



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

UTILIZACION DE CARBOPOL 974P NF Y 971P NF  
EN TABLETAS DE METRONIDAZOL POR  
COMPRESION DIRECTA

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA

MARTIN ALEJANDRO LEMUS GARCILAZO

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ



MEXICO, D.F.

TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACION

2003



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.

---

UN AGRADECIMIENTO ESPECIAL  
A MULTIQUIM S.A. DE C.V.  
POR EL APOYO Y LAS FACILIDADES  
OTORGADAS PARA LA  
REALIZACIÓN DE ESTA TESIS

---

LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO SE LLEVÓ A CABO  
EN LA PLANTA PÍLOTO FARMACÉUTICA  
ZARAGOZA  
UBICADA EN LA  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

**GRACIAS POR AYUDARME A SEGUIR ADELANTE EN MIS METAS, EN LLEVARME DE UNA U OTRA MANERA POR EL CAMINO INDICADO, GRACIAS POR ESCUCHARME CUANDO LO NESECITO Y VER CUANDO TODO ES OSCURIDAD, GRACIAS POR TODO LO QUE HE CONSEGUIDO Y LO QUE ESPERO CONSEGUIR MAS ADELANTE, GRACIAS POR EL APOYO MORAL QUE ME DISTES EN EL MOMENTO ESPECIFICO. GRACIAS POR DARME LA OPORTUNIDAD DE AGRADECERTE EN ESTE MOMENTO Y SIEMPRE.**

**GRACIAS A DIOS**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

---

UN AGRADECIMIENTO SINCERO.

A MIS PADRES ( EVA Y VALENTE), POR TODO LO QUE ME HAN DADO Y POR BRINDARME LA EDUCACIÓN Y CONFIANZA QUE NECESITO, PARA SEGUIR ADELANTE.

A MIS HERMANOS ( FRANCISCO, JOSE JUAN Y SANDRA) POR SU APOYO ECONOMICO Y MORAL BRINDADO PARA LOGRAR LO QUE AHORA TENGO.

A MI ESPOSA (EMILIA) POR IMPULSARME A SEGUIR ADELANTE Y DARME LA OPORTUNIDAD DE BRINDARLE LO QUE HASTA AHORA HE CONSEGUIDO.

A MIS AMIGOS POR SU AMISTAD QUE ME BRINDAN SINCERAMENTE Y NO HAY NECESIDAD DE DECIR NOMBRES PORQUE SABEN QUIENES SON.

---

## TABLA DE CONTENIDO

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA</b>	3
<b>A. TABLETAS</b>	4
1. Definición	5
2. Estudios de preformulación	5
3. Requisitos de una formulación	12
4. Componentes de una Formulación de tabletas	12
a. Fármaco	12
b. Excipientes	13
5. Métodos de Fabricación	18
a. Granulación Húmeda	19
b. Doble Compresión	20
c. Compresión Directa	20
<b>B. AMIBIASIS</b>	21
1. Efectos antiparasitarios y antimicrobianos	22
<b>C. Metronidazol</b>	23
1. Descripción	23
2. Propiedades Físicas	24

3. Método de Análisis	26
a. Análisis Ácido-Base en medio no acuoso	26
b. Análisis Colorimétrico	26
c. Análisis Espectrofotométrico	27
d. Análisis Polarográfico	27
e. Análisis Cromatográfico	27
4. Biodisponibilidad	28
a. Farmacodinamia	28
b. Farmacocinética	31
5. Aplicaciones terapéuticas	32
6. Presentaciones	33
D. Carbopoles	34
1. Ventajas	34
2. Propiedades Físicas y Químicas	35
3. Mecanismo de Disolución del Fármaco	37
<b>III. Planteamiento del Problema</b>	<b>42</b>
<b>IV. Objetivos</b>	<b>44</b>
<b>V. Hipótesis</b>	<b>46</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

<b>VI. Desarrollo experimental</b>	48
A. Equipo e instrumentos	49
B. Material y reactivos	50
C. Disolventes y materias primas	52
D. Diagrama de flujo	53
E. Método	54
1. Estudios de Preformulación	54
a. Etapa de caracterización	54
b. Etapa de compatibilidad fármaco-excipiente	59
2. Estudios de formulación	59
3. Selección del tiempo y velocidad de mezclado	64
4. Elaboración de la orden maestra de fabricación	65
5. Elaboración de la hoja de análisis	71
<b>VII. Resultados</b>	76
<b>VIII. Análisis de resultados</b>	88
<b>IX. Conclusiones</b>	91
<b>X. Bibliografía</b>	93

