



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE
METRONIDAZOL DE LIBERACIÓN MODIFICADA**

T E S I S

Que para obtener el título de
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

Yousary Ramírez Pérez

DIRECTOR DE TESIS

M. en A Teresa Benítez Escamilla

ASESOR DE TESIS

M. en F Leticia Huerta Flores

Ciudad de México, 2021



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.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Por abrirme sus puertas hace 7 años y dejarme ser parte de la máxima casa de estudios y por todo el apoyo otorgado.

A la FES Zaragoza y todos sus académicos

Por el conocimiento y experiencia aportada durante mi formación, los cuales fueron motivación e inspiración como profesional de esta hermosa carrera.

A las Maestras Teresa Benítez Escamilla y Leticia Huerta Flores

Con mucho cariño y admiración a su entrega y pasión por la docencia. Por la confianza, paciencia, tiempo, experiencia y conocimientos aportados durante los semestres cursados con ustedes y durante el desarrollo de este proyecto. Así también como las palabras de aliento y gran apoyo.

A la QFB Graciela Rojas Vázquez

Por gran apoyo y amistad durante mi estancia en la FES.

A Jessica Badillo, Gladis Guzmán, Vanesa Sandoval y Carlos Vidal

Por su aportaciones, colaboración y apoyo durante este proyecto.

A mis compañeros

Porque semestre tras semestre encontré un apoyo, compañía y excelentes amistades para fortalecerme personalmente y académicamente, cada uno deja una huella imborrable de esta etapa como estudiante.

¡Orgullosamente UNAM, orgullosamente FES Zaragoza!

Dedicatoria

***Pon en Manos del señor todas tus obras, y tus proyectos se cumplirán.
Proverbios 16:3***

A Dios

Por permitirme llegar con sabiduría y templanza a la conclusión de etapa tan importante en mi vida.

A mis Padres

Sonia Pérez y Adrián Ramírez que con su ejemplo durante toda mi vida y mi carrera han sido la motivación más importante para nunca desistir en mis metas, por su amor, entrega y dedicación en todos los aspectos para que todo esto fuera posible, y aunque hubo momentos difíciles ustedes siempre estuvieron ahí para alentarme y ser esta mujer fuerte y valiente.

A mis abuelos

Concepción Pérez y Delia Martínez por su apoyo incondicional durante mi vida y carrera ya que fueron pieza fundamental en esta etapa, por sus palabras siempre reconfortantes, sus desvelos y cuidados que siempre estaré infinitamente agradecida. ¡Abuelito, aunque no estas físicamente aquí, sé que estarás orgullosos de mí y este triunfo es tuyo!

A mis hermanas

Adriana y Claudia por su complicidad, amor, ayuda, comprensión y sobre todo paciencia. Por regalarme momentos inolvidables y no dejarme caer ante las dificultades ya que estuvieron para mí siempre y celebraron mis triunfos.

A mis Amigos

Frida Cardozo, Gamaliel Olmedo, Enrique Romero, Ana Alamilla gracias por tantos años juntos en los que han estado de manera incondicional y con los que he pasado momentos inolvidables. A Javier Peralta, Leidy Chávez, que me han brindado su valiosa amistad acompañándome a lo largo de este tiempo.

Cada uno de ustedes a su manera me motivaron a continuar con una palabra, una sonrisa, un consejo, su ayuda cuando la necesite durante el desarrollo de este proyecto, por sus mensajes o llamadas cuando la distancia estuvo presente.

Índice

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	MARCO TEÓRICO.....	3
2.1.	Estudios de preformulación y formulación.....	3
2.1.1.	Estudios de Preformulación.....	3
2.1.2.	Estudios de Formulación.....	6
2.2.	Forma farmacéutica.....	8
2.2.1.	Definición de tabletas como forma farmacéutica.....	8
2.2.2.	Clasificación de tabletas.....	8
2.2.3.	Tipos de liberación modificada oral.....	10
2.2.4.	Métodos para la modificación de la liberación oral.....	11
2.2.5.	Ventajas y desventajas de tabletas.....	11
2.2.6.	Sistemas Flotantes.....	12
2.2.7.	Métodos de Fabricación de tabletas.....	17
2.3.	Principio activo.....	19
2.3.1.	Propiedades Generales.....	19
2.3.2.	Propiedades químicas.....	19
2.3.3.	Propiedades físicas y químicas.....	20
2.3.4.	Propiedades biológicas.....	22
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
IV.	HIPÓTESIS.....	27
V.	OBJETIVOS.....	28
5.1	General.....	28
5.2	Particulares.....	28
VI.	Material y Equipo.....	29
6.1.	Equipos.....	29
6.2.	Instrumentos.....	29
6.3.	Materiales.....	30
6.4.	Insumos (grado farmacéutico).....	31
6.5.	Sustancias de Referencia.....	31
6.6.	Reactivos sólidos (grado analítico).....	31
6.7.	Reactivos Líquidos (grado analítico).....	32
6.8.	Soluciones Preparadas.....	32
VII.	METODOLOGÍA.....	33
7.1	Diagrama de flujo.....	33
7.2.	Procedimientos.....	34
7.2.1.	Revisión bibliográfica.....	34

7.2.2.	Caracterización del principio activo.....	34
7.2.3.	Determinación estabilidad del metronidazol	41
7.2.3.1.	Estabilidad en solución.....	41
7.2.3.2.	Estabilidad en sólido	42
7.2.4.	Estudios de compatibilidad	42
7.2.4.1.	Compatibilidad fármaco-excipiente	42
7.2.5.	Estudios de formulación.....	44
7.2.5.1.	Proceso de fabricación.....	44
7.2.6.	Controles de calidad	44
VIII.	RESULTADOS	48
8.1.	Caracterización del principio activo	48
8.2.	Estabilidad en solución.....	51
8.3.	Estabilidad en sólido.....	52
8.4.	Compatibilidad fármaco-excipiente	52
8.5.	Formulaciones.....	55
8.6.	Controles de calidad producto intermedio (granel).....	57
8.7.	Controles de calidad producto terminado	60
8.8.	Perfiles de disolución.....	63
8.9.	Formulación Final.....	69
IX.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	72
X.	CONCLUSIONES.....	80
XI.	SUGERENCIAS	81
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
XIII.	ANEXOS	85
13.1.	Anexo 1. Orden de producción	85
13.2.	Anexo 2. Espectros (ensayo de identidad)	90
13.2.1	Espectro IR.....	90
13.2.2	Espectros UV	92

I. INTRODUCCIÓN

Cualquier principio activo que se pretenda comercializar para su uso como opción terapéutica debe pasar por una serie de etapas encaminadas a la obtención de un medicamento seguro y eficaz. Parte de los muchos aspectos que se deben tener presentes en el desarrollo de un medicamento abarcan características físicas, químicas y tecnológicas, consideraciones biofarmacéuticas tales como biodisponibilidad, vía de administración etc., además de las propiedades farmacodinámicas y características de los pacientes a los que se dirige.

Todos esos aspectos y características están relacionados entre sí, por todo ello no es de extrañar que los estudios de formulación de un medicamento duren varios años para llegar a la formulación definitiva. Incluso con el tiempo un medicamento aun después de haberse comercializado puede requerir cambios en la formulación y estudiar su estabilidad y compatibilidad (estudios de reformulación) para mejorarlo y/o adaptarlo a nuevos requerimientos del mercado para evitar algunos inconvenientes que se manifiestan con el uso. La obtención de nuevas formas farmacéuticas además de desarrollar las funciones clásicas definidas, éstas logran que el fármaco sea liberado en el lugar específico del organismo con la opción de modificar dicha liberación. Hoy en día se aplican nuevos métodos para obtener una liberación modificada de los fármacos a través de las diferentes vías de administración, lo que implica que el suministro del fármaco mediante una forma farmacéutica actúe como dispositivos generando un mecanismo categorizado como: sistemas con un período de liberación prolongada, liberación de manera sostenida, repetida y retardada o diferida. Ejemplo de las formas farmacéuticas de liberación retardada lo constituyen comprimidos gastroresistentes y colónicos de los cuales existen diferentes sistemas como los flotantes.¹

Estos sistemas flotantes se han utilizado en la tecnología farmacéutica para liberación de sustancias activas en un sitio específico. Para este fin y entre muchos otros, el desarrollo de comprimidos de metronidazol con este sistema sería adecuado para mantener flotando la forma farmacéutica en el estómago sería aquel basado en la disminución de la densidad de las matrices fabricadas a base de polímeros hinchables

que con la ayuda de dióxido de carbono generado al momento de que agentes efervescentes entran en contacto con medio ácido encontrado en los fluidos del estómago.¹ Los sistemas flotantes parecen ofrecer una mayor seguridad clínica en comparación con otros medios de retención gástrica, siendo capaces de prolongar el tiempo de residencia en la forma farmacéutica en el estómago y, con esto, de mejorar la actividad local o la estabilidad y absorción del metronidazol.²

Por tal motivo en el presente trabajo se desarrollará una serie de formulaciones bajo un sistema flotante efervescente donde el efecto de excipientes como polímeros hidrofílicos y bicarbonato de sodio con su interacción con el metronidazol se optimizará para elegir la mejor formulación de liberación prolongada cuyo objetivo principal, es obtener una forma farmacéutica con la ventaja sobre las convencionales al disminuir dosis y garantizar que el paciente cumpla con el tratamiento y a su vez un aumento en la duración del efecto y duración localizada.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Estudios de preformulación y formulación

2.1.1. Estudios de Preformulación

Las tabletas y cápsulas cuentan aproximadamente con el 70% de los preparados farmacéuticos y dentro de las investigaciones de las propiedades del estado sólido para fármacos candidatos, por lo que es una importante tarea para ser emprendida durante los estudios de preformulación y formulación.³

Antes de proceder a desarrollar cualquier presentación es imperativo investigar determinadas propiedades físicas y químicas fundamentales de la molécula. Esta fase de investigación se conoce como preformulación.⁴

Esta etapa se basa en el conocimiento de estas propiedades exclusivas del fármaco, (físicas, químicas, así como microbiológicas) pudiéndose anticipar a los problemas que pueden llegar a afectar al diseño y desarrollo de la forma farmacéutica que resulte más adecuada a la vía de administración en cuanto a eficacia y proceso de fabricación.⁵

Estas actividades abarcan desde la identificación de los nuevos y posibles principios activos descubiertos, hasta la caracterización de las propiedades físicas y químicas necesarias para el diseño de las formas farmacéuticas.⁶

Estas propiedades tienen influencia decisiva en la cantidad y velocidad a la que el principio activo aparecerá en la sangre tras su administración y, por lo tanto, determinará la intensidad y duración de la respuesta farmacológica para obtener un producto efectivo, seguro y estable dentro de la formulación seleccionada.⁷

También deben caracterizarse las propiedades de los excipientes y justificar su incorporación a la formulación, a la vez que identifica aquellas etapas del proceso de fabricación críticas para la calidad del producto terminado, diseñando los controles adecuados en el proceso.⁷

Estos estudios constan de 3 procesos:

➤ **Caracterización del principio activo**

Para la caracterización física se busca describir propiedades organolépticas, así como el punto de fusión o ebullición, su comportamiento frente al ambiente (higroscopicidad o deliquesencia) se evalúa la cristalinidad y polimorfismo del principio activo solubilidad, tamaño de partícula. Mientras la caracterización química describe la estructura química, estudio primario de descomposición, impurezas presentes, velocidad de disolución, especificaciones iniciales, así como ensayos y métodos analíticos.⁷

➤ **Estabilidad en sólido y solución**

El propósito de los estudios de estabilidad es determinar las condiciones en las que el principio activo sufre algún tipo de degradación, tanto física como química, misma que puede derivar en una disminución del efecto terapéutico y eficacia, además de la generación de algún producto de degradación que puede ser tóxico.

Debido a que los medicamentos se utilizan con base a su eficacia y seguridad, estos deben ser estables y mantener estándares de calidad hasta su momento de uso y hasta su fecha de caducidad. Dicha calidad debe mantenerse bajo diversas condiciones que la forma farmacéutica se enfrenta: producción, almacenamiento y transporte.⁸

La estabilidad de un fármaco es fundamental en los estudios de preformulación, ya que dependiendo de los resultados se puede determinar la forma farmacéutica idónea y además se propondrá una formulación con ciertos excipientes o aditivos protectores específicos, así como el sistema contenedor-cierre adecuado para proveer integridad del fármaco y forma farmacéutica por un periodo de vida útil prolongado bajo ciertas condiciones ambientales.

La estabilidad del principio activo permite evaluar las principales causas de alteración o factores de inestabilidad en la fabricación, almacenamiento, transporte, así como rutas de degradación a través de los mecanismos de descomposición conocidos (hidrolisis ácida y alcalina, oxidación, descarboxilación, reducción, fotólisis, isomerización etc.)

en disolución o estado sólido dependiendo de la forma farmacéutica a desarrollar bajo ciertas condiciones forzadas de temperatura, humedad, luz, oxígeno o cambios de pH descritas en la tabla 1.^{8,9}

Tabla 1. Condiciones de estrés que se utilizan para la evaluación de la estabilidad en sólido y solución en la etapa de preformulación.¹⁰

PRUEBA	CONDICIONES
<i>Sólido</i>	
Degradación forzada	50°C, 60°C (intervalos crecientes de 10°C)
	Humedad relativa 75% o más
Luz blanca /Uv/Luz negra	
<i>Solución acuosa</i>	
Hidrólisis ácida	HCl 0.1M
Hidrólisis Básica	NaOH 0.1 M
Oxidación	H ₂ O ₂ 3%,
pH (amortiguadores)	2,4,6,8

➤ **Compatibilidad principio activo-excipiente**

Es una prueba de vital importancia en el diseño de un medicamento de calidad. Dentro de la evaluación que se pretende, es detectar reacciones químicas indeseables que puedan llegar a ocurrir entre el fármaco y uno o más componentes de la formulación, lo que da como resultado un cambio en las propiedades físicas, químicas o microbiológicas.

Su objetivo primordial es predecir alguna posible incompatibilidad del fármaco una vez que se encuentre como producto terminado, además proporciona una justificación para la selección de excipientes y su concentración en la formulación maestra.¹¹

Se basa en mezclar el principio activo con los excipientes más comunes para la forma farmacéutica elegida y estudiar la degradación de dichas mezclas bajo condiciones aceleradas como se indica en la tabla 2.

- Mezclas binarias: se evalúan mediante la proporción (1:1) o mediante la concentración en la formulación.
- Mezclas múltiples: se realizan prototipos de formulación de acuerdo a la categoría funcional del excipiente en la forma farmacéutica.

Tabla 2. Condiciones para desarrollar los estudios de compatibilidad principio activo-excipiente.¹⁰

TIPO DE MUESTRA	CONDICIONES ACELERADAS			
	Temperatura °C	1° semana	3° semanas	9° semana
Mezcla binaria	25			✓
	50		✓	✓
Mezclas múltiples (formulación prototipo)	65	✓	✓	
	80	✓		
	Luz	✓		

2.1.2. Estudios de Formulación

Es la etapa que continua inmediatamente después de la preformulación. Comprende las pruebas para realizar la mezcla de excipientes a partir de la variación de los excipientes y la obtención de los porcentajes adecuados, al mismo tiempo se evalúan los efectos entre sí en la formulación. Se divide en dos actividades.³

a) Diseño de medicamentos

Todas las actividades desarrolladas en esta etapa comprenden la evaluación de los estudios de preformulación, selección del sistema de liberación del fármaco, selección de excipientes, selección del método de fabricación, estudios de evaluación del escalamiento del proceso de manufactura, selección de controles de proceso, selección de contener-cierre, desarrollo de estudios finales de estabilidad para determinar la vida útil probable, las condiciones de almacenamiento y por último, el desarrollo de la fórmula maestra.

b) Formulación de medicamento

Se busca la utilización del menor número de excipientes posibles y permitir la obtención del mejor costo/efectividad del fármaco ya que aumenta la probabilidad de incompatibilidades o inestabilidad al adicionar más aditivos en la formulación y mayor costo al realizar operaciones unitarias innecesarias al proceso de fabricación.

Dentro de esta etapa se definen los excipientes que confieren propiedades físicas y químicas a la forma farmacéutica. Otras actividades desarrolladas en esta etapa son: caracterización del proceso de manufactura, caracterización de la presentación del medicamento, estabilidad final y biodisponibilidad.⁷

c) Escalamiento

Es una de las etapas más importantes durante el diseño de un medicamento, se define como el proceso de aumentar el tamaño del lote. Más específicamente, se pretende transferir los resultados de búsqueda y desarrollo obtenidos en los lotes de laboratorios, a los lotes piloto, y finalmente a los lotes de producción. La intención de realizar escalamientos de diversos procesos farmacéuticos pone en práctica el conocimiento para guiar la selección del equipo, parámetros del proceso, condiciones del proceso y las estrategias de control de proceso.

Es en la etapa de preformulación cuando se propone la formulación tentativa para obtener un producto farmacéutico de calidad y demostrar que este seguirá siendo aceptable y puede fabricarse al conservar sus propiedades físicas, químicas al pasar de un lote piloto hasta uno de producción.¹⁴

d) Acondicionamiento

Las etapas de preformulación y formulación impactan en las operaciones que conforman el acondicionamiento final de un medicamento.

Factores que pueden ser adversos para la estabilidad de un principio activo, así como el producto a granel o terminado, deben ser tomados en cuenta para la selección del sistema contenedor-cierre.^{4, 7}

La interacción entre los excipientes de la formulación y el material de empaque pueden provocar incompatibilidades que pueden acarrear modificación a nivel físico o químico. Por lo que esta etapa del desarrollo en clave y debe ser supervisado por los riesgos que implica bajo condiciones ambientales en áreas específicas según la forma farmacéutica.^{4,7}

e) Ciclaje

El estudio está diseñado para conocer el impacto de las variaciones de temperatura sobre el medicamento y simulando las condiciones de transporte y almacenamiento en el mercado. Como parte de la prueba de estrés, el material de envase del producto farmacéutico debe ser ciclado a través de temperaturas máximas y mínimas en alrededor de 20 periodos de 24 horas (refrigeración 2-8°C, y condiciones aceleradas a 40°C) tomando en cuenta el tipo de producto a someter al estudio y factores como la temperatura de almacenamiento recomendada conforme a las propiedades específicas de degradación química y física. Una vez que el tiempo de ciclaje se llevó a cabo, se realiza nuevamente las pruebas de control de calidad, con el fin de determinar si el producto farmacéutico conserva las propiedades iniciales.¹⁰

2.2. Forma farmacéutica

2.2.1. Definición de tabletas como forma farmacéutica

Tableta o comprimido: Forma sólida que contiene el o los fármacos y aditivos, obtenida mediante un proceso de compresión, de forma y de tamaño variable. Puede estar recubierta por una película compuesta por mezclas de diversas sustancias tales como: polímeros, colorantes, ceras y plastificantes, etc.; este recubrimiento no modifica su forma original y no incrementa significativamente el peso de la tableta (generalmente del 2 a 15 %), o bien, puede estar recubierta con varias capas de una preparación compuesta principalmente por azúcares y otros aditivos como colorantes, saborizantes, ceras, entre otros, que incrementan significativamente el peso del núcleo.¹³

Vía de administración: oral, bucal, sublingual, vaginal.¹³

2.2.2. Clasificación de tabletas

Vía oral:

- ♣ Convencionales: Son tabletas que no tienen recubrimiento y poseen una liberación inmediata.
- ♣ Multicapa: Elaboradas luego de un proceso de dos compresiones o más, el producto puede ser una tableta de dos capas o una tableta dentro de otra.

Cada capa puede contener diferentes ingredientes activos debido a razones de incompatibilidad física y química.

- ♣ Masticables: Son formuladas con el fin de que puedan masticarse fácilmente en la boca y después deglutirse.
- ♣ Recubiertas (film coating y azúcar): El recubrimiento de film coating suele ser de polímeros, ceras, etc., mismo que no modifica significativamente el peso y la forma de las tabletas, mientras que el recubrimiento de azúcar si modifica el peso y forma de las tabletas.¹⁵
- ♣ Liberación modificada: Diferentes procesos por los cuales el medicamento va a estar disponible para su absorción, con una actividad localizada y a un tiempo determinado.¹⁵

Cavidad oral:

- ♣ Tablet bucales y sublinguales: Formuladas para disolverse en la boca o debajo de la lengua, y posteriormente ser absorbidas por la mucosa oral.
- ♣ Tablet dentales: Diseñadas para revelar placa bacteriana.¹⁵

Dispersables:

- ♣ Efervescentes: Incorporan en su formulación ácidos como cítrico y tartárico y H_2CO_3 .¹⁵
- ♣ Solubles: Al igual que las efervescentes, debe disolverse previo a la administración en agua.¹⁵

Otras vías

- ♣ Vaginales: Preparaciones sólidas de una sola dosis, formuladas de manera similar a las tabletas no recubiertas.¹⁵

2.2.3. Tipos de liberación modificada oral

El concepto de liberación modificada es extremadamente amplio, pues hace referencia a la aplicación de un proceso tecnológico a un principio activo por cualquiera de las vías de administración siendo la oral la más utilizada, para cambiar su interacción con el medio en el cual se va a utilizar con el fin de controlar el sitio, momento, duración o magnitud de la acción.

