fisicoquímicas del principio activo, siendo de especial interés el flujo, su compresibilidad, friabilidad y solubilidad. Con base en estas características y otras más como lo son la dosis terapéutica del activo, surge la necesidad de implementar un proceso adecuado por compresión directa para lograr una forma farmacéutica que sea eficaz y segura.

Estos factores involucrados le dan especial importancia al tema, ya que las tabletas son una de las formas farmacéuticas más empleadas, muchas de las sustancias terapéuticas se encuentran disponibles en su forma de sales, algunas de las cuales presentan malas características de flujo y compresibilidad para un proceso de fabricación por compresión directa. Para lograr esto, como parte importante del proceso de fabricación, se emplean diferentes tipos de excipientes que de alguna forma modifican las características de flujo en el principio activo, y le proporciona un tamaño adecuado a la tableta en función de la dosis requerida.

El Metronidazol es un principio activo que debido a su forma y tamaño de partícula posee características de flujo muy pobres, además de que la dosis terapéutica oscila en el rango de 200 a 500 mg para la administración oral, por lo que se debe garantizar un flujo y compresibilidad adecuados del principio activo para poder ser fabricado por compresión directa.

Basado en este concepto se desarrolló una formulación de tabletas de Metronidazol de 250 mg por compresión directa, en la cual se buscaron los excipientes adecuados para hacer viable la fabricación por este método. Las fórmulas tentativas propuestas incluyeron a los diluentes para compresión directa: Celulosa Microcristalina pH 102, Fosfato Dicalcico Granular y Lactosa Spray- dried.

En las fórmulas se manejaron Glicolato Sódico de Almidón como desintegrante, Estearato de Magnesio como lubricante y Aerosil 200 como promotor de flujo.

Durante el desarrollo de las fórmulas tentativas se realizaron las pruebas de compatibilidad fármaco excipiente entre el Metronidazol y todos los excipientes dentro de la formulación, empleando la técnica de Calorimetría de Barrido Diferencial.

La fórmula con mejores características de flujo y compresibilidad fue optimizada empleando una matriz experimental en la cual se estudió el efecto del Glicolato Sódico de Almidón y el Estearato de Magnesio en la disolución de las tabletas, dureza, friabilidad y variación de peso.

El manejo del diseño experimental en el desarrollo permitió optimizar y hacer robusta a la fórmula a nivel piloto, por lo que se presenta una propuesta que permite garantizar en un escalamiento o durante el proceso normal a nivel industrial ajustes a la fórmula en un intervalo que garantice la calidad plena del producto.

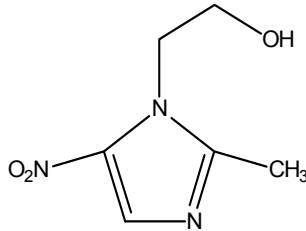
2. ANTECEDENTES.

2.1 Sustancia activa Metronidazol.

2.1.1 Propiedades químicas y fisicoquímicas del Metronidazol.

2.1.1.1 Estructura química.⁽¹⁾

METRONIDAZOL



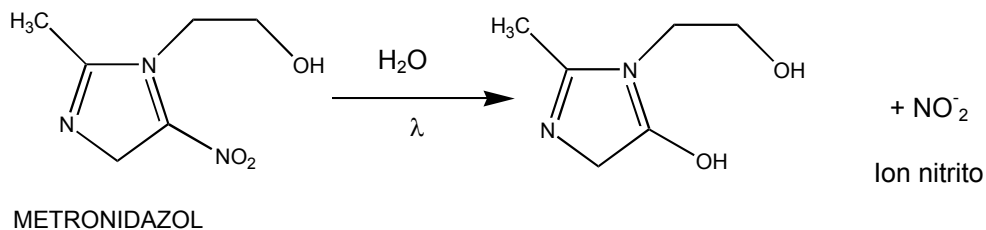
2.1.1.2 Reactividad química.

Los principales factores ambientales que pueden afectar la estabilidad del Metronidazol son la temperatura, luz y humedad.⁽²⁾

Los factores que en la formulación pueden afectar la estabilidad son la interacción molecular entre el fármaco y los excipientes.

En solución el Metronidazol presenta reacciones de fotólisis dando como producto de degradación el ion nitrito, esta reacción se acelera por la presencia de radicales hidroxilo.

Al mismo tiempo, el Metronidazol puede presentar reacciones de hidrólisis en medios acuosos, esta reacción puede ser catalizada en pH básico de 9.2 y radicales hidroxilo por presencia de luz.



No hay evidencia que demuestre que bajo condiciones de almacenamiento con humedad y oxígeno, el Metronidazol presente reacciones de oxidación y reducción que degraden al activo. Biológicamente estas reacciones sí se presentan y forman parte de la farmacocinética del activo.⁽²⁻⁷⁾

2.1.1.3 Propiedades como sólido.

Punto de fusión. El Metronidazol presenta un punto de fusión de 159 – 163 ° C.

Absorción máxima en el espectro: 274 nm

Absortividad molar en metanol: 6333 L mol⁻¹ cm⁻¹

Rotación Óptica: No se presenta.

Endoterma Característica: 162 ° C

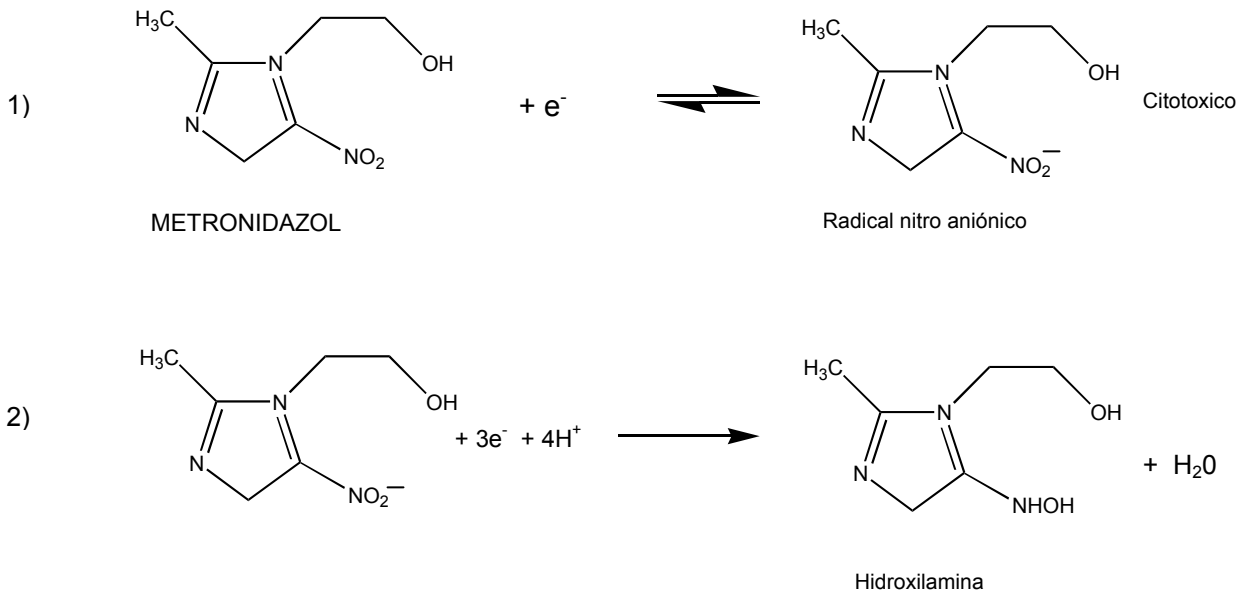
El Metronidazol es ligeramente soluble en agua, alcohol y muy ligeramente soluble en éter dietílico, acetona y cloruro de metileno, muy soluble en ácidos dipróticos. ⁽⁸⁾

2.1.2 Propiedades biológicas.

2.1.2.1 Generalidades.

Los nitrocompuestos heterocíclicos son usualmente empleados como agentes antibacterianos, antiprotozoarios y antineoplásicos. Las propiedades citotóxicas de estos compuestos son debidas a que en el metabolismo estos nitrocompuestos experimentan la reducción de un electrón para generar radicales aniónicos nitro, los cuales presentan citotoxicidad en los sistemas celulares. ⁽⁹⁾

El Metronidazol presenta dos etapas en su reducción, las cuales son: La formación del radical aniónico, y la formación de la hidroxilamina como se describe en la siguiente reacción: ^(9,10)



2.1.2.2 Acción terapéutica y propiedades.

Antibacteriano, antiparasitario, antihelmíntico.

De origen sintético, pertenece al grupo de los nitroimidazoles, activo contra la mayoría de las bacterias anaerobias obligadas y protozoos, mediante la reducción química intracelular que se lleva a cabo por mecanismos únicos del metabolismo anaerobiótico. El metronidazol reducido, que es citotóxico pero de vida corta, interactúa con el DNA y produce una pérdida de la estructura helicoidal, rotura de la cadena e inhibición resultante de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular. Se absorbe bien por vía oral, atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica. Su unión a las proteínas es baja, se metaboliza en el hígado por oxidación de la cadena lateral y conjugación con glucurónido del 2-hidroximetil (también activo) y otros metabolitos. Las concentraciones séricas máximas que siguen a una dosis oral de 250 mg, 500 mg y 2 g son 6 mg, 12 mg y 40 mg por mL, respectivamente. Se elimina por vía renal en un 60 a 80%. De esta cantidad, 20% se excreta inalterado por orina; 6 a 15% se elimina en las heces, encontrándose metabolitos inactivos. También se excreta en la leche materna. ⁽⁹⁾

2.2 Forma farmacéutica tabletas.

2.2.1 Definición.

Forma farmacéutica sólida oral que contiene una dosis por unidad de uno o más fármacos junto con aditivos o sin ellos, y que se obtiene por compresión uniforme de las partículas. ⁽¹¹⁾

2.2.2. Clasificación

Las tabletas pueden ser clasificadas con base en 1). La vía de administración, 2). Por el sistema de liberación que estas presentan para el principio activo 3). Por su forma 4). Método de fabricación. ⁽¹²⁾

1). *Vía de administración:*

Oral para ingestión:

Tabletas sólidas.

Tabletas para preparar soluciones:

Efervescentes.

Dispersables.

Vaginal.

Implantes.

Cavidad oral:

Sublingual.

Masticables.

Trociscos.

2). *Sistema de liberación:*

Liberación inmediata:

Compresión Directa (CD)

Doble compresión

Granulación

Liberación modificada:

Recubiertas.

Matriz polimérica.

3). *Método de fabricación:*

Vía seca:

Compresión directa.

Doble compresión.

Vía húmeda:

Granulación.

2.2.3 Excipientes para tabletas

2.2.3.1 Definición.

Son las sustancias que le dan forma farmacéutica al principio activo, y son empleados con base en la vía de administración más adecuada para el fármaco. No poseen ninguna acción terapéutica y deben cumplir con los siguientes requisitos. ⁽¹¹⁾

1. No deben ser tóxicos y deberán estar aprobados por las agencias regulatorias del país.
2. Deberán estar comercialmente disponibles y tener garantizada su adquisición.
3. Fisiológicamente inertes.
4. Ser física y químicamente estables entre ellos mismos y los fármacos.
5. Estar libres de cargas microbiológicas no aceptables.
6. No deberá tener un efecto negativo en la biodisponibilidad del fármaco.

2.2.3.2 Clasificación de excipientes.

Diluyente: Es el encargado de proporcionar el tamaño necesario para la tableta cuando la dosis del fármaco por sí misma es inadecuada.

Aglutinante: Son los agentes utilizados para impartir propiedades cohesivas a los materiales en polvo, estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que estos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo en las formulaciones.

Desintegrantes: Un desintegrante es una sustancia o una mezcla de ellas, agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Los componentes activos deben liberarse de la matriz del comprimido para permitir su rápida disolución.

Lubricantes: Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de los comprimidos. Evitan la adhesión de los materiales de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, además facilitan la eyección de la tableta en la matriz. Los lubricantes más utilizados con frecuencia son el talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol etc.

Antiadherentes, pueden mejorar la velocidad de flujo de las partículas, y evitan que los polvos se peguen a la tolva. Muchos lubricantes tienen propiedades antiadherentes.

Deslizantes. Reducen la fricción entre las partículas, también conocidos como promotores de flujo, entre los que se encuentran el talco al 5% de concentración y las sílicas coloidales como el Cab-O-Sil o el Aerosil en concentraciones de 0.25-3.0%. ⁽¹¹⁾

Colorantes: Tiene la función de mejorar la apariencia estética de las tabletas, además le facilitan al usuario el reconocimiento, todos los colorantes deben ser aprobados por la FDA.

Saborizantes: Empleados para dar un sabor agradable, el aspartame es el más empleado.

2.2.4 Excipientes evaluados para compresión directa.

2.2.4.1 Celulosa Microcristalina.

Es una celulosa de un peso molecular de aproximadamente 36,000 .

Usos farmacéuticos Tabla I:

Usos	Concentración %
Adsorbente	20 – 90
Antiadherente	5 – 20
Diluyente de cápsulas	20- 90
Desintegrante de tabletas	5 - 15
Diluyente de tabletas	20 – 90

Tabla I: Usos en formas farmacéuticas de la celulosa microcristalina.

Propiedades fisicoquímicas:

Angulo de reposo: 34.4 °
 Densidad 0.32 g / cm³
 Densidad compactada: 0.45 g / cm³
 Flujo: 1.41 g / s
 Punto de fusión: Descompone entre 260 –270 ° C
 Humedad: Menos del 5 % w/w
 Tamaño de partícula:
 pH101: Aproximadamente 50 µm
 pH102: Aproximadamente 100 µm

2.2.4.2 Fosfato dibásico de calcio dihidrato:

Es uno de los excipientes para tabletas más usado debido a sus características de flujo y compresibilidad. La forma dihidrato es empleada comúnmente en compresión directa o granulación húmeda. La compactación del polvo es debida principalmente a la fractura de las partículas.

Propiedades fisicoquímicas:

pH 7.4 en una dispersión al 20.0 %
 Angulo de reposo: 28.3°
 Densidad: 0.87 g / cm³
 Densidad compactada: 0.93 g / cm³
 Flujo: 27.3 g / s

Humedad: No es higroscópico, solo absorbe humedad en un ambiente de más del 90% de humedad relativa.

Punto de fusión: Descompone por debajo de los 100 ° C

Tamaño de partícula granular: 200 µm.

Tamaño de partícula polvo: 9 µm.

Solubilidad: Prácticamente insoluble en Etanol y agua. Soluble en ácidos diluidos

2.2.4.3 Lactosa Spray-dried

Es muy usada como diluyente en tabletas y es empleada para compresión directa.

Contiene largas cadenas de α - lactosa monohidrato, combinada con pequeñas cantidades de lactosa amorfa, la cual le proporciona fuerza de compresión y dureza a las tabletas.

Angulo de reposo: 31°

Densidad: 0.61 g / cm³

Densidad compactada: 0.73 g / cm³

Flujo: 27.3 g / s

Humedad: 4.8 %

Punto de fusión: 201-202 ° C

Tamaño de partícula: aproximadamente 100 µm.

Solubilidad: Prácticamente insoluble en Etanol, Cloroformo y Éter. Soluble en agua.

Rotación específica: $[\alpha]^{25}_D$: + 52° - 56°

2.2.4.4 Glicolato sódico de almidón (Primojel)

El Primojel es el Glicolato Sódico de Almidón producido por enlaces cruzados en la carboximetilación del almidón de papa. Es la sal sódica de un poli - α - glucopiranososa en la cual algunos de sus grupos hidroxilo están sustituidos por grupos carboximetil eter.

Los niveles de enlaces cruzados y el grado de substitución fueron optimizados para obtener una eficiencia máxima en la desintegración.

Fue registrado como un ingrediente farmacéutico en agosto de 1977.

Mecanismo de desintegración: El Primojel puede absorber 23 veces su peso en agua. Esta penetración del agua provoca un hinchamiento que favorece una desintegración rápida.

Propiedades fisicoquímicas:

Peso molecular: 500, 000 – 1,000, 000

pH 5.5 – 7.5 en una dispersión al 3.3 %

Densidad: 0.85 g / cm³

Punto de fusión: No presenta pero descompone a 200 ° C

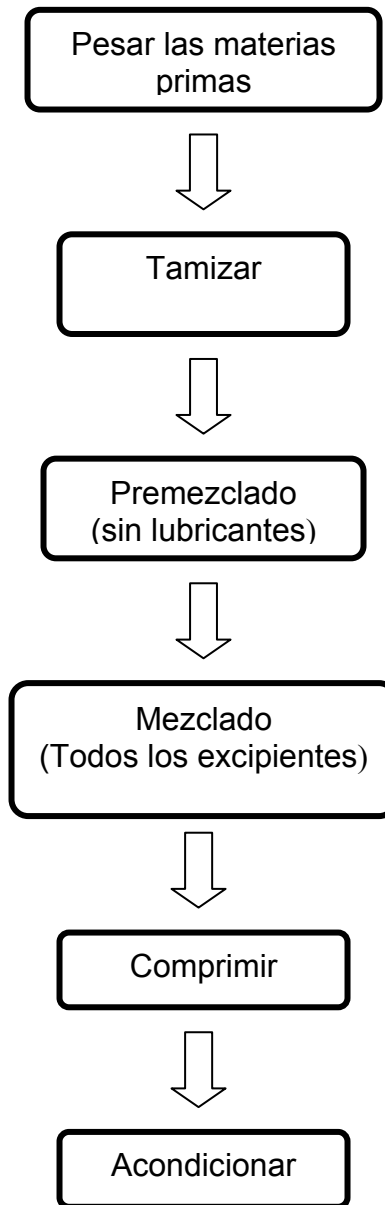
Tamaño de partícula: menor a 104 µm.