---

# *I. INTRODUCCIÓN*

En este proyecto se incorporaron los Carbopoles 971P NF y 974P NF al mercado de excipientes utilizándolos como agentes aglutinantes en la preparación de tabletas por compresión directa debido a que es el método de fabricación de mayor aceptación por las ventajas que ofrece, como son; tiempo de proceso corto por la reducción de operaciones unitarias, menos equipo, personal y áreas de fabricación, menor peligro de contaminación cruzada y menor cantidad de excipiente por tableta. Además su costo no varía significativamente con respecto a otros aglutinantes.

Los carbopoles son polímeros del ácido acrílico de alto peso molecular, están químicamente entrecruzados, no son solubles, solamente dilatables en agua, estos polímeros son efectivos a bajas concentraciones. <sup>(15)</sup>

El fármaco a utilizar es el metronidazol, un antiparásito de amplio espectro y de mayor aceptabilidad por parte de la población, porque se utiliza contra la parasitosis y principalmente contra la amibiasis, una enfermedad común de los países en desarrollo. <sup>(8)</sup>

Para obtener la forma farmacéutica tabletas se requirieron hacer estudios de preformulación y formulación, los estudios de preformulación es el primer paso en el desarrollo de una tableta, para esto se cuenta con toda la información física, química y fisicoquímica del fármaco, así como de los excipientes a utilizar; en los estudios de formulación, se plantean una serie de formulaciones con los excipientes que son compatibles con el fármaco y la proporción en que van a estar presentes.

Obteniéndose así la formulación que cumple con características de dureza entre 4 a 8 Kg., friabilidad menor al 1%, desintegración menor de 30 minutos y disolución arriba del límite. Cumpliéndose el objetivo planteado en el proyecto.

---

**II.**  
**FUNDAMENTACIÓN**  
**TEÓRICA**

## A. TABLETAS

La vía más común para la administración de medicamentos de efecto sistémico es la oral. De los medicamentos que son administrados oralmente, las formas farmacéuticas sólidas son las de mejor aceptación por parte de los pacientes esto es porque las tabletas y cápsulas tienen como ventajas; ser de dosis única, representar mayor estabilidad física, química y microbiológica, protegen al principio activo del tracto gastrointestinal, enmascaran olores y sabores, son de fácil transporte y administración, hay versatilidad de formas y tamaños; etc. lo que en comparación con las formas farmacéuticas líquidas con fechas de caducidad que tienden a ser menores que en la forma sólida.<sup>(1)</sup>

Entre las desventajas en la forma farmacéutica sólida se encuentran las siguientes: No se puede administrar a personas con problemas de deglución ni a personas inconscientes, el proceso de producción es más largo y costoso y llevan un número mayor de controles físicos y químicos.

Las tabletas a diferencia de las cápsulas son de mayor aceptación por la población adulta, existen versatilidad de formas, tamaños, colores, dosis, no se adulteran fácilmente, el proceso de producción es más largo y se les realiza un número mayor de controles físicos.<sup>(1)</sup>

## 1. DEFINICIÓN

Las tabletas son la forma farmacéutica sólida de dosificación unitaria que se obtiene por compresión o moldeado y contiene el o los principios activos y aditivos. Generalmente son de forma discoidal, plana, ranurado y de tamaño variado y que, cuando sea necesario puede ser cubierto por una película que no modifica la forma original.<sup>(13)</sup>

Las características que deben de tener las tabletas son las siguientes.