Liberación retardada: Transcurre un determinado tiempo de latencia antes de que se libere el fármaco, y puedan observarse concentraciones plasmáticas del fármaco en el lugar donde se requiera la acción farmacológica.¹⁶

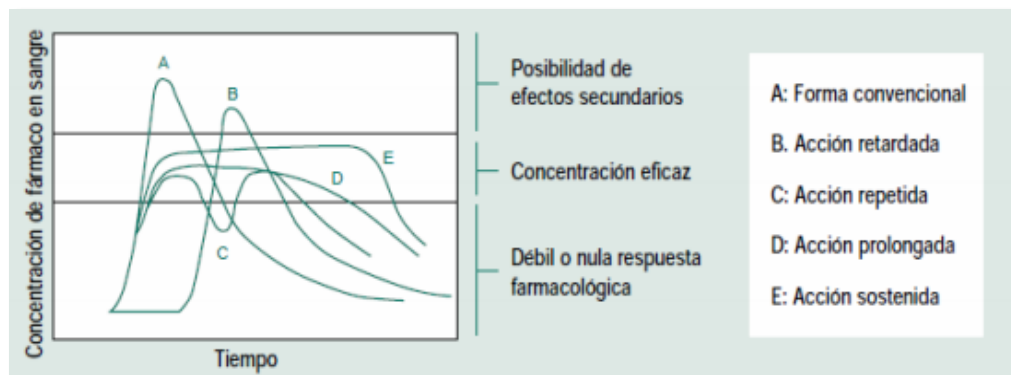
Liberación sostenida: Se libera una primera dosis de fármaco para que se lleve a cabo la acción farmacológica de manera rápida, y después se continúa con una liberación adecuada y constante para que la velocidad de absorción sea igual que la velocidad de eliminación durante un periodo prolongado.^{16,17}

Liberación repetida: Se liberan fracciones proporcionales de fármaco durante determinados periodos de tiempo.¹⁶

Liberación prolongada: Se libera una dosis inicial del fármaco para que se lleve a cabo la acción farmacológica, después se continúa la liberación de forma lenta.^{16,17}

En la Figura 1 se muestra una gráfica donde se comparan los diferentes tipos de liberación modificada, resaltando las diferencias de concentración plasmática a lo largo del tiempo.

Figura 1. Perfiles de concentración plasmática de diferentes tipos de liberación modificada.¹⁶



2.2.4. Métodos para la modificación de la liberación oral

Liberación retardada

Cubierta entérica o sensible al pH: La cubierta de origen polimérico deja de ser impermeable al agua y se desintegra una vez que se encuentra en un medio con un intervalo de pH determinado. Ej. Especialidades farmacéuticas que contienen AINE (Voltaren® 50 mg 40 comprimidos gastroresistentes, Orudis® 50 mg 40 comprimidos entéricos) o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol 20 mg 28 cápsulas).¹⁷

Liberación sostenida

Bombas osmóticas: El medicamento y el sistema osmótico se encuentran constituidos por un núcleo rodeado de una membrana semipermeable, una vez que el agua penetra en el sistema, el principio activo es disuelto y liberado en forma de solución saturada por un orificio realizado con láser a una velocidad constante que es independiente del pH y la motilidad gastrointestinal. Puede ser tanto compartimental como bicompartimental. Ej.: Adalat Oros®, Carduran Neo®.¹⁷

Liberación prolongada

*Matrices inertes lipídicas o hidrófilas: Son dispersiones moleculares donde el fármaco se encuentra disperso en un sistema polimérico, el cual resiste la disgregación y prolonga la liberación. Ej. MST Continus.¹⁷

*Microcápsulas, microgránulos o microesferas: Es la colocación de una fina capa de gelatina o de algún material polimérico sobre pequeñas partículas, las cuales pueden tener uno o más principios activos. La permeabilidad de la cubierta es la que condiciona la liberación. Ej. Beloken retard® y Skenan®.¹⁷

2.2.5. Ventajas y desventajas de tabletas

En cuanto a las formas farmacéuticas sólidas, las tabletas son las más usadas. Sin embargo, dependiendo de su clasificación y tipo de liberación confieren características propias que dependiendo la función ayudará a elegir o limitar la formulación y método de fabricación enlistadas en la tabla 3.

Tabla 3. Ventajas y desventajas de las tabletas de liberación Modificada.^{9,14}

Ventajas	Desventajas
Gran versatilidad de formas y tamaños.	Dificultad de ingestión para lactantes, pacientes geriátricos y adultos en grave estado o pacientes que requieren de sonda nasogástrica.
Elevada exactitud de dosificación, reduciendo los efectos secundarios.	Algunos pueden ocasionar irritación de la mucosa gástrica.
Facilidad de envasado y almacenamiento. Posibilidad de enmascarar propiedades organolépticas desagradables con diferentes estrategias.	Fármacos que requieren altas dosificaciones dificultan su formulación y manufactura.
Posee gran estabilidad a comparación de otras formas farmacéuticas.	Menor biodisponibilidad comparada con soluciones y suspensiones.
Posibilidad de controlar el sitio y cantidad, velocidad de liberación sin fluctuaciones en las concentraciones del fármaco (s)	La propiedad de controlar la liberación se puede perder si la tableta de fractura
Simplificación del número de dosis mejorando la eficacia del tratamiento.	Fármacos con baja ventana terapéutica no pueden formular con este tipo de liberación
Estas formas de dosificación resultan a largo plazo más económicos para el tratamiento del paciente	Si el paciente no tiene un esquema de adherencia al tratamiento puede generar mayor concentración de principio activo en el sistema al disminuir los tiempos de administración de una dosis y otra, generando umbrales altos de toxicidad.

2.2.6. Sistemas Flotantes

Las variaciones intra e interindividuales en el vaciado gástrico y tránsito gastrointestinal y la posibilidad de que exista una zona específica de absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, ha llegado a considerarse que puede mejorar la biodisponibilidad del fármaco en un sistema de liberación que es controlada si se prolonga el tiempo de residencia de la forma farmacéutica en el estómago. Con este fin se han propuesto los sistemas flotantes.¹

Estos sistemas son preferibles en el caso de fármacos inestables en la región anatómica intestinal o del colon, y para aquellos cuya solubilidad es baja con valores de pH elevados.¹⁶

La formulación se basa en el uso de un excipiente hidrofílico en alta concentración, seleccionando principalmente polímeros como los derivados de la celulosa en forma de comprimidos matriciales hidrofílicos o como diluentes en cápsulas de gelatina dura .¹⁵ La acción que ejercen estas tabletas es que al absorber el agua que se encuentra en el medio gástrico, se hinchan de manera inmediata, disminuyendo su densidad, y provocando su flotación en el medio líquido del estómago liberando el fármaco de manera paulatina (Figura 2), a diferencia de las tabletas convencionales que con su densidad y con los movimientos gastrointestinales, son conducidas a la parte baja del estómago para ser expulsadas sin ningún tipo de modificación en la liberación (Figura 3).¹⁶

Figura 2. Matrices hinchables mecanismo de liberación.¹⁸

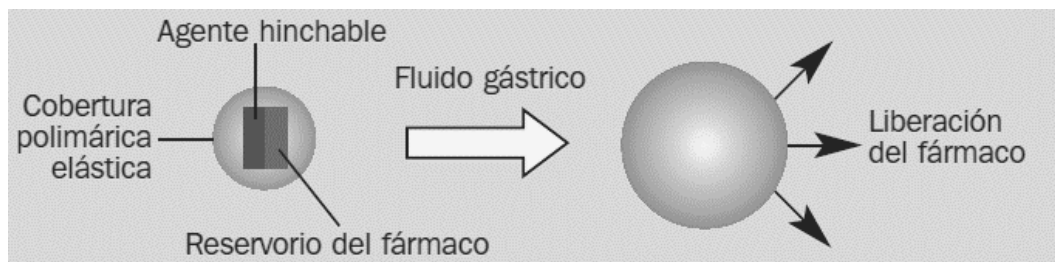
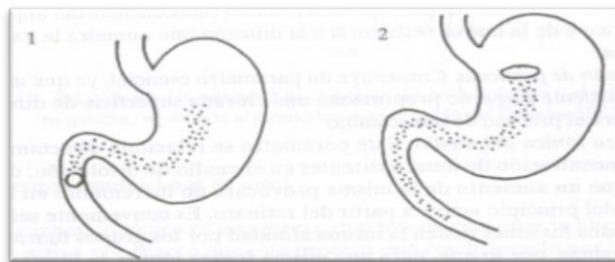


Figura 3. Representación esquemática del comportamiento de 1) un comprimido convencional y 2) un sistema flotante.¹⁶



Dentro de los polímeros hidrofílicos más usados son los derivados de la celulosa, chitosán y los alginatos, mientras que el desarrollo de las formulaciones se lleva a cabo en fármacos como el metronidazol, amoxicilina y captopril. Para que el sistema flotante funcione con eficiencia se requiere que el estómago contenga altas cantidades de agua.

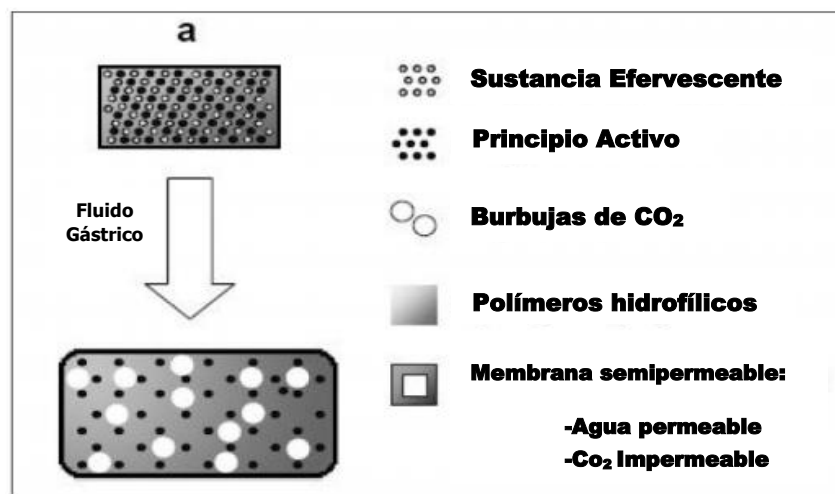
Si se requiere que el sistema aumente su flotabilidad, también se puede incorporar un agente generador de anhídrido carbónico que reaccionará con el medio ácido del estómago. Las burbujas del gas que se formen alrededor del sistema, aumentarán su capacidad de flotación en el estómago.¹⁶

Clasificación de los sistemas flotantes

- Sistemas flotantes efervescentes

Son los tipos de matriz producidas a partir de polímeros como metilcelulosa, sustancias efervescentes como Bicarbonato de sodio, ácido tartárico y ácido cítrico. Estos sistemas son formulados como de manera que, al entrar en contacto con el ácido gástrico, el dióxido de carbono es liberado y atrapado en el hidrocoloide que se hinchan, proporcionando flotabilidad a las formas de dosificación que produce un movimiento ascendente de la forma farmacéutica (Figura 4). El mecanismo por el cual prolonga la liberación del fármaco incluye la característica para crear rápidamente una capa de gel en la periferia de la matriz expuesta a los fluidos acuosos, que por consecuencia el principio activo difunde desde la matriz a través de poros atribuidos al polímero. Consecuentemente la velocidad de liberación se asocia a la porosidad y tortuosidad de la red de poro y canales de la matriz, así como a la capacidad de hinchamiento del excipiente polimérico.^{16,21}

Figura 4. Esquematización del sistema tras la generación de gas.¹⁹



- Sistemas flotantes no efervescentes

Diseñados tras la formación de un gel de celulosa, polisacáridos y donde la matriz está fabricada con polímeros hinchables como el HPMC, policarbonato, poliacrilato, acetato de polivinilo, Carbopol y poliestireno. El método de formulación incluye mezclar el fármaco y el gel que genera el hidrocoloide.

Tras la administración oral de la dosis, esta forma farmacéutica se hincha en contacto con los fluidos gástricos y alcanza una densidad menor a 1, el aire queda atrapado dentro de la matriz hinchada favoreciendo la flotabilidad de la misma (figura 5). La forma hinchada así constituida como estructura gel que actúa como un depósito y permite la liberación sostenida a través de la masa gelatinosa.^{16, 20}

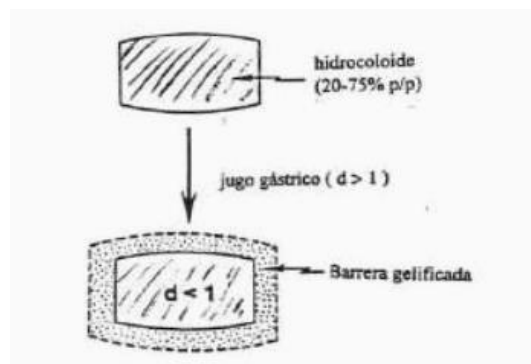
Este sistema se puede dividir en subtipos:

(i) Sistema de barrera de gel coloidal: al entrar en contacto con fluido gástrico, el sistema hidrata y crea una barrera de gel coloidal alrededor de su superficie.²⁰

(ii) Sistema de compartimento microporoso: esta tecnología se basa en la encapsulación de un depósito de fármaco dentro compartimento con microporos a lo largo de su parte superior y paredes inferiores. Las paredes periféricas del compartimento de reserva del fármaco son completamente selladas para evitar cualquier contacto directo del jugo gástrico con el principio activo no disuelto.²⁰

En el estómago, la cámara de flotación que contiene el aire atrapado causa que el sistema flote sobre el contenido gástrico. Fluido gástrico entra por la apertura, disuelve el fármaco y lo transporta al sitio de absorción (intestino).²⁰

*Figura 5. Representación esquemática del sistema flotante no efervescente.*¹⁹



Actualmente en nuestro país el investigador involucrado en algunos proyectos es el Dr. Leopoldo Villafuerte, que pertenece a la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Estos trabajos iniciaron con el objetivo de formular tabletas que tuvieran actividad localizada con una liberación prolongada, y como estaría enfocado en el tratamiento de la úlcera péptica, se requería que la forma farmacéutica utilizada permaneciera más tiempo en el estómago²². Sin embargo, diversos fármacos se han formulado en un sistema flotante presentados en la tabla 4.

*Tabla 4. Fármacos utilizados en investigaciones para el desarrollo de sistemas flotantes.*²³

Tabletas	Maleato de clorfenamina, Teofilina, Furosemida, ciprofloxacino, Captopril, Ácido acetilsalicílico, Nimodipino, Trihidrato de amoxicilina, Clorhidrato de Verapamil, Dinitrato de isosorbida, Sotalol, Isosorbida monohidratada, Acetaminofen, Ampicilina, Cinarazina, Dilitiazem, Florouracil, Piretanida, Prednisolona, Diclofenaco, Metronidazol
Cápsulas	Nicardipino, L-Dopa y Benserazida, Clorhidrato de clordizepoxido, Furosemida, Misoprostal, Diazepam, Propanolol, Metronidazol
Microesferas	Aspirina, Griseofulvin, p-nitroanilina, ketoprofeno, tranalast, Ibuprofeno, Terfenadina

2.2.7. Métodos de Fabricación de tabletas

✓ Compresión Directa

Se trata de la compresión de un fármaco o mezcla de fármacos con o sin excipientes sin un tratamiento previo o coprocesados que poseen propiedades reológicas buenas (fluidez y compresión) y homogeneidad entre los componentes de la formulación, el proceso consta de cuatro partes:

- 1.- Llenado de la cámara de compresión: Disposición de la tolva sobre la matriz y llenado volumétrico con el material contenido en esta.
- 2.- Enrase de la matriz: Retirada de la tolva y enrase del polvo o granulado sobre la superficie de la matriz, teniendo siempre un volumen exacto de la formulación de cada comprimido.
- 3.- Compresión: Aplicación de presión por el punzón superior o por ambos punzones dependiendo del tipo de máquina.
- 4.- Eyección del comprimido formado: Subida del punzón superior, dejando en el interior de la matriz el comprimido formado, y eyección de este mediante subida del punzón inferior hasta el borde de la matriz.¹⁴

✓ Granulación

Este proceso tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados resistentes y porosos llamados gránulos; las partículas se unen a través de enlaces intermoleculares o interatómicos como fuerzas de van der Waals o puentes de hidrógeno.

I. Granulación vía húmeda: Consiste en una humectación de la mezcla de sólidos con un líquido aglutinante y posteriormente amasado y formación de gránulos que son secados. Sin embargo, cada etapa confiere las siguientes propiedades:

La **humectación** del polvo tiene como finalidad de conferir a las partículas adhesividad mediante la adición de un disolvente, obteniendo así una masa adecuada para la granulación.

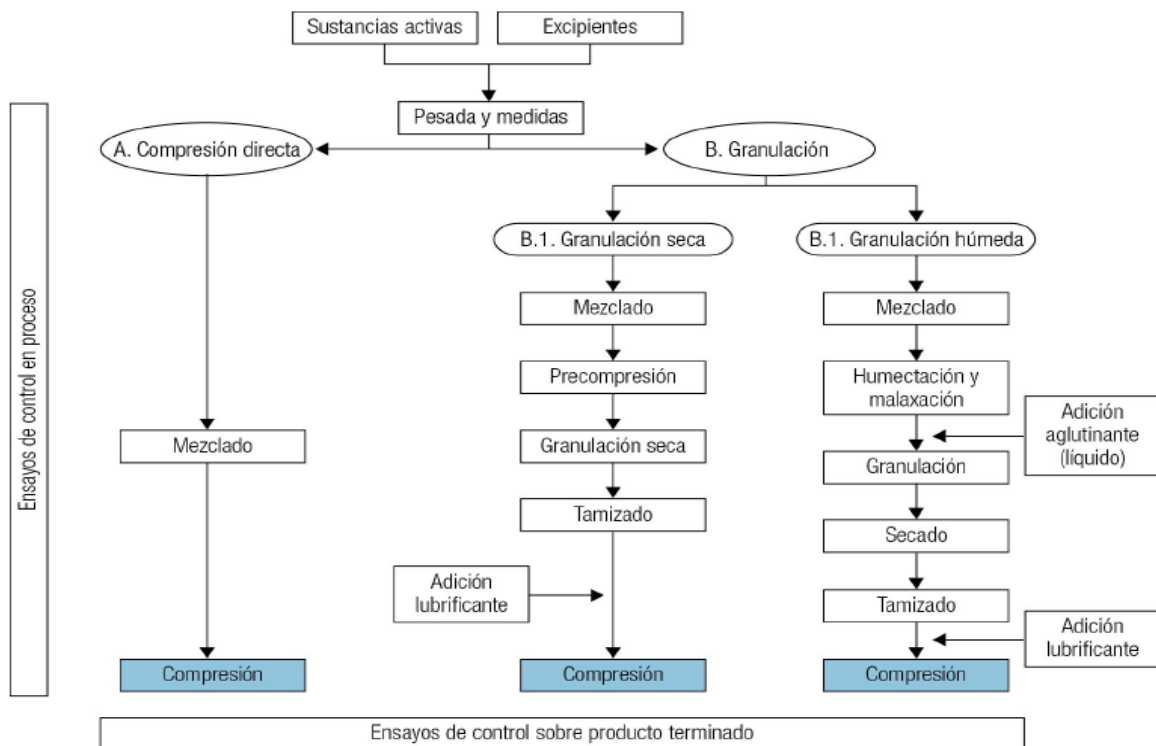
La **granulación** consiste en someter la masa humectada a una presión mecánica, forzando su paso a través de una matriz perforada, obteniendo finalmente pequeños cilindros que consisten en el granulado.

El **secado** tiene como fin eliminar el exceso de humedad, es necesario que este proceso se realice de forma gradual y paulatina para que no ocurran problemas de inestabilidad.¹⁵

- III. Granulación por vía seca: Esta técnica se elige cuando los componentes de la tableta son sensibles a la humedad o a la exposición a altas temperaturas, cuando muestran buenas propiedades de adhesividad y cuando son solubles en los líquidos de humectación utilizados. También se le conoce con el nombre de “doble compresión” y cabe mencionar que no se utiliza con frecuencia.¹⁴

Los métodos de fabricación de tabletas descritos anteriormente se muestran a continuación en la figura 6

Figura 6. Etapas del proceso de fabricación de comprimidos en función de las diferentes posibles modalidades.¹⁴



***Malaxación:** Ablandamiento mediante la mezcla con una sustancia diluyente.

2.3. Principio activo

2.3.1. Propiedades Generales

Nombre genérico: Metronidazol

Nombre químico: 2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol

Fórmula condensada: C₆H₉N₃O₃

Peso molecular: 171.16 g/mol

Figura 7. Fórmula desarrollada del metronidazol

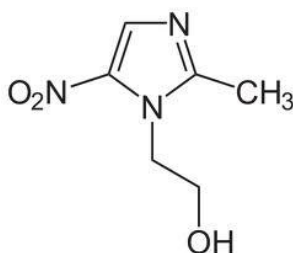


Tabla 5. Propiedades generales del metronidazol.^{6, 13,24}

<i>Descripción</i>	Polvo cristalino blanco o amarillo claro, estable al aire
<i>Olor</i>	Inodoro
<i>Sabor</i>	Metálico persistente
<i>Polimorfos</i>	No reportados
Clasificación Biofarmacéutica	Clase I

2.3.2. Propiedades químicas

- Reactividad química

Los principales grupos que reaccionan son el nitro y alcohol, los agentes oxidantes fuertes son muy efectivos contra el metronidazol, así como los gases tóxicos de monóxido de carbono, dióxido de carbono, así como óxidos de nitrógeno.^{25, 26}

- Incompatibilidades

Solo en solución, el metronidazol tiene un pH menor de 2.0, estas soluciones reaccionan con aluminio produciendo agujas rojas-cafés.²⁷

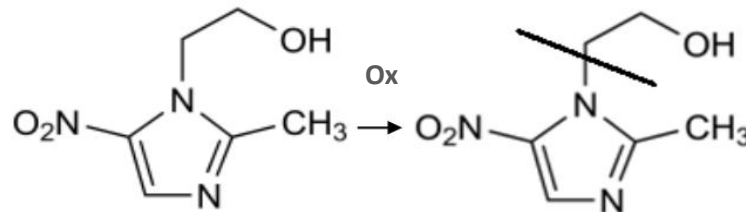
- Vías de degradación

Los principales factores ambientales que pueden afectar la estabilidad del metronidazol como son la temperatura, luz y humedad. 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 radical hidroxilo, al mismo tiempo puede presentarse reacciones de hidrólisis en medios acuosos, esta reacción puede ser catalizada en pH 9.2 y el radical hidroxilo por presencia de luz.²⁹

-Oxidación del grupo alcohol (-OH)

Figura 8. Descomposición por la luz, los electrones se convierten en radicales al absorber luz y pierden sus propiedades.³⁰