Solubilidad: Ligeramente soluble en Etanol, prácticamente insoluble en agua.

Viscosidad: 200 cP en una dispersión acuosa al 4% w/v.

2.2.5 Fabricación por compresión directa.

2.2.5.1 Diagrama de Flujo:



2.2.5.2 Definición.

Es el proceso mediante el cual se obtiene un comprimido farmacéutico, a través de la mezcla de uno o varios principios activos con uno o varios excipientes en un mezclador y a la posterior compresión de esta mezcla.

2.2.5.3 Ventajas y desventajas de la fabricación por compresión directa (Ver tabla II).

<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
Menos operaciones unitarias	Costo de los materiales
Bajo costo de operación	Flujo de polvos limitado
Tiempos cortos de proceso	
Proceso más eficiente	
Fácil control en proceso	
Estabilidad en principios activos sensibles a la humedad	

Tabla II: Ventajas y desventajas de la fabricación por compresión directa.

2.2.6 Controles en proceso para tabletas. ^(13,14)

Dureza: Es la fuerza que se requiere para poder fracturar el comprimido al aplicar una fuerza tangencial a este. Este es un parámetro importante, ya que permite mantener la integridad del núcleo ya sea durante el resto del proceso, traslado o durante su periodo de vida útil. Este valor se puede determinar a través de un durómetro manual o mecánico al realizar periódicamente una inspección durante el proceso de tableteo.

Resistencia a la abrasión o friabilidad: Permite evaluar el grado de desgaste de los núcleos por fricción mecánica. Esta se determina comúnmente en un Friabilizador, el cual proporciona a través de giros 100 golpes a los núcleos. La diferencia de peso entre los núcleos antes y después de la prueba debe ser menor al 1.0% comúnmente.

Desintegración: Es el tiempo que tardan en disgregarse los núcleos hasta un tamaño que le permita a los gránulos formados atravesar la canastilla del desintegrador. Se realiza colocando seis tabletas en desintegrador (1 en cada canastilla) en un baño de agua o en el medio establecido a $37^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$, se toma el tiempo que tardan en desintegrarse las tabletas.

Variación de peso: Permite establecer la uniformidad de compresión de las tabletas, con lo que se garantiza la dosis adecuada.

Apariencia: Reporta las características físicas de la tableta, es decir, ausencia de puntos negros, color, presencia de partículas extrañas.

Humedad: En la mayoría de los casos es del 2.0 al 4.0%

2.2.7 Controles que afectan la efectividad biofarmaceutica.

2.2.7.1 Valoración:

Es el contenido reportado de la sustancia activa presente en el núcleo. Se determina de acuerdo a la metodología analítica establecida, ya que de la dosis adecuada depende el efecto terapéutico.

2.2.7.2 Prueba de disolución.

Para que un fármaco ejerza su acción, debe ser absorbido. Lo anterior esta en función de dos aspectos: sus características intrínsecas de permeabilidad de la membrana y a su estado físico, que debe ser el de molécula disuelta.

La prueba de disolución cuantifica el fármaco liberado y disuelto a partir de una forma farmacéutica solida, a un tiempo y en condiciones in vitro preestablecidas. ⁽¹⁵⁾

Perfil de Disolución:

Se le llama a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

El establecer el perfil de disolución de un fármaco contenido en una forma farmacéutica es importante durante los estudios de preformulación y formulación del mismo, ya que permite establecer la influencia de los excipientes y/o del método de manufactura sobre la disolución del principio activo. ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

2.2.7.3 Prueba de disolución de Metronidazol tabletas (FEUM 7ª edición):

Aparato1:

Un vaso cilíndrico con tapa.
Un eje transmisor.
Un regulador de velocidad de rotación.
Una canastilla.

Q igual a 85 por ciento.

Q: Es la cantidad de ingrediente activo disuelto en %.

Medio de disolución: Solución de HCl 0.1 N.

Preparación de referencia. Pesar una cantidad de la sustancia de referencia equivalente a 11 mg de Metronidazol, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con el medio de disolución, mezclar. Pasar una alícuota de 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con el medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene 11 µg/mL de Metronidazol.

Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato, utilizar 900 mL del medio de disolución, accionar a 100 rpm durante 60 minutos, y filtrar inmediatamente una porción de esta solución. Pasar una alícuota de 4.0 mL del filtrado equivalente aproximadamente a 1.0 mg de Metronidazol a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con el medio de disolución y mezclar. Obtener las absorbancias de la preparación de la muestra y de referencia a la longitud de onda de 278 nm, utilizar celdas de 1.0 cm y el medio de disolución como blanco de ajuste, calcular el porcentaje de Metronidazol disuelto, por medio de la siguiente fórmula.

$$\%D = C_{ref} \times \frac{A_m}{A_{ref}} \times \frac{900}{1Tab} \times \frac{100}{4} \times \frac{1}{250} \times 100$$

Donde:

C_{ref} : Concentración de Metronidazol en mg por mililitro en la preparación de referencia.

A_m : Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

A_{ref} : Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

2.3 Etapas en el desarrollo de un medicamento.

2.3.1 Antecedentes.

Para poder mantener un estado óptimo en la efectividad terapéutica, se deben considerar las siguientes etapas en el desarrollo de un medicamento nuevo: ⁽¹²⁾

A. Estudios en animales (Etapa preclínica).

Actividad farmacológica.

Métodos de cuantificación de la sustancia activa.

Toxicología.

Farmacocinética.

B. Estudios en humanos (Etapa clínica).

I. Voluntarios sanos.

II. Grupo de control en pacientes hospitalizados.

III. Lanzamiento en la población.

IV. Farmacovigilancia.

2.3.2 Preformulación.

El objetivo principal de la preformulación es obtener la mayor cantidad de información del principio activo con la finalidad de trazar una estrategia correcta para el posterior desarrollo de la formulación, además de conocer las características fisicoquímicas y tecnológicas del fármaco para el posterior desarrollo de una forma farmacéutica. ⁽¹⁸⁻²¹⁾

Es de especial interés establecer la forma de dosificación con base en las siguientes características del medicamento:

1. Estabilidad del medicamento.
2. Liberación del principio activo.
3. Uniformidad del contenido.

Para poder conseguir las características anteriores en el desarrollo de un medicamento se requiere de un programa de preformulación, el cual tiene por objeto el determinar con certeza las propiedades físicas y químicas del principio activo y de la o las posibles formas farmacéuticas para la administración.

Se deben ya tener considerados previamente como parte de los objetivos en la preformulación:

1. El tipo de formulación.
2. La ruta de administración.
3. El proceso de fabricación.
4. La eficacia y seguridad de la forma farmacéutica.

2.3.2.1 Etapas de la preformulación.

Las pruebas que se deben realizar en la etapa de preformulación para poder establecer con certeza los puntos mencionados con anterioridad, pueden incluir las siguientes pruebas.

1. *Propiedades espectroscópicas del principio activo.*

La mayor parte de los principios activos presentan características de absorción en la región U.V., lo cual permite su cuantificación.

2. *Solubilidad*

Se deben evaluar distintas características de solubilidad que incluyen:

Solubilidad intrínseca en agua.

pKa, para conocer la formación de sales.

Solubilidad en solventes, para conocer los posibles vehículos de extracción.

Coefficiente de reparto, para conocer la lipofilidad del activo así como su posible actividad estructural.

Disolución intrínseca, permite establecer las posibles propiedades biofarmacéuticas del principio activo.

3. *Punto de fusión.*

Se puede evaluar a través de la calorimetría diferencial de barrido y permite conocer tentativamente la presencia de polimorfos.

4. *Desarrollo del método analítico.*

Es de especial importancia para poder garantizar un correcto desarrollo contar con la metodología analítica validada que permita conocer con exactitud la cantidad del activo presente.

5. *Estabilidad del principio activo.*

Esta debe ser evaluada tanto en solución como en la forma sólida. En esta prueba se debe evaluar la posible degradación por:

1. Calor
2. Hidrólisis.
3. Oxidación.
4. Fotólisis.
5. Iones metálicos.
6. pH.

6. *Características Microscópicas.*

Se puede establecer la morfología y el tamaño de partícula, los cuales son factores importantes en la solubilidad y por ende en la biodisponibilidad del fármaco.

7. *Flujo de polvo.*

Se deben establecer estas pruebas ya que son características de importancia para la formulación de tabletas o cápsulas, entre estas se incluyen la densidad, el ángulo de reposo y velocidad de flujo..

8. *Propiedades de compresión.*

Útiles en la formulación de formas farmacéuticas sólidas, como la densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo y compresibilidad.

9. *Compatibilidad fármaco – excipiente.*

El desarrollo de nuevas formas farmacéuticas se facilita a través del uso de análisis térmicos que pueden caracterizar propiedades de estabilidad del fármaco y excipientes.

El termino análisis térmico se refiere al grupo de técnicas en las cuales una propiedad física de la sustancia y de sus productos de degradación es medida a través de la función temperatura cuando la muestra es sometida a un programa de temperatura controlado.

Las técnicas más utilizadas son la Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis diferencial térmico (DTA).

Estas técnicas han sido usadas por más de 30 años en estudios de preformulación con ellas, es posible obtener información de incompatibilidades físico químicas en la formulación.

La DTA es una técnica en la que la diferencia de temperatura entre la muestra y una referencia térmicamente estable son monitoreadas contra el tiempo o temperatura y la temperatura es programada en una atmósfera específica.

El análisis térmico relaciona el almacenamiento del fármaco-excipientes con o sin humedad a altas temperaturas durante un periodo de 3 a 4 semanas. Las muestras son analizadas visualmente y el principio activo es analizado cuantitativamente para determinar la degradación.

La técnica de DSC involucra la ganancia o pérdida de calor a través de una señal a una muestra y una referencia, cuando la muestra experimenta un cambio térmico; la diferencia entre el flujo de calor entre la muestra y la referencia es monitoreado contra el tiempo o la temperatura cuando la temperatura es programada en una atmósfera específica.

La calorimetría de barrido diferencial se ha convertido en la técnica más rápida para determinar incompatibilidades, por que muestra los cambios en las endotermas y exotermas y las variaciones en las entalpías de reacción.

Consecuentemente, la temperatura y energía asociada con los eventos como el punto de fusión, reacciones de oxidación, reducción y cristalización pueden ser evaluadas. Cuando esos eventos son evaluados en mezclas fármaco-excipientes se pueden suponer posibles interacciones.

La estabilidad a largo plazo bajo condiciones climáticas establecidas es una propiedad muy importante en los desarrollos farmacéuticos. Los estudios de estabilidad son rutinarios y permiten evaluar la degradación físico química del producto. Las muestras individuales son analizadas a diferentes tiempos para conocer la degradación del activo, así como el incremento en los productos de degradación y los cambios en la disolución. Esto significa que los datos de estabilidad permiten determinar las características de calidad, como lo son la eficacia y la seguridad del medicamento. ⁽²²⁻²⁶⁾

2.3.3 Formulación.

Después de las pruebas de preformulación, en donde ya se tienen contempladas la vía de administración, la o las dosis y las posibles formas farmacéuticas con base en las características fisicoquímicas mencionadas, se realizan las pruebas de formulación.

En esta etapa se diseña la fórmula, se establecen las cantidades de los excipientes, las condiciones de proceso para la fabricación, el material de empaque, la estabilidad de la forma farmacéutica, el método analítico para la forma farmacéutica, controles en proceso y como producto terminado.

Existen varias técnicas para poder desarrollar una fórmula, entre las cuales se pueden aplicar el diseño de experimentos, la regresión lineal y no lineal y los métodos de optimización simplex para mezclas.

Las fórmulas farmacéuticas están compuestas comúnmente por varios componentes y se pueden emplear distintos métodos de fabricación. Estos factores pueden afectar muchos atributos de la fórmula en general y algunas veces pueden generarse problemas, por lo que en una formulación se deben establecer las características importantes y los factores que las pueden provocar, estas variables deben ser optimizadas dentro de la fórmula.

En el caso de las tabletas, el empleo de desintegrantes y lubricantes tiene un efecto directo en la disolución del principio activo y por ende en la biodisponibilidad. ⁽²⁷⁻²⁸⁾

2.3.4 Optimización.

Es conocido que la experimentación tradicional envuelve un número grande de pruebas y que estas consumen un tiempo considerable especialmente cuando se desarrollan formulaciones. Por lo que cuando se desea diseñar una fórmula farmacéutica aceptable en el menor tiempo posible y con la mínima cantidad de materiales, la técnica del diseño factorial es una herramienta eficiente para establecer un número de variables adecuado y establecer las interacciones y el efecto de éstas.

2.3.4.1 Diseño factorial.

En el diseño factorial se define como factores a las variables independientes de mayor rango en el estudio y los niveles como las subdivisiones que pueden presentar los factores. Se pueden emplear distintas notaciones para describir este tipo de diseño factorial, tal como 3X3, el cual describe un diseño con dos factores y 3 niveles para cada factor, otra forma de expresar el mismo diseño factorial es: 3^2 en el cual la base es el número de niveles para cada factor y el exponente es el número de factores, hay que señalar que esta última notación solo puede emplearse en diseño factorial completo, esto es, se debe tener el mismo número de niveles para cada factor.

En el caso de mezclas en formulaciones farmacéuticas el diseño factorial se puede emplear para conocer el efecto de dos variables dentro de la formulación, en donde se pueden evaluar distintos niveles de desintegrante, contra el efecto de distintos niveles de lubricante sobre parámetros de calidad de importancia biofarmacéutica como puede ser la disolución del principio activo, o en el caso del proceso, la dureza, friabilidad o variación de peso.

El diseño factorial aleatorio más común para la optimización es el completo 3^2 . En este diseño factorial se evalúan dos factores cada uno de los cuales presenta tres niveles, con un número de 9 posibles combinaciones.

Ejemplo:

		Factor X ₁		
		Nivel bajo	Nivel central	Nivel alto
Factor X ₂	Nivel bajo	F1	F2	F3
	Nivel central	F4	F5	F6
	Nivel alto	F7	F8	F9

El modelo matemático que evalúa las interacciones y puede ser empleado para conocer la respuesta es:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + X_1X_2 + X_1^2 + X_2^2 + E$$

Donde

Y: Es la variable dependiente.

b_0 : Es el promedio aritmético de las respuestas de las 9 combinaciones.

b_1 : Es el coeficiente estimado del factor X_1 .

b_2 : Es el coeficiente estimado del factor X_2 .

E: Es el error estimado.

El promedio de los efectos X_1 y X_2 representa el promedio de un factor a la vez, del nivel bajo al nivel alto.

La interacción entre los términos X_1X_2 muestra cómo la respuesta cambia cuando los dos factores son simultáneamente cambiados.

Los términos polinomiales X_1^2 y X_2^2 se incluyen para investigar la no linealidad.

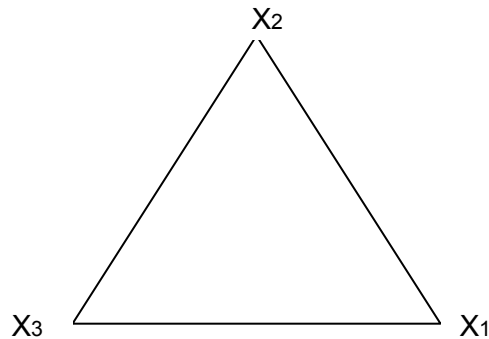
Las ecuaciones pueden responder por las características evaluadas.

La ecuación polinomial completa puede emplearse para predecir comportamientos, cuando se tiene un error mínimo en las repeticiones. La prueba t de Student permite evaluar si alguno de los coeficientes es significativo o no, si el valor de la t calculada es mayor que el valor crítico de t, el coeficiente es significativo

El análisis de varianza ANOVA puede ayudar a identificar factores insignificantes.⁽²⁹⁻³²⁾

2.3.4.2 Superficie de respuesta.

El método de superficie de respuesta es también empleado en el desarrollo de mezclas en formulaciones, en este caso el modelo simplex lattice permite evaluar la interacción entre tres factores dentro de la formulación, esto es de utilidad ya que en el diseño de formulaciones es importante conservar la proporción en la tableta y no solo las cantidades. El modelo es un triángulo con escala de cero a uno las cuales representan la proporción de la cantidad total de las variables dentro de la fórmula.



El modelo matemático evaluó las interacciones y es empleado para conocer la tendencia. El gráfico de este modelo es tridimensional, ya que la respuesta depende de tres variables independientes (Factores).

$$Y = b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{13}X_1X_3 + b_{23}X_2X_3$$

Donde

Y: Es la variable dependiente.

X_i: Son los factores evaluados.

b_i: Es el coeficiente estimado del factor X_i.