- Tener una dureza adecuada para resistir el manejo durante su manufactura, empaque, envío y uso. Esta propiedad es medida por dos pruebas, dureza y friabilidad.<sup>(2)</sup>
- El contenido de principio activo de la tableta debe ser desintegrado y disuelto en el fluido gastrointestinal. Esta propiedad es medida por la desintegración y la disolución, respectivamente.<sup>(2)</sup>
- Deben ser uniformes en peso y contenido de principio activo por tableta. Esto es medido por la variación de peso y la uniformidad de dosis.<sup>(2)</sup>
- Deben ser elegantes en apariencia por lo que deben de tener la forma, color y tamaño característicos para identificar el producto.<sup>(2)</sup>
- Deben retener todos sus atributos funcionales, el cual incluye estabilidad y eficacia del fármaco.<sup>(2)</sup>

## 2. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

Para el diseño de una forma farmacéutica la primera etapa es la preformulación que se define como los estudios que preceden al desarrollo de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de ayudar a establecer estándares de calidad.<sup>(22)</sup>

Se reconocen como etapas de la preformulación la caracterización de parámetros físicos, químicos, fisicoquímicos y reológicos de los fármacos, y la compatibilidad del fármaco con los excipientes.<sup>(22)</sup>

Las cuáles comprenden las siguientes pruebas.<sup>(2)</sup>

↪ Propiedades organolépticas.

Un estudio de preformulación inicia con la descripción del fármaco, que comprende el estado físico, color, olor y sabor.

↪ Forma y tamaño de partícula.

Varias propiedades físicas y químicas del fármaco se ven afectadas por la forma y distribución del tamaño de partícula, este representa un papel importante en la homogeneidad de la tableta. Muchos fármacos existen en más de un estado cristalino con diferentes arreglos espaciales.

↪ Solubilidad.

Los fármacos administrados oralmente para actividad sistémica se deben de disolver en el fluido gastrointestinal antes de su absorción, así la velocidad de disolución del fármaco en el fluido gastrointestinal influye en la velocidad y grado de absorción.

↪ Perfil de pH.

El grado de ionización y la solubilidad de compuestos ácidos y básicos dependen del pH del medio.

↪ Pureza.

Ocasionalmente una impureza puede afectar la estabilidad del fármaco.

↘ Densidad.

La densidad de un polvo es la relación de peso sobre volumen de una muestra expresada en gramos por mililitro, la densidad aparente incluye los espacios vacíos ocupados por aire y la densidad compactada es el resultado de aplicar una fuerza de compactación en una muestra sólida y ayuda haber cuanto espacio hay entre partículas al disminuir el volumen. Conociendo la densidad compactada y aparente del fármaco es muy útil para formar una idea de la formulación final. La densidad de sólidos afecta sus propiedades de flujo.

↘ Flujo.

Un buen flujo del polvo es necesario para asegurar un eficiente mezclado y uniformidad de peso aceptable para la compresión de tabletas. El flujo de los polvos tiene una gran importancia en la uniformidad de contenido, de entre las fuerzas que impiden el flujo se encuentran las fuerzas de dispersión, absorción de humedad, fuerzas electrostáticas y capilares así como la distribución del tamaño y forma de partículas. Los métodos para medir la velocidad de flujo de los polvos son muy variados, no solo en cuanto a la construcción del equipo mismo sino también en lo que atañe al embudo, a su grado de llenado con polvo así como a la cantidad de polvo que se use; para reportar la velocidad de flujo de un polvo se hace en gramos por segundo. <sup>(5)</sup>

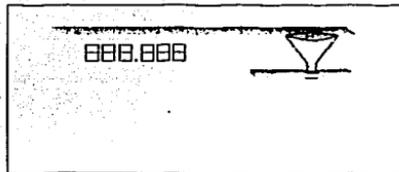


Fig. 2.1 Instrumento para medir la velocidad de flujo

→ **Ángulo de reposo.**

Es la medida de las fuerzas electrostáticas de un polvo o granulado; es decir, el mayor ángulo posible que puede formar la superficie de una cantidad de polvo con el plano horizontal en el cual se apoya. Si una cantidad de polvo se le agrega mayor cantidad del mismo, éste se deslizará descendiendo por los lados hasta que las fuerzas de rozamiento mutuo de las partículas que forman una superficie con un ángulo se equilibren con la fuerza gravitatoria. Para determinar el ángulo de reposo de un polvo se puede hacer una vez realizada la velocidad de flujo, midiendo la altura (h) y el diámetro (d) formado por el polvo. <sup>(2,5)</sup>

$$\text{Áng. de reposo} = \arctang(2h/d)$$

Si  $\angle \leq 30^\circ$  el flujo es bueno

$\angle \geq 40^\circ$  el flujo es pobre

$\angle > 30^\circ$  y  $< 40^\circ$  el flujo es regular

→ **Higroscopicidad.**

Muchos fármacos exhiben tendencia para absorber humedad, la cantidad de humedad absorbida por una muestra anhidra, en equilibrio con la humedad del aire a una temperatura dada es referida como el contenido de humedad en equilibrio.