2.3.3. Propiedades físicas y químicas

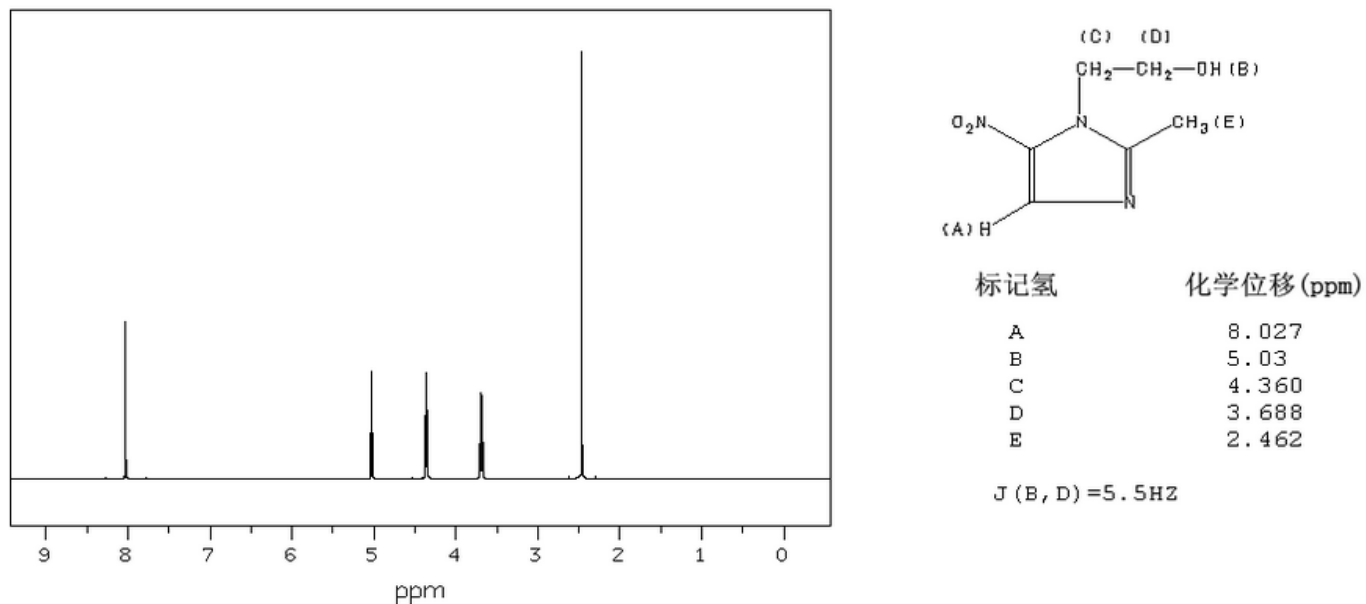
Tabla 6. Propiedades físicas y químicas del metronidazol.^{2,13,24}

Solubilidad	HCl (1:2); ligeramente soluble en agua (10 mg/mL a 20°C) y alcohol. Poco soluble en éter y cloroformo
Temperatura de fusión	159°C-163°C
pK _a	2.62
pH	En soluciones acuosas saturadas 5.8
Coefficiente de partición	Log P (Octanol/agua), 0.75 a 25°C

Espectros

- RMN¹

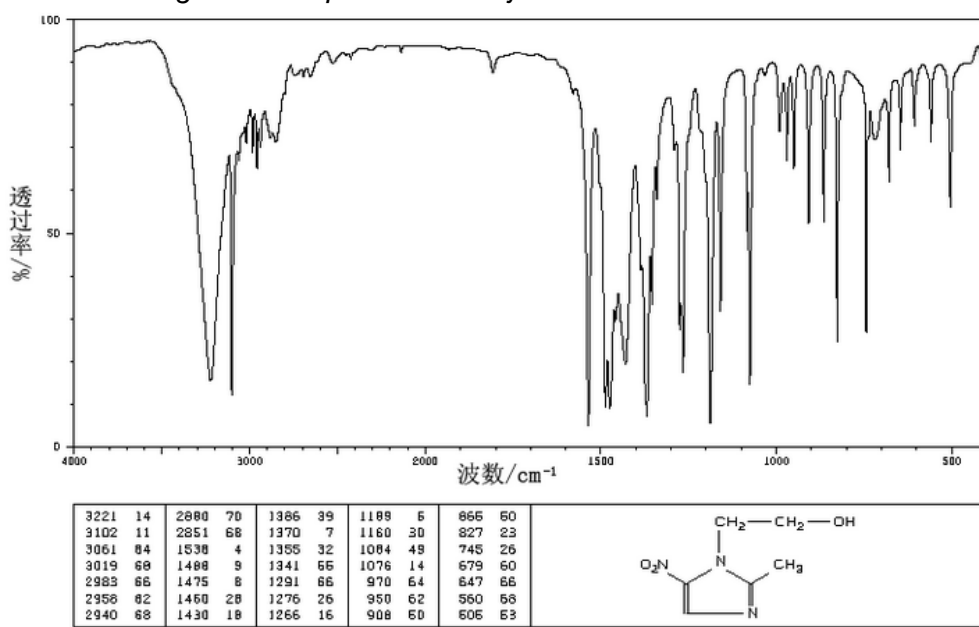
Figura 9. Espectro de resonancia magnética nuclear H¹ metronidazol.³⁰



- Espectro IR

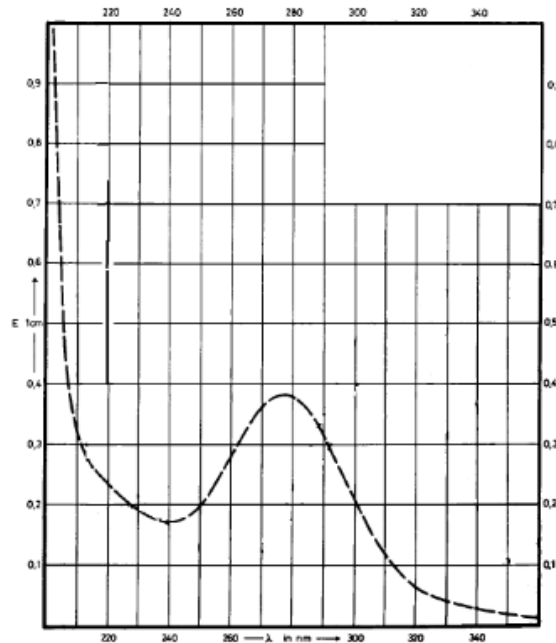
KBr压片法

Figura 10. Espectro infrarrojo en KBr del metronidazol.³¹



- Espectro UV (ácido acuoso 227nm)

Figura 11. Espectro ultravioleta del metronidazol.³¹



2.3.4. Propiedades biológicas

- Acción farmacológica

El metronidazol como antiparasitario es relativamente inactivo hasta ser metabolizado dentro del organismo al que es susceptible. Su mecanismo de acción se atribuye a la generación de proteínas transportadoras de electrones como: piruvato, ferredoxina oxidoreductasa o flavodoxina localizadas dentro de los microorganismos anaerobios (principalmente parásitos),^{32,33} produciendo compuestos intermedios reducidos (grupo nitro), los cuales, tras oxidación, originan aniones superóxidos y otros productos citotóxicos dentro de la célula, como radicales hidroxilo provocando la destrucción de la célula, dicha forma reducida inhibe la síntesis de ADN³⁴.

Posee actividad frente a:

♣ *Helicobacter pylori*

♣ *Clostridium perfringens*

♣ *Entamoeba histolytica*

♣ *Gardnerella sp*

♣ *Trichomonas Vaginalis*

- Toxicidad

Toxicidad aguda:

Nocivo por inhalación, por ingestión o por absorción a través de la piel. Puede causar irritación en ojos y piel. Irritante de las membranas mucosas y del tracto respiratorio superior. La exposición puede causar parestesia.²⁹

DL₅₀ (oral, rata): 3 g/kg

DL₅₀ (oral, ratón): 3800 mg/kg

Toxicidad crónica:

Este producto es o contiene un componente que ha sido documentado como posible carcinógeno. Experimentos de laboratorio han mostrado efectos mutágenos.²⁹

- Metabolismo y Excreción

Por vía oral se absorbe de forma rápida y extensa; la concentración máxima plasmática se alcanza un t_{max} de 13 horas, su semivida es de 7 horas.

Se une poco a proteínas plasmáticas (< 20%) y se distribuye rápidamente por el organismo alcanzando concentraciones altas en líquidos orgánicos y líquido cefalorraquídeo alcanzando volúmenes de distribución entre 0.53 a 0.96 L/Kg. Se metaboliza escasamente y se excreta por orina como metabolito derivado de la oxidación de la cadena lateral [1- (βhidroxietil) -2-hidroximetil-5-nitroimidazol y el ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-ilacético] y la conjugación de glucurónido, con metronidazol inalterado.^{24,34}

- Dosis y Vías de administración

Tabla 7. Dosis terapéuticas y vías de administración del metronidazol. ³⁴

-Cutánea	0.75%
-Oral	250, 350, 500 y 750 mg
- Intravenosa	500 mg/100 mL

- Contraindicaciones y efectos adversos

A menudo se presenta dolor de cabeza, náuseas, sequedad de boca, sabor metálico, efectos que desaparecen con la suspensión el tratamiento. También se han observado efectos neurotóxicos como parestesias, vértigo, falta de coordinación y convulsiones. Inhibe el mecanismo de los anticoagulantes orales. Interfiere en el metabolismo del alcohol. Se recomienda no administrarse en mujeres embarazadas, pacientes con alteraciones neurológicas, renales o hepáticas.²⁹

- Presentaciones comerciales de tabletas

Tabla 8. Presentaciones existentes en el mercado de metronidazol tabletas.^{34, 35}

Forma Farmacéutica	Marca	Dosis (mg)	Laboratorio	Costos
Tabletas	Flagenase®	250	LIO-MONT	\$ 55.00 - 61.00
	Flagenase®	500	LIO-MONT	\$ 99.50 - 112.00
	Avidal 500®	500	BRULUART	\$ 18.00 - 21.50
	Flagyl	250	SANOFI-AVENTIS	\$70.81- 80.50
	Flagyl	500	SANOFI-AVENTIS	\$106.28-144.50
	Flagyl ER®	750	PFIZER	Retirado del mercado para comercialización

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La investigación farmacéutica se centra, desde hace muchos años, en la búsqueda de nuevas moléculas que den respuesta terapéutica a las enfermedades aún por resolver y a las de última aparición. No por ello olvida a los fármacos clásicos de actividad reconocida y contrastada, surgiendo así las formas farmacéuticas de liberación modificada donde se incluyen todas aquellas que en su diseño intervienen de una u otra forma, modificaciones en el proceso tecnológico que son determinantes en la liberación.³⁶

Los sistemas de liberación de fármacos se han desarrollado de una manera más detallada a medida que se tuvo mejor conocimiento de los parámetros físicos, químicos y biológicos relacionados a su acción en el organismo. Las formas farmacéuticas convencionales se diseñan para proveer una concentración o cantidad específica de un fármaco en la circulación sistémica sin ningún control sobre la liberación de este, mientras que los sistemas de liberación modificada permiten controlar una velocidad predeterminada, predecible y controlada. Algunos factores que limitan la utilización de la liberación controlada por la vía de administración oral, es el hecho de que no todos los fármacos se absorben uniformemente a través de todo el tracto gastrointestinal, además de que al momento de una formulación de liberación modificada los principios activos deben tener ventanas terapéuticas medias o bajas, es decir alrededor 2-6 horas, y así evitar la acumulación del fármaco en la sangre o tejidos y evitar llegar a la toxicidad al no poder eliminarse del organismo.¹

Un sistema de liberación modificada para fármacos con tiempo de residencia en el estómago tiene particular importancia para principios activos que presentan actividad local en el estómago, ventana de absorción en este mismo sitio o porciones superiores del intestino delgado, inestabilidad a nivel intestinal o colon; o baja solubilidad a valores altos de pH.¹⁸

Los sistemas flotantes son ejemplo de formulaciones sólidas de entrega de fármacos que pueden permanecer por mucho más tiempo en el estómago comparadas con el de las formas convencionales, gracias a su capacidad de flotación.

A nivel internacional se han realizado muchos estudios con respecto a esta nueva forma farmacéutica, utilizando como principios activos: Cinarizina, Metronidazol, Enalapril, Diclofenaco, Cefuroxima, Ranitidina, Diazepam, Metoprolol, etc.¹⁶

El metronidazol principalmente se utiliza como amebicida y antiprotozoario. El fármaco tiene un amplio índice terapéutico para la administración de liberación prolongada y es un antibiótico efectivo ya que es localmente activo en la mucosa gástrica³⁷. Con base a lo expuesto en el presente trabajo se llevarán a cabo los estudios conocidos como estudios de preformulación y formulación del metronidazol para el desarrollo de una formulación y fabricación de un comprimido por el método de liberación modificada resaltando al sistema flotante efervescente que se utilizará para lograr un tiempo de residencia gástrica prolongada y localizada, evaluada la funcionalidad de dicho sistema en cuanto a los tiempos de liberación que se desea mediante un perfil de disolución de este fármaco.

IV. HIPÓTESIS

A través de la caracterización física y química, la estabilidad del metronidazol, así como la compatibilidad con posibles excipientes atribuibles a la forma farmacéutica tabletas, se podrá elegir los excipientes y su proporción para la formulación de un sistema flotante de tipo efervescente para lograr la liberación modificada (prolongada).

V. OBJETIVOS

5.1 General

Realizar los estudios de preformulación y formulación para el desarrollo de tabletas de liberación modificada a través de un sistema flotante efervescente empleando al metronidazol como principio activo.

5.2 Particulares

- 5.2.1. Realizar los estudios de preformulación para determinar las características físicas, químicas y reológicas que permitan la elección de excipientes y proceso de fabricación de las tabletas de liberación modificada por el método de flotación.
- 5.2.2. Seleccionar los excipientes y proporciones para la obtención de un sistema flotante tipo efervescente de liberación prolongada.
- 5.2.3. Realizar el perfil de disolución de la formulación propuesta, para determinar el tiempo de liberación del metronidazol.

VI. *Material y Equipo*

6.1. Equipos

Vortex para vaso

Vortex para tubo de ensaye

Prensa hidráulica. **KNOLL**

Cámara de luz blanca

Campana de extracción

Cámaras de estabilidad de 30 y 40 °C. **CAISA INC**

Estufa de Secado.

Lámpara Uv. **CAMAG UV-BETRACHTER**

Parrilla de agitación y Calentamiento. **THERMO SCIENTIFIC CIMAREC**

Tamizador. **ROTAP®**

6.2. Instrumentos

Aparato para tomar punto de fusión. **FISHER-JOHNS**

Disolutor Aparato 1. **AGILENT 708-DS**

Durómetro. **ERWEKA**

Friabilizador

Termómetro de inmersión

Espectrofotómetro UV/Visible. **HITACHI U-2600®**

Termohigrómetro

Balanza semianalítica. **OHAUS®**

Balanza analítica. **OHAUS®**

6.3. Materiales

Automuestreadores	Papel glaseen
Cánulas	Papel filtro poro cerrado
Anillo de hierro	Pesafiltros forma alta
Bolsas de plástico transparentes y Negra	Pipetas graduadas de 2 mL, 5 mL, 10 mL
Caja Petri	Pipetas de Volumétricas 1 mL, 5mL, 10 mL
Cámaras de elución	Pinzas para tubo de ensaye
Capilares sin heparina	Placa graduada de vidrio
Celdas de cuarzo	Portaobjetos
Charola de aluminio	Probetas 10, 25, 250 mL, 2 L
Cubre objetos redondos	Mechero Fisher
Desecador	Mortero con pistilo
Embudo de acero inoxidable	Papel glaseen
Embudo de vidrio talle largo	Papel filtro poro cerrado
Frascos viales de vidrio 1 mL con tapón de caucho	Probetas con tapón esmerilado 50 mL
Jeringas Estériles 5 mL	Regla
Mallas No. 10, 20 y 40	Soporte Universal
Mallas de tamizaje No. 20, 40, 60, 80, 120	Tripie
Matraz Erlenmeyer 2 L y 6 L	Tubos de ensaye 13x100
Matraces volumétricos 10 mL, 50 mL, 100 mL	Tubos de ensaye de 15x30
Mechero Fisher	Vasos de precipitados de 250, 400, 600 mL
Mortero con pistilo	Vidrio de reloj

6.4. Insumos (grado farmacéutico)

Ácido cítrico

Ácido esteárico

Almidón

Bicarbonato de Sodio

Carbopol 940

Carboximetil celulosa de sodio

Celulosa Microcristalina

Croscarmelosa sódica

Dióxido de sílice coloidal

Estearato de Magnesio

Estearato de Sodio

Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC)

Metronidazol

Polivinilpirrolidona (PVP)

Talco

6.5. Sustancias de Referencia

Estándar Metronidazol. SR-40 Pureza 99.90% B.H

6.6. Reactivos sólidos (grado analítico)

Hidróxido de Sodio

Sílice gel F254

Zinc

6.7. Reactivos Líquidos (grado analítico)

Acetato de Etilo

Acetona

Ácido acético glacial

Ácido Sulfúrico

Ácido Clorhídrico

Agua purificada

Cloroformo

Etanol

Metanol

Peróxido de Hidrogeno 30%

6.8. Soluciones Preparadas

*De acuerdo a FEUM 12° Edición¹³

Solución de HCl 2 N

Solución de NaOH 2N

Solución de H₂O₂ al 30%

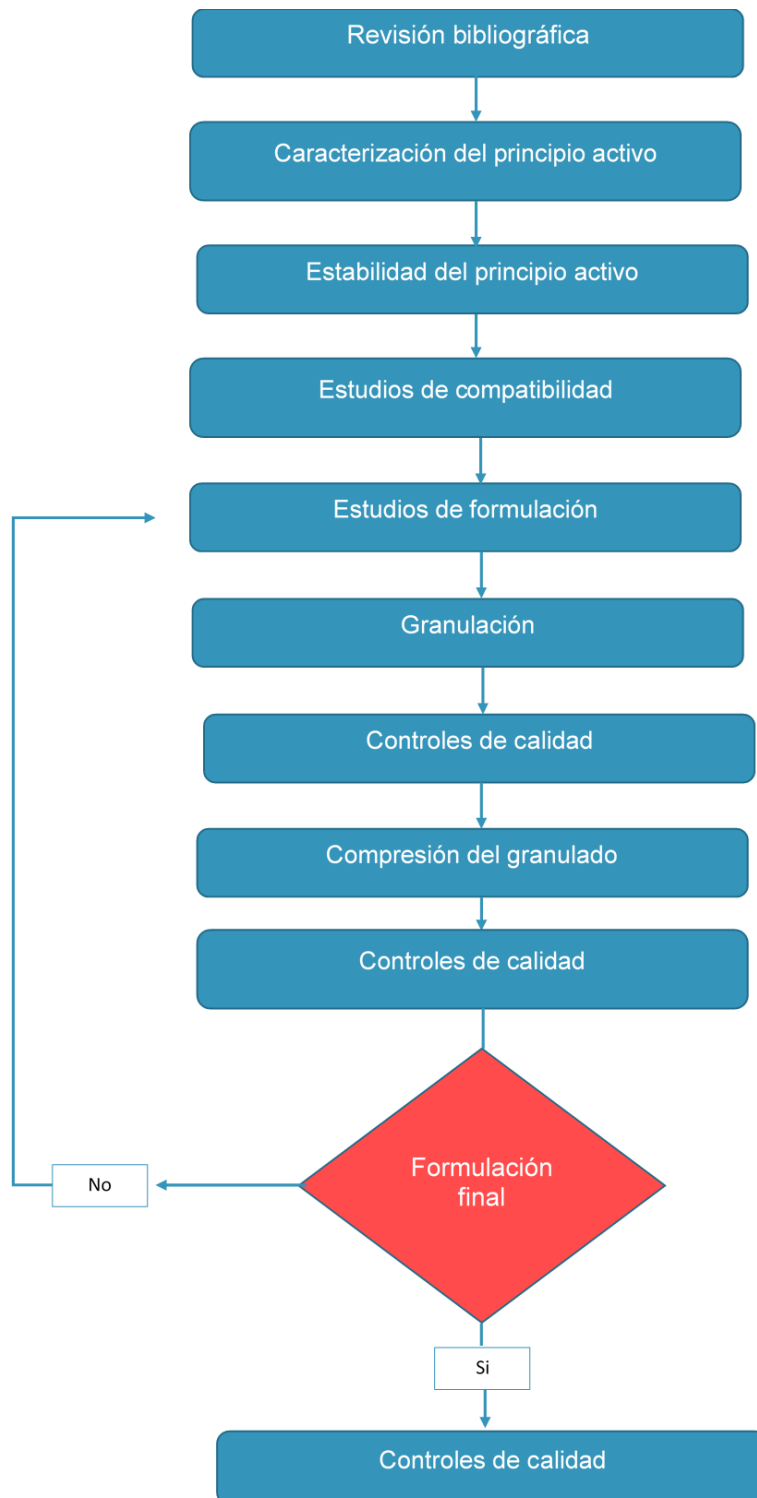
Solución HCl 0.1 N

Solución de H₂SO₄ en metanol (1:350)

Solución sobresaturada de NaCl

VII. METODOLOGÍA

7.1 Diagrama de flujo



7.2. Procedimientos

7.2.1. Revisión bibliográfica

Se revisaron diferentes fuentes bibliográficas tales como libros, artículos científicos, al igual que normas, guías y documentos que conforman el marco regulatorio, que fue necesario para el soporte y desarrollo del proyecto.

7.2.2. Caracterización del principio activo

7.2.2.1 Descripción

Se colocó aproximadamente 0.5 g de materia prima de Metronidazol que se extendió en una caja Petri y, se observó en un lugar con iluminación y con un fondo blanco donde se determinó la apariencia, color, presencia o ausencia de partículas extrañas.