La interacción entre los términos X₁X₂ muestra cómo la respuesta cambia cuando los dos factores son simultáneamente cambiados.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Metronidazol es un principio activo con propiedades de flujo muy pobres. La fabricación se realiza comúnmente por vía húmeda para las tabletas, por lo que se piensa desarrollar una fórmula de Metronidazol tabletas de 250 mg que pueda ser fabricada por compresión directa y que sea fisicoquímicamente estable según las pruebas de compatibilidad fármaco-excipientes.

Las dosis terapéuticas de 250 mg y 500 mg para el Metronidazol requieren del empleo de excipientes que mejoren notablemente el flujo de los polvos sin aumentar demasiado el peso de la tableta.

La fabricación por vía húmeda involucra operaciones unitarias de mezclado, secado y molienda, las cuales implican un mayor consumo de tiempo y recursos energéticos cuando se le compara con una fabricación por compresión directa.

El tener más etapas en un proceso de fabricación también representa un riesgo mayor en el control del mismo, el número de pruebas para demostrar que el proceso está bajo control se incrementa ya que hay más operaciones unitarias durante el proceso.

Los excipientes empleados para compresión directa tienen por lo general un costo mayor a algunos otros excipientes empleados para fabricación por vía húmeda. Estos costos se deben amortizar por las ventajas que se tienen al fabricar por compresión directa. Por lo que esta formulación debe disminuir los costos de fabricación si se compara con una fabricación por vía húmeda.

Se debe optimizar y hacer robusta a la fórmula a nivel piloto para garantizar la calidad plena del producto.

4 HIPÓTESIS

Las tabletas de 250 mg de Metronidazol pueden ser fabricadas por compresión directa al emplear excipientes de uso convencional en la formulación, como Celulosa Microcristalina, Lactosa Spray-dried, y Fosfato di cálcico. Las cantidades de desintegrante y lubricante en la formulación afectan la disolución del principio activo y otros parámetros como dureza, friabilidad y desintegración, por lo que la formulación puede optimizarse al evaluar el efecto de estos excipientes en la disolución del Metronidazol, así como en los otros parámetros del proceso.

5. OBJETIVOS.

5.1 Objetivo general:

Diseñar una formulación de tabletas de Metronidazol de 250 mg por compresión directa que cumpla con especificaciones farmacopéicas, optimizando la formulación mediante los perfiles de disolución cuando son modificadas las cantidades de desintegrante y lubricante en la formulación propuesta.

5.2 Objetivos particulares:

1. Desarrollar los estudios de preformulación.
2. Generar las fórmulas tentativas.
3. Conocer la compatibilidad Fármaco- Excipiente (Calorimetría de Barrido Diferencial).
4. Llevar a cabo el control de calidad, establecido en la monografía de la FEUM 7ª edición para las formulaciones propuestas.
5. Optimizar la formulación evaluando los perfiles de disolución, en función de las cantidades de lubricante y desintegrante presentes.
6. Validar el método analítico por Espectrofotometría UV –Visible para los perfiles de disolución.

6. METODOLOGIA

6.1 Materiales:

6.1.1 Equipos (Ver tabla III):

EQUIPOS	MARCA Y MODELO
Compactador	Erweka SVM
Friabilizador	Mayasa
Durómetro	Vanderkamp VK 200
Desintegrador	Mayasa
Termobalanza	Mettler.LP 16
Tableteadora rotativa	Piccola
Parrilla de agitación y calentamiento.	Scientific Magnestir Products S8290
Potenciómetro	Cole Parmer
Disolutor	Vankel VK 700
Espectrofotómetro UV-Vis	Perkin Elmer. Lamda 2
Bomba para vacío	Mel de México S.A.
Calorímetro de barrido diferencial	Perkin-Elmer. TAC 7/ DX
Balanza microanalítica	Mettler MT 5
Flujómetro	Erweka

Tabla III: Equipos, marca y modelo respectivos.

6.1.2 Material:

1. Pipetas volumétricas de 1.0, 2.0, 4.0, y 10 mL.
2. Pipetas graduadas de 5.0, 10 y 20 mL.
3. Probetas de 50, 100 y 1000 mL.
4. Vasos de precipitado de 50, 100, 250, 500 y 1000 mL.
5. Matrices Erlenmeyer de 250 mL.
6. Bureta de 10 mL.
7. Embudo de vidrio.
8. Matraz aforado de 10, 50,100 y 1000 mL.
9. Soporte universal.
10. Anillo metálico.
11. Soporte para bureta
12. Garrafrones de vidrio de 20 L.
13. Vasos de acero Inoxidable.
14. Mallas No: 40, 60 y 80.
15. Mortero con pistilo.
16. Papel filtro Wattman 42.
17. Jeringas de 5 mL.
18. Tubos de ensaye de 150X10 mm.
19. Gradilla.

6.1.3 Reactivos (Ver tabla IV):

REACTIVOS	FABRICANTE	No. DE LOTE
Acetona	J.T. Baker	Sin lote
Ácido Acético	Técnica Química	Sin lote
Ácido Clorhídrico	Merck	Sin lote
Ácido Perclórico	Merck	Sin lote
Anhídrido Acético	J.T. Baker	Sin lote
Biftalato de Potasio	Merck-	Sin lote
Cristal Violeta	-	Sin lote
Metanol	Burdick and Jackson	CB 490

Tabla IV: Reactivos, fabricante y números de lote respectivos.

6.1.4 Materias Primas (Ver tabla V):

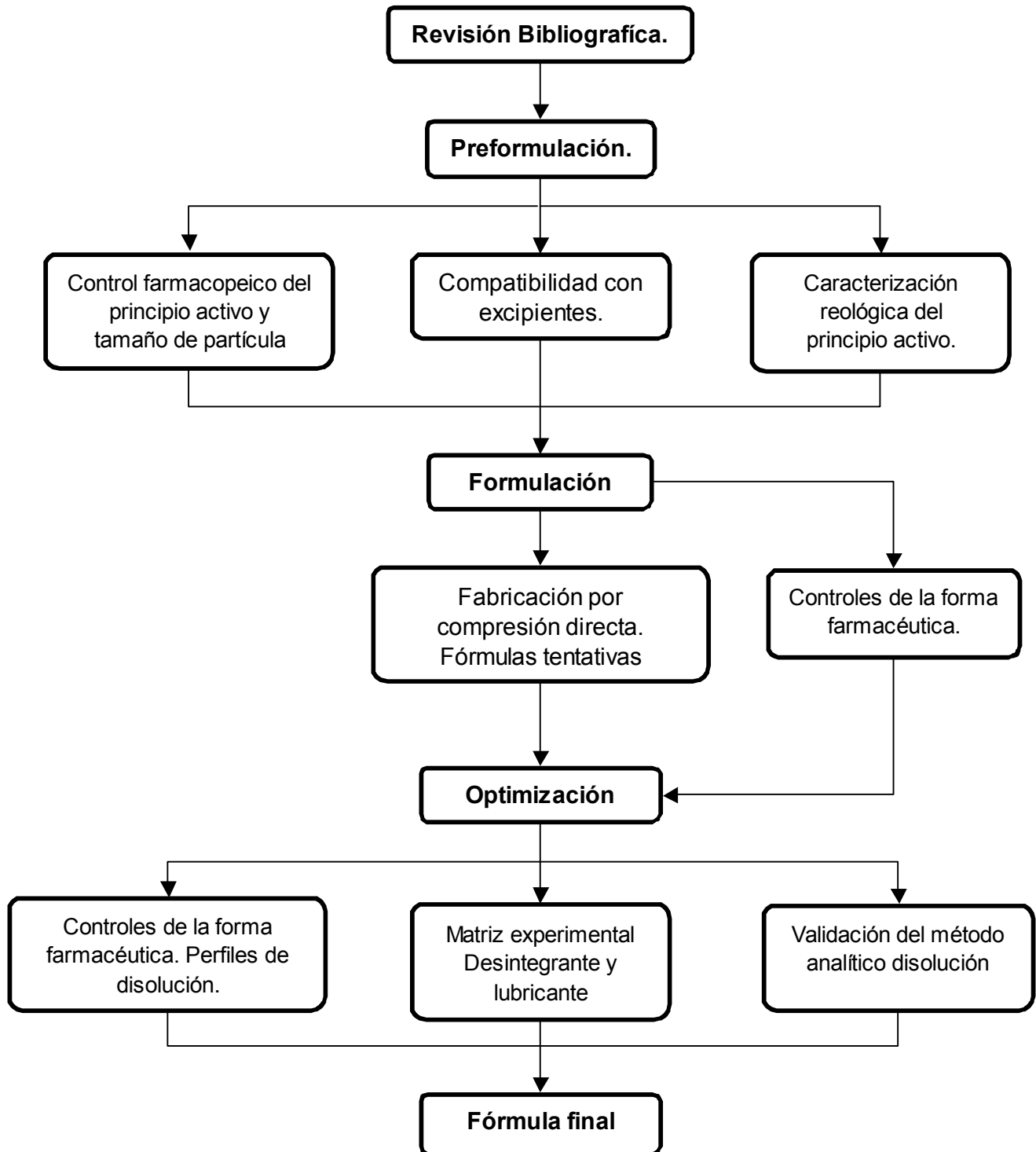
MATERIAL	DISTRIBUIDOR	LOTE
Metronidazol	Farchemia S.R.L.	PF004900
Lactosa Spray-dried	Helm de México S.A. de C.V.	30119
Helmcel 200	Helm de México S.A. de C.V.	51161
Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro	Helm de México S.A. de C.V.	Sin lote
Glicolato Sódico de Almidón	Helm de México S.A. de C.V.	SSGT061-1
Estearato de Magnesio	Helm de México S.A. de C.V.	A47043
Aerosil 200	Helm de México S.A. de C.V.	Sin lote

Tabla V: Materias primas, distribuidores y números de lote respectivos

6.1.5 Instrumentos:

1. Termómetro. Brannan. -10 – 110 ° C.

6.2 Diagrama de flujo:



7. PROCEDIMIENTO

7.1 Preformulación:

7.1.1 Análisis del principio activo.

Se realizaron los controles al Metronidazol como materia prima, según la FEUM 7^a edición.

Descripción,
 Valoración, MGA 0991
 Sustancias no básicas,
 Pérdida por secado, MGA 0671
 Sustancias relacionadas, MGA 0241
 Ensayo de identidad MGA 0361
 Residuos de ignición *MGA 0751*
 Metales pesados. *MGA 0561 Método II*

7.1.2 Propiedades de flujo del Metronidazol.

Distribución de tamaño de partícula.

- Se pesaron 992 g de Metronidazol.
- Se colocaron en un Tamizador Rotap mallas 40, 60, 80, 100 y 120. Quedando la malla No. 40 en la parte superior y las demás en orden descendente.
- Se colocó la muestra sobre la malla No 40 y se accionó el equipo durante 15 minutos.
- Se pesaron las cantidades que quedaron depositadas en cada malla y se determinó la distribución de tamaño de partícula.
- Se realizó la prueba por duplicado y se reportó en μm aproximadas vs. % retenido.

Velocidad de flujo.

- Se colocaron en el embudo de acero inoxidable del flujómetro entre 10 y 25 gramos de Metronidazol.
- Se hizo pasar a través del orificio de salida del embudo.
- Se consideró el tiempo reportado por el equipo.
- Se realizó la prueba por triplicado.
- Se reportó el promedio en g / s.

Densidad aparente.

- Se pesaron aproximadamente entre 40 y 60 g de Metronidazol.
- Se vació el polvo en una probeta de 100 mL.
- Se determinó el volumen que ocupaba el polvo.
- Se realizó la prueba por triplicado.
- Se reportó el promedio empleando la ecuación:

$$DA = \frac{M}{V}$$

Donde:

DA = Densidad aparente.

M = Peso de la muestra en gramos.

V = Volumen ocupado por la muestra en mL.

Densidad compactada.

- Se pesaron aproximadamente entre 40 y 60 g de Metronidazol.
- Se vació el polvo en una probeta de 100 mL
- Se golpeó 200 veces la probeta con el compactador Erweka.
- Se determinó el volumen que ocupaba el polvo.
- Se realizó la prueba por triplicado.
- Se reportó el promedio empleando la ecuación:

$$DC = \frac{M}{V}$$

Donde:

DC = Densidad compactada.

M = Peso de la muestra en gramos.

V = Volumen ocupado por la muestra en mL después de compactar.

Índice de Hausner

- A partir de los datos obtenidos de la densidad aparente y la densidad compactada se determinó el Índice de Hausner.
- El resultado se calculó por triplicado y se reportó el promedio empleando la siguiente ecuación:

$$IH = \frac{DC}{DA}$$

Donde:

IH = Índice de Hausner.

DC = Es la densidad compactada en g / mL.

DA = Es la densidad aparente en g / mL.

Especificación: La tabla VI muestra las características de flujo de un polvo de acuerdo al valor del Índice de Hausner.

Índice de Hausner	Características de flujo
< 1.20	Flujo excelente
1.20 – 1.5	Buen flujo
> 1.5	Pobre flujo

Tabla VI: Especificaciones del Índice de Hausner y sus respectivas características de flujo en una muestra de polvo.⁽³³⁾

Índice de Carr

- a) A partir de los datos obtenidos de la densidad aparente y la densidad compactada se determinó el Índice de Carr.
- b) El resultado se calculó por triplicado y se reportó el promedio empleando la siguiente ecuación:

$$IC = \frac{(DC - DA)}{DC} \times 100$$

Donde:

IH = Índice de Carr o % de compresibilidad.

DA = Es la densidad aparente en g / mL.

DC = Es la densidad compactada en g / mL.

Especificación: La tabla VII muestra las propiedades de flujo de un polvo, reportadas a través del % de compresibilidad. Además de las características de flujo.

% Compactación	Características de flujo
5 – 15	Excelente
12 – 16	Bueno
18 - 21	Regular
23 - 28	Pobre

Tabla VII: Especificaciones del Índice de Carr y sus respectivas características de % de compactación y flujo en una muestra de polvo.⁽³³⁾

7.1.3 Compatibilidad fármaco excipiente.

7.1.3.1 Determinación del comportamiento térmico del Metronidazol.

- a) Se pesaron en la microbalanza aproximadamente de 2 – 3 miligramos de Metronidazol en un crisol de aluminio para muestras no volátiles y se cerró con su tapa.
- b) Se colocó dentro del equipo y se realizó la prueba con las siguientes condiciones:

Condiciones del Equipo Perkin Elmer Thermal Analysis Controller TAC 7 / DX.

Velocidad de calentamiento: 10 ° C / min.

Temp. Inicial: 50 ° C

Temp. Final: 170 ° C

Temp. Carga: 50 ° C

Atmósfera: Nitrógeno

Flujo de Nitrógeno: 25 mL / min.

7.1.3.2 Compatibilidad Fármaco – Excipiente

a) Se pesaron por separado las siguientes proporciones para completar un peso total de 10 g para cada una.

b) Las mezclas y sus proporciones son las siguientes:

Mezclas en forma proporcional a las formulaciones tentativas:

Metronidazol – Estearato de Magnesio (40: 1)

Metronidazol – Helmcel 200 (1: 2)

Metronidazol – Lactosa Spray-dried (1: 2)

Metronidazol – Glicolato Sódico de Almidón (8 : 1).

Metronidazol – Aerosil (80 : 1)

Metronidazol – Fosfato Dibásico de Calcio (1 : 2)

- c) Los materiales pesados se mezclaron en forma manual durante 1 minuto en bolsa de polietileno.
- c) Se pesaron en microbalanza aproximadamente de 2 – 3 miligramos de cada una de las mezclas anteriores en crisoles de aluminio para muestras no volátiles y se cerró cada uno con su tapa.
- d) Se colocó dentro del equipo cada muestra y se realizó la prueba con las siguientes condiciones:

Condiciones del Equipo Perkin Elmer Thermal Analysis Controller TAC 7 / DX.

Velocidad de calentamiento: 10 ° C / min.

Temp. Inicial: 50 ° C

Temp. Final: 170 ° C

Temp. Carga: 50 ° C

Atmósfera: Nitrógeno

Flujo de Nitrógeno: 25 mL / min.

7.2 Formulación:

7.2.1 Fórmulas tentativas.

- Con base en los resultados obtenidos de compatibilidad fármaco – excipiente se pudo formular con todos los excipientes que no presentaron interacción con el Metronidazol.
- Se diseñaron tres diferentes fórmulas tentativas empleando Helmcel 200 (Celulosa microcristalina pH 102), Fosfato Dibásico de Calcio, y Lactosa Spray – dried como diluyentes para compresión directa. ^(34,35)
- Las fórmulas evaluadas fueron las siguientes:

Fórmula 1:

Materia Prima	Cantidad	Unidad de Medida	%
Metronidazol	250.00	mg	41.66
Celulosa Microcristalina pH 102	311.00	mg	51.82
Glicolato Sódico de Almidón	30.00	mg	5.00
Estearato de Magnesio	6.00	mg	1.00
Aerosil 200	3.00	mg	0.50
TOTAL	600.00	mg	100.00

Fórmula 2:

Materia Prima	Cantidad	Unidad de Medida	%
Metronidazol	250.00	mg	41.66
Lactosa Spray- dried	311.00	mg	51.82
Glicolato Sódico de Almidón	30.00	mg	5.00
Estearato de Magnesio	6.00	mg	1.00
Aerosil 200	3.00	mg	0.50
TOTAL	600.00	mg	100.00

Fórmula 3:

Materia Prima	Cantidad	Unidad de Medida	%
Metronidazol	250.00	mg	41.66
Celulosa Microcristalina pH 102	155.50	mg	25.91
Fosfato Dibásico de Calcio	155.50	mg	25.91
Glicolato Sódico de Almidón	30.00	mg	5.00
Estearato de Magnesio	6.00	mg	1.00
Aerosil 200	3.00	mg	0.50
TOTAL	600.00	mg	100.00

7.2.2 Procedimiento de Fabricación:

Fórmula 1

Tamaño de Lote: 500 tabletas.