El contenido de humedad en equilibrio puede influir en las características de flujo, compresión de polvos y dureza de la tableta final.

→ Compactabilidad y Compresibilidad.

La compresibilidad de un polvo es la habilidad de disminuir su volumen bajo presión y la compactabilidad es la habilidad de la mezcla de polvos para ser comprimidos dentro de una tableta de dureza especificada, y esta puede ser caracterizada por la variación de la dureza mientras que la compresibilidad por la relación de la densidad bajo presión. <sup>(2)</sup>

<b>% COMPRESIBILIDAD</b>	<b>FLUJO</b>
5 - 12	EXCELENTE
12 - 18	BUENO
18 - 21	REGULAR
21 - 33	POBRE
33 - 38	MUY POBRE
MAYOR 38	DEMASIADO POBRE

Tabla 2.1. Valores de compresibilidad dados en porcentaje

→ Estudios de compatibilidad.

El fármaco entra en contacto con los excipientes propuestos, sometiéndolos a condiciones extremas de temperatura, luz y humedad para comprobar si el excipiente afectará la estabilidad del fármaco. Las técnicas empleadas son: Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), cromatografía en capa fina (TLC), análisis térmico diferencial y espectroscopia de reflectancia difusa. <sup>(2)</sup>

◉ **Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y en capa fina (TLC)**

Usando las técnicas cromatográficas se involucra la mezcla de fármaco - excipiente, estas pueden ser selladas en ampulas o viales para prevenir un escape de humedad a temperaturas elevadas. Las muestras son examinadas periódicamente por apariencia y analizadas usando HPLC o TLC. Un cambio en el cromatograma tal como la apariencia de una nueva mancha o un cambio en el valor de  $R_f$  o tiempo de retención de los componentes es indicativo de una interacción. Si no hay interacción a 50 o 60 °C, especialmente en la presencia de humedad y oxígeno ninguna puede ser esperada a temperaturas bajas, entre las ventajas de usar esta técnica son: La evidencia de degradación es inequívoca y las manchas o picos correspondientes a la degradación de los productos pueden ser aislados para una posible identificación.<sup>(2)</sup>

◉ **Análisis Térmico Diferencial.**

La ventaja de esta técnica radica en que es rápida y es útil en la detección de eutécticos y otras formaciones de fases. Los termogramas son generados para los componentes puros y sus mezclas físicas. En la ausencia de una interacción, los termogramas de mezclas dibujan a estos componentes individuales. La presencia de una degradación es indicada en el termograma por la apariencia de uno o más nuevos picos o la desaparición de estos en los componentes.<sup>(2)</sup>

◉ **Espectroscopia de Reflectancia Difusa.**

Esta técnica es una herramienta que puede detectar y monitorear la interacción fármaco - excipiente, aquí los fármacos sólidos, excipientes y sus mezclas físicas son expuestos a una radiación incidente. Una porción de esta radiación es una parte absorbida y otra parte reflejada de una manera difusa.

La reflectancia difusa depende sobre la densidad compactada del sólido, tamaño de partícula y forma del cristal, entre otros factores. Cuando estos factores son controlados la técnica puede ser usada para investigar cambios físicos y químicos que ocurren sobre la superficie del sólido, un cambio en el espectro del fármaco debido a la presencia de excipiente indica absorción física, mientras la aparición de un nuevo pico indica formación de un producto de degradación.<sup>(2)</sup>

➤ Estabilidad en estado sólido.

Los sólidos farmacéuticos se degradan como un resultado de solvólisis, oxidación, fotólisis y pirolisis. Por lo que se somete al fármaco a diferentes condiciones físicas.

◆ Temperaturas elevadas.

Las temperaturas comúnmente usadas son 30, 40, 50 y 60 °C en conjunto con la humedad ambiente.