7.2.2.2 Solubilidad

Se pesó por triplicado 10 mg de metronidazol y se transfirió en tubos de ensaye 13x100, etiquetados cada uno como etanol, agua destilada y HCl 0.1 N. Se adicionó mL por mL de cada disolvente (Etanol, agua, HCl 0.1 N) al tubo correspondiente y se solubilizó manteniendo agitación vigorosa durante 30 segundos por intervalos de 5 minutos. Se detuvo la adición de los solventes hasta que se observó que el polvo de metronidazol se solubilizó completamente. Se registró el volumen utilizado y se expresó conforme a los siguientes términos:

Tabla 9. Términos de solubilidad ¹³

TERMINO	PARTES DE DISOLVENTE EN VOLUMEN REQUERIDOS PARA 1 PARTE DE SOLUTO
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Ligeramente soluble	De 31 a 100 partes
Poco soluble	De 101 a 1,000 partes
Muy poco soluble	De 1001 a 10,000 partes
Casi insoluble	Más de 10,000

7.2.2.3 Ensayos de identidad

Espectrofotometría infrarroja (MGA. 0351)

Se pesó 50 mg de materia prima y estándar de metronidazol y se colocaron en frascos vial. Se mandaron al servicio de espectroscopia infrarroja de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza donde se realizó el análisis de espectrofotometría infrarroja por ATR.

Espectrofotometría Ultravioleta (MGA. 0361)

Se preparó 600 mL de una solución de H₂SO₄ en metanol (1:350). Se pesaron 10 mg de sustancia de referencia de Metronidazol y 10 mg de muestra de materia prima de Metronidazol, y se llevó a cabo la siguiente preparación para ambas: se colocó respectivamente en matraces aforados de 50 mL, se disolvió con la solución de ácido sulfúrico en metanol (1:350) hasta la marca de aforo, posteriormente se tomó una alícuota de 1 mL de cada matraz y se colocó en matraces de 10 mL respectivamente, y aforando nuevamente con la misma solución. Se mezcló hasta homogenizar.

Se corrió el espectro UV de la referencia y de la muestra de manera consecutiva, desde la longitud de onda 200 hasta 400 nm donde se determinó la máxima absorbancia.¹¹

7.2.2.4 Temperatura de fusión (MGA. 0471)

Se encendió el aparato Fisher-Johns, se ajustó el termómetro en el lugar designando, así como la velocidad de calentamiento 5 y se colocó un cubreobjetos redondo en la platina. Se puso una cantidad pequeña de materia prima de metronidazol con ayuda de una espátula sobre el cubreobjetos, y sobre el polvo se colocó otro cubreobjetos limpio y se dejó a que aumentara la temperatura gradualmente. Una vez que se observó que el polvo comenzó a fundir se registró como la temperatura inicial y la temperatura a la cual todo el polvo se encontrara fundido como la temperatura final. La prueba se realizó por triplicado.¹¹

7.2.2.5 Sustancias relacionadas (MGA 0241, Cromatografía (capa fina))

Se preparó la fase estacionaria sobre un portaobjetos con una mezcla de Sílice gel F₂₅₄ y Acetato de Etilo.

Se pesó 100 mg de la muestra de materia prima de metronidazol y se disolvió en un matraz volumétrico de 10 mL aforado con acetona. Por otro lado, se pesó 100 mg de la sustancia de referencia Metronidazol misma que se disolvió en otro matraz volumétrico de 10 mL aforado con acetona. Se aplicó la muestra y la referencia en la base de la placa con ayuda de capilares y se dejó secar. Se colocó la placa de manera vertical en una cámara de elución con los puntos de aplicación sobre el medio cloroformo: metanol: ácido acético: agua en una proporción 70:20:4:2 y se cerró la cámara. La placa se retiró una vez el medio eluyo $\frac{3}{4}$ partes desde el punto de aplicación. Se observó la placa previamente seca bajo luz UV. Se midió con ayuda de una regla la distancia entre punto de aplicación y donde quedo la muestra/estándar, se calculó el Rf cual fue registrado.¹³

7.2.2.6 Pérdida por secado (MGA. 0671)

Se pesaron 3 pesafiltros de forma alta previamente lavados, secos y sanitizados. Posteriormente se pesaron en balanza analítica y se registró el peso de cada uno- Se colocaron a peso contante en la estufa de secado a 105°C por 30 minutos, transcurrido este periodo de tiempo se retiraron con ayuda de pinzas para tubo de ensaye y se transfirieron a un desecador con sílice gel previamente secada. Una vez que se enfriaron se procedió a su pesada uno a uno en una balanza analítica donde se registró el peso y se calculó la diferencia entre el peso inicial y el obtenido. Se procedió a repetir el secado hasta que se obtuvo una diferencia de pesos de 0.0005 g para considerar que dichos pesafiltros se encontraban a peso constante. A continuación, se pesó por triplicado en un papel glassine (1-2 g) de materia prima de Metronidazol, y se colocó la muestra dentro de cada uno de los pesafiltros. Se procedió a meter los 3 pesafiltros sin tapar a la estufa a 105°C por 2 horas.

Al abrir la estufa se taparon y colocaron los pesafiltros a temperatura ambiente dentro del desecador y se procedió finalmente a su pesada para determinar el porcentaje de humedad en la materia prima a través de la siguiente formula:

$$P_s = P_i - P_f$$

$$\% P_s = (P_s / P_i) \times 100$$

Donde:

P_i = Peso inicial de la muestra en gramos

P_f = Peso Final de la muestra en gramos

P_s = Peso perdido durante el secado

7.2.2.7 Valoración del principio activo (Metronidazol)

Se preparó 600 mL de una solución de H₂SO₄ en metanol (1:350). Se pesaron 10 mg de sustancia de referencia de Metronidazol y 10 mg de materia prima de Metronidazol, y se llevó a cabo la siguiente preparación para ambas: se colocó respectivamente en matraces aforados de 50 mL, se aforó con la solución de ácido sulfúrico en metanol (1:350 mL) y se homogenizó. Posteriormente se tomó una alícuota de 1 mL de cada matraz y se vertió en matraces de 10 mL respectivamente, aforando nuevamente con la misma solución. Se mezcló hasta homogenizar. Se determinó las absorbancias para la referencia y para las tres muestras en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 273 nm, utilizando como blanco la solución de ácido en metanol (1:350). Se registraron los resultados para calcular la pureza de la materia prima. ¹³

7.2.2.8 Higroscopicidad

Se pesó por duplicado 600 mg de metronidazol y se colocaron de manera distribuida en una charola pequeña de aluminio. Se pusieron las charolas dentro de una cámara de estabilidad bajo condiciones establecidas de 25 °C / 75 ± 5% de humedad relativa. Se dejó el polvo bajo esas condiciones durante 24 horas. Al término de las 24 horas, se volvió a pesar el polvo. Se calculó el porcentaje de incremento en peso y se clasificó de acuerdo con la siguiente tabla: ^{39,40}

$$P_s = P_i - P_f$$

Donde:

P_i = Peso inicial de la muestra en gramos

P_f = Peso Final de la muestra en gramos

P_s = Peso perdido durante el secado

Tabla 10. Escala de higroscopicidad basada en el método estático bajo condiciones de almacenamiento.³⁹

Clasificación	Características
<i>Delicuescente</i>	Absorción de agua por el polvo tal que se forma un líquido
<i>Muy higroscópico</i>	El incremento en masa igual o mayor al 15%
<i>Higroscópico</i>	El incremento en masa es igual o mayor que 0.2% pero menor al 15%
<i>Ligeramente higroscópico</i>	El incremento en masa es menor del 2% e igual o mayor al 0.2%

7.2.2.9 Reología de polvos

Densidad aparente y compactada (MGA. 1031)

Se pesó una probeta de 50 mL con tapón (previamente lavada, sanitizada y seca). Se adicionó metronidazol con ayuda de un embudo sin compactar hasta nivelar el volumen antes mencionado. Se le colocó la tapa a la probeta y se pesó la misma con el polvo. Se registró el peso nuevamente y se calculó por diferencia la masa del polvo contenido en la probeta. Se determinó la densidad aparente dividiendo la masa de polvo resultante entre el volumen (50 mL). Se realizó la prueba por triplicado.¹³

Para la densidad compactada, se utilizó la misma probeta que se utilizó en la prueba de densidad aparente con polvo. Se colocó un anillo de hierro en un soporte universal (con la probeta con polvo dentro del anillo) a una altura de 6 cm, además se colocó un cuadro de fomi grueso debajo de la probeta para evitar que esta se rompiera y/o estrellara. Con ayuda de la mano se tomó la parte superior de la probeta y se levantó y dejó caer la probeta (sin tocar el borde del anillo) en la mesa 20 veces registrando el volumen ocupado por el polvo una vez terminada la prueba. Se repitió los golpes a la probeta registrando el volumen del polvo cada 20 golpes hasta que no se observó variación en el volumen registrado después de haber dado mínimo 100 golpes a la probeta. Con el volumen final se calculó la densidad compactada dividiendo la masa pesada de metronidazol (utilizada para el cálculo de densidad aparente) entre el volumen final ocupado por el polvo después de los golpeteos. Esta prueba se realizará por triplicado.

Y se procedió a obtener los parámetros de fluidez mediante las siguientes fórmulas y clasificándolos conforme a las siguientes tablas: ¹³

$$\text{Densidad aparente} = \frac{\text{Peso de la muestra (g)}}{\text{Volumen aparente (mL)}}$$

$$\text{Densidad compactada} = \frac{\text{Peso de la muestra (g)}}{\text{Volumen compactado (mL)}}$$

$$\text{Índice de Carr} = 100 \frac{(\text{Volumen aparente} - \text{Volumen Compactado})}{\text{Volumen aparente}}$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\text{Volumen aparente}}{\text{Volumen compactado}}$$

*Tabla 11. Clasificación de las propiedades de flujo conforme a los valores del índice a Carr o compresibilidad y el índice de Hausner.*¹³

Índice de Carr	Propiedades de Flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
>38	Extremadamente malas	>1.60

Velocidad de flujo y ángulo de reposo (MGA. 1061)

En un soporte universal se instaló un anillo de hierro para colocar un embudo de acero inoxidable, a una altura de 7 cm desde el tallo del embudo hasta la mesa. Se colocó una placa de vidrio graduada (previamente pesada) justo debajo del embudo, se situó el tallo en el centro de la placa. Se tapó el orificio del embudo y mientras se adicionó materia prima de Metronidazol hasta 1cm antes del borde del embudo sin compactar.

Se destapó el orificio del embudo donde al mismo tiempo se encendió un cronómetro y se registró el tiempo en el que el polvo fluyó por el embudo.

Se midió la altura desde la superficie y el diámetro formado, también se procedió a pesar la placa con polvo y se realizaron los cálculos con las formulas correspondientes a velocidad de flujo y ángulo de reposo y clasificar la capacidad del flujo de acuerdo a los valores obtenidos. ¹³

$$AR = \text{Tan}^{-1} (2h) / D$$

Donde:

AR= Ángulo de reposo

H=Altura del polvo

D= Diámetro del polvo

Tabla 12. Clasificación de la capacidad de flujo.¹³

Ángulo de Reposo (θ)	Capacidad de Flujo
25° a 30°	Excelentes
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada
41° a 45°	Aceptable
46° a 55°	Pobre
56° a 65°	Muy pobres
>66°	Extremadamente malas

Determinación de tamaño de partículas sólidas por tamizado (MGA.0891) (786)

Se colocaron en el tamizador ROTAP® la base además de las siguientes mallas ya limpias, sanitizados y pesadas en balanza semianalítica: 20, 40, 60, 80 y 120. Se pesaron 25 g de materia prima de Metronidazol y se colocaron en la primera malla tratando de esparcirla sobre toda la superficie, se colocó la tapa sobre esta malla y se ajustó la altura de la tapa con la del brazo del ROTAP®. Se programó 7 minutos el equipo.

Acabado el tiempo se sacó con cuidado cada malla y se pesaron sobre una balanza semianalítica. Se registraron los pesos y calculó el peso y porcentaje real del polvo

retenido en las diferentes mallas para clasificar el tamaño de partícula del polvo de Metronidazol.^{13 38}

Tabla 13. Clasificación de los sólidos de acuerdo con su tamaño de partícula.¹³

Clasificación del sólido	Sólidos Vegetales y Animales		Sólidos Químicos	
	Partículas que pasan a través de:		Partículas que pasan a través de:	
	Malla %	Malla %	Malla %	Malla %
Muy grueso	A 100	D <20		
Grueso	B 100	D<40	B 100	C<60
Semigrueso	C 100	E<40	C 100	D<60
Fino	D 100	E<40	D 100	
Muy fino	E 100		E 100	

7.2.3. Determinación estabilidad del metronidazol

7.2.3.1. Estabilidad en solución

Se prepararon 250 mL de las soluciones de HCl 2 N, NaOH 2 N, y H₂O₂ al 30%. Además, se preparó un baño de agua en un vaso de 600 mL, en el cual se controló la temperatura entre 70 a los 80°C con una parrilla de calentamiento, una vez estable la temperatura se procedió a preparar cuatro tubos de ensaye con 100 mg de materia prima de metronidazol, a los cuales se les adicionó respectivamente 5 mL de HCl 2 N, NaOH 2 N, y H₂O₂ al 30%, y HCl 2N con una cantidad de zinc.

Se introdujo en el baño de agua los tubos de ensaye para comenzar a contar el tiempo de la degradación que se evaluó a través de una placa cromatográfica por condición en intervalos de una hora hasta que se concluyó que era inestable a todas las condiciones a la tercera hora.

El medio de elución para la placa cromatográfica utilizado fue cloroformo: metanol: agua: ácido acético (70:24:4:2), usando como referencia una solución con 100 mg de Estándar de metronidazol diluido en 5 mL de acetona, las placas se observaron con lámpara UV.

7.2.3.2. Estabilidad en sólido

Se prepararon 12 frascos viales adicionando 100 mg de materia prima metronidazol en cada uno de ellos, se etiquetaron 4 frascos por condición (30°C, 40°C/75%HR y Luz blanca) correspondientes a la semana de análisis químico (Semana 2, 4 y 6 con repetición).

Cada grupo de viales se sometieron a su respectiva condición en las estufas de estabilidad, para la condición de 40°C /75HR se colocaron en un recipiente que contenía una solución sobresaturada de NaCl con el objetivo de promover la humedad dentro de la cámara de estabilidad a 40 °C.

Durante seis semanas se revisó la apariencia de todos los frascos, y solo en las semanas 2, 4 y 6 se solubilizó el metronidazol contenido en cada frasco con 5 mL de acetona y realizar una placa cromatográfica para seguimiento de posibles productos de degradación. El medio de elución utilizado cloroformo: metanol: agua: ácido acético (70:24:4:2), usando como referencia una solución de 100 mg de metronidazol diluido en 5 mL de acetona, las placas se revelaron con lámpara UV.

7.2.4. Estudios de compatibilidad

7.2.4.1. Compatibilidad fármaco-excipientes

Basándose en la literatura se seleccionaron excipientes que cubrían distintas funciones en el sistema flotantes y sometidos a pruebas de compatibilidad para poder considerarlos en la formulación.

1. Diluyente celulosa	Celulosa Microcristalina Almidón Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC)
2. Aglutinante/Matriz	Carbopol 940 Carboximetil celulosa de sodio Polivinilpirrolidona (PVP) Ácido esteárico
3. Lubricante	Estearato de Magnesio Estearato de Sodio Talco
4. Deslizante	Dióxido de sílice coloidal
5. Desintegrante/ Agente efervescente*	Bicarbonato de Sodio* Ácido Cítrico* Croscarmelosa sódica

Se procedió a surtir los excipientes, previamente se prepararon los frascos viales con 100 mg de metronidazol cada uno.

Una vez listos los viales se procedió a realizar mezclas binarias adicionando 100 mg de cada excipiente, se etiquetó cada frasco según el número de excipiente que contenía y la condición a la que fue sometido (4 frascos para luz blanca y otros 4 para 40°C/75%HR por excipiente) así como a la semana de análisis químico a la que pertenecían (un frasco semana 3, dos frascos uno para la semana 6 y su repetición en caso de que se requiriera comprobar incompatibilidad además de un vial que sirvió como blanco para cada excipiente). Cada uno de los viales (con excepción de los blancos) se colocaron de la siguiente manera: tres en la cámara de humedad a 40°C/ 75% HR y otros tres en la cámara de luz blanca.

Cada semana se supervisó su apariencia física, aspecto y color, mientras que en la tercer y sexta semana se corrió una placa cromatográfica para cada excipiente y para ambas condiciones, por lo que se agregaron 5 mL de acetona para solubilizar el metronidazol, finalmente se reportó el Rf obtenido en la placa con el objetivo de conocer alguna posible incompatibilidad.

7.2.5. Estudios de formulación

7.2.5.1. Proceso de fabricación

Posteriormente a los estudios de preformulación y de acuerdo con los resultados obtenidos, se desarrollaron 4 formulaciones de 100 g y 16 formulaciones de 150 g cada una con los excipientes sometidos a compatibilidad. El proceso se detalla en la orden de fabricación (ver anexo 1). La variabilidad del tamaño de lote fue a raíz del proceso de compresión semimanual en la prensa hidráulica de la Marca Knoll a una presión aproximada de 100 lb, el cual al ser tardado para la obtención de las tabletas de 1 g de peso cada una por lo que únicamente se comprimieron 20 tabletas para la evaluación de los controles de calidad de estas. En el caso de algunas formulaciones solo se fabricó hasta el producto intermedio donde el objetivo fue retar las proporciones de los aglutinantes y si estos daban la funcionalidad al sistema de liberación.

7.2.6. Controles de calidad

Obtenidas las tabletas se procedió a realizar los controles de calidad atribuibles a la forma farmacéutica⁴¹. Por el número de formulaciones fabricadas no todos los controles de calidad se realizaron ya que las pruebas más importantes a evaluar fueron para el producto intermedio la reología de polvos y para producto terminado, el perfil de disolución. Sin embargo, se describe la metodología de cada control a continuación:

7.2.6.1 Apariencia

Se procedió a colocar 5 tabletas de cada lote en un vidrio de reloj respectivamente y en un lugar con iluminación y en un fondo blanco se observó el color, presencia de partículas.

7.2.6.2 Variación de peso y peso promedio

Se pesaron 10 tabletas individualmente sobre un papel glaseen en balanza analítica y se registró el peso de cada tableta. Se calculó el peso promedio.

7.2.6.3 Dureza y diámetro

Se utilizó el durómetro ERWEKA, el cual se programó para realizar 3 repeticiones por cada lote, una vez programado y calibrado se colocó una tras otra las tabletas a evaluar, donde se registró el diámetro y dureza arrojados por el equipo. Se calculó de cada parámetro el promedio.

7.2.6.4 Friabilidad (MGA.1041)

Por lote se pesaron previamente 4 tabletas y colocaron dentro del tambor del friabilizador. Se programó la velocidad a 25 rpm durante 4 minutos. Acabado el tiempo se sacaron las tabletas y con ayuda de una brocha se limpiaron el polvo residual tras la prueba. Nuevamente se pesarán en la misma balanza analítica, donde se registró el peso total de las tabletas. Se realizaron los cálculos para obtener el porcentaje de peso con la siguiente fórmula: ¹³

$$\frac{P_i - P_f}{P_f} \times 100$$

Donde:

P_i = Peso total de las unidades antes de poner en el friabilizador

P_f = Peso total de las unidades antes de poner en el friabilizador

7.2.6.5 Flotabilidad

Se preparó 250 mL de ácido clorhídrico 0.1 N, se colocaron en un vaso de precipitados y se calentó a una temperatura de 37 ± 0.1 °C. Se depositaron las tabletas de algunas formulaciones en su respectivo vaso y se inició el conteo con un cronómetro previamente fijado cero. Se registró el tiempo cuando la tableta comenzó a subir del fondo del vaso y cuánto tiempo se mantuvo flotando. ⁴²

7.2.6.6 Valoración

Se preparará una solución de H_2SO_4 en metanol (1:350). Se pesó 10 mg de la sustancia estándar de metronidazol que se transfirieron a un matraz aforado de 50 mL y se llevó al volumen de aforo con la solución de H_2SO_4 en metanol. Se tomó una alícuota de 1 mL con pipeta volumétrica y se vertió a un matraz aforado de 10 mL que se llevó a volumen de aforo nuevamente con H_2SO_4 en metanol, se agitó para homogenizar.¹³

Por otra parte, se pesó por duplicado 10 g de los granulados correspondientes a cada formulación, y se trituraron en un mortero con pistilo respectivamente hasta obtener polvos finos. Se pesó lo equivalente a 10 mg de metronidazol del granulado, se transfirieron a un matraz aforado de 50 mL, se agregó 30 mL aproximadamente de la solución de H_2SO_4 en metanol.

Los matraces correspondientes a cada formulación se colocaron en un vortex para vaso por 10 minutos con el fin de solubilizar los excipientes y extraer el principio activo (Metronidazol). Se llevó a la marca de aforo con la solución de H_2SO_4 en metanol y se agitaron para disolver. Se filtró en embudo de vidrio de talle largo con filtro poro cerrado cada matraz, se tomó 1 mL respectivamente y se vertieron en matraces de 10 mL, nuevamente se llevaron a aforo con H_2SO_4 en metanol que se agitaron para homogenizar.

Posteriormente se leyeron al espectrofotómetro HITACHI U-2600 a una longitud de onda de 273 nm, usando como blanco H_2SO_4 en metanol y se registrarán las absorbancias obtenidas.

Se realizarán los cálculos pertinentes para obtener el porcentaje de metronidazol en cada formulación.

7.2.6.7 Perfil de disolución

Medio de disolución

Se prepararon 10 litros de ácido clorhídrico 0.1 N depositados en matraces Erlenmeyer que se calentaron a 45°C para desgasificar el medio y se dejó enfriar a 37°C±0.5°C.¹³

Curva estándar

Se preparó una solución stock con 11.1 mg del estándar de metronidazol y se colocó en un matraz aforado de 100 mL. Se llevó a la marca de aforo con HCl 0.1 N y se tomaron alícuotas de 1, 2, 3, 4 y 5 mL respectivamente con pipetas volumétricas, las cuales se transfirieron a matraces aforados de 50 mL. Nuevamente se llevaron a la marca de aforo con HCl 0.1 N. Se homogenizaron y leyeron en el espectrofotómetro Hitachi U-2600 a una longitud de onda de 273 nm. Se usó como blanco el ácido clorhídrico 0.1 N.¹³

Preparación del Equipo

Se utilizó el aparato 1 (paletas), se calentó el baño con agua purificada a 37°C ± 0.5°C y se programó a la velocidad de 50 rpm. Posteriormente se instalaron todos los aditamentos y se calibraron los vástagos. En cada vaso se colocaron 900 mL del medio HCl 0.1 N. Se depositaron las tabletas de cada formulación a evaluar en los vasos y se hizo descender las paletas para comenzar a correr el tiempo de la prueba.