1. Adicionar en una bolsa de polietileno las siguientes materias primas tamizadas por malla No. 40:

Metronidazol	125.000 g
Celulosa Microcristalina pH 102	155.500 g
Glicolato Sódico de Almidón	15.000 g

Mezclar durante 5 minutos en forma manual.

2. Tamizar en forma alternada por malla No. 60 las siguientes materias primas y adicionar a la mezcla del paso 1:

Estearato de Magnesio	3.000 g
Aerosil 200	1.500 g

- a. Mezclar durante 3 minutos en forma manual.
- b. Determinar la humedad de la mezcla final.

Nota: Se determinaron las características de flujo de la mezcla final como se indica en el punto 7.2.3.1.

3. Comprimir la mezcla de polvos en la tableteadora Piccola utilizando punzones de 11 mm con las siguientes especificaciones:

Peso: 600.0 mg +/- 5 % (570.0 – 630.0) mg
 Dureza: Sin especificación.
 Espesor: Sin especificación
 Diámetro: 11.0 mm
 Friabilidad: < 1.0 %
 Desintegración: < 30 min.

Fórmula 2

Tamaño de Lote: 500 tabletas.

1. Adicionar en una bolsa de polietileno las siguientes materias primas tamizadas por malla No. 40:

Metronidazol	125.000 g
Lactosa Spray-dried	155.500 g
Glicolato Sódico de Almidón	15.000 g

Mezclar durante 5 minutos en forma manual.

2. Tamizar en forma alternada por malla No. 60 las siguientes materias primas y adicionar a la mezcla del paso 1:

Estearato de Magnesio	3.000 g
Aerosil 200	1.500 g

- a. Mezclar durante 3 minutos en forma manual.
- b. Determinar la humedad de la mezcla final

Nota: Se determinaron las características de flujo de la mezcla final como se indica en el punto 7.2.3.1.

3. Comprimir la mezcla de polvos en la tableteadora Piccola utilizando punzones de 11 mm con las siguientes especificaciones:

Peso: 600.0 mg +/- 5 % (570.0 – 630.0) mg
 Dureza: Sin especificación.
 Espesor: Sin especificación
 Diámetro: 11.0 mm
 Friabilidad: < 1.0 %
 Desintegración: < 30 min.

Fórmula 3

Tamaño de Lote: 500 tabletas.

1. Adicionar en una bolsa de polietileno las siguientes materias primas tamizadas por malla No. 40:

Metronidazol	125.000 g
Celulosa Microcristalina pH 102	77.750 g
Fosfato Dibásico de Calcio	77.750 g
Glicolato Sódico de Almidón	15.000 g

Mezclar durante 5 minutos en forma manual.

- 2 Tamizar en forma alternada por malla No. 60 las siguientes materias primas y adicionar a la mezcla del paso 1:

Estearato de Magnesio	3.000 g
Aerosil 200	1.500 g

- a. Mezclar durante 3 minutos en forma manual.
- b. Determinar la humedad de la mezcla final.

Nota: Se determinaron las características de flujo de la mezcla final como se indica en el punto 7.2.3.1.

3. Comprimir la mezcla de polvos en la tableteadora Piccola utilizando punzones de 11 mm con las siguientes especificaciones:

Peso: 600.0 mg +/- 5 % (570.0 – 630.0) mg
 Dureza: Sin especificación.
 Espesor: Sin especificación
 Diámetro: 11.0 mm
 Friabilidad: < 1.0 %
 Desintegración: < 30 min.

7.2.3 Controles durante el proceso.

7.2.3.1 Características de flujo.

Velocidad de flujo.

- a) Se colocaron en el embudo de acero inoxidable del flujómetro entre 10 y 25 gramos de cada una de las formulaciones fabricadas.
- b) Se hizo pasar a través del orificio de salida del embudo.
- c) Se consideró el tiempo reportado por el equipo.
- d) Se realizó la prueba por triplicado para cada una de las fórmulas.
- e) Se reportó el promedio en g / s.

Densidad aparente.

- a) Se pesaron aproximadamente entre 40 y 60 g de cada una de las fórmulas fabricadas.
- b) Se vació el polvo en una probeta de 100 mL
- c) Se determinó el volumen que ocupaba el polvo.
- d) Se realizó la prueba por triplicado para cada una de las fórmulas.
- e) Se reportó el promedio empleando la ecuación de densidad aparente:

Densidad compactada.

- a) Se pesaron aproximadamente entre 40 y 60 g de cada una de las fórmulas.
- b) Se vació el polvo en una probeta de 100 mL
- c) Se golpeó 200 veces la probeta con el compactador Erweka.
- d) Se determinó el volumen que ocupaba el polvo.
- e) Se realizó la prueba por triplicado para cada formulación.
- f) Se reportó el promedio empleando la ecuación de densidad compactada.

Índice de Hausner

- a) A partir de los datos obtenido de la densidad aparente y la densidad compactada se determinó el Índice de Hausner.
- b) El resultado se calculó por triplicado y se reportó el promedio empleando la ecuación del Índice de Hausner.

Índice de Carr

- a) A partir de los datos obtenidos de la densidad aparente y la densidad compactada se determinó el Índice de Carr.
- b) El resultado se calculó por triplicado y se reportó el promedio empleando la ecuación del Índice de Carr.

Angulo de reposo.

- En un embudo de acero inoxidable se colocaron aproximadamente entre 20 y 30 g de cada una de las formulaciones.
- Se dejó fluir la mezcla de polvos.
- Se determinaron las medidas de radio y altura del montículo formado.
- La prueba se realizó por triplicado para cada una de las formulaciones.
- Se determinó el ángulo de reposo utilizando la siguiente ecuación:

$$\theta = \text{arc tan } \alpha$$

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

Donde:

- θ = Angulo de inclinación de la mezcla de polvos.
 h = Es la altura del montículo formado en mm.
 r = Es el radio del circulo formado por el montículo en mm.
 $\text{arc tan } \alpha$ = Es el valor inverso de la $\tan \alpha$

7.2.3.2 Controles en la compresión.

- Con base en los resultados de flujo de las formulaciones propuestas se decidió comprimir las fórmulas 1 y 3, ya que la fórmula 2 presentó malas características de flujo.
- De las fórmulas comprimidas se evaluaron las siguientes pruebas.

Friabilidad.

- Se limpiaron y pesaron 20 tabletas de cada una de las formulaciones.
- Se colocaron en el friabilizador las tabletas y se programó el equipo para que diera 100 giros.
- Se limpiaron y pesaron las tabletas.
- Se determinó la friabilidad de la muestra empleando la siguiente ecuación:

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

Donde:

- $\%F$ = Porcentaje de friabilidad en la tableta.
 P_i = Peso inicial de la muestra en gramos.
 P_f = Peso final de la muestra en gramos.

- La prueba se realizó por triplicado y se reporto el promedio.

Dureza

- Se colocó una tableta en el durómetro.
- Se tomó la lectura del equipo.
- Se realizó la determinación a 20 tabletas de cada formulación.

Desintegración.

- a) Se colocaron 6 tabletas en el desintegrador y se determinó el tiempo en el cual las 6 se desintegraron.
- b) Se realizó la prueba con agua purificada a 37 ° C .
- c) La prueba se realizó por triplicado y se reportó el promedio.

Peso promedio.

- a) Se pesaron 10 tabletas de cada formulación en forma individual.
- b) Se calculó el peso promedio para cada formulación individualmente.

7.3 Optimización.

- a) Con base en los resultados obtenidos se determinó que la fórmula que mejor se comporta durante el proceso de fabricación es la que contiene Helmcel 200 (Fórmula 1), además de no presentar problemas en los controles farmacopéicos evaluados al producto terminado.
- b) Se optimizó la formulación en función de la cantidad de desintegrante y lubricante en la tableta, ya que estas variables pueden afectar notablemente varios parámetros de la tableta como es el perfil de disolución, dureza, desintegración y friabilidad.

7.3.1 Matriz Experimental.

- a) Se realizó la siguiente matriz experimental con la cual se fabricaron lotes piloto de 1.0 kg cada uno.

NIVELES		Estearato de Magnesio		
		0.50 %	0.75 %	1.00 %
Glicolato Sódico de Almidón	2.5 %	F1	F2	F3
	5.0 %	F4	F5	F6
	7.5 %	F7	F8	F9

- b) El diseño experimental se realizó en forma aleatoria, las fórmulas se fabricaron siguiendo el proceso descrito en el punto 7.2.2, Fórmula 1.

- c) El excipiente para ajuste de peso en las formulaciones de la matriz experimental fue el Helmcel 200, quedando todas las formulaciones del diseño de la siguiente forma. Tabla VIII

Fórmula	Materias Primas				
	Metronidazol	Helmcel 200	Glicolato Sódico de Almidón	Estearato de Magnesio	Aerosil 200
F5	41.66 %	52.09 %	5.0 %	0.75 %	0.5 %
F2	41.66 %	54.59 %	2.5 %	0.75 %	0.5 %
F7	41.66 %	49.84 %	7.5 %	0.5 %	0.5 %
F9	41.66 %	49.34 %	7.5 %	1.0 %	0.5 %
F8	41.66 %	49.59 %	7.5 %	0.75 %	0.5 %
F6	41.66 %	51.84 %	5.0 %	1.0 %	0.5 %
F1	41.66 %	54.84 %	2.5 %	0.5 %	0.5 %
F3	41.66 %	54.34 %	2.5 %	1.0 %	0.5 %
F4	41.66 %	52.34 %	5.0 %	0.5 %	0.5 %

Tabla VIII: Matriz experimental de dos factores y tres niveles.

7.3.2 Control de calidad de la matriz experimental en proceso.

Controles en proceso.

Friabilidad.

- Se limpiaron y pesaron 20 tabletas de cada una de las formulaciones.
- Se colocaron en el friabilizador las tabletas y se programó el equipo para que diera 100 giros.
- Se limpiaron y pesaron las tabletas.
- Se determinó la friabilidad de la muestra empleando la ecuación para el porcentaje de friabilidad.
- La prueba se realizó por triplicado y se reportó el promedio.

Dureza

- Se colocó una tableta en el durómetro.
- Se tomó la lectura del equipo.
- Se realizó la determinación a 20 tabletas de cada formulación.

Desintegración.

- Se colocaron 6 tabletas en el desintegrador y se determinó el tiempo en el cual las 6 se desintegraron.
- Se realizó la prueba con agua purificada a 37 ° C .
- La prueba se realizó por triplicado y se reportó el promedio.

Peso promedio.

- Se pesaron 10 tabletas de cada formulación en forma individual.
- Se calculó el peso promedio para cada formulación individualmente.

7.3.3 Control de calidad de la matriz experimental como producto terminado.

7.3.3.1 Valoración

- Se pesaron 20 tabletas de cada una de las formulaciones y se molieron completamente.
- Se pesaron 120 mg de cada muestra, el equivalente a 100 mg de Metronidazol y se disolvieron en 100 mL de Anhídrido Acético Glacial.
- Las muestras se enfriaron hasta una temperatura entre 20.0 – 25.0 ° C y se titularon potenciométricamente empleando una solución volumétrica de Ácido Perclórico.
- Se corrió un blanco con 100 mL de Ácido Acético Glacial para corrección del volumen.
- El punto de equivalencia se encontró mediante el empleo de la primera derivada para conocer el punto de inflexión de la curva de titulación.
- La prueba se realizó por triplicado para cada formulación y se reportó el promedio.
- Se consideró que cada mL de Ácido Perclórico 0.1 N equivalen a 17.12 mg de Metronidazol según la siguiente ecuación:

$$\%Metronidazol = \frac{(Vm - Vb) \times N \times 171.16}{Wm} \times 100$$

Donde:

Vm: Volumen de Ácido Perclórico gastado para el punto de equivalencia en la muestra en mL.

Vb: Volumen de Ácido Perclórico gastado para el punto de equivalencia en el blanco.

N: Normalidad de la solución de Ácido Perclórico.

Wm: Peso de la muestra.

- La muestra debe contener no menos del 90 % y no más del 110 % de la cantidad indicada.

7.3.3.2 Perfiles de disolución.

- Después de haber validado la metodología analítica descrita en el punto 7.4 se realizaron los perfiles de disolución como un parámetro importante de optimización de la fórmula.
- Condiciones analíticas.

Espectrofotómetro UV-VIS Perkin Elmer.Lambda 2.

Lampara UV.

Longitud de Onda: 274 nm

Celda: 0.2 cm

Blanco de Reactivos: HCl 0.1 N

- Se colocó una tableta por vaso.
- Se muestrearon 5 mL de cada vaso a los 2,4,6,8,10,15,30,45,60 y 90 minutos.
- Se filtraron las muestras por papel filtro Watman No 2
- Después de filtrada la muestra se leyó directamente.
- La preparación de la curva de calibración se realizó como se indica en el punto 7.4.1 de la validación del método.

7.4 Validación del método analítico para perfil de disolución

Se realizó la validación del método analítico por espectrofotometría UV – Visible para evaluar los perfiles de disolución de la formulación bajo el siguiente protocolo de validación. ^(36,37)

Condiciones Analíticas.

Espectrofotómetro UV-VIS Perkin Elmer.Lambda 2.

Lámpara UV.

Longitud de Onda: 274 nm

Celda: 0.2 cm

Blanco de Reactivos: HCl 0.1 N

Curva de Calibración.

Solución Stock de Metronidazol: Se pesó con exactitud 50 mg de Metronidazol Estándar, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 ml y se llevó a volumen con Metanol (Concentración final 1000 mcg / mL).

7.4.1 Linealidad del Sistema.

Se transfirió por triplicado con bureta y de forma independiente 1 y 10 mL de la solución Stock de Metronidazol a matraces volumétricos de 50 mL, se llevaron a volumen con ácido clorhídrico y se mezclaron. Las concentraciones que se obtuvieron fueron de 20 y 200 mcg / mL.

Del matraz volumétrico de una concentración de 20 mcg/ mL se transfirieron 5 mL de la solución a un matraz volumétrico de 10 mL, se llevó a volumen con ácido clorhídrico 0.1 N (Concentración final de 10 mcg / mL)

Del matraz volumétrico de una concentración de 200 mcg/ mL se transfirieron 1.5, 2.0, 2.50, 3.75, 5.0 y 7.5 mL de la solución a matraces volumétricos de 10 mL, se llevaron a volumen con ácido clorhídrico 0.1 N . Las concentraciones que se obtuvieron aproximadamente fueron de 30, 40, 50, 75, 100 y 150 mcg / mL.

Se determinó por duplicado las absorbancias de las soluciones en el espectrofotómetro UV – VIS bajo las condiciones descritas anteriormente.

7.4.2 Precisión del Sistema.

Con los datos obtenidos en la linealidad del sistema se calculó el coeficiente de variación (CV) en el rango establecido de 10 – 150 mcg / mL

Método:

7.4.3 Especificidad del método.

Se pesó individualmente con exactitud el equivalente de excipientes de una tableta de Metronidazol 250 mg, y se adicionaron a un vaso de disolución.

Se adicionaron 900 mL de HCl 0.1 N a 37 ° C y se agitó con aparato 2 durante 30 minutos.

La muestra se filtró a través de acrodisco de 0.5 µm y se leyó la muestra mediante un barrido en la región UV, con el cual se determinó la presencia de alguna respuesta.

7.4.4 Linealidad del Método.

Se pesó individualmente con exactitud quince veces la cantidad de placebo equivalente por tableta y se adicionó por triplicado Metronidazol ,en los niveles de 225, 135, 67.5, 36 y 9 mg. El tratamiento de la muestra se efectuó conforme se describe en especificidad.

Se determinaron por duplicado las absorbancias de las soluciones muestra en el espectrofotómetro UV a 275 nm.

7.4.5 Exactitud del Método.

Se calculó el promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad del método.

7.4.6 Precisión del Método.

Se calculó el CV del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad del método.

8. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

8.1 Resultados del análisis de Metronidazol.

Los resultados del análisis de la materia prima se muestran en la tabla IX, así como las especificaciones correspondientes.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Polvo Cristalino claro o amarillo claro, estable al aire, se oscurece al exponerlo a la luz	Polvo de color amarillo claro. CUMPLE
Valoración	99.0 –101 %	99.6 %
Sustancias no básicas	La solución es clara	CUMPLE
Pérdida por secado	No mas de 0.5 %	0.39 %
Sustancias relacionadas	No mas de 0.3 %	CUMPLE
Ensayos de identidad	El espectro UV de la SRef corresponde con el espectro UV de la muestra	CUMPLE
Residuos de ignición	No mas de 0.1 %	0.024 %
Metales pesados	No mas de 50 ppm	CUMPLE

Tabla IX. Controles como materia prima del Metronidazol.