◆ Estabilidad bajo condiciones de humedad relativa entre 70% - 80%

En la presencia de humedad, muchos fármacos hidrolizan, reaccionan con excipientes u oxidan.

◆ Estabilidad bajo condiciones de luz blanca.

Muchos fármacos se decoloran u oscurecen a exposición de la luz. En la mayoría de los casos el grado de degradación es pequeño y limitado para el área superficial expuesta, sin embargo, presenta un problema antiestético.

- Estabilidad para la oxidación.

La sensibilidad del fármaco que entra en contacto con el oxígeno atmosférico puede ser evaluado para establecer si el producto final será empaquetado bajo condiciones atmosféricas inertes y si contendrá un antioxidante.

### 3. REQUISITOS DE UNA FORMULACIÓN

Las formulaciones que se desarrollan para las tabletas deben satisfacer los siguientes requisitos básicos. <sup>(6)</sup>

- Tener buen flujo y uniformidad de llenado en la matriz
- Poseer propiedades lubricantes y antiadherentes para prevenir el laminado y la adhesión de las tabletas entre punzón y matriz
- Buena uniformidad de dosis en cada tableta.
- Buena liberación del fármaco a partir de la tableta después de su administración.

### 4. COMPONENTES DE UNA FORMULACIÓN DE TABLETAS

#### a. Fármaco

Es toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento. <sup>(7)</sup> Pueden estar presentes uno o más fármacos.

**b. Excipientes.**

Estos se clasifican en:

- ➔ Los que ayudan a la compresión: Diluentes, Aglutinantes y Lubrificantes (Lubrificantes, Antiadherentes y Deslizantes)
- ➔ Los que favorecen a la biodisponibilidad: Desintegrantes, Tensoactivos y Surfactantes
- ➔ Los que favorecen a la aceptabilidad: Saborizantes, Colorantes y Edulcorantes.

Los excipientes son sustancias inertes que sirven para darle volumen a la tableta y estabilidad química, física y fisicoquímica. La función de los excipientes es proporcionar las cualidades y ventajas de una tableta como son: resistencia al manejo hasta su consumo, fácil desintegración en un tiempo y ambiente adecuados, la efectiva deglución sin dejar un sabor desagradable y por último una presentación atractiva y elegante. Estos componentes, así como los métodos de producción empleados, influyen en algunos casos sobre la liberación del fármaco. Esto obliga para hacer una selección y evaluación de excipientes y métodos de manufactura para asegurar que la biodisponibilidad y eficacia terapéutica del componente activo no disminuya. <sup>(1)</sup>

Los requisitos que debe cumplir un excipiente para ser empleado en la formulación son los siguientes. <sup>(1)</sup>

- No sea tóxico y que sea aceptable.
- Su costo debe ser preferentemente bajo.
- Debe ser fisiológicamente inerte.
- Debe ser estable por sí mismo y en combinación con el fármaco.
- Debe ser compatible con el fármaco y otros excipientes.

Si el fármaco se encuentra en mayor proporción en la formulación, el excipiente puede estar en cantidades mínimas solo para hacer una tableta de tamaño y peso conveniente. <sup>(6)</sup>

A continuación se describen cada uno de los excipientes que forman parte de la formulación de una tableta.

#### ↳ **Diluentes.**

Los diluentes tienen como función dar cuerpo y volumen a la tableta a un tamaño conveniente para su producción y se eligen dependiendo de la vía de fabricación, ejemplos de estos son. Celulosa microcristalina, Lactosa Spray dried, almidón 1500, lactosa anhidra, etc. estos son utilizados para una compresión directa. <sup>(2)</sup>

#### ↳ **Aglutinantes.**

La función de los aglutinantes es darle cohesividad a los polvos para favorecer su flujo. Estos son azúcares o materiales poliméricos, de estos últimos son de dos clases, polímeros naturales y polímeros sintéticos.