Preparación de las muestras

En intervalos de 30 minutos por 240 minutos se tomaron 5 mL de cada vaso con jeringas estériles de 5 mL a los cuales se les colocaron las cánulas con los automuestreadores. El volumen filtrado de cada muestra se depositó en tubos de ensaye 13x150 previamente lavados, secados y etiquetados con cada lote y tiempo de muestra.

Se tomó una alícuota de 1 mL con una pipeta volumétrica, se transfirieron un matraz aforado de 10 mL, que se llevaron a la marca de aforo con HCl 0.1 N, homogenizaron y se tomó nuevamente una alícuota de 1 mL de cada matraz y se transfirieron a otro matraz aforado de 10 mL. Se llevó nuevamente a la marca de aforo con HCl 0.1 N y se agitaron para homogenizar. Cada muestra de los diferentes tiempos se leyó en el espectrofotómetro a Hitachi U-2600 a una longitud de onda de 273 nm. Usando como blanco el ácido clorhídrico 0.1 N

VIII. RESULTADOS

8.1. Caracterización del principio activo

Se realizó la caracterización del Metronidazol con número de lote 5040502, del fabricante Alkano Química S.A de C.V. La tabla 14 y 15 se muestra cada prueba física y química evaluada, el límite de especificación respectivo y su resultado. Los métodos de análisis utilizados se basaron en la monografía del metronidazol de la FEUM 12° edición¹³ y la prueba de higroscopicidad de la guía técnica de la farmacopea europea.^{39,40}

Tabla 14. Caracterización Metronidazol Pruebas físicas.

PRUEBA	ESPECIFICIÓN	RESULTADO
Descripción	Polvo cristalino Blanco o amarillo claro, estable al aire, se oscurece al exponerlo a la luz	Polvo fino ligeramente amarillo con pequeñas aglomeraciones. No se oscurece con la luz del Laboratorio
Solubilidad	Soluble en ácido clorhídrico diluido (1:2); ligeramente soluble en agua y en alcohol	Fácilmente soluble en ácido clorhídrico 0.1 N; ligeramente soluble en agua; soluble en etanol.
Ensayo de identidad A	El espectro IR de una dispersión de la muestra corresponde con el obtenido con una preparación similar de la Sref de metronidazol.	El espectro IR corresponde al reportado teóricamente. (ver anexo 2)
Ensayo de identidad B	El espectro UV de una solución que contiene 20 µg/mL de la muestra en solución de ácido sulfúrico en metanol (1:350) corresponde con el obtenido con una preparación similar de la Sref de metronidazol	$\lambda_{\text{referencia}}= 273 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{muestra}}=273 \text{ nm}$ (ver anexo 2)
Temperatura de Fusión	Entre 159°C – 163°C	161°C - 162°C

Tabla 15. Caracterización Metronidazol Pruebas químicas.

PRUEBA	ESPECIFICIÓN	RESULTADO
Sustancias relacionadas	No más de 0.3%	0.7%
Pérdida por Secado	No más de 0.5%	0.0074 %
Valoración (Espectrofotometría UV)	Contiene no menos de 99 % y no más de 101% de metronidazol calculado con referencia a la sustancia seca	100.15% CV=0.754%
Higroscopicidad	Mayor al 15% muy higroscópico	15.97% Muy Higroscópico

También se realizaron las pruebas que involucran la reología de polvos al lote con los métodos generales de análisis de la FEUM 12° edición. Los resultados mostrados en la tabla 16 fueron importantes para la elección del método de fabricación (granulación vía húmeda) y elección de la proporción de los excipientes como lubricante y deslizantes en las formulaciones.

Tabla 16. Caracterización Metronidazol, Reología de Polvos

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Densidad Aparente	Por Especificar	0.744 g/mL
Densidad Compactada	Por Especificar	0.929 g/mL
Índice de Hausner	1.25 – 1.5 Flujo Regular	1.24 Flujo Bueno
Índice de Carr	16-20% Flujo Adecuado	20 % Flujo Adecuado
Velocidad de Flujo	Sin Especificación	5.28 g/seg
Ángulo de Reposo	31°-35° Bueno	45.38° Aceptable
Tamaño de Partícula	Por especificar	Semigrueso

8.2. Estabilidad en solución

Se sometió a evaluación el metronidazol a condiciones forzadas para determinar las rutas de degradación que presentó el principio activo (tabla 17) bajo factores de temperatura (70-80°C) por 3 horas, fue evaluada cualitativamente la identificación de productos de degradación por medio de cromatografía de capa fina (Rf).

Tabla 17. Estabilidad en solución de metronidazol

Condición	Hora	RF _r	RF _m	Cambios físicos en solución	Interpretación
Hidrólisis ácida	1	0.71	0.34	Solución transparente	Inestable
	2	0.74	0.30	Solución transparente	Inestable
	3	-----	-----	Solución transparente	Inestable
Hidrólisis básica	1	0.70	0.30	Solución rosa a marrón con precipitado café rojizo a los 8 min.	Inestable
	2	0.50	0.36	Solución marrón	Inestable
	3	-----	-----	Solución marrón	Inestable
Oxidación	1	0.74	0.48	Solución transparente a amarillo claro a los 40 min.	Inestable
	2	0.66	1	Solución amarillo claro	Inestable
	3	-----	-----	Solución amarillo claro	Inestable
Reducción	1	0.67	0.28	Solución transparente a amarillo oscuro a los 8 min.	Inestable
	2	0.68	0.16	Solución amarillo oscuro	Inestable
	3	-----	-----	Solución amarillo oscuro	Inestable

8.3. Estabilidad en sólido

Se muestran los resultados en la tabla 18 de la evaluación a la que se sometió el metronidazol bajo condiciones de luz blanca y temperatura monitoreada por 6 semanas física y químicamente, esta última evaluada por medio de cromatografía de capa fina.

Tabla 18. Estabilidad en sólido de Metronidazol (física y química) sometida a las condiciones de luz blanca, 30°C y 40°C/75% HR por 6 semanas.

Condiciones	Cambios Físicos	R_f	R_f_m	Interpretación
40 °C /75 % HR	Sin cambios	0.60	0.61	Estable
30 °C	Sin cambios	0.52	0.52	Estable
Luz Blanca	Sin cambios	0.57	0.55	Estable

8.4. Compatibilidad fármaco-excipiente

Se muestran los resultados de la evaluación química mediante CCF y evaluación física de cada uno de los excipientes seleccionados para las formulaciones, los cuales fueron sometidos a compatibilidad en mezclas 1:1 con el principio activo (metronidazol) bajo condiciones de luz (tabla 19) y temperatura/Humedad relativa (tabla 20) por un periodo de 6 semanas.

Tabla 19. Compatibilidad Metronidazol-excipientes expuesta a la condición de luz blanca (Evaluación física y química).

Excipientes	Cambios físicos	Semana 6		Interpretación
		R _f _r	R _f _m	
1. Almidón	Sin Cambios	0.66	0.70	Compatible
2. Celulosa microcristalina	Sin Cambios	0.66	0.70	Compatible
3. Carboximetilcelulosa	Sin Cambios	0.60	0.66	Compatible
4. PVP	Sin Cambios	0.51	0.53	Compatible
5. Carbopol 940	Sin Cambios	0.63	0.69	Compatible
6. HPMC	Sin Cambios	0.67	0.65	Compatible
7. NaHCO ₃	Sin Cambios	0.65	0.63	Compatible
8. Ácido cítrico	Cristales amarillentos aglomerados	0.62	0.64	Incompatible
9. Croscarmelosa	Sin Cambios	0.71	0.69	Compatible
10. Ácido esteárico	Sin Cambios	0.59	0.64	Compatible
11. Talco	Sin Cambios	0.63	0.60	Compatible
12. Estearato de magnesio	Sin Cambios	0.69	0.71	Compatible
13. Estearato de sodio	Sin Cambios	0.67	0.68	Compatible
14. Dióxido de silicio coloidal	Sin Cambios	0.76	0.79	Compatible

*Nota: Seguimiento por cromatografía en capa fina. Fase móvil: cloroformo:metanol:agua:ácido acético 70:24:4:2

Tabla 20. Compatibilidad Metronidazol-excipientes expuesta a la condición de temperatura 40°C /75% humedad relativa (Evaluación física y química).

Excipientes	Cambios físicos	Semana 6		Interpretación
		R _f _r	R _f _m	
1. Almidón	Sin Cambios	0.63	0.65	Compatible
2. Celulosa microcristalina	Sin Cambios	0.63	0.61	Compatible
3. Carboximetilcelulosa	Sin Cambios	0.60	0.60	Compatible
4. PVP	Sin Cambios	0.60	0.60	Compatible
5. Carbopol 940	Sin Cambios	0.63	0.65	Compatible
6. HPMC	Sin Cambios	0.66	0.68	Compatible
7. NaHCO ₃	Sin Cambios	0.66	0.66	Compatible
8. Ácido cítrico	Cristales amarillentos con apariencia a gel	0.65	0.65 y 0.50	Incompatible
9. Croscarmelosa	Sin Cambios	0.62	0.60	Compatible
10. Ácido esteárico	Sin Cambios	0.58	0.62	Compatible
11. Talco	Sin Cambios	0.63	0.65	Compatible
12. Estearato de magnesio	Sin Cambios	0.61	0.59	Compatible
13. Estearato de sodio	Sin Cambios	0.74	0.72	Compatible
14. Dióxido de silicio coloidal	Sin Cambios	0.68	0.66	Compatible

***Nota:** Seguimiento por cromatografía en capa fina. Fase móvil: cloroformo:metanol:agua:ácido acético 70:24:4:2

8.5. Formulaciones

Se fabricaron por granulación vía húmeda (ver anexo 1) un total de 20 formulaciones, presentadas a continuación en la tabla 21 y 22 los excipientes utilizados y las proporciones. La variabilidad del tamaño de lote; 4 formulaciones de tamaño de lote de 100 g (F1-F4), el resto de las formulaciones fueron de 150 g cada (F5-F20) se derivó del proceso de compresión semimanual, el cual fue tardado para la obtención de tabletas suficientes para evaluar cada lote (20 tabletas). Para las formulaciones (F5-F8) solo se fabricó el producto intermedio, cuyo objetivo fue retar las proporciones de los aglutinantes y si estos daban la funcionalidad al sistema de liberación.

Tabla 21. Formulaciones propuestas, excipientes y proporciones utilizadas.

Excipiente	Composición % P/P									
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
Metronidazol	75 %	75 %	75 %	75 %	75 %	75 %	75 %	75 %	75%	75 %
HPMC	15 %	7.5%	7.5%	-	8 %	-	10%	3%	-	6%
Carbopol 940	-	15%	7.5 %	-	-	16%	5%	12%	15%	13%
PVP	-	-	-	3%	-	-	-	-	-	-
Bicarbonato de sodio	4%	5%	3%	5%	12%	8%	8%	8%	5%	5%
Ácido esteárico	1.4%	1.25%	-	-	2%	0.5%	-	-	1.25%	1%
Estearato de magnesio	-	-	-	1.5%	-	-	-	0.75%	1.25%	-
Estearato de sodio	-	1.25%	-	-	-	-	0.75%	-	-	-
Talco	1%	-	1%	-	-	-	-	-	-	-
Dióxido de sílice coloidal	-	1%	0.4%	1%	1.5%	0.25%	0.25%	1%	1%	-
Celulosa microcristalina	cbp	cbp	cbp	-	cbp	-	cbp	-	1.5%	-
HPMC	-	-	-	cbp	-	cbp	-	cbp	-	-
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

***Nota:** El humectante utilizado para las formulaciones 1,2,3 fue una mezcla 50:50 etanol-agua y para las formulaciones 4-14 fue etanol.

Tabla 22. Formulaciones propuestas, excipientes y proporciones utilizadas (Continuación).

Excipiente	Composición % P/P									
	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20
Metronidazol	75 %	75 %	75 %	75 %	75 %	75 %	75 %	75 %	75 %	75 %
HPMC	1%	9%	10%	9%	12%	15%	18%	15%	14%	12%
Carbopol 940	16%	9%	8%	6%	7%	4%	1%	3%	5%	5%
PVP	-	-	-	3%	-	-	-	-	-	2%
Bicarbonato de sodio	6%	6%	6%	6%	5%	5%	5%	6%	5%	5%
Ácido esteárico	-	1%	-	1%	-	-	-	-	-	-
Estearato de magnesio	-	-	-	-	-	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
Estearato de sodio	-	-	-	-	0.75%	-	-	-	-	-
Talco	0.75%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dióxido de sílice coloidal	1%	-	1%	-	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Celulosa microcristalina	0.25%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HPMC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

***Nota:** El humectante utilizado para cada formulación fue etanol.

8.6. Controles de calidad producto intermedio (granel)

Se muestran los resultados en la tabla número 23 de los controles de calidad (reología de polvos) realizados a las formulaciones F1 a F7 obtenidas después de la granulación por vía húmeda.

Tabla 23. Resultados de los controles de calidad para el producto intermedio (Granulados) obtenidos de las formulaciones F1-F7

Parámetro	Especificación	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Descripción	Gránulos blancos a ligeramente amarillos	Gránulos amarillos y polvos finos color blancos	Gránulos y polvo blancos ligeramente amarillos	Gránulos blancos irregulares polvo fino	Gránulos irregulares y polvos ligeramente e amarillo	Polvos finos y gránulos blancos ligeramente amarillos	Polvos finos y gránulos ligeramente amarillos	Polvo con gránulos ligeramente amarillos
Humedad (%)	< 5%	1.48%	2.15%	2.34%	1.60%	0.74%	1.38%	2.52%
Tamaño de partícula	Por especificar	Grueso	Semigrueso	Semigrueso	Grueso	Semigrueso	Semigrueso	Semigrueso
Velocidad de flujo (g/s)	Por especificar	7.100	5.830	4.968	7.046	5.105	No fluye	5.94
Ángulo de reposo (°)	25° a 30° Excelente 31° a 35° Bueno 36° a 40° Adecuado	39.32°	33.65°	39.36°	34.12°	21.25°	No fluye	No Fluye
Densidad aparente (g/mL)	Por especificar	0.588	0.550	0.530	0.572	0.525	0.580	0.620
Densidad compactada (g/mL)	Por especificar	0.689	0.699	0.618	0.640	0.715	0.810	0.820
Índice de Hausner	1.12 a 1.18 Bueno 1.19 a 1.34 Aceptable 1.35 a 1.45 Pobre	1.17	1.27	1.16	1.12	1.35	1.39	1.32
Índice de Carr (%)	12 a 17% Regular 18 a 22% Aceptable 26 a 31% Pobre	14.66%	21.33%	13.33%	10.66%	25.00%	28.00%	24.00%

En la tabla 24 se muestran los resultados de los controles de calidad (reología de polvos) realizados a las formulaciones F8 a F14 obtenidas después de la granulación por vía húmeda.

Tabla 24. Resultados de los controles de calidad para el producto intermedio (Granulados) obtenidos de las formulaciones F8-F14

Parámetro	Especificación	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14
Descripción	Gránulos blancos a ligeramente amarillos	Gránulos irregulares y polvos finos ligeramente amarillos	Gránulos irregulares y polvos finos ligeramente amarillos	Gránulos y polvo blancos ligeramente amarillos	Gránulos y polvo blancos ligeramente amarillos	Gránulos y polvo blancos ligeramente amarillos	Gránulos y polvo blancos ligeramente amarillos	Gránulos y polvo blancos ligeramente amarillos
Humedad (%)	< 5%	No realizada	1.31%	3.45%	2.55%	0.97%	1.61%	1.37%
Tamaño de partícula	Por especificar	Semigrueso	Semigrueso	Semigrueso	Semigrueso	Semigrueso	Semigrueso	Semigrueso
Velocidad de flujo (g/s)	Por especificar	4.805	No fluye	No fluye	4.29	3.27	5.12	4.50
Ángulo de reposo (°)	25° a 30° Excelente 31° a 35° Bueno 36° a 40° Adecuado	21.25°	No fluye	45.48°	31.15°	41.28°	40.18°	40.94°
Densidad aparente (g/mL)	Por especificar	0.830	0.510	0.583	0.623	0.477	0.591	0.485
Densidad compactada (g/mL)	Por especificar	1.085	0.700	0.764	0.774	0.655	0.692	0.604
Índice de Hausner	1.12 a 1.18 Bueno 1.19 a 1.34 Aceptable 1.35 a 1.45 Pobre	1.37	1.29	1.28	1.24	1.21	1.17	1.22
Índice de Carr (%)	12 a 17 Regular 18 a 22 Aceptable 26 a 31 Pobre	23.00%	27.00%	22.00%	19.46%	17.33%	14.66%	19.33%

En la tabla 25 se muestran los resultados de los controles de calidad (reología de polvos) realizados a las formulaciones F8 a F14 obtenidas después de la granulación por vía húmeda.

Tabla 25. Resultados de los controles de calidad para el producto intermedio (Granulados) obtenidos de las formulaciones F15-F20

Parámetro	Límites de Especificación	F15	F16	F17	F18	F19	F20
Descripción	Gránulos blancos a ligeramente amarillos	Gránulos irregulares y polvos finos ligeramente amarillos	Gránulos grandes ligeramente amarillo y polvos finos	Gránulos y polvo blancos ligeramente amarillos	Gránulos y polvo blancos ligeramente amarillos	Gránulos y polvo blancos ligeramente amarillos	Gránulos y polvo blancos ligeramente amarillos
Humedad (%)	< 5%	2.52%	1.23%	1.69%	1.24%	1.35%	1.45%
Tamaño de partícula	Por especificar	Semigrueso	Semigrueso	Semigrueso	Semigrueso	Semigrueso	Semigrueso
Velocidad de flujo (g/s)	Por especificar	5.77	No fluye	6.86	6.37	6.53	6.86
Ángulo de reposo (°)	25° a 30° Excelente 31° a 35° Bueno 36° a 40° Adecuado	21.30°	No fluye	38.08°	37.23°	37.95°	38.92°
Densidad aparente (g/mL)	Por especificar	0.796	0.798	0.541	0.552	0.541	0.540
Densidad compactada (g/mL)	Por especificar	1.075	1.025	0.682	0.690	0.656	0.680
Índice de Hausner	1.12 a 1.18 Bueno 1.19 a 1.34 Aceptable 1.35 a 1.45 Pobre	1.14	1.28	1.26	1.25	1.24	1.25
Índice de Carr (%)	12 a 17 Regular 18 a 22 Aceptable 26 a 31 Pobre	12.00%	20.00%	20.66%	20.00%	18.00%	20.60%

8.7. Controles de calidad producto terminado

Se recopilan en las tablas 26 los resultados de las tabletas de las formulaciones F1 a F4 y F9 A F12 evaluadas. Las formulaciones F5 a F8 no se comprimió el granulado y únicamente se evaluaron los controles de calidad de producto intermedio retando las proporciones empleadas de los aglutinantes en el perfil de liberación.

Tabla 26. Resultados de los controles de calidad llevados a cabo a las tabletas de las formulaciones 1-4 y 9-12.

Parámetro	Especificación	F1	F2	F3	F4	F9	F10	F11	F12
Apariencia	Tabletas redondas planas de blanco a color amarillado	Tabletas redondas planas amarillas con puntos marrón, de bordes rectos y superficie brillante	Tabletas redondas planas blancas ligeramente amarillas, de bordes rectos y superficie brillante	Tabletas redondas blancas con bordes rectos y forma circular con puntos oscuros pequeños	Tabletas redondas amarillas con puntos amarillo fuerte, de bordes rectos y superficie brillante	Tabletas redondas amarillas con puntos amarillo fuerte, de bordes rectos y superficie brillante	Tabletas redondas planas color blanco	Tabletas redondas planas color blanco	Tabletas redondas planas color blanco
Dureza	≥ 8 N	16.57 N	26.53 N	26.77 N	10.36 N	Fuera del límite	22.35 N	Fuera del límite	Fuera del límite
Diámetro	12.63±0.05 mm	12.57 mm	12.57 mm	12.55 mm	12.57 mm	12.57 mm	12.66 mm	12.61 mm	12.57 mm
Friabilidad	< 1%	0.4902 %	0.6982 %	0.6629 %	0.9464 %	1.0350%	0.7623%	0.6507%	0.4979%
Peso promedio / Variación de peso	1000 mg± 50 mg 950-1050 mg/tableta	989.3 mg 955.5-1005.1 mg/tableta	960.0 mg 7648.2-1016.0 mg/tableta	1024.5 mg 998.4-1018.2 mg/tableta	1026.1 mg 991.2-1010.4 mg/tableta	1001.7 mg 998.9-1001.3 mg/tableta	1009.5 mg 1006.8-1006.9 mg/tableta	1003.1 mg 1014.1-1014.5 mg/tableta	993.7 mg 991.12-999.5 mg/tableta

Flotabilidad	Sin especificación	Flotabilidad 7 minutos 3 seg. Hinchamiento y superficie irregular.	Flotabilidad 7.5 minutos. Hinchamiento y formación de gel alrededor de la tableta.	Flotabilidad 8 minutos 23 segundos. Hinchamiento	Flotabilidad 4 minutos. Hinchamiento de la tableta con superficie irregular	No realizada	No realizada	No realizada	No realizada
Valoración	90-110%	86.84 %	99.91 %	97.22 %	101.88 %	No realizada	No realizada	No realizada	No realizada

*No se tiene especificación para la prueba de flotabilidad, únicamente se reporta el tiempo al que comenzó a flotar, se hizo el seguimiento del tiempo total de flotación para los lotes evaluados.