8.2 Resultados de preformulación

Los resultados de caracterización de flujo al Metronidazol se muestran en la Tabla X, donde se considera la distribución del tamaño de partícula. En el cual se puede apreciar que el 70 % de la muestra tiene un tamaño de partícula aproximado de 250 μm .

Numero de Malla	Tamaño aprox. μm	%
40	355	1.71
60	250	69.85
80	180	17.54
100	150	7.86
200	75	1.81

Tabla X. Distribución del tamaño de partícula del Metronidazol.

Los datos de flujo y compresibilidad del Metronidazol se presentan en la Tabla XI, en la cual se describe el Índice de Hausner, Índice de Carr y velocidad de flujo. En los cuales se puede observar que el Metronidazol presenta características de flujo pobres.

DETERMINACIÓN	RESULTADO	TIPO DE FLUJO
Índice de Hausner	1.25	Bueno
Índice de Carr	20.0	Regular
Velocidad de Flujo	Sin Flujo	-

Tabla XI. IH, IC y velocidad de flujo del Metronidazol.

El Metronidazol no fluye libremente por lo que no se pudo determinar su velocidad de flujo y ángulo de reposo.

8.3 Resultados de compatibilidad fármaco-excipiente.

Se evaluó la compatibilidad fármaco – excipiente por Calorimetría de Barrido Diferencial, los resultados se muestran en la Tabla XII. (Ver apéndice A para termogramas pag. 60)

MATERIA PRIMA	PICO DE FORMACIÓN (° C)	PICO MAX DE FORMACIÓN (° C)	INTERACCIÓN
Metronidazol	156.87 – 165.68	160.54	N/A
Metronidazol – Estearato de Mg	156.87 – 164.75	160.24	S/I
Metronidazol – Helmcel 200	156.5 – 165.5	160.26	S/I
Metronidazol – Lactosa Spray-dried	156.31 – 164.74	159.58	S/I
Metronidazol – Glicolato Sódico de Almidón	156.87 – 165.50	160.34	S/I
Metronidazol – Fosfato Dibásico de Ca.	158.37 – 164.56	160.39	S/I
Metronidazol - Aerosil	158.37 – 164.75	160.52	S/I

No aplica (N/A), sin interacción S/I

Tabla XII. Picos de formación (Calorimetría Diferencial de Barrido). Evaluado Al Metronidazol y a las mezclas Fármaco - Excipiente de las fórmulas tentativas de Metronidazol tabletas 250 mg.

Se considera una interacción fármaco-excipiente cuando el pico máximo de formación del principio activo en las mezclas se modifica, ya sea por la desaparición del pico principal o por la presencia de algún nuevo pico. El desplazamiento mayor o igual a 10 ° C del pico máximo de formación también señala una interacción fármaco-excipiente. Con base en los resultados de la tabla XII se observa que ninguno de los excipientes presenta una incompatibilidad con el Metronidazol por lo que pueden ser empleados en la formulación.

8.4 Resultados de formulación.

1. Los resultados de controles de flujo y compresibilidad evaluados para las primeras tres fórmulas tentativas se muestran en la Tabla XIII. Los controles evaluados durante el tableteo se describen en la Tabla XIV.

FÓRMULA	Índice de Hausne	Índice de Carr	ANGULO DE REPOSO (°)	HUMEDAD (%)	TIPO DE FLUJO
Fórmula 1	1.17	14.3	18.8	5.1	Bueno
Fórmula 2	2.0	18.0	22.0	4.12	Malo
Fórmula 3	1.16	13.7	19.0	5.0	Bueno

Tabla XIII. Tipos de flujo según el Índice de Hausner, Índice de Carr y ángulo de reposo de las primeras tres fórmulas tentativas de Metronidazol tabletas 250 mg.

La fórmula No. 2 muestra las peores características de compresibilidad y flujo, reflejadas a través del Índice de Carr de 18 % y el Índice de Hausner de 2.0

Las primeras pruebas de flujo en las tres fórmulas tentativas mostraron que la fórmula número 2 con Lactosa Spray- dried presentaba el peor flujo, por lo que se decidió ya no comprimir esta fórmula.

FORMULACIÓN	Variación de Peso (%)	Dureza (Kp)	Friabilidad	Desintegración (min)
Fórmula 1	3.0	14.7	0.6	0.6
Fórmula 3	1.0	7.6	3.92*	0.5

Tabla XIV. Controles en proceso durante el tableteo de las fórmulas 1 y 2.

* Se presenta laminación en las tabletas.

Nota: La Fórmula F2 no se comprimió por ser la que presentó el peor flujo de las tres.

La fórmula numero 3 presentó laminación en el tableteo, esto debido a la falta de compresibilidad por la combinación de Fosfato Dibásico de Calcio – Helmcel 200. Ya que aunque el fosfato dibasico de calcio mejora notablemente el flujo, la compresibilidad del Helmcel 200 es mucho mejor.

8.5 Resultados de optimización

El diseño factorial 3^2 estudió el efecto del desintegrante y lubricante en propiedades mecánicas importantes para la compresión de la fórmula.

A los perfiles de disolución importantes en la calidad biofarmacéutica del producto se les evaluó el porcentaje disuelto a los 30 minutos.

Los resultados de la matriz experimental fueron evaluados en los controles en proceso de compresión, Friabilidad, Dureza, Desintegración y Variación de peso, se muestran en la tabla XV. Así como el porcentaje disuelto y la valoración de las tabletas que se muestran en la tabla XVI.

Resultados de controles en proceso				
Fórmula	Friabilidad (%)	Dureza (kP)	Variación de peso (%)	Desintegración (s)
F1	0.16	9.35	0.842	10
F2	0.08	7.44	0.955	13
F3	0.26	8.06	0.426	11
F4	0.18	7.29	0.838	12
F5	0.24	5.96	0.680	20
F6	0.36	6.30	0.661	16
F7	0.24	8.33	0.795	22
F8	0.31	7.24	0.615	38
F9	0.55	6.76	1.458	19

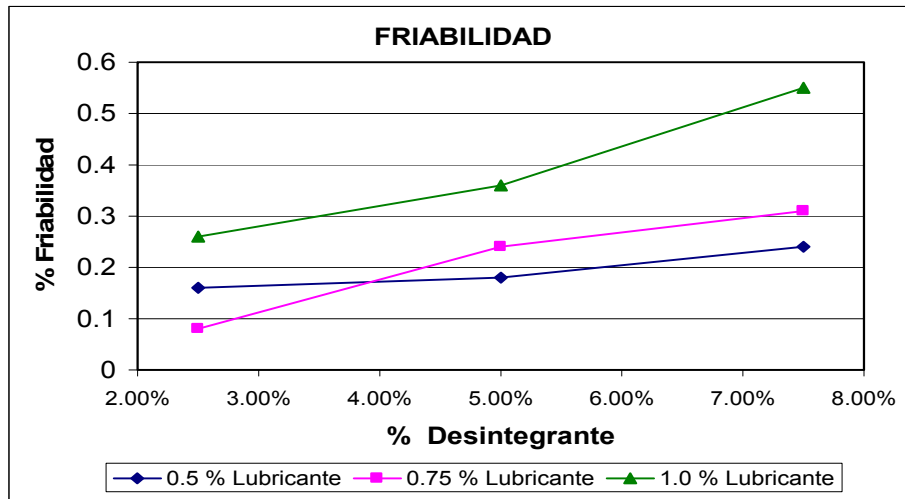
Tabla XV. Resultados de los controles en proceso evaluados en la matriz experimental.

Resultados de controles farmacopeicos			
Fórmula	Identidad	Valoración (%)	Q₆₀ (%)
F1	Cumple	96.98	94.96
F2	Cumple	103.28	87.46
F3	Cumple	97.24	93.37
F4	Cumple	99.57	90.18
F5	Cumple	93.06	93.60
F6	Cumple	102.27	89.40
F7	Cumple	102.60	90.86
F8	Cumple	104.29	85.77
F9	Cumple	96.38	92.97

Tabla XVI. Resultados de los controles farmacopeicos evaluados en la matriz experimental.

8.5.1 Resultados de friabilidad.

Al incrementarse la cantidad de desintegrante en la tableta, la friabilidad se incrementa, así como al incrementar la cantidad de lubricante. La friabilidad más baja fue de 0.08 % y la más alta de 0.55 %. Los resultados se muestran en la Grafica 1.



Grafica 1. Friabilidad de Metronidazol tabletas 250 mg al modificar la cantidad de Glicolato Sódico de Almidón (Desintegrante) y Estearato de Magnesio (Lubricante) en la formulación.

El incremento de la friabilidad al aumentar el lubricante se debe a las propiedades del estearato de magnesio, ya que este crea una capa de lubricación la cual impide que las partículas se adhieran entre sí en una forma más fuerte.

Al aumentar la cantidad de desintegrante aumenta friabilidad, aquí hay que considerar que un aumento en porcentaje disminuye la cantidad de celulosa microcristalina, y este es uno de los excipientes que mejora la compresibilidad de polvos, por lo que al verse disminuido, la tableta es menos compresible. No existe una razón para pensar que es por causa del Glicolato Sódico de Almidón, ya que este no presenta compresibilidad mala, aunque hay que evaluar que es mucho menos compresible que la Celulosa Microcristalina pH 102.

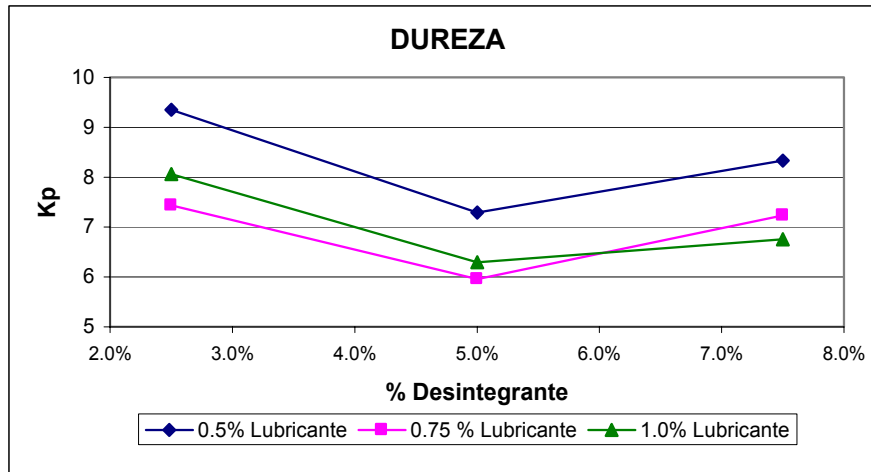
Pese a las modificaciones en la matriz los valores de desintegración son buenos para un proceso normal de fabricación.

8.5.2 Resultados de dureza.

Al aumentar la cantidad de desintegrante en la tableta de 2.5% a 7.5% la dureza de las tabletas disminuye.

Se observa una disminución en la dureza al manejar concentraciones de 2.5 - 5.0% de desintegrante en la tableta.

Al incrementar la cantidad de lubricante de 0.5 % a 1.0 % en la tableta disminuye la dureza. Los resultados se observan en la Grafica 2.



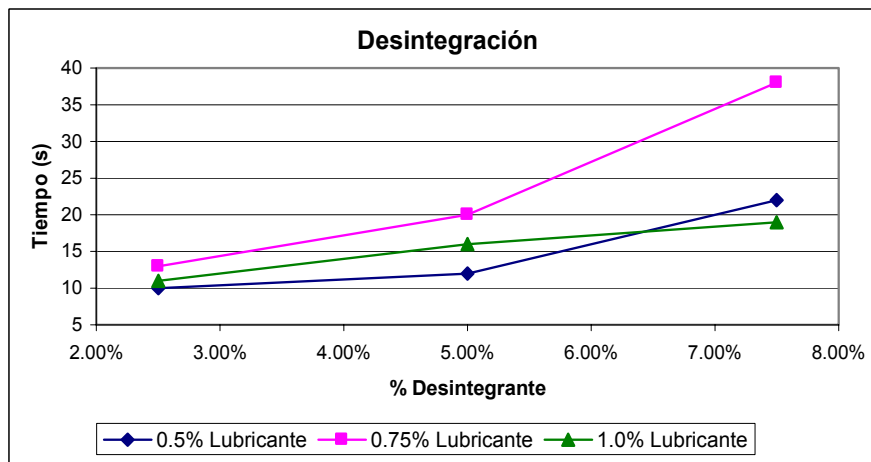
Grafica 2. Dureza de Metronidazol tabletas 250 mg al modificar la cantidad de Glicolato Sódico de Almidón (Desintegrante) y Estearato de Magnesio (Lubricante) en la formulación.

Al aumentar el % de desintegrante disminuye la dureza ya que el Glicolato Sódico de Almidón es menos compresible que la Celulosa Microcristalina pH 102 y al ir disminuyendo esta en la fórmula la compresibilidad disminuye así como la dureza. Al aumentar el % de lubricante disminuye la dureza ya que este impide la adhesión entre las partículas por sus propiedades lubricantes.

8.5.3 Resultados de desintegración.

Al incrementar el % de concentración de desintegrante aumentan los tiempos de desintegración en las tabletas.

Al aumentar el % de concentración de lubricante de 0.25% a 1.0% en las tabletas se observa un aumento en los tiempos de desintegración. Ver Grafica 3.



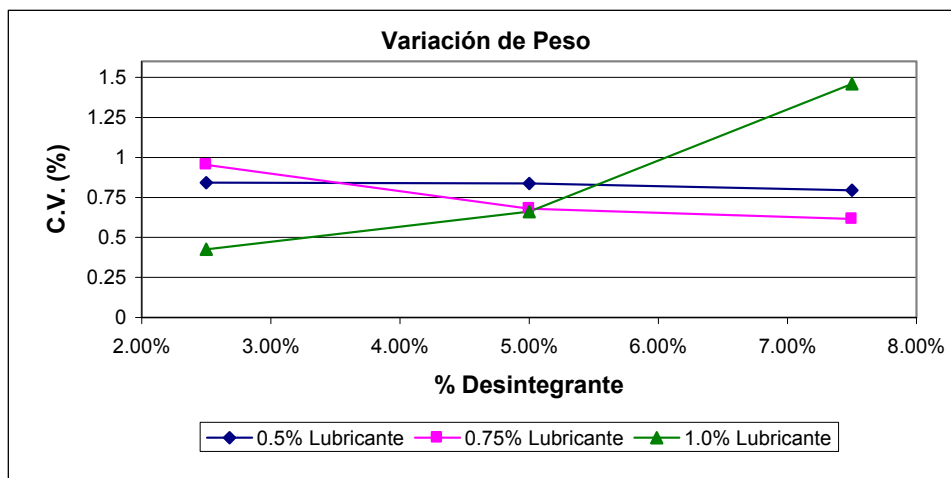
Grafica 3. Desintegración de Metronidazol tabletas 250 mg al modificar la cantidad de Glicolato Sódico de Almidón (Desintegrante) y Estearato de Magnesio (Lubricante) en la formulación.

Al aumentar lubricante en la tableta aumentan los tiempos de desintegración ya que el estearato forma una barrera impermeable al agua que impide la disolución rápida del principio activo.

Al aumentar desintegrante aumentan tiempos de desintegración por probable incremento en la viscosidad generada alrededor del núcleo por el Glicolato Sódico de Almidón. El efecto como desintegrante se invierte dando paso a un efecto plastificante en la tableta.

8.5.4 Resultados de variación de peso.

Al aumentar la cantidad de lubricante se observa una disminución en la variación de peso de las tabletas, excepto la fórmula que contiene lubricante al 1.0 %. El desintegrante parece tener un efecto ligero de disminución en la variación de peso cuando este se incrementa en la fórmula. Ver Grafica 4.



Grafica 4. Variación de Peso de Metronidazol tabletas 250 mg al modificar la cantidad de Glicolato Sódico de Almidón (Desintegrante) y Estearato de Magnesio (Lubricante) en la formulación.

Al aumentar la cantidad de lubricante se mejora la variación de peso de la tableta, ya que se tiene un mejor flujo al momento del tableteado.