Los aglutinantes son adicionados a las formulaciones para ayudar a la cohesividad de polvos, de ese modo dan la unión necesaria para formar gránulos compresibles entre el fármaco y los demás excipientes, pueden ser adicionado en seco o en solución formando una granulación húmeda. Algunos ejemplos son: almidón, azúcares, gelatinas, gomas, carbómeros, etc. <sup>(2)</sup>

**↓ Lubricantes.**

Los lubricantes se dividen en: lubricantes, deslizantes y antiadherentes. Estas tres clases de materiales se describen juntos porque tienen funciones similares. Un material que es primero descrito como un antiadherente es también un lubricante con algunas propiedades de deslizante. La diferenciación de estos materiales viene dada por lo siguiente. <sup>(2)</sup>

- El lubricante reduce la fricción durante el tableteo entre el punzón y la matriz, evitando la laminación de las tabletas.
- El antiadherente tiene la función de reducir la adhesión de la tableta en los punzones y matriz durante la compresión.
- El deslizante tiene la función de mejorar las características de flujo por la reducción de la fricción entre partículas.

Cuando los lubricantes son adicionados a la mezcla de polvos, forman una cubierta alrededor de las partículas la cual permanece mas o menos intacta durante la compresión, esta cubierta puede afectar también a la superficie de la tableta, los mejores lubricantes son hidrófobicos, la presencia de la cubierta puede causar un incremento en el tiempo de desintegración y disminución en la velocidad de disolución. <sup>(2, 35)</sup>

Los lubricantes tienden a igualar la distribución de la presión en la compresión de tabletas y también incrementan la densidad de la partícula antes de la compresión. Puesto que la fuerza de una tableta depende sobre el área de contacto entre las partículas la presencia de un lubricante puede interferir con el enlace partícula - partícula y resultar en una menor cohesividad y mecánicamente en una tableta débil. <sup>(2, 35)</sup>

En la selección de un lubricante, se debe de considerar lo siguiente. <sup>(2)</sup>

- ◊ Los lubricantes reducen las propiedades de unión de muchos excipientes.
- ◊ Los lubricantes deben de adicionarse un paso antes de la compresión y no mezclarse por más de 10 minutos porque tiende a limitar o reducir la efectividad del lubricante.
- ◊ Un exceso de lubricante no es más efectivo porque interfiere con la desintegración y disolución.

Algunos ejemplos de estos materiales son: polietilenglicoles, benzoato de sodio, acetato de sodio (estos tres solubles en agua), estearatos metálicos, talco, almidón de maíz. La concentración de estos materiales oscila entre 0.25 - 2%, algunas veces requiere mayor concentración dependiendo del excipiente utilizado.

Por lo general estos compuestos son adicionados en el último paso de fabricación antes de la compresión

#### ➔ **Desintegrantes, Surfactantes y Tensoactivos.**

El uso de estos materiales en la fabricación de tabletas tiene como función aumentar la disponibilidad fármaco.

#### ◊ **Desintegrantes**

Tienen como función facilitar la ruptura o desintegración de una tableta cuando ésta en contacto con el líquido gastrointestinal, venciendo las fuerzas de cohesión debidas al aglutinante y a la compresión. Estos constituyen un grupo de materiales que en contacto con el agua se hidrata, hincha, cambia en forma y volumen o reacciona químicamente para producir la fragmentación de la tableta en gránulos y partículas. <sup>(2)</sup>

Hay dos métodos usados en la incorporación del agente desintegrante: estos son adición externa e interna, en la adición externa el desintegrante es adicionado a la mezcla de polvos junto con el lubricante justo en el momento de mezclado, antes de la compresión, mientras que en la adición interna el desintegrante es mezclado con otros polvos antes de la humectación con la solución aglutinante o en el primer mezclado. (2, 35)

Debido a esto hay dos mecanismos de desintegración de la tableta, intergranular y extragranular, la extragranular desintegra más rápido que la intergranular.

Los desintegrantes son a menudo combinados con el lubricante para dar una desintegración extragranular y para facilitar la humectación de la tableta.

Algunos ejemplos son: croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón de maíz, glicolato sódico de almidón, metilcelulosa, etc.

◆ Los Surfactantes favorecen la humectación de los polvos, y no se agregan en grandes concentraciones.

◆ Los Tensoactivos disminuyen la tensión interfacial del fármaco favoreciendo la biodisponibilidad. (2)

#### ◆ Colorantes, Saborizantes y Edulcorantes.

El uso de estos materiales en la producción de tabletas tienen la función de enmascarar olores, identificar el producto y favorecer la elegancia del producto. (2)

◆ Los colorantes tienen la función de dar una apariencia más estética al producto final, ejemplos de estos son: rojo No 33, rojo No 10, amarillo No 10, etc.