La tabla 27 muestra el resto de los resultados de los controles de calidad de las tabletas obtenidas de las formulaciones (F13-F20) a evaluar fueron el perfil de disolución y controles de proceso como la dureza, diámetro, peso/variación de peso.

Tabla 27. Resultados de los controles de calidad llevados a cabo a las tabletas de las formulaciones 13-18 (Continuación).

Parámetro	Límites de Especificación	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20
Apariencia	Tabletas redondas planas de blanco a color amarillo	Tabletas redondas planas color blanco	Tabletas redondas planas color blanco	Tabletas redondas amarillentas con puntos amarillo fuerte	Tabletas redondas planas color blanco	Tabletas redondas planas color blanco	Tabletas redondas planas color blanco	Tabletas redondas planas color blanco	Tabletas redondas planas color blanco
Dureza	≥ 8 N	Fuera del Límite	26.03 N	22.93 N	24.5 N	Fuera del límite	Fuera del límite	Fuera del límite	Fuera del límite
Diámetro	12.63±0.05 mm	12.54 mm	13.28 mm	12.63 mm	12.52 mm	Fuera del límite	Fuera del límite	Fuera del límite	Fuera del límite
Friabilidad	< 1%	0.5390%	0.5014%	0.2789%	1.2050%	0.4000%	0.6000%	0.4800%	0.5600%
Peso promedio / Variación de peso	1000 mg± 50 mg / 950-1050 mg/tableta	1000.1 mg 991.6-1003.8 mg/tableta	1005.4 mg 998.2-1010.4 mg/tableta	983.0 mg 983.0 - 989.6 mg/tableta	995.8 mg 960.6-1002.6 mg/tableta	1020.1 mg 997.6-1005.8 mg/tableta	1001.4 mg 999.0-1014.3 mg/tableta	1002.0 mg 1000.1-1002.1 mg/tableta	1001.7 mg 1000.6-1002.9 mg/tableta
Flotabilidad	Sin especificación	No realizada	No realizada	No realizada	No realizada	No realizada	No realizada	No realizada	No realizada
Valoración	90-110%	No realizada	No realizada	106.47%	No realizada	No realizada	No realizada	114.34%	103.27%

8.8. Perfiles de disolución

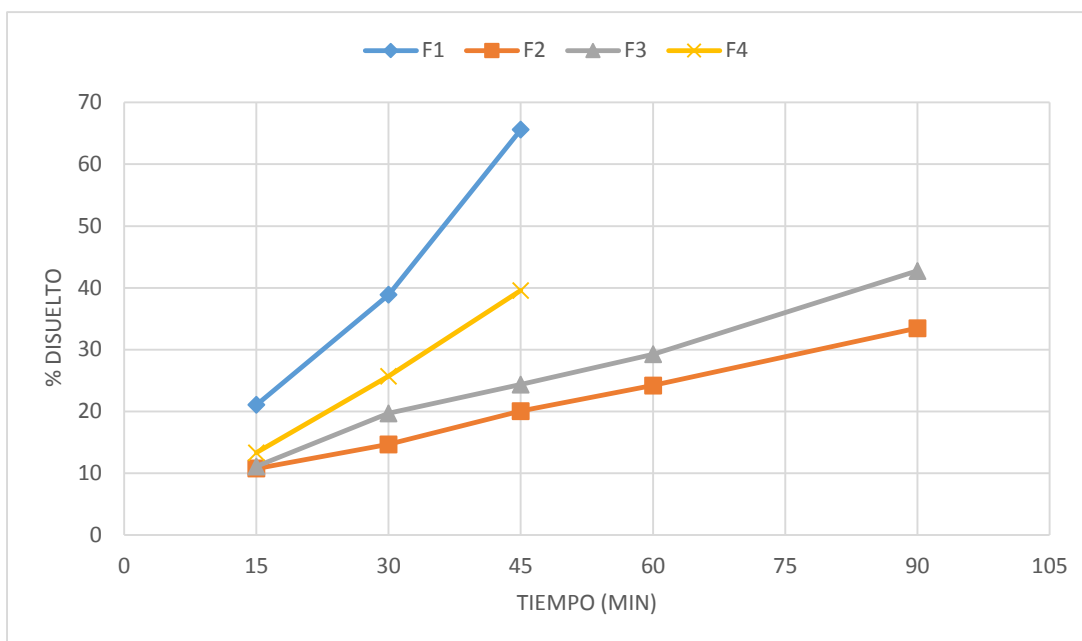
Siendo uno de los controles de calidad más importante para poder evaluar los excipientes de la matriz para conferir la funcionabilidad del sistema de liberación, en el presente apartado se muestran los perfiles de disolución que representan el mecanismo de liberación que siguieron las formulaciones fabricadas evaluados los porcentajes disueltos a lo largo del tiempo el cual fue definido por desintegración de las tabletas o la obtención de porcentajes > 80%.

A continuación, se muestran los porcentajes disueltos en la tabla 28 y el gráfico del perfil de disolución evaluado para las formulaciones F1 a F4 (figura 12) durante 90 minutos tomadas las muestras por periodos de 15 minutos debido a que el tiempo de evaluación fue corto.

Tabla 28. Resultados de los perfiles de disolución de las formulaciones F1-F4.

TIEMPO (min)	% DISUELTO			
	F1	F2	F3	F4
15	21.07	10.77	11.08	13.33
30	38.87	14.68	19.69	25.69
45	65.60	20.04	24.35	39.58
60	No cuantificado	24.19	29.24	No cuantificado
90	No cuantificado	33.47	42.74	No cuantificado

Figura 12. Perfiles de disolución de las formulaciones F1-F4



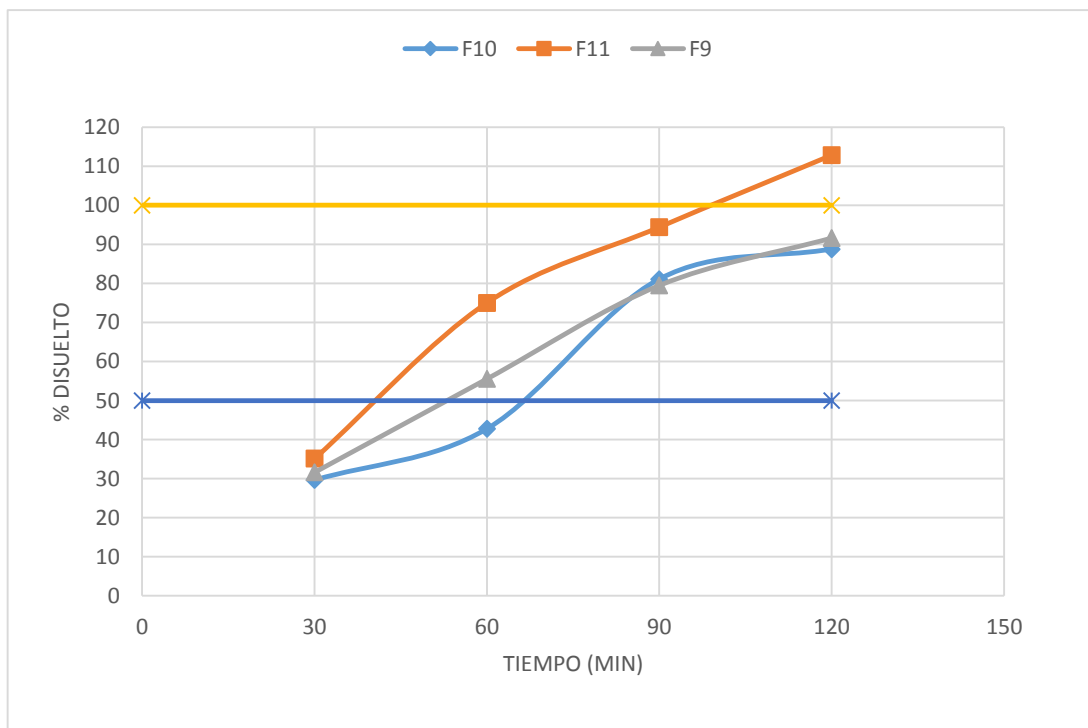
Para las formulaciones F5 a F8 los perfiles de disolución se llevaron a cabo con el granulado por lo que únicamente se esperaba verificar el porcentaje mínimo obtenido en alguna de esas formulaciones para reformular con el o los excipientes de la matriz, mostrando que la combinación HPMC y Carbopol presentó un porcentaje del 59.15%, por lo que el resto de formulaciones se utilizaron la combinación de estos excipientes y porcentaje de bicarbonato de sodio y obtener la flotación de la tableta.

En la tabla 29 se muestran los resultados del porcentaje disuelto para las formulaciones F9 a F11 evaluadas cada 30 minutos por 2 horas, así como el perfil obtenido con los resultados a lo largo de la prueba en el gráfico 15.

Tabla 29. Resultados de los perfiles de disolución de las formulaciones F9-F11.

TIEMPO (min)	% DISUELTO		
	F9	F10	F11
30	29.67%	35.15%	31.65%
60	42.79%	75.03%	55.56%
90	81.10%	94.39%	79.46%
120	88.79%	No cuantificado	No cuantificado

Figura 13. Perfiles de disolución de las formulaciones F9-F11 hasta los 120 min.

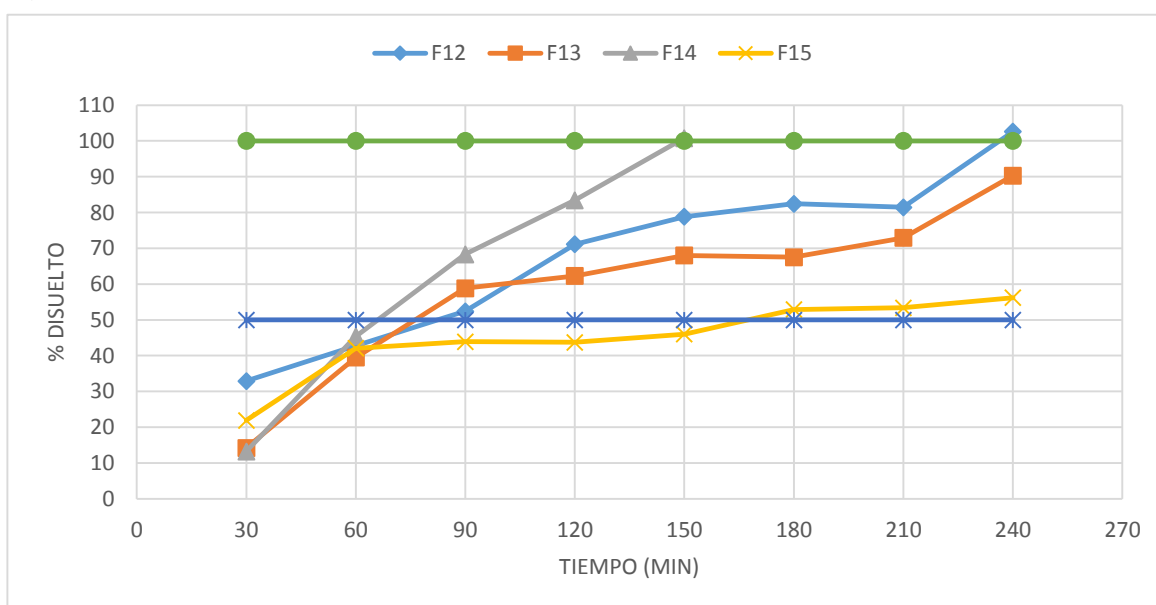


En la tabla 30 se muestran los porcentajes disueltos para las formulaciones F12-F15 evaluadas durante 4 horas y el gráfico 14 nos representa el perfil de liberación del metronidazol a lo largo de este tiempo, en este grupo de formulaciones de tiene el perfil de la formulación final y donde observa el menor porcentaje disuelto (56.20%).

Tabla 30. Resultados de los perfiles de disolución de las formulaciones F12-F15.

TIEMPO (min)	% DISUELTO			
	F12	F13	F14	F15
30	32.92%	14.23	13.25	21.93
60	42.75%	39.48	45.38	42.10
90	52.43%	58.82	68.33	43.90
120	71.11%	62.26	83.41	43.74
150	78.82%	68.00	100.79	46.03
180	82.43%	67.51	No cuantificado	52.92
210	81.44%	72.92	No cuantificado	53.41
240	102.59%	90.30	No cuantificado	56.20

Figura 14. Perfiles de disolución de las formulaciones F12-F15 hasta los 240 minutos

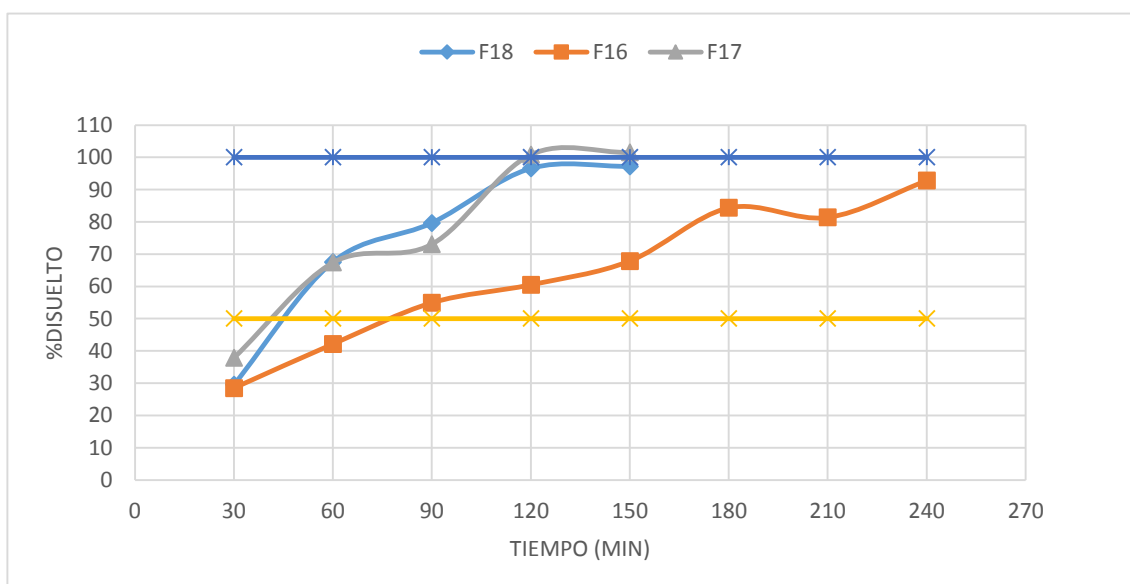


Para este grupo de formulaciones (F16-F18) se obtuvieron porcentajes disueltos altos entre los 120 y 150 minutos mostrados en la tabla 31, por lo que únicamente se visualiza un perfil más amplio (gráfico 15) con casi 100% disuelto para la formulación 16 que fue evaluada hasta las 4 horas.

Tabla 31. Resultados de los perfiles de disolución de las formulaciones F16-F18.

TIEMPO (min)	% DISUELTO		
	F16	F17	F18
30	28.43	37.80	29.48
60	42.08	67.36	67.51
90	54.90	73.06	79.64
120	60.47	100.83	96.52
150	67.83	101.54	97.18
180	84.33	No cuantificado	No cuantificado
210	81.36	No cuantificado	No cuantificado
240	92.76	No cuantificado	No cuantificado

Figura 15. Perfiles de disolución de las formulaciones F16-F18 hasta los 240 min.

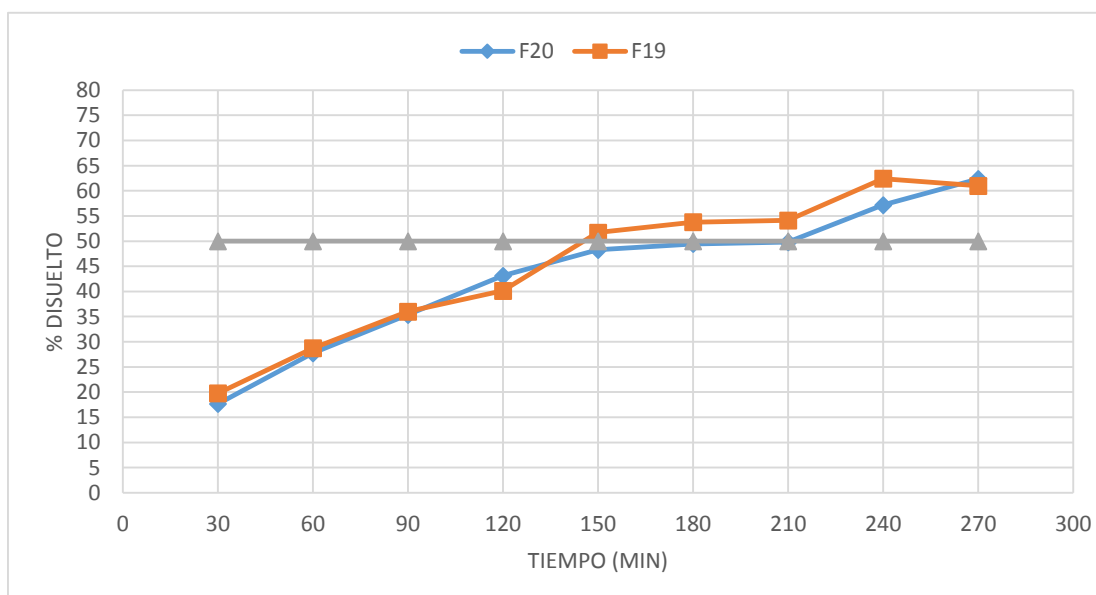


Finalmente, las formulaciones F19 y F20 fueron evaluadas por un periodo de tiempo de 270 minutos, sin embargo, los resultados de estas formulaciones en cuanto al porcentaje disuelto presentados en la tabla 32, tuvieron un comportamiento similar durante la prueba al de la formulación 15 el cual puede observarse en el gráfico 16.

Tabla 32. Resultados de los perfiles de disolución de las formulaciones F19 y F20.

TIEMPO (min)	% DISUELTO	
	F19	F20
30	19.74	17.65
60	28.72	27.73
90	36.01	35.36
120	40.14	43.13
150	51.69	48.27
180	53.75	49.46
210	54.12	49.80
240	62.42	57.17
270	60.98	62.34

Figura 16. Perfiles de disolución de las formulaciones F19-F20 hasta los 270 min.



8.9. Formulación Final

Una vez analizados los resultados de los perfiles de disolución se obtuvo que las formulaciones con menor liberación de metronidazol fueron la 15, 19 y 20. Sin embargo durante la prueba se observó que la formulación 15 fue la única en flotar. Por lo que se decidió escalar a 350 g dicho lote y definirla como la formulación final de este proyecto.

Tabla 33. Formulación final de tamaño de lote 350 g

Excipiente	F15	
	% p/p	Peso (g)
Metronidazol	75 %	262.5
HPMC	12%	42
Carbopol 970	7%	24.5
PVP	-	-
Bicarbonato de sodio	5%	17.5
Ácido esteárico	-	-
Estearato de magnesio	-	-
Estearato de sodio	0.75%	2.625
Talco	-	-
Dióxido de sílice coloidal	0.25%	0.875
Celulosa microcristalina	-	-
HPMC	-	-
TOTAL	100%	350

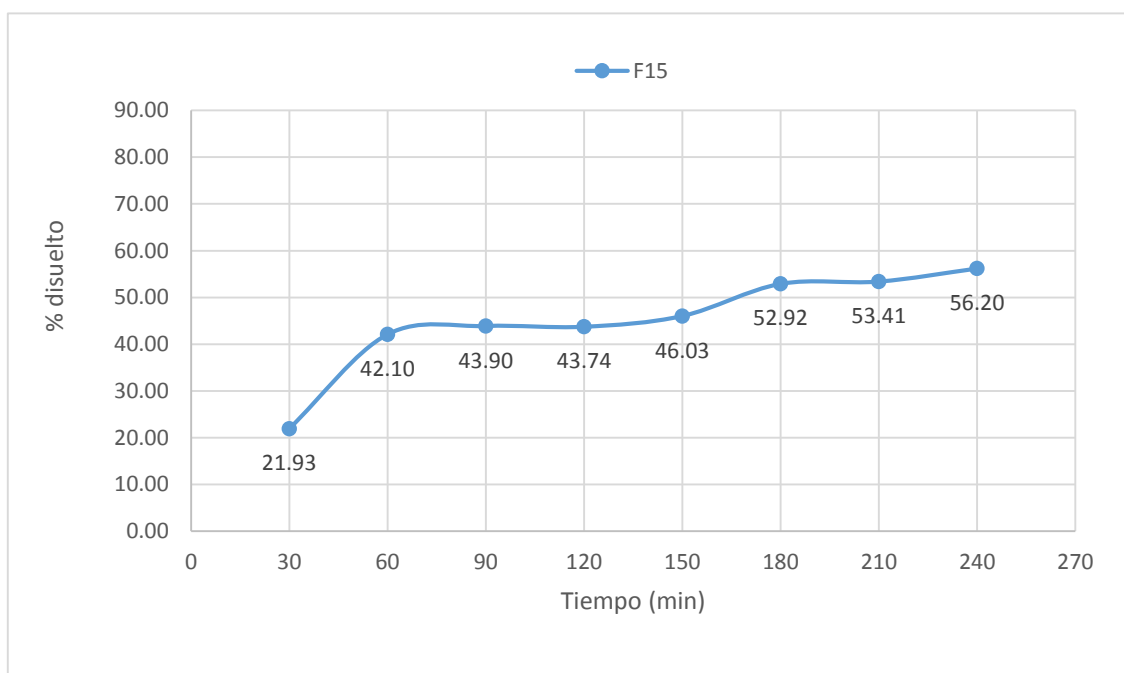
Se presentan los resultados obtenidos de la evaluación del granulado realizado al lote F15 350 g de las pruebas de producto intermedio (reología).