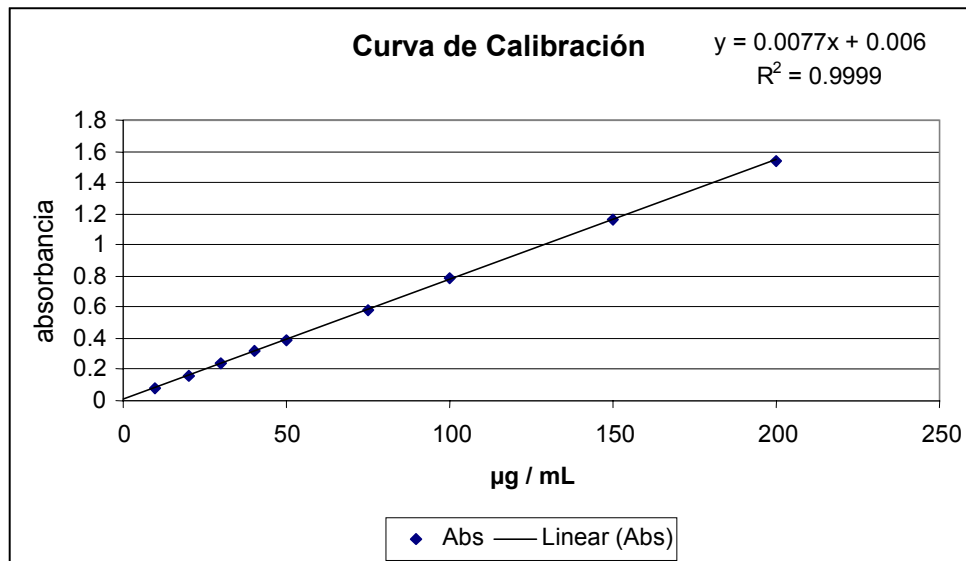
8.6 Resultados de validación del método analítico de disolución:

8.6.1 Linealidad del Sistema.

Se evaluó la linealidad como se describe en el punto 7.4.1, los resultados se presentan en la Tabla XVII y Grafica 5.

Curva Estándar	
µg	Absorbancia
10	0.08025
20	0.1585
30	0.23775
40	0.31425
50	0.393
75	0.5775
100	0.78325
150	1.1605
200	1.54175

Tabla XVII. Linealidad del Sistema



Grafica 5. Linealidad del Sistema para cuantificar tabletas de Metronidazol 250 mg en prueba de disolución.

8.6.2 Precisión del Sistema.

Se determinó el Coeficiente de Variación del factor de respuesta en el rango de linealidad. Ver Tabla XVIII.

mcg/mL	m1	m2	m3	m4	X	S	CV	Factor de Respuesta
10	0.079	0.082	0.079	0.081	0.0803	0.0015	1.8692	0.0080
20	0.158	0.16	0.158	0.158	0.1585	0.0010	0.6309	0.0079
30	0.239	0.238	0.238	0.236	0.2378	0.0013	0.5293	0.0079
40	0.314	0.315	0.314	0.314	0.3143	0.0005	0.1591	0.0079
50	0.393	0.393	0.392	0.394	0.3930	0.0008	0.2078	0.0079
75	0.558	0.589	0.581	0.582	0.5775	0.0135	2.3339	0.0077
100	0.782	0.782	0.78	0.789	0.7833	0.0039	0.5040	0.0078
150	1.155	1.155	1.16	1.172	1.1605	0.0080	0.6912	0.0077
200	1.537	1.539	1.534	1.557	1.5418	0.0104	0.6728	0.0077

PROMEDIO : 0.0078

COEFICIENTE DE VARIACIÓN: 1.4035 %

Tabla XVIII. Precisión del sistema.

El factor de respuesta es la absorbancia medida entre la concentración de la muestra (coeficiente de extinción), con el cual se puede conocer la precisión de toda la curva de calibración.

No puede determinarse un coeficiente de variación entre las distintas concentraciones por ser distintas, por lo que se utiliza el factor de respuesta, en el cual se espera que el coeficiente de variación sea menor al 3.0 %.

Los resultados muestran que el sistema es lineal y preciso en el rango de concentración de 10 a 200 mcg / mL ya que presentó un coeficiente de determinación mayor a 0.98 y un coeficiente de variación en factor de respuesta menor a 3.0 %. Concentraciones menores de 10 mcg / mL no se cuantifican de forma precisa y sus respuestas no son proporcionales a la concentración.

MÉTODO

8.6.3 Especificidad del método.

Las muestras placebo que se determinaron no presentaron lectura característica a la longitud de onda específica del Metronidazol, por lo que la respuesta que se observa solo se debe a la presencia del Metronidazol. Ver Tabla XIX.

MATERIA PRIMA	Absorbancia (274 nm)
Glicolato Sódico de Almidón	0.00
Helmcel 200	0.00
Estearato de Magnesio	0.00
Aerosil 200	0.00

Tabla XIX. Selectividad del método para tabletas de Metronidazol 250 mg.

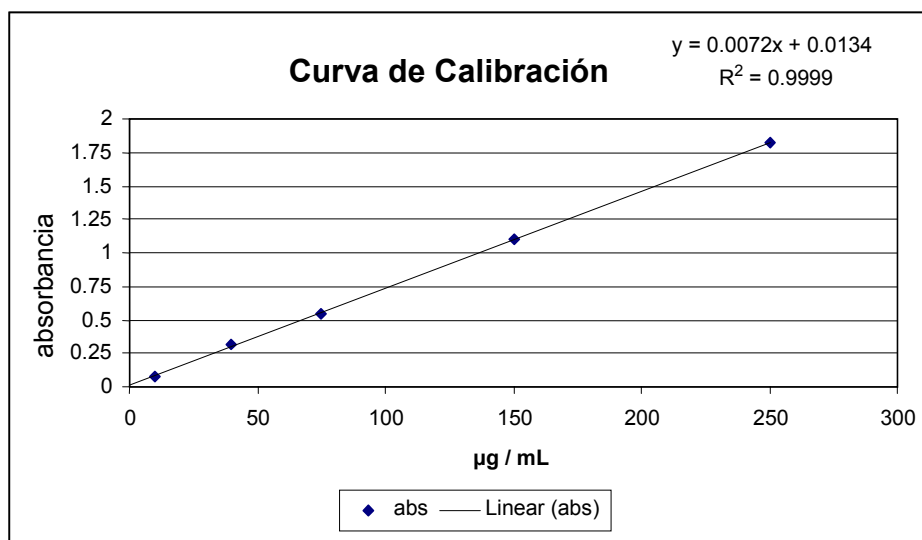
Se observa que las muestras placebo no presentan lecturas características del Metronidazol a su longitud de onda específica, por lo que la respuesta que se observa solo se debe al Metronidazol.

8.6.4 Linealidad del método:

Se determinó la linealidad del método como se describe en el punto 7.4.4 los resultados se muestran en la Tabla XX, Grafica 6.

$\mu\text{g} / \text{mL}$	absorbancia
10	0.08
40	0.314
75	0.547
150	1.103
250	1.819

Tabla XX Linealidad del método para Metronidazol



Grafica 6. Linealidad del Método para cuantificar tabletas de Metronidazol 250 mg en disolución. (Modelo promedio).

Los resultados muestran que el método es lineal en el rango de concentraciones de 10 – 250 mcg / mL, ya que presentó un coeficiente de determinación mayor a 0.98 y una ordenada al origen cercana a cero.

8.6.5 Exactitud del método.

Se determinó el % de recuperación de las concentraciones evaluadas en la linealidad. Ver tabla XXI.

Cantidad Adicionada mcg / mL	Abs	Cantidad Recuperada	% Recuperado	Promedio del % Recuperado	Cantidad Nominal %	Diferencia
	0.079	10.1066	101.0665			
	0.082	10.5218	105.2181			
	0.079	10.1066	101.0665			
10	0.081	10.3834	103.8342	102.34	100.00	-2.34
	0.079	10.1066	101.0665			
	0.0795	10.1758	101.7584			
	0.3	40.6906	101.7266			
	0.298	40.4139	101.0347			
	0.305	41.3826	103.4565			
40	0.295	39.9987	99.9988	101.38	100.00	-1.38
	0.297	40.2755	100.6887			
	0.299	40.5523	101.3806			
	0.531	72.6595	96.8459			
	0.546	74.7344	99.6126			
	0.573	78.4709	104.5930			
75.025	0.549	75.1495	100.1680	100.50	100.00	-0.50
	0.532	72.7969	97.0302			
	0.574	78.6093	104.7774			
	1.076	148.0806	98.8034			
	1.091	150.1565	100.1885			
	1.135	156.2456	104.2513			
149.874	1.099	151.2636	100.9272	101.20	100.00	-1.20
	1.091	150.1565	100.1885			
	1.12	154.1698	102.8662			
	1.8	248.2744	99.6974			
	1.794	247.4440	99.3639			
	1.873	258.3768	103.7541			
249.028	1.805	248.9663	99.9752	101.20	100.00	-1.20
	1.803	248.6895	99.8641			
	1.887	260.3142	104.5321			
				Promedio		-0.96

Tabla XXI. Exactitud del método para disolución de Metronidazol en tabletas 250 mg.

Los resultados muestran que el método es exacto en un rango de 10 – 250 mcg / mL, ya que el promedio del porcentaje de recuperación varía en menos de un 3.0 % con respecto a la cantidad nominal.

8.6.6 Precisión del método.

Se determinó el CV. del porcentaje de recuperación de los datos de exactitud del método. Ver Tabla XXII.

Cantidad Adicionada mcg / mL	Cantidad Recuperada	Cantidad Nominal %	% Recuperado
	10.1066	100.00	101.0665
	10.5218	100.00	105.2181
	10.1066	100.00	101.0665
10	10.3834	100.00	103.8342
	10.1066	100.00	101.0665
	10.1758	100.00	101.7584
	40.6906	100.00	101.7266
	40.4139	100.00	101.0347
	41.3826	100.00	103.4565
40	39.9987	100.00	99.9968
	40.2755	100.00	100.6887
	40.5523	100.00	101.3806
	72.6585	100.00	96.8458
	74.7344	100.00	99.6126
	78.4709	100.00	104.5930
75.025	75.1495	100.00	100.1660
	72.7969	100.00	97.0302
	78.6093	100.00	104.7774
	148.0806		98.8034
	150.1565	100.00	100.1885
	156.2456	100.00	104.2513
149.874	151.2636	100.00	100.9272
	150.1565	100.00	100.1885
	154.1698	100.00	102.8662
	248.2744	100.00	99.6974
	247.4440	100.00	99.3639
	258.3768	100.00	103.7541
249.028	248.9663	100.00	99.9752
	248.6895	100.00	99.8641
	260.3142	100.00	104.5321

Promedio **101.32**
S **2.2039**
CV. (%) **2.18**

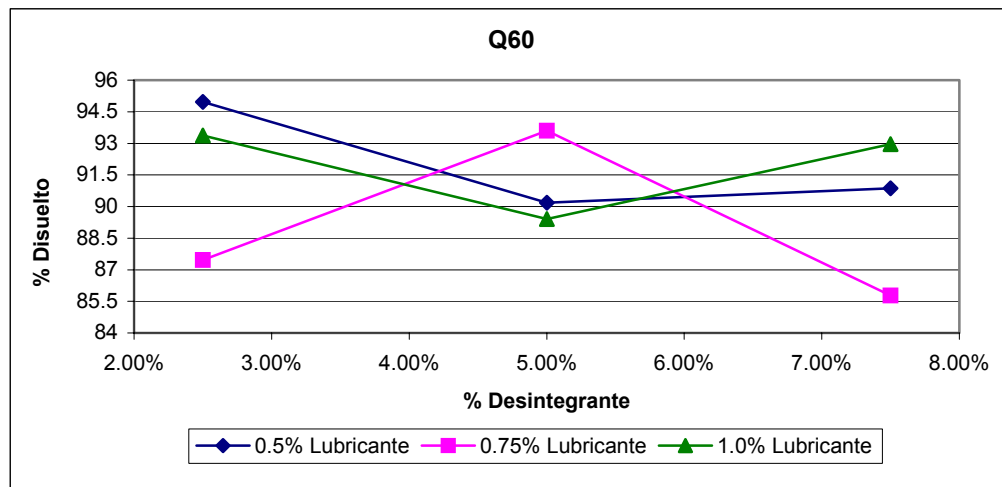
Tabla XXII. Precisión del método para disolución de Metronidazol en tabletas 250 mg.

El método es repetible debido a que el coeficiente de variación del % de recobro de los datos es menor al 3.0 %.

8.7 Resultados de disolución.

Al aumentar la cantidad de desintegrante disminuye la disolución, cuando se manejan concentraciones de lubricante de 0.5% y 1.0%.

Al aumentar la cantidad de desintegrante de 2.5 a 5.0 % se observa un incremento en la disolución del Metronidazol, pero la disolución disminuye cuando se maneja el desintegrante al 7.5 %, y lubricante al 0.75 %. No se observa un efecto muy marcado en la disolución por aumento en el lubricante. Ver Grafica 7.



Grafica 7. % disuelto de Metronidazol tabletas 250 mg a los 60 minutos, al modificar la cantidad de Glicolato Sódico de Almidón (Desintegrante) y Estearato de Magnesio (Lubricante) en la formulación.

Al aumentar la cantidad de desintegrante se observa una disminución en la disolución debido al incremento de plasticidad de la tableta generada por el Glicolato Sódico de Almidón, lo cual retarda más la disolución del Metronidazol.

Se observan inconsistencias en el comportamiento de la disolución, ya que el aumento de lubricante en la tableta no puede llevar teóricamente a un aumento en la disolución del activo.

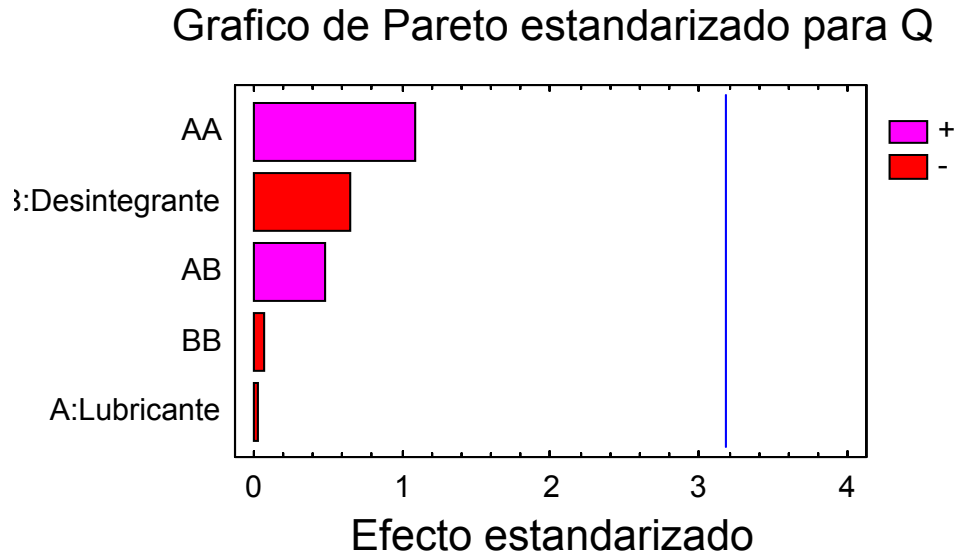
Un buen comportamiento es observado al manejar 0.75% de lubricante en la formulación, ya que se puede observar un máximo en la disolución al 5.0% de Glicolato Sódico de Almidón en las fórmulas, el cual es debido al exceso de desintegrante, en el cual la viscosidad del mismo retarda la disolución al pasar a concentración de 7.5 %.

Un comportamiento parecido es observado al incrementar el lubricante en las formulaciones con el 5.0% de Glicolato Sódico de Almidón en las cuales se alcanza un máximo de disolución con 0.75% de lubricante.

8.8 Evaluación estadística.

8.8.1 Grafica de Pareto para disolución.

Se evaluó el efecto del desintegrante y lubricante en la disolución del Metronidazol, empleando Stat Graphics 5.1. Ver grafica 8.



Grafica 8. Efecto del lubricante y desintegrante en la disolución del Metronidazol.

Se observa un efecto negativo en la disolución del Metronidazol, por parte del desintegrante y lubricante. Es más marcado el efecto del Glicolato sódico de almidón ya que al incrementar la proporción en la fórmula se incrementa la viscosidad alrededor de la tableta por lo que la liberación del Metronidazol es más lenta.

Se debe suponer que el Estearato de Magnesio debe presentar un efecto negativo mayor en la disolución del Metronidazol, pero la alta solubilidad de este en medios ácidos no se ve afectada por el incremento de lubricante en las proporciones de 0.5 a 1.0 % de la formulación.

La interacción del lubricante con el desintegrante muestra un efecto positivo en la disolución aunque este fenómeno no puede ser considerado ya que el Estearato de Magnesio proporciona una barrera impermeable al Agua lo que en teoría debe disminuir la disolución del Metronidazol.

8.8.2 Análisis de varianza para disolución.

El análisis de varianza nos permite observar en forma estadística el efecto de los factores en la formulación, con lo cual se puede saber el efecto en la disolución, dureza, friabilidad, variación de peso y desintegración.

Se puede establecer un efecto por alguna de las variables cuando el valor de p (Probabilidad de que un valor tenga influencia), es menor o igual a 0.05. Además de que el valor de la razón F, si es menor a uno no presenta un efecto significativo y si es mayor a uno tiene un efecto significativo sobre la respuesta. Ver tabla XXIII

Análisis de Varianza para Q

Fuente	Sum de cuadrados	Df	Promedio de cuadrados	F-Radio	Valor de P
A:Lubricante	0.0112667	1	0.0112667	0.00	0.9803
B:Desintegrante	6.38602	1	6.38602	0.41	0.5687
AA	18.1604	1	18.1604	1.16	0.3606
AB	3.4225	1	3.4225	0.22	0.6721
BB	0.0522722	1	0.0522722	0.00	0.9576
Total error	47.0229	3	15.6743		
Total (corr.)	75.0554	8			

R-cuadrada = 37.349 percent
 Error estandar del estimado. = 3.95908
 Error absoluto promedio = 2.02173

Tabla XXIII. Análisis de varianza sobre el efecto en Q.

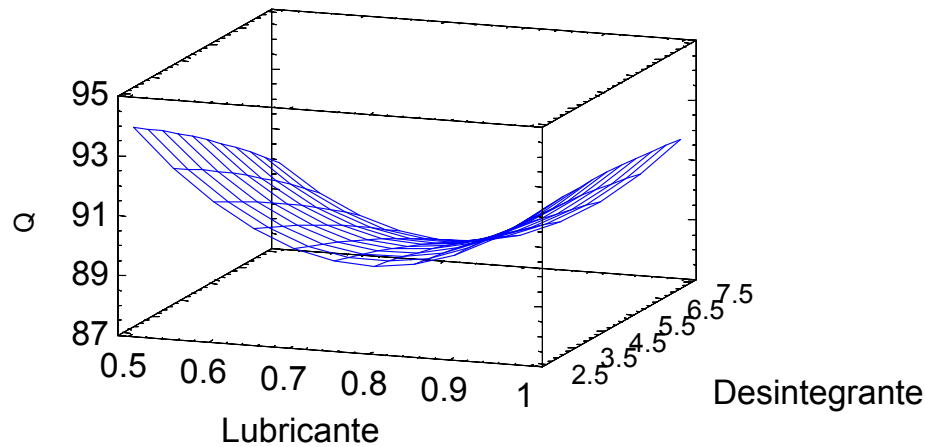
No se observa efecto significativo alguno de ninguno de los factores en la disolución de Metronidazol (Q) Esto debido a que la solubilidad no se ve modificada en los niveles evaluados para el desintegrante y lubricante en la matriz experimental

8.8.3 Respuesta estimada para la disolución:

Se observa que para los valores mas bajos del 0.5 % en el lubricante y 2.5 % en el desintegrante se obtiene el % disuelto mas alto y que al incrementar la cantidad de desintegrante hasta 7.5 % la disolución del Metronidazol disminuye

Se observa que el valor de Q disminuye al incrementarse la cantidad de Estearato de Magnesio de 0.5 a 0.75 %, pero aumenta de 0.75 a 1.0 %. Lo cual teóricamente no se puede explicar ya que el Estearato de Magnesio forma una barrera impermeable al agua lo cual se debe ver reflejado en una disminución del valor de Q. Ver grafica 9.

Superficie de Respuesta Estimado



Grafica 9. Superficie de respuesta estimada para el % disuelto de Metronidazol al variar lubricante y desintegrante.

Las proporciones de lubricante y desintegrante optimizadas para obtener una disolución optima se muestran en la tabla XXIV.

Respuesta Optimizada

Objetivo: Maximizar Q

Valor optimo = 93.9028

Factor	Bajo	Alto	Optimo
Lubricante	0.5	1.0	0.5
Desintegrante	2.5	7.5	2.5

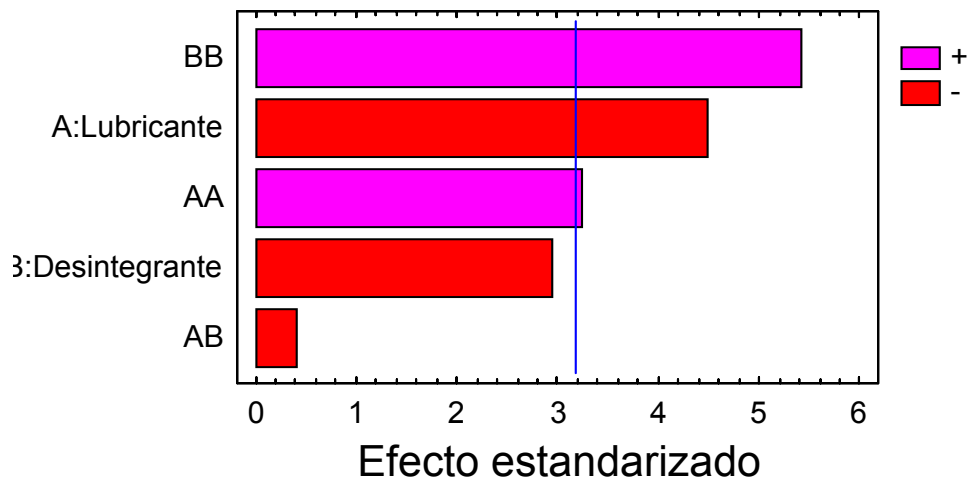
Tabla XXIV. Concentración optima de lubricante y desintegrante para un valor máximo de Q.

Se observa que los valores óptimos son de 0.5 % para el lubricante y de 2.5 % para el desintegrante con una respuesta en la disolución del 93.9 %. La correlación del modelo cuadrático del 37.35 % no permite predecir en forma adecuada una optimización de la disolución. Pese a la dispersión de los datos todas las formulaciones siguen cumpliendo con la especificación de disolución para el Metronidazol.

8.8.4 Grafica de Pareto para la dureza.

Se evaluó el efecto del desintegrante y lubricante en la dureza de las tabletas, como un factor critico en el proceso de compresión empleando Stat Graphics 5.1. Ver grafica 10.

Grafico de Pareto estandarizado para Kp



Grafica 10. Efecto del lubricante y desintegrante en la dureza de las tabletas.

Se observa un efecto negativo en la dureza de las tabletas, por parte del lubricante y desintegrante. Es mas marcado el efecto negativo del Estearato de Magnesio ya que al incrementar la proporción en la formula el efecto de lubricación impide la cohesividad de las partículas con lo que disminuye la dureza.

El efecto negativo del desintegrante se puede ver reflejado por una disminución en la formula del Avicel PH 102, ya que este excipiente proporciona características de compresibilidad a los polvos.

8.8.5 Análisis de varianza para la dureza.

Se puede establecer un efecto por alguna de las variables cuando el valor de p (Probabilidad de que un valor tenga influencia), es menor o igual a 0.05.

Además de que el valor de la razón F, si es menor a uno no presenta un efecto significativo y si es mayor a uno tiene un efecto significativo sobre la respuesta. Ver tabla XXV.

Análisis de Varianza para Dureza

Fuente	Sum de cuadrados	Df	Promedio de cuadrados	F-Radio	Valor de P
A:Desintegrante	1.0626	1	1.0626	8.53	0.0615
B:Lubricante	2.48327	1	2.48327	19.94	0.0209
AA	3.63151	1	3.63151	29.16	0.0125
AB	0.0203063	1	0.0203063	0.16	0.7134
BB	1.29605	1	1.29605	10.41	0.0484
Total error	0.37366	3	0.124553		
Total (corr.)	8.8674	8			

R-cuadrada = 95.7861 percent
 Error estandar del estimado. = 0.352921
 Error absoluto promedio = 0.177407

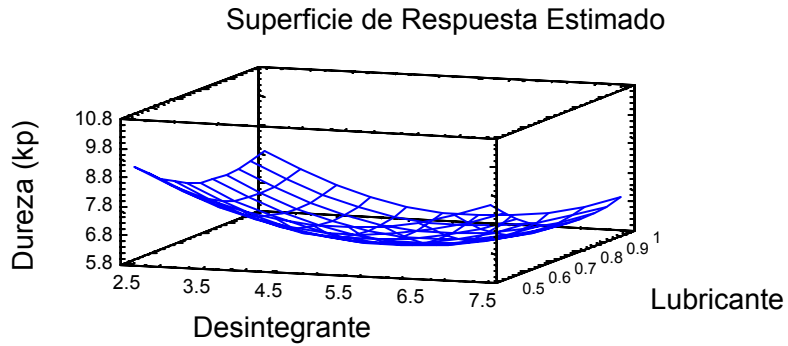
Tabla XXV. Análisis de varianza sobre el efecto de la dureza en tabletas de Metronidazol 250 mg.

El único efecto que es significativo en la dureza de las tabletas es el Lubricante.

El valor de P para el desintegrante se encuentra muy cercano al valor de 0.05 para que se observe un efecto por parte de este, por lo que se debe considerar, ya que además el valor de F se encuentra arriba de 1 se considera que este factor si proporciona un efecto en la dureza de las tabletas.

8.8.6 Respuesta estimada para la dureza.

Se observa que para los valores mas bajos del 0.5 % en el lubricante y 2.5 % en el desintegrante se obtiene la dureza mas alta de las tabletas y que al incrementar la cantidad de desintegrante y lubricante la dureza de las tabletas disminuye. Ver grafica 11.



Grafica 11. Superficie de respuesta estimada para la dureza de tabletas de Metronidazol al variar lubricante y desintegrante.

Las proporciones de lubricante y desintegrante optimizadas para obtener una dureza optima se muestran en la tabla XXVI.

Respuesta Optimizada

Objetivo: Maximizar Dureza Kp

Valor Optimo = 9.12208

Factor	Bajo	Alto	Optimo
Desintegrante	2.5	7.5	2.5
Lubricante	0.5	1.0	0.5

Tabla XXVI. Concentración optima de lubricante y desintegrante para un valor máximo de Kp.

Se observa que los valores óptimos son de 0.5 % para el lubricante y de 2.5 % para el desintegrante con una respuesta en la dureza de las tabletas de 9.12 Kp. Estos valores de optimización se ajustan en un 95.78 % al modelo cuadrático por lo que son confiables en la optimización del proceso.

9. CONCLUSIONES

Se puede fabricar Metronidazol tabletas de 250 mg por compresión directa empleando el excipiente que mejores características de flujo y compresibilidad presentó en la formulación, la Celulosa Microcristalina pH 102.

Los termogramas obtenidos por Calorimetría de Barrido Diferencial mostraron que ninguno de los excipientes es incompatible al mezclarlo según las proporciones de las fórmulas con el Metronidazol.

Las cantidades óptimas en la formulación final son las que tienen la menor cantidad de Estearato de Magnesio (0.5 %) y Glicolato Sódico de Almidón (2.5 %) en la Matriz experimental estudiada, por lo que la fórmula desarrollada y optimizada a nivel piloto es la siguiente:

Materia Prima	Cantidad	Unidad de Medida	%
Metronidazol	250.00	mg	41.66
Celulosa Microcristalina pH 102	329.00	mg	54.84
Glicolato Sódico de Almidón	15.00	mg	2.50
Estearato de Magnesio	3.00	mg	0.50
Aerosil 200	3.00	mg	0.50
TOTAL	600.00	mg	100.00

El método analítico por espectrofotometría UV se puede utilizar para determinar la disolución de las tabletas de Metronidazol 250 mg.

10. PERSPECTIVAS

Debido a la incidencia tan alta en el país por amebiasis y al uso del Metronidazol como parte del tratamiento, el presente trabajo permite obtener Metronidazol de 250 mg en tabletas mediante un proceso de fabricación más rápido y económico, con lo cual el valor comercial del producto se ve disminuido. Además de que la fabricación por compresión directa puede ser aplicada a otros medicamentos de uso básico en el país.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

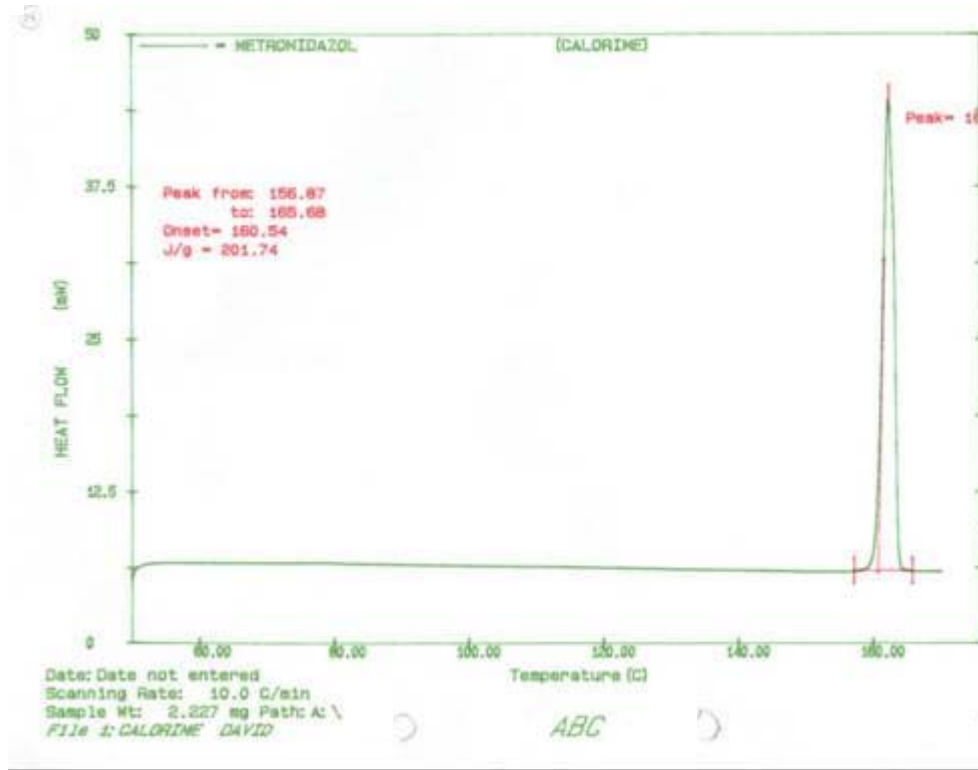
- (1). The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals Drugs and Biologycals 12th ed. Merck & CO Inc. 1996. Pág: 1978.
- (2). A. R. Barnes, D.J. Makohon. Correlation of degradation in metronidazole infusion with F_0 applied during steam sterilization at 122 °C. International Journal of Pharmaceutics 92 (1993): 233-276.
- (3). P.C. Mandal. Reactions of the nitro radical anion of metronidazole in aqueous and mixed solvent: a cyclic voltammetric study. Journal of electrochemical Chemistry (2004): 1-7.
- (4). Elfatih I., Kamal E. Studies on the photochemical decomposition of metronidazole. International Journal of Pharmaceutics 76 (1991): 261-264.
- (5) Marianne Johansen, C. Larsen. Stability and kinetics of hydrolysis of metronidazole monosuccinate in aqueous solution and in plasma. International Journal of Pharmaceutics 21 (1984): 201-209.
- (6). Marianne Johansen, C. Larsen. A comparition of the chemical stability and the enzymatic hydrolysis of a series of aliphatic and aromatic ester derivates of metronidazole. International Journal of Pharmaceutics 26 (1985): 227-241.
- (7). A.T. Kendall, E. Stark. Effect of hydroxyl radicals on the stability of metronidazole in buffer solution at pH 9.2. International Journal of Pharmaceutics 57 (1989): 217-221.
- (8). L.L Wearley, G. D. Anthony. Analitical Profiles Drug Substances. Vol. 5 (1976).
Pág: 327 – 344.
- (9). Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 48^a Edición. Thomson PLM México 2002. Pag:
- (10). Y.S.R. Krishnaiah. Studies on the development of oral colon targeted drug delivery systems for metronidazole in the treatment of amoebiasis. International Journal of Pharmaceutics 236 (2002): 43-55.
- (11). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7^a edición. Secretaria de Salud. México 2000.
Pág.: 868,1463-1467.
- (12). Lachman. The theory and practice of industrial pharmacy. 3a edición. Lea and Febiger. 1986
Philadelphia. Pág:315-330.
- (13) Modern Pharmaceutics . Drugs and the Pharmaceutical Sciences. 3a ed. Marcel Dekker. Vol. 72 1998. Pág: 305-315
- (14) Howard Y. Galen W. Remington. Farmacia. 20 edición. 2000: 815-837.
- (15). H. Ogata, N. Aoyagi. Bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets in humans. Effect of gastric acidity and correlation with in vitro dissolution rate. International Journal of Pharmaceutics 23 (1985): 277-288.
- (16) Colección de libros de texto. Biofarmacia. Universidad Autonoma Metropolitana. Xochimilco. 1996: 46-63.

- (17). Nasir M., Naji M. Enhancement of oral absorption of metronidazole suspension in humans. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 50 (2000): 213-216.
- (18) R. León, A. González. Estudio de preformulación del citrato de dietilcarbamazina. *Rev. Cubana Farm*. 1999;33 (2): 104-110.
- (19). Aulton M.E. *Pharmaceutics the science of dosage form design*. London. 2002:113-138.
- (20) Gibson M. A practical guide for candidate drug selection to commercial dosage form. *Pharmaceutical preformulation and formulation*. 2004: 100-138.
- (21). Priscilla J., Ka M. Particle size distribution by design. *Chemical Engineering Science* 57 (2002): 2125-2138.
- (22) C.E.P. Malan, M.M. de Villiers. Application of differential scanning calorimetry and high performance liquid chromatography to determinate the effects of mixture composition and preparation during the evaluation of niclosamide-excipient compatibility. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 15 (1997): 549-557.
- (23) F. Santos, R. Oliveira. Studies of cimetidine pre-fórmulated and tablets for TG and DSC coupled to the photovisual system. *Termochimica Acta*. 392-393 (2002): 99-106.
- (24) Rajan K., Sanjay G. Compatibility studies between isosorbide mononitrate and selected excipients used in the development of extended release fórmulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 35 (2004): 449-458.
- (25) G.C. Ceschel, R. Badiello. Degradation of components in drug fórmulations: a comparison between HPLC and DSC methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 32 (2003): 1067-1072.
- (26) Adriano A.S. Araujo. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics* 260 (2003): 303-314.
- (27) Maria E. Campos, Leopoldo Villafuerte. Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 43 (1997): 173-178.
- (28) Norma Traconis, Raul Rodriguez. Influence of admixed polymers on the metronidazole release from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 72 (1997) 131-138.
- (29) Y Onuki., M. Morishita. Fórmulation optimization of water-in-oil-water multiple emulsion for intestinal insulin delivery. *Journal of controlled release* 97 (2004): 91-99
- (30) G. Mirac. An alternative procedure for the estimation problem in 2^n factorial experiments models. *Dokuz Eylul University*. Turkey. (2001): 1-15.
- (31) M.C. Gohel, A.F. Amin. Fórmulation of controlled release diclofenac sodium microspheres using factorial design. *Journal of Controlled Release*. 51 (1998): 115-122.
- (32). Marck V., M. Jarratt. Once-daily topical metronidazole cream fórmulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *American Academy of Dermatology*. 45 (2001) 5 :723-730.