Tabla 34. Resultados de los controles de calidad para el producto intermedio (Granulado) formulación final 350 g

Parámetro	Especificación	Formulación 15
Descripción	Gránulos blancos a ligeramente amarillos	Gránulos grandes ligeramente amarillo y polvos finos
Humedad (%)	< 5%	No realizada
Tamaño de partícula	Por especificar	Semigrueso
Velocidad de flujo (g/s)	Por especificar	5.85
Ángulo de reposo (°)	25° a 30° Excelente	21.25° Excelente
Densidad aparente (g/mL)	Por especificar	0.7789
Densidad compactada (g/mL)	Por especificar	0.8591
Índice de Hausner	1.00 a 1.11 Excelente	1.1033 Excelente
Índice de Carr (%)	5 a 11 Excelente	9.33% Excelente

El siguiente gráfico muestra el perfil de disolución para la formulación 15 (figura 17), el cual fue evaluado en un periodo de 4 horas y se obtuvieron los siguientes porcentajes de metronidazol disueltos.

Figura 17. Perfil de disolución Formulación final F15.



IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La caracterización de un principio activo es de gran importancia en el desarrollo de las formas farmacéuticas. En específico para el metronidazol se decidió evaluar varias propiedades físicas y químicas las cuales arrojaron los siguientes hallazgos a considerar como herramienta para definir el proceso de fabricación de la forma farmacéutica sólida (tabletas). Se realizaron pruebas (Tabla 14) tales como descripción, solubilidad que sirvió para elegir el humectante y relacionar la biodisponibilidad y liberación que este principio activo tendrá al contacto al momento de llegar al estómago-Intestino; ensayos de identidad, que se puede ver reflejado en el espectro infrarrojo donde aparecen las bandas características del metronidazol entre las que están las del grupo nitro, alcohol, enlaces dobles carbono-carbono, carbono-nitrógeno como grupos susceptibles a posibles rutas de degradación en las estabilidades (Figura 18) y el espectro UV (Figura 21) en donde se observa el máximo de absorción a 273 nm en el disolvente utilizado metanol-ácido sulfúrico (350:1) (Valor de la longitud de onda para poder evaluar las muestras de valoración y perfil de disolución); también se realizó el ensayo de punto de fusión del compuesto que se encontró dentro de lo reportado lo cual nos da visibilidad del grado de pureza del fármaco; pérdida por secado, la cual indicó qué tan húmedo se encontraba el polvo de metronidazol y junto con la higroscopicidad, nos confirmó los resultados teóricos donde al ser muy higroscópico pudo definir las condiciones de manejo y almacenamiento del metronidazol como materia prima, producto intermedio y terminado y no fuera un factor contribuyente para alterar las propiedades químicas en algún momento del proceso de fabricación y optar por la inclusión de un desecante para el proceso de acondicionamiento del producto terminado y controlar la humedad como factor externo de inestabilidad química para la formulación.

La valoración obtenida para el lote 5040502 utilizado para las formulaciones, el contenido de metronidazol fue de 100.15% el cual entró dentro de la especificación indicado en la FEUM 12° edición.¹³

Este resultado (tabla 15) dio una visión de la cantidad del principio activo en las formulaciones y, por lo tanto, relacionado directamente con la dosis de las tabletas y la cantidad de metronidazol liberado en la prueba de disolución.

Dentro de las pruebas de caracterización realizadas también se incluyó la Reología de polvos (tabla 16), debido a las propiedades reológicas en la caracterización, se decidió optar por la granulación vía húmeda previo a la compresión de los polvos para obtener mejores propiedades de flujo en proceso de fabricación de las tabletas flotantes.

Siguiendo con el proceso de preformulación, en la parte de estabilidad en solución (Tabla 17) se encontró que el metronidazol es inestable a las dos horas en todas las condiciones sometidas: hidrólisis básica, hidrólisis ácida, oxidación y reducción. Algunas de estas inestabilidades se encuentran reportadas para el metronidazol; ^{29,30} como lo son la oxidación en la que la cadena donde se encuentra el alcohol puede llegar a sufrir descomposición, pero en formas farmacéuticas sólidas el proceso tarda más tiempo en ocurrir.

Algunos factores como la luz, calor, metales pesados incluso impurezas podrían catalizar esta vía de degradación, por lo que las formulaciones deben ser protegida de la oxidación con la elección de un material hermético.^{4,9} La reducción por su parte se podría ver reflejada en el grupo funcional nitro como el más susceptibles (parte del mecanismo de acción), que podría llegar a impactar con un incremento de posibles productos de degradación derivados del proceso de farmacocinética pudiendo verse afectada la biodisponibilidad o eficacia, incluso en superar la dosis y llegar a la toxicidad por ser una formulación de liberación modificada que permanece en el sitio de acción por un tiempo mayor.

La hidrólisis fue otra ruta de degradación a la que resultó inestable el metronidazol en la evaluación, esta puede ser iniciada por presencia de agua que, de acuerdo al resultado en la prueba de higroscopicidad de la caracterización, el metronidazol es susceptible en adquirir humedad del ambiente. Analizando el proceso de fabricación las estrategias para proteger a las formulaciones fue el control de humedad desde el almacenamiento del metronidazol como materia prima se debe almacenar en contenedores herméticos y de ser necesario el uso de agentes desecantes para mantener el contenido de humedad,

ya como formulación se controló la humedad en el granulado, es por eso que se ocupó desde la F5 a la F20 etanol como parte del humectante, también indirectamente el uso de excipiente insolubles en las formulaciones como almidón, Carboximetilcelulosa, HPMC, PVP, Croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina que aportan estabilidad ante la humedad en la formulación y contra el proceso de hidrólisis.

Dentro de los datos obtenidos de la estabilidad en sólido (Tabla 18) el metronidazol fue estable durante el periodo evaluado (6 semanas) en las condiciones de luz blanca y a 30°C y a 40° C con un 75% de humedad relativa, tanto físicamente como al evaluar químicamente los Rf no mostraron valores diferentes a los iniciales.

Fue importante conocer la estabilidad del principio activo porque da una estimación de su permanencia inalterada durante su almacenamiento a diferentes condiciones y también porque ayuda a predecir modificaciones organolépticas y/o mecánicas (físicas) que puede llegar a sufrir y las posibles rutas de degradación que pudiera tener el principio activo a lo largo del tiempo debido a factores catalizantes, por lo que este estudio dio una visión del tipo de contenedor-cierre a elegir y evaluar (Hermético, opaco u oscuro, inclusión de un desecante) para el acondicionamiento de las tabletas.

La evaluación de la interacción del metronidazol en presencia de los excipientes en cada formulación de las matrices efervescentes con los que estará en contacto como tabletas, se dio a través del análisis de la apariencia de las mezclas de metronidazol-excipiente cada semana y realizando un análisis químico evaluado por cromatografía en capa fina para identificar cualitativamente productos de degradación a diferentes condiciones de luz, temperatura y humedad en un periodo total de 6 semanas.

La apariencia del metronidazol como materia prima en la condición de luz blanca, en la mayoría de las mezclas fármaco-excipiente desarrolló un color amarillento (Tabla 19), debido a que el Metronidazol adquiere esta coloración al estar expuesto a la luz reportada en la literatura¹³, sin embargo al analizar los valores de Rf de la última semana no se encontraron indicios de incompatibilidad (Tabla 19) pues fueron similares a los iniciales, por lo cual, el principio activo es compatible con la mayoría de los excipientes. Como parte de las conclusiones de este estudio, dio indicios de que la formulación a elegir se debía proteger a la luz, desde el surtido del principio activo y las etapas de fabricación

del producto intermedio y compresión de las tabletas. Debido a que el Metronidazol por sí solo es sensible a la luz es necesario seleccionar un contenedor-cierre opaco o con un espectro de color que contrarrestara este efecto de fotosensibilidad por la estructura química que posee el principio activo (compuesto nitro aromático) de los más afectados por la luz.

Los resultados obtenidos en cuanto a apariencia (Tabla 20) después de que las mezclas con cada excipiente pasaron seis semanas a 40°C y 75% HR en la mayoría solo se humectaron debido a la condición de humedad a la que se sometió, formando bloques que se adherían al fondo del vial por su propiedad higroscópica propia del metronidazol. Algunos excipientes como el PVP y ácido cítrico se hidrataron hasta formar una capa líquida de apariencia amarillenta, a partir de la semana 3 y la semana 4 respectivamente. Para el líquido generado fue por el exceso de humedad que adquirió el metronidazol y la proporción de PVP al ser un excipiente que tiende también a formar geles (absorber humedad) propició por el agua adquirida. Específicamente el ácido cítrico fue el único excipiente que mostró incompatibilidad a estas condiciones, donde en la CCF se distinguían dos marcas que arrojaron dos valores de Rf (0.65 y 0.50). Retomando las estabilidades en solución el Metronidazol mostró ser susceptible a hidrólisis ácida, por lo que, en este caso, en presencia de humedad absorbida por el metronidazol y el cambio de pH favoreció la hidrólisis en presencia del ácido cítrico generando el líquido amarillo en la que, a partir de la semana 4 el fármaco se encontró en contacto. Por lo tanto, este excipiente se descartó en las formulaciones.

Para este proyecto se propusieron 20 formulaciones para tabletas con un sistema flotante efervescente, en las cuales se mantuvo constante la cantidad de principio activo que fue de 750 mg (basada en la dosis de las únicas tabletas de liberación prolongada que fueron comercializadas, Flagyl de Pfizer® tabletas recubiertas), mientras que las cantidades de excipientes propuestas se variaron de acuerdo al rango sugerido en el Handbook of Pharmaceutical Excipients²² y los diferentes artículos consultado sobre sistemas flotantes,^{2,19,22} dependiendo de la función requerida (Tabla 21 y 22)

De acuerdo a esto, los aglutinantes más utilizados en matrices hidrofílicas son el HPMC, Carbopol, y aunque PVP para la formulación F4 fue utilizado como aglutinante para el

proceso de granulación por vía húmeda, para las formulaciones F14 y F20 se incorporó como parte de la matriz. Sin embargo, en la mayoría de los artículos para tabletas flotantes de metronidazol se evalúan las formulaciones con solo 1 de estos excipientes en diferentes proporciones. Para las primeras 4 formulaciones se visualizaron 2 formulaciones como línea de partida (formulación F2) que conforme al porcentaje disuelto del perfil de disolución se indicaba un aumento en el porcentaje de Carbopol y la formulación 3 donde se tenía una mezcla de HPMC y Carbopol que, de acuerdo al sustento teórico para cada uno, el Carbopol depende del pH para generar el hinchamiento y la gelificación siendo el factor más significativo la solubilidad del fármaco en la velocidad de liberación. Mientras que el HPMC en contacto con el medio se hidrata e hincha formando un gel al relajar sus cadenas por el cual difunde el fármaco, en específico se siguen dos mecanismos simultáneos la erosión de las capas más externas y de menor consistencia y la disolución del metronidazol en el medio y difusión a través del gel que actúa como barrera ⁴³. Al obtener una formulación con ambos polímeros al momento de humectarse con el medio (HCl 0.1 N) prevalece como gel y el hinchamiento o aumento en volumen de manera instantánea, esta interfaz da lugar a una capa externa viscosa que al continuar penetrando el medio al sistema da lugar a que estas capas externas sufran paulatinamente “erosión”¹⁹, al controlarse la liberación del metronidazol con la proporción de los aglutinantes favorecido por un porcentaje mayor de HPMC y no de Carbopol al tener un principio activo con clasificación biofarmacéutica como clase I con alta solubilidad y permeabilidad. Y concluye cuando el sistema está totalmente gelificado y la liberación se da por la mezcla de ambos fenómenos dada por los excipientes, es decir, difusión y erosión. Adicional son estos principios el empleo de un agente efervescente (gases) aporta menor densidad al sistema y la flotación en medio para prolongar la humectación de la matriz en su totalidad y aplazar la gelificación y/o liberación del metronidazol.^{1, 43}

El agente de flotación utilizado en la mayoría formulaciones, con la proporción del 5% de bicarbonato de sodio, sustancia que al reaccionar con el HCl presente en el estómago genera dióxido de carbono, originando burbujas alrededor de la superficie y dentro de las matrices las cuales quedan atrapadas por un tiempo y permite una mejor flotabilidad. La proporción de un 5% de bicarbonato de sodio para lograr la flotabilidad fue vital en la

elección de la formulación final (F15) que se mantuvo durante el perfil de disolución por alrededor de una hora y cumplió con el objetivo del sistema elegido.

La proporción del HMPC, Carbopol y bicarbonato de sodio fueron las más importantes en la formulación de la tableta para conferir los mecanismos que prolongaron el tiempo y velocidad de liberación del metronidazol a la dosis seleccionada, lo cual al ser elevada (750 mg) en comparación con las dosis comunes para la vía oral, el peso total de 1 g hacia más pesada a la tableta lo cual en la mayoría de las formulaciones no se pudo lograr la flotación y la proporción de Carbopol.

El lubricante (estearato de sodio) y deslizante (dióxido de sílice coloidal) se consideraron en las formulaciones en proporciones bajas pero suficientes para lograr mejorar la reología del granulado, no se tuvo problema de adhesión en los punzones durante la compresión semimanual. Como diluyente, la celulosa cristalina se utilizó en las formulaciones F1, F2 y F3, pero al ir aumentando las proporciones de HPMC y Carbopol se optó por eliminar en las siguientes formulaciones este excipiente para no disminuir concentraciones del lubricante o deslizante y afectar la reología. La evaluación de la reología de los granulados para cada formulación permitió analizar diferentes parámetros Tabla 23, 24 y 25, los tamaños de partícula obtenidos fueron semigruesos, pero algunas formulaciones tuvieron flujos pobres o aceptables, definido por el proceso de tamizado obteniéndose polvos finos que al aumentar su porcentaje fue necesario reajustar la proporción de lubricante para mejorar su flujo.

De acuerdo a los resultados de ángulo de reposo y velocidad de flujo en su mayoría fueron categorizadas con buen flujo, aunque algunas formulaciones no fluyeron para la prueba de ángulo de reposo (F6, F9, F16), cuyos resultados impactaron directamente en la friabilidad al ser superior a 1% así como la variación de peso aun cuando las tabletas se encuentran en especificación pero son menores a los esperados de 1000 mg, este resultado se atribuye al proceso de tamizado manual el cual generó finos que afectaron el flujo a estas formulaciones.

En conjunto índices de Carr y de Hausner en su mayoría fueron adecuados por lo que el proceso de compresión no se vio afectado por este resultado ya que se pesó el granulado

a comprimir (sin que necesidad de fluir por una tolva) y las tabletas fueron comprimidas de manera semimanual sin problemas de adhesión a la matriz ni punzones.

Sin embargo, este flujo si pudo llegar a condicionar la uniformidad de dosis y por lo tanto el contenido de principio activo.

En cuanto al diámetro no hubo diferencia ya que la matriz utilizada fue la misma para todos los lotes, sin embargo, entre las pruebas a resaltar está la de dureza, ya que en los resultados presentados en la tabla 26, y 27 se visualiza la diferencia de la fuerza promedio de las tabletas.

Estos Valores fueron obtenidos al fabricar las tabletas con una prensa (proceso semimanual) y la fuerza utilizada para llegar a la presión de 100 Lb, por lo que los resultados de este parámetro variaron con cada tableta comprimida dependiendo la fuerza ejercida. Debido a al alto peso de las tabletas (1 g) que se obtuvo tras definir las formulaciones a escala laboratorio, se determinó utilizar la prensa y no la tableteadora monopunzonica o rotativa ya que hubiese dificultados la compresión por la falta de punzones y matrices para este peso de tabletas.

En cuanto a la prueba de flotabilidad²³ se pudo visualizar el proceso que las tabletas llevan a cabo el tipo de liberación del principio activo y describen cómo actúa el sistema flotante. Siendo las formulaciones F2, F3 y F15 donde la matriz flotó por tiempos prolongados, siendo una prueba importante para definir la formulación final para el proyecto. Como se mencionó desde el procedimiento de controles de calidad 7.2.6, esta prueba se evaluó en 5 formulaciones ya que el objetivo era encontrar la formulación que tuviera el menor porcentaje disuelto y al obtenerla, solo reformular la proporción de bicarbonato si fuera necesario. En el perfil de disolución se dio el hallazgo de la flotabilidad en la formulación 15 aunque no se realizó la prueba de flotabilidad como está establecida en la sección 7.2.6.5. para esta formulación definida como la final del proyecto.

Finalmente, la prueba más importante fue el perfil de disolución para poder evaluar la funcionalidad del sistema de liberación ya que se buscaba una la matriz tuviese los efectos de permeabilidad y erosión lenta, así como la flotabilidad para prolongar la liberación del metronidazol ya mencionado previamente en el análisis de los excipientes

utilizados, y que extrapolada a nivel gastrointestinal es donde se llevaría a cabo la absorción y para el metronidazol se lleva a cabo en un periodo de 1.5 horas y el mecanismo de acción es localizado dependiendo del microorganismo a combatir. de este tipo de fármacos. De esta manera se pudo obtener información de cómo los excipientes que componen las matrices hidrofílicas confirieron sus propiedades físico-químicas para modular la liberación a lo largo del tiempo. Al obtener una tableta de dosis mayor a las tabletas convencionales comercializadas, el objetivo fue que el intervalo de tiempo de dosificación fuera mayor en lugar de dosis pequeñas más frecuentemente. Tres de las veinte formulaciones (F15, F19 y F20) tuvieron un porcentaje disuelto muy parecido con 56.20%, 62.47% y 57.17% al tiempo de 240 minutos y un perfil similar visualizado en los gráficos 14 y 16, diferencia únicamente en la integración de PVP en las formulaciones 19 y 20. Se puede visualizar en la tabla 21, que estos excipientes en total aportan el 19% en cada formulación respectivamente con 2 o 3 polímeros utilizados. Al obtenerse con la formulación F15 el proceso de flotación y con respecto al perfil de disolución un porcentaje disuelto de 56.20 % siendo el más bajo con respecto a todos los perfiles de disolución evaluados, ya que, conforme a la dosis establecida para este principio activo, los perfiles de disolución de la formulación F15 es el más cercano y óptimo para lograr una liberación prolongada, pero al mantenerse una diferencia en porcentaje de disolución entre el minuto 180, 210 y 240, es conveniente que el perfil de disolución de la formulación seleccionada se realice en un tiempo mayor para evaluar su comportamiento, es decir si habrá liberación de metronidazol a cierto tiempo que eleve el porcentaje disuelto o se mantendrá constante la liberación. Se verifica que el proceso de hinchamiento y obtención de la forma gelificada está relacionado con la difusión del metronidazol por lo que a mayor hinchamiento la difusión y liberación llega a ser menor. Este mecanismo (grado de hinchamiento) pudo ser un factor para cada tableta para propiciar o no el proceso de flotación ya que a mayor hinchamiento del polímero o los polímeros la penetración del medio dentro de la tableta conduce a la liberación del dióxido de carbono en forma de burbujas por la reacción con el bicarbonato de sodio que puede mediar la flotación para la formulación 15 en específico para retención del metronidazol en el periodo de 270 minutos.

X. CONCLUSIONES

- Se realizaron los estudios de preformulación, evaluados en tres etapas: la caracterización del Metronidazol para la cual se evaluaron algunas pruebas de la monografía del fármaco, reología de polvos de acuerdo a la FEUM 12ª edición pruebas fundamentales para conocer el flujo del principio activo y selección el método de fabricación para las tabletas, así como la prueba de higroscopicidad resultado a controlar la humedad mediante el correcto almacenamiento del metronidazol y durante el proceso de fabricación.
- La estabilidad en solución confirma la inestabilidad del metronidazol a hidrólisis ácida y básica, oxidación y reducción prediciendo las posibles rutas de degradación. En tanto que en estado sólido confirma la estabilidad en presencia de luz y a temperatura de 30°, 40°C con 75% HR expuesto durante 6 semanas.
- El Metronidazol presenta compatibilidad con todos los excipientes excepto el ácido cítrico por lo tanto fue descartado de las formulaciones.
- Se establecieron los excipientes y la proporción para obtener tabletas de liberación prolongada utilizando el método de fabricación por granulación vía húmeda.
- Se seleccionó la formulación F15 debido a que el porcentaje disuelto del metronidazol a las 4 horas fue del 56% y fue la única formulación en donde se logró que la tableta flotar.

XI. SUGERENCIAS

- Evaluar el perfil de disolución por un periodo de 6 a 8 horas (hasta alcanzar entre 90-100% disuelto) con la formulación propuesta para visualizar el comportamiento de liberación de las tabletas.
- Acondicionar las tabletas en frascos de polietileno opaco o vidrio color ámbar e incluir desecante en el contenedor-cierre de acuerdo a los resultados obtenidos de los estudios de estabilidad en sólido y solución, y pruebas de la caracterización.
- Someter a ciclaje para evaluar los materiales de empaque propuestos, y definir cuál es el más adecuado.
- Optimizar el proceso de compresión y realizar todos controles de calidad de dicha forma farmacéutica.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suñe J. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Universidad de Barcelona, grupo ferre. Fecha de consulta [16-ago-2018]. Disponible en: www.ub.edu/legmh/capitols/sunyenegre.pdf
2. Hernández B, Hernández A, Villafuerte L. Efecto del ácido esteárico sobre las propiedades de matrices flotantes de metronidazol/Carbopol 971P NF. Latin American Journal of pharmacy. 2008; 27(1):76-84
3. Gibson M. Pharmaceutical preformulation and formulation. A practice guide from drug selection to commercial dosage form. USA: CRC Press; 2009
4. Aulton ME. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas: Mosby doyma; 2004. p.p 114
5. Hernández H, Moreno A, Zaragoza F, Porras A. Tratado de medicina farmacéutica. Medipharm. España: EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA; 2011
6. Genaro A. Remington farmacia. 20 ed. Argentina. Médica panamericana; 2003. p.p 182
7. Olaya E, García C, Torres P, et al. Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. Vitae. 2006; 13(2): 69-82
8. Yoshioka S, stella J. Stability of drugs and dosage forms. USA: Kluwer academic publishers; 2002
9. Vila Jato, J.L. Tecnología Farmacéutica. Formas farmacéuticas. España: Editorial Síntesis S. A; 2001
10. Guidance for industry Q1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products [en línea]. International coference on Harminisation; 2003. [Fecha de consulta: 10-ago-2018]. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf
11. Qui Y. Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice. USA: Elsevier, 2009
12. Ruiz A, Álvarez H. Escalamiento de procesos químicos y bioquímicos basado en un modelo fenomíco. Información tecnológica. 2011; 22(6), 33-52
13. Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 12º edición. México; 2018.
14. Lozano, M.C., Córdoba, B., et. al. Manual de Tecnología Farmacéutica. España: Editorial Elsevier; 2012.
15. Allen Jr. LV, Popovich NG and Ansel HC. Ansel's. Pharmaceutical Dosage Forms and Drugs Delivery Systems. 9th. Ed. Lippincott Williams and Wilkins: U S A; 2011.
16. Monjarrez Solis, L., Montes Peralta, R. y Quezada Oviedo, E. Formulación y Optimización de Sistemas Flotantes de Metronidazol, mediante el Diseño de Experimentos. [Tesis]. Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2010.

17. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. [Internet]. Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. Servicio Navarro de salud. 13(1); 2005. [Fecha de consulta: 10 de agosto del 2017]. Disponible en: [file:///C:/Users/1/Downloads/Bit_v13n1%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/1/Downloads/Bit_v13n1%20(1).pdf)
18. Jiménez A, Palma S, Allemandi D. Sistemas gastro-retentivos de liberación de fármacos. Farmacotecnia, Roche; 2006 (48) [Fecha de consulta: 07-ago-2018] Disponible en: <http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/2057/farmacotecnia.pdf>
19. Rathod H, Patel V. Floating drug delivery system: innovative approach of gastroretention. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research 2010; 4(3): 183-192
20. Garg R, Gupta G. Progress in controlled gastroretentive delivery system. Tropical Journal of Pharmaceutical Research 2008; 7 (3): 1055-1066
21. Lastres J. Nuevos sistemas orales de liberación modificada [internet]. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España; 2002. [Fecha de consulta: 15-ago-2018]. Disponible en: https://www.u-cursos.cl/usuario/c25b93f7ec03b9603ab499e3f1f7c8eb/mi_blog/r/Lastres...Nuevos_sistemas_orales_LM.pdf
22. Unversia. [Internet]. Desarrolla IPN tabletas flotantes para mejorar efectos terapéuticos de medicamentos. México: Unversia; 2005.
23. Moreno J. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos [tesis doctoral]. Valencia: Real academia de medicina de la comunidad de valencia; 2012.
24. Redigueri C, Porta V, Nunes D, Nunes T, Junginger H, Kopp S, Mdha K, et al. Biowaiver monographs for inmediate reléase solid oral dosage forms: Metronidazole. Journal of pharmaceutical sciences. 2011; 100(5): 1618-1627
25. Broyfield A. Martindale: The complete drug reference. Vol. 138. Pharmaceutical press; 2014. p.p 1126.
26. Moffat A. Clarkes Analysis of Drugs and Poisons. 4ª ed. PhP; 2005, 1243p.
27. Trisell L. Trisel's Stability of Compounded Formulations. 4ª ed. USA, AphA.
28. Mejía M.A. [TESIS] Propuesta de inertización por los métodos de hidrólisis ácida y oxidación, de medicamentos antiparasitarios vencidos (metronidazol, mebendazol y albendazol) generados por el sistema hospitalario nacional. Septiembre 2012. p.p 53.
29. Fernández P. L. Velázquez Farmacología Básica y Clínica 18 ed. Argentina. Médica Panamericana, 2008. pp. 893
30. Chemical Book [Internet]. Metronidazol, espectro HRMN. [Fecha de consulta: 15 de agosto 2017] Disponible en. https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_443-48-1_1HNMR.htm
31. Chemical Book [Internet]. Metronidazol, espectro IR. [Fecha de consulta: 15 de agosto 2017] Disponible en: https://www.chemicalbook.com/Spectrum_443-48-1_IR2.htm

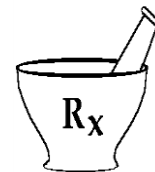
32. Müller M. Mode of action of metronidazole on aerobic bacteria and protozoa. *Surgery* 1983; 93: 165-71.
33. Samuelson J. Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1533-41.
34. Medscape. [INTERNET] [Consultado el 8 de agosto de 2017] Metronidazol, Flagyl. Disponible en: <https://www.reference.medscape.com/drug/flagyl>
35. Rhodes C. *Modern Pharmaceutics*. 3a ed. USA: Drugs and the pharmaceutical sciences; 1995. p.p 183.
36. Gibson M. *Pharmaceutical preformulation and formulation. A practice guide from drug selection to commercial dosage form*. USA: CRC Press; 2001. p.p 15,21,34
37. Galan J. Tableta "flotante" reduce molestias en tratamiento de úlcera péptica. *La jornada*, México: 2005, mayo 12. Disponible en: <http://www.jornada.com.mx/2005/05/12/index.php?section=ciencias&article=a02n1cie>
38. Pharmacopoeia Convention, Inc. *United States Pharmacopeia 36/National Formulary 29*. Rockville, MD: U.S Pharmacopoeia Convention, Inc; 2013
39. *European Pharmacopoeia*. 8.0 ;2013
40. Guía técnica de la Farmacopea Europea, 1999, p.p 86
41. NORMA Oficial Mexicana NOM-R-50/2-1981, Guía para la redacción, estructuración y presentación de las normas oficiales mexicanas, Parte 2. Materias primas y Productos farmacéuticos, así como el Aviso de la Declaratoria de vigencia (en línea). México: Diario oficial de la Federación; 1981. Disponible en: dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4647593&fecha=14/05/1981
42. Srikanth M, Uhumwangno M, Sunil S, Screenivasa N, Rau Kiran C. Design and an evaluation of a gastroretentive drug delivery system for metformin HCl using synthetic and semi-synthetic polymers. *Invest Clin* 2013; 54(4): 347-359
43. Puerto M.D. Sistema flotante de retención gástrica de acetato de zinc: influencia del agente efervescente y del tipo de excipiente hidrófilo [TESIS]. Sevilla. Departamento de Tecnología farmacéutica, Universidad de Sevilla; 2016
44. Garg R, Gupta G. Preparation and evaluation of gastroretentive floating tablets of silymarin. *Chem. Pharm. Bull.* 2009; 57(6) 545-549
45. Cedillo E, Hernandez A, Villa-fuerte L. Efecto del bicarbonato de sodio sobre la flotación y la liberación controlada de metronidazol desde matrices de Methocel K4M y Carbopolm 971P NF. *Revista Mexicana de ciencias farmaceuticas*. 2007; 38(2) 33-41
46. Hernandez B, Hernández A, Villafuerte L. Efecto del ácido esteárico sobre las propiedades de matrices flotantes de metronidazol/Carbopol971P NF. *Latin American Journal of pharmacy*. 2008; 27(1) 76-84
47. Hernandez B, Hernández A, Villafuerte L. Efecto del ácido esteárico en las propiedades de metronidazol/matrices flotantes de methocel K4M. *Brazilian Journal of pharmaceutical sciences*. 2009; 45 (3)
48. Castillo L. Base de datos del fortalecimiento de la formación profesional en el análisis instrumental IR. FES Zaragoza UNAM: Consulta 13-Jun-2020. Disponible en: <https://papimepe206115feszunam.wordpress.com/?s=metronidazol>

XIII. ANEXOS

13.1. Anexo 1. Orden de producción



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD
DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION

PRODUCTO: <u>Metronidazol 750 mg Tabletas</u>	FORMA FARMACÉUTICA: <u>Tabletas</u>
CONCENTRACIÓN: <u>750 mg/ Tableta</u>	LOTE: <u>F15</u>
USO: <u>Docencia</u>	TAMAÑO DE LOTE: <u>350 g</u>

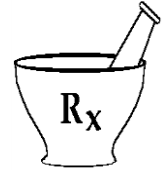
FÓRMULA UNITARIA		
Materia Prima	% p/p	Cantidad por lote (g)
Metronidazol	75 %	262.5
HPMC	15%	52.5
Carbopol 940	7%	24.5
Bicarbonato de sodio	5%	17.5
Estearato de sodio	0.75%	2.625
Dióxido de sílice coloidal	0.25%	0.875

Pureza del Fármaco: 100.15%

Grado técnico Materias primas: Farmacéutico



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD
DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION

EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y ACCESORIOS:	PRECAUCIONES:
<p>Equipos</p> <ul style="list-style-type: none">• Estufa de secado• Prensa Hidráulica. Knoll <p>Instrumentos</p> <ul style="list-style-type: none">• Balanza semianalítica. OHAUS®• Balanza analítica. OHAUS®• Espectrofotómetro UV/Visible. HITACHI U-2600® <p>Material</p> <ul style="list-style-type: none">• Bolsas de plástico• Charola de aluminio• Mallas No. 10, 20 y 40• Papel glassine• Varilla de vidrio	<ul style="list-style-type: none">• No humectar demasiado los gránulos, tratando de no dejarlos tan pegados entre si y evitar que con el secado se formen aglomerados o se peguen en el papel glassine.• Controlar el tiempo de secado del granulado ya que, si se seca más tiempo, los gránulos quedaran muy secos y el tamizado será más tardado y tendrá que tamizar con ayuda de un pistilo para disminuir la dureza de los gránulos.• Controlar la presión a la que se comprimen las tabletas (no mayor a 100 Lb)• Cuidar que la platina de la prensa no suba al máximo.

PROCEDIMIENTO O INSTRUCCIONES	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<p>1. Liberación del área</p> <p>Para el uso de cada equipo o área se requiere su liberación</p> <p>1.1 Lavar con agua y jabón el área de trabajo</p> <p>1.2 Enjuagar con agua purificada</p> <p>1.3 Sanitizar con solución de etanol al 70%</p> <p>1.4 Colocar la etiqueta de área limpia</p> <p>1.5 Solicitar al asesor la inspección del área para su liberación</p> <p>2. Proceso de producción</p> <p>2.1 Surtir _____g de metronidazol, _____g de Carbopol 940, _____g de HPMC, _____g de bicarbonato de sodio, _____g estearato de sodio y _____g de dióxido de sílice coloidal.</p> <p>2.2 Tamizar por malla no.40 aproximadamente la mitad de la cantidad de metronidazol, continuar con los excipientes de menor proporción a mayor proporción, tamizar la segunda mitad de la cantidad de metronidazol y finalizar con los aglutinantes.</p> <p>2.3 Tamizar por separado el estearato de sodio y el dióxido de sílice coloidal por malla 40 y reservarlos</p> <p>2.4 Colocar los excipientes tamizados en una bolsa de plástico excepto el estearato de sodio y dióxido de sílice coloidal.</p> <p>2.5 Mezclar por 10 minutos</p> <p>2.6 Extender los polvos sobre una charola de aluminio con papel glassine.</p> <p>2.7 Humedecer los polvos poco a poco con ayuda de un aspersor previamente limpio que contenga etanol grado analítico.</p> <p>2.8 Formar pequeños gránulos con ayuda de una varilla de vidrio en los polvos previamente humedecidos y separar unos de otros hasta granular todo el polvo.</p> <p>2.9 Secar en la estufa a 105° por 20 minutos.</p> <p>2.10 Tamizar por malla No. 10</p> <p>2.11 Secar nuevamente en la estufa a 105°C por 5 minutos</p>			

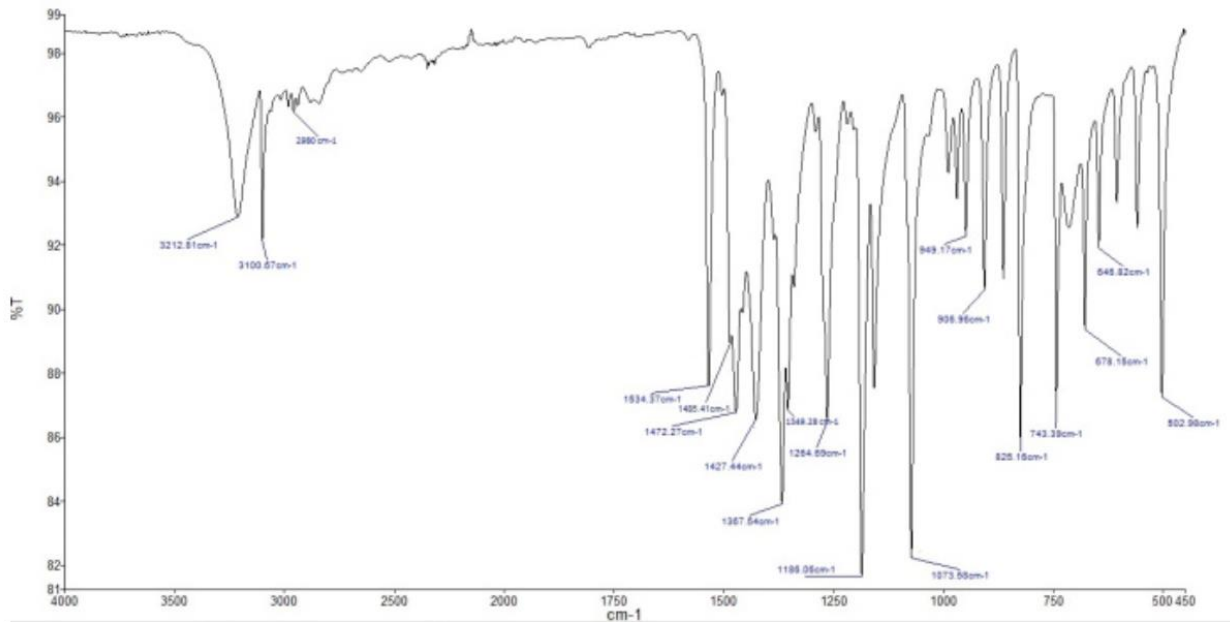
PROCEDIMIENTO O INSTRUCCIONES	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<p>2.12 Tamizar por malla No. 20</p> <p>2.13 Agregar el deslizante y lubricante y mezclar manualmente por 3 minutos.</p> <p>3. Controles de Calidad producto Intermedio (granel)</p> <p>3.1 Tomar una muestra representativa del lote y realizar las siguientes pruebas al granulado (producto intermedio)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descripción • Humedad • Reología: densidad aparente, densidad compactada, índice de Carr, índice de Hausner, ángulo de reposo y velocidad de flujo. • Determinación de tamaño de partículas sólidas por tamizado <p>4. Proceso de Compresión</p> <p>4.1 Si los resultados de las pruebas anteriores cumplen las especificaciones correspondientes, proceder a comprimir el granulado.</p> <p>4.2 Pesar muestras de 1 g en balanza analítica.</p> <p>4.3 Colocar uno de los punzones dentro de la matriz y depositar cada muestra de polvo dentro de la misma.</p> <p>4.4 Colocar el punzón para ensamblar y colocar la matriz en la platina de la prensa hidráulica.</p> <p>4.5 Cerrar la válvula de presión</p> <p>4.6 Comprimir con ayuda de la palanca y llevar aproximadamente a 100 lb marcada en medidor.</p> <p>4.7 Liberar la válvula de presión</p> <p>4.8 Invertir la matriz y colocar nuevamente en la platina de la prensa</p> <p>4.9 Bajar la palanca con al que se comprime hasta liberar los punzones de la matriz.</p> <p>4.10 Sacar la tableta y limpiar con ayuda de una brocha</p>			

PROCEDIMIENTO O INSTRUCCIONES	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<p>4.11 Repetir los pasos 3.4 a 3.12 con el resto del polvo</p> <p>4.12 Colocar las tabletas comprimidas en una bolsa de plástico previamente etiquetada</p> <p>Nota: Desechar las primeras dos tabletas obtenidas.</p> <p>5. Controles de Calidad producto terminado</p> <p>5.1 Tomar una muestra representativa de tabletas para realizar los siguientes controles de proceso, según la Norma Mexicana NOM-R50/2-1981.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descripción • Peso promedio/ Variación de peso • Friabilidad • Dureza • Diámetro • Flotabilidad⁴² • Valoración del Metronidazol 			

13.2. Anexo 2. Espectros (ensayo de identidad)

13.2.1 Espectro IR

Figura 18. Espectro IR Teórico Metronidazol ⁴⁸



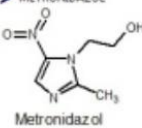
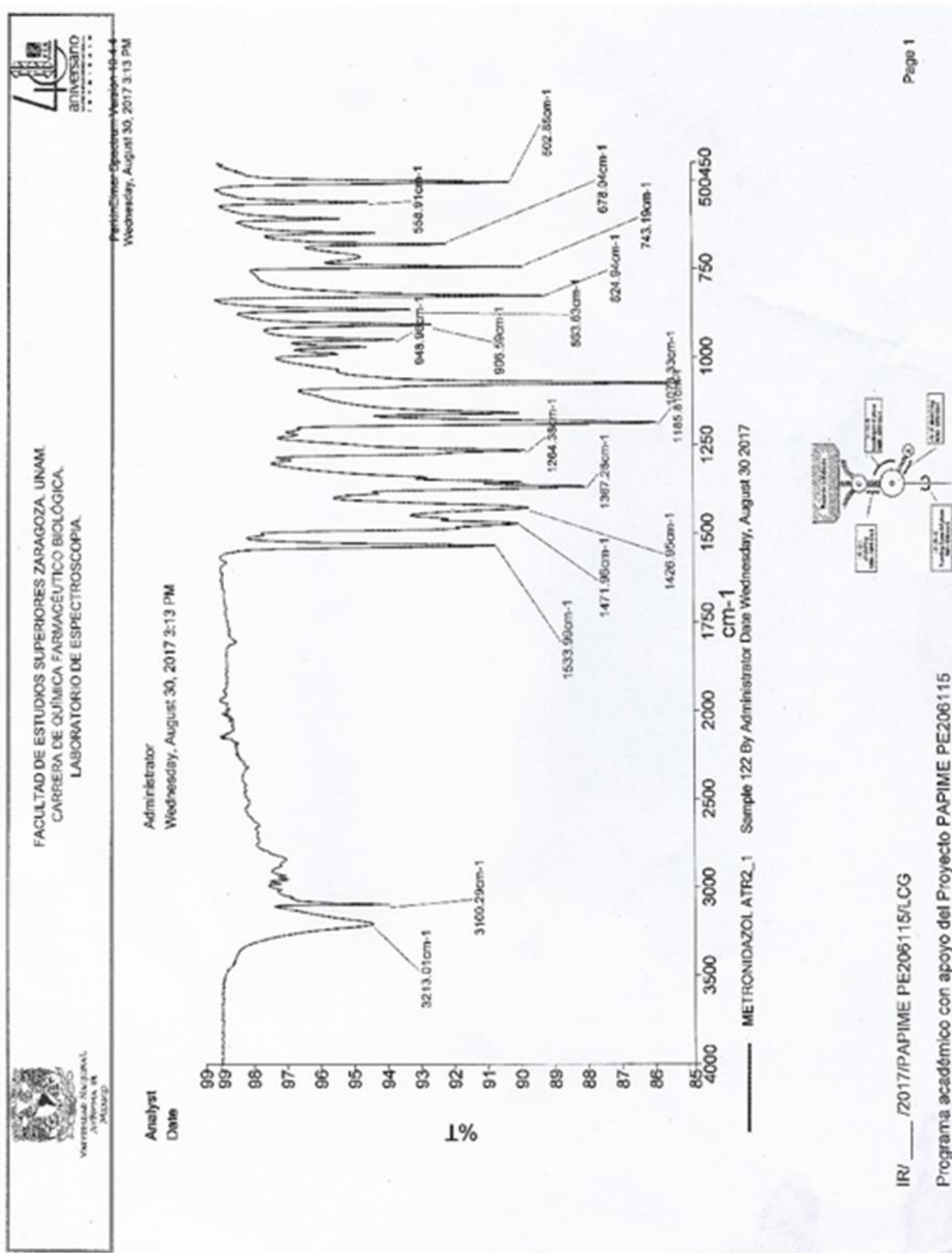
Name	Description	ATR						
 Metronidazol	Nitro		Amina	Alcohol	Alcano			
	Enlace C-NO2	1534.37 cm-1	Enlace C-N	1349.28 cm-1	Enlace O-H	3212.81 cm-1	Enlace C-H	2980.00 cm-1
		1367.54 cm-1			Primario	1073.58 cm-1	Enlace -CH2-	1485.41 cm-1
						1264.69 cm-1	Enlace -CH3	1472.27 cm-1
								1427.44 cm-1

Figura 19. Espectro IR Experimental Metronidazol Materia Prima



13.2.2 Espectros UV

Figura 20. Espectro de absorción UV experimental de 200-400 nm de la sustancia de referencia de Metronidazol.

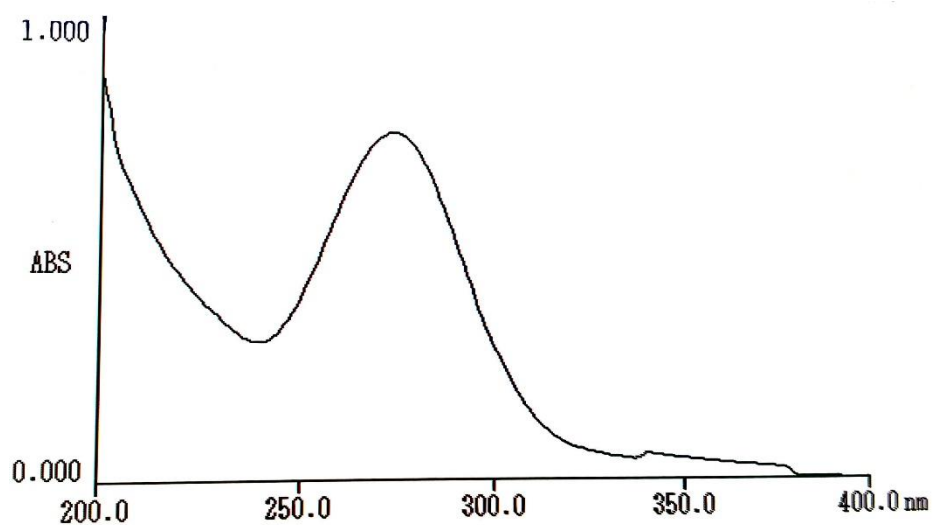


Figura 21. Espectro de absorción UV experimental de 200-400 nm de la muestra de Materia prima de Metronidazol Lote 5040502.