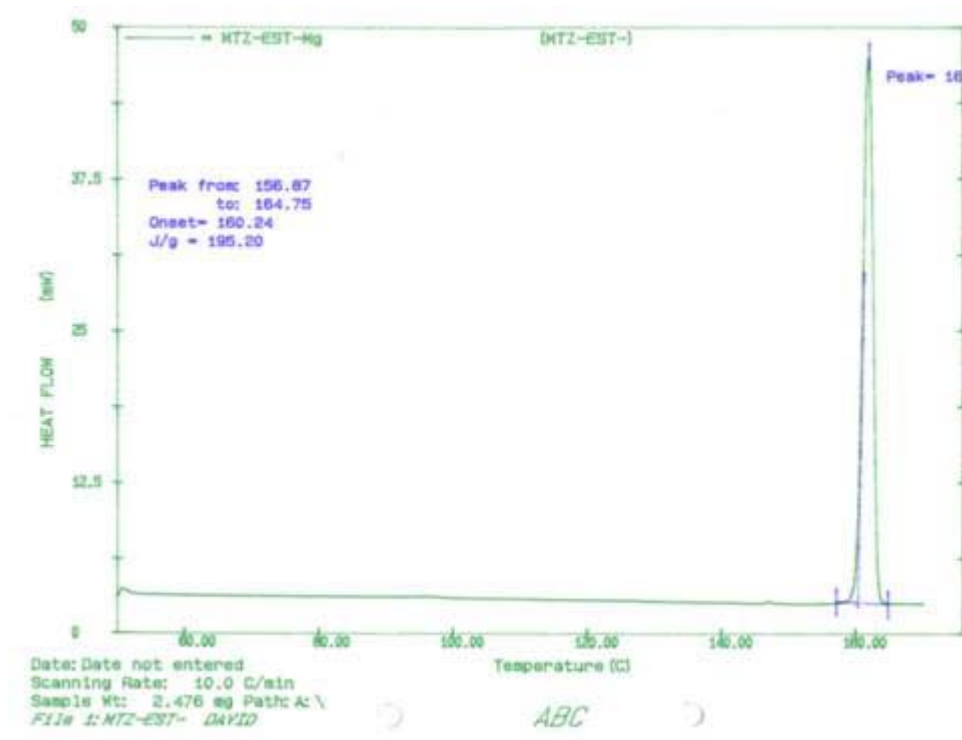
- (33). Vijay Kumar, Sanjeev H. Kothari. Compression, compactation, and disintegration properties of low crystallinity celluloses produced using different agitation rates during their regeneration from Phosphoric acids solutions. *Pharmaceutical science technology*. 2 (2001); article 7.
- (34). O.A. Itiola, N. Pilpel. Tableting characteristics of metronidazole fórmulations. *International Journal of Pharmaceutics* 31 (1986): 99-105.
- (35). BASF Fine Chemicals. Generic Drug Fórmulations. www.basf.com
- (36). E. Vega, N. Sola. Quantitative analysis of metronidazole in intravenus admixture with ciprofloxacin by first derivative spectrophotometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 25 (2001): 523-530.
- (37). P. Nagaraja, K.R. Sunitha. Spectrophotometric determination of metronidazole and timidazole in pharmaceutical preparations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 28 (2002): 527-535.

12. ANEXO

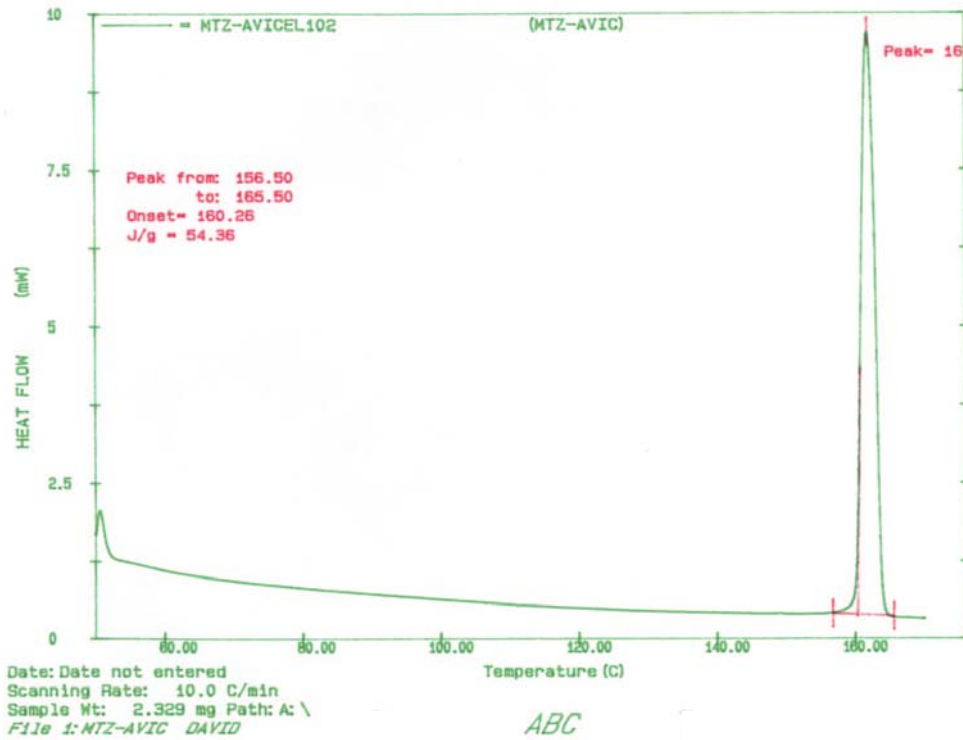
A. Termogramas.



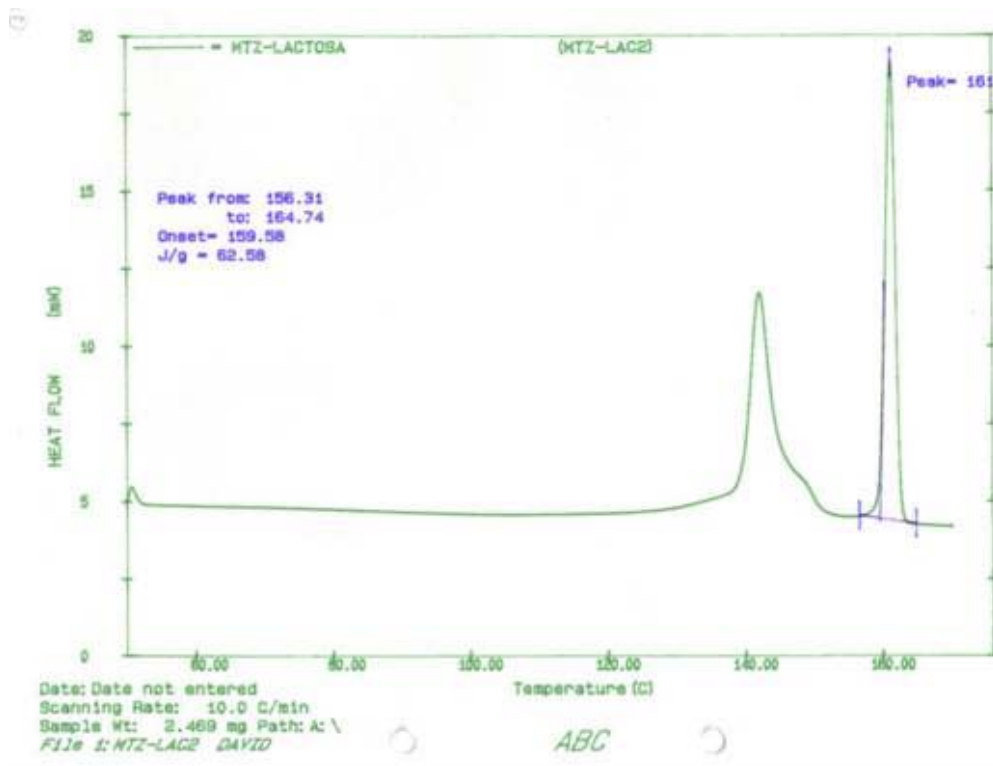
Grafica 12: Termograma de Metronidazol.



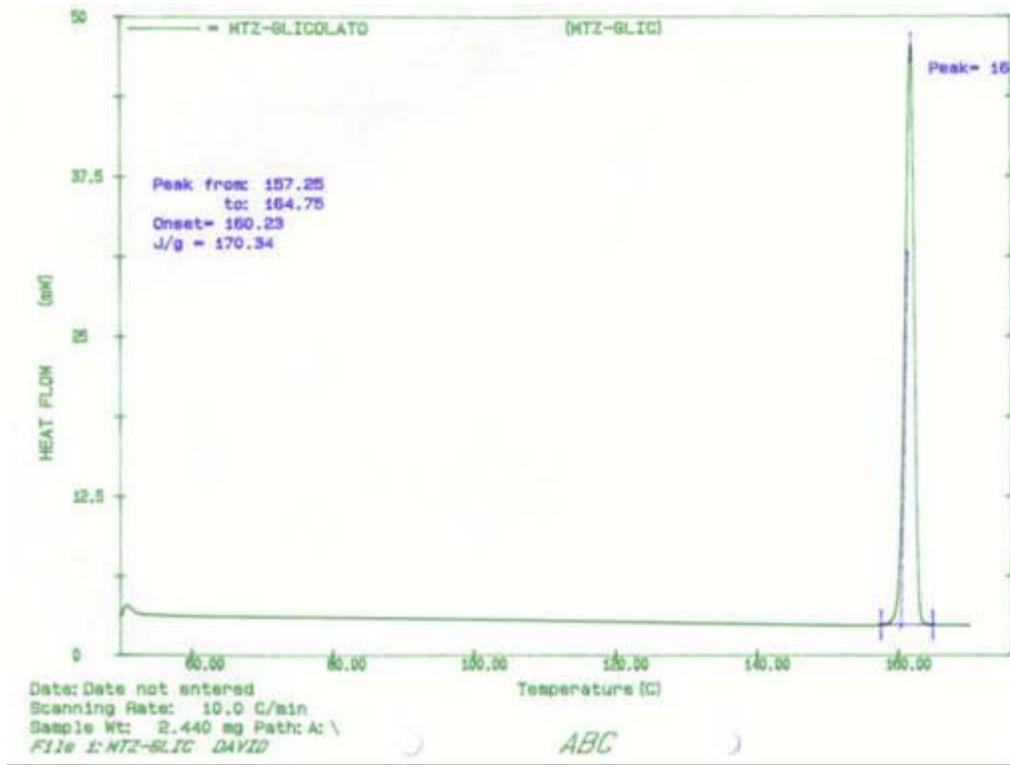
Grafica 13: Termograma de la mezcla Metronidazol – Estearato de Magnesio. (40:1)



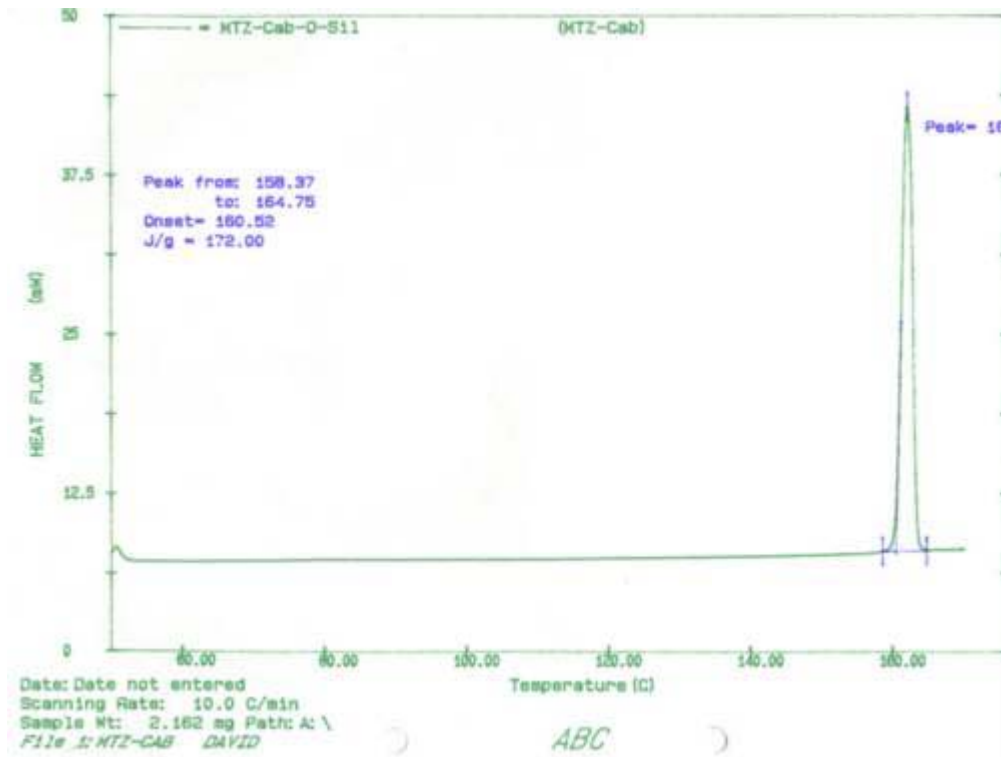
Grafica 14: Termograma de la mezcla Metronidazol – Helmcel 200. (1:2)



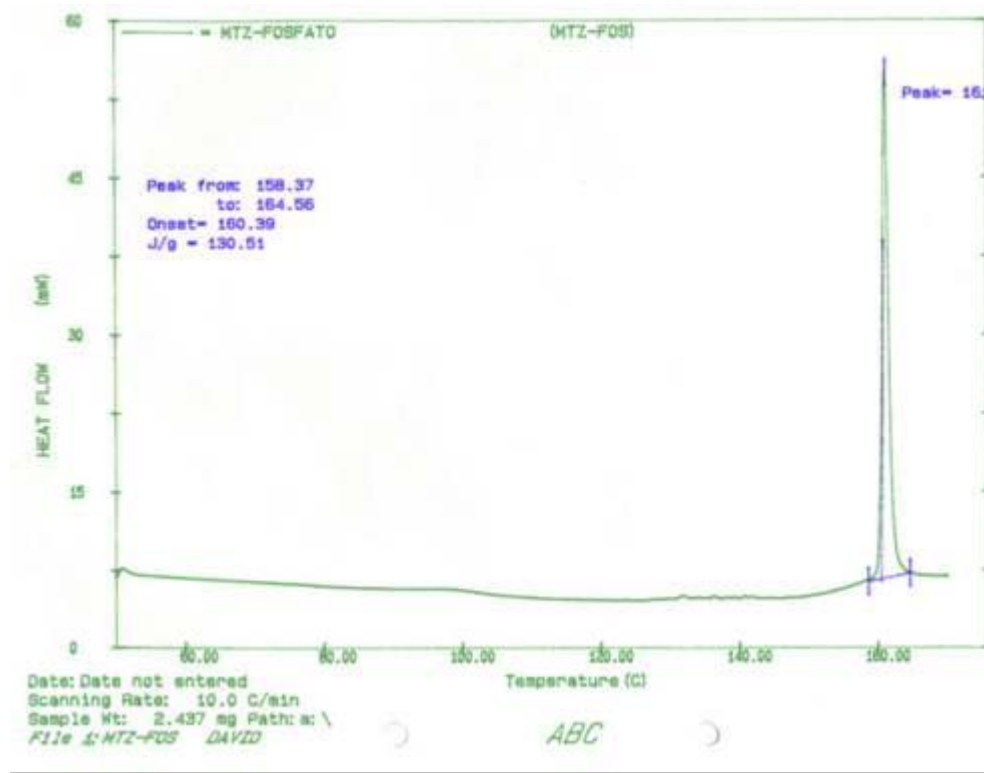
Grafica 15: Termograma de la mezcla Metronidazol – Lactosa. (1:2)



Grafica 16: Termograma de la mezcla Metronidazol – Glicolato sodico de almidón. (8:1)



Grafica 17: Termograma de la mezcla Metronidazol – Cab-O-Sil. (80:1)



Grafica 18: Termograma de la mezcla Metronidazol – Fosfato dibasico de calcio (1:2).