- Los saborizantes tienen la función de enmascarar olores al impartir un sabor agradable al producto, ejemplos de estos son: cereza, uva, naranja, limón, etc.
- Los edulcorantes tienen la función de enmascarar olores al impartir un sabor dulce al producto, algunos ejemplos son: aspartame, sacarosa, glucosa, etc.

No todos estos componentes pueden ser requeridos para hacer una tableta, algunos excipientes pueden realizar más de una función.<sup>(1)</sup>

La selección de los excipientes depende de las propiedades físicas y químicas del fármaco, del funcionamiento de la mezcla durante su proceso y de las propiedades de la tableta.<sup>(6)</sup>

## 5. MÉTODO DE FABRICACIÓN.

La selección del proceso adecuado para fabricar tabletas será determinada por las propiedades reológicas del fármaco, por el nivel de dosis y la economía de la operación.<sup>(6)</sup>

En la figura 2.2 se muestran los procesos de fabricación de tabletas indicando los pasos a seguir en cada proceso.

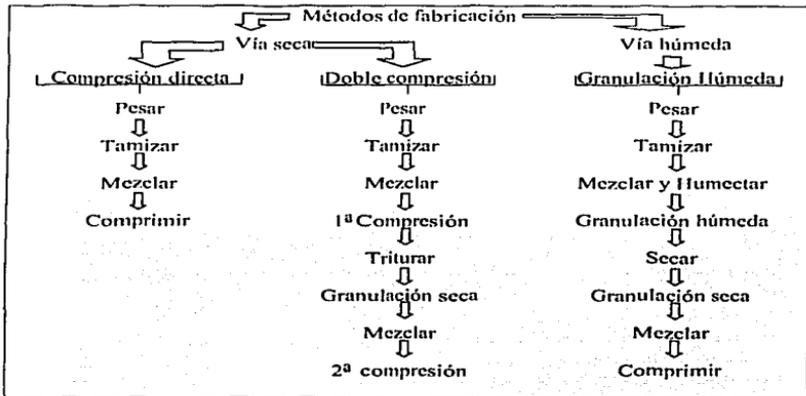


Fig. 2.2 Métodos de fabricación de tabletas (2)

### a. Granulación húmeda

Este método consiste en humectar la mezcla de polvos con una solución del aglutinante, proporcionando cohesividad a los componentes de la formulación, obteniendo una masa húmeda que se pasa a través de una malla para obtener un granulado húmedo, se seca en un horno y se tamiza para después mezclar con el lubricante y comprimirlo finalmente. Las ventajas son: se obtienen gránulos compresibles y buen flujo, especialmente para aquellos fármacos que no son compresibles, el color puede ser dispersado uniformemente y se utilizan fármacos estables al calor y la humedad. (1)

### **b. Doble compresión**

El método consiste en compactar una mezcla de polvos en unidades de peso mayor que las tabletas finales, posteriormente son trituradas y tamizadas para dar el tamaño de gránulo, se adiciona el lubricante y desintegrante, se mezcla y se comprime para obtener las tabletas deseadas. Su ventaja radica en que es un método opcional cuando los fármacos son sensibles al calor y la humedad.<sup>(1)</sup>

### **c. Compresión directa**

Este método consiste en comprimir la mezcla de fármaco y excipientes, los cuales tienen propiedades de fluidez y compresibilidad, esto es medido mediante la velocidad de flujo y la compresibilidad. Sus ventajas son: el fármaco se comprime sin cambio físico o químico, se requiere de menos operaciones unitarias, menos equipo, personal y áreas de fabricación, ahorro de energía y tiempos de proceso, menor peligro de contaminación cruzada y menor cantidad de excipiente por tableta.<sup>(1)</sup>

En la actualidad hay una gran variedad de fármacos de acción amibicida cuya efectividad varía de uno a otro, de todos ellos solo 2 han alcanzado la mayor importancia. Uno de ellos es el Metronidazol cuyo descubrimiento representa uno de los mayores progresos alcanzados en los últimos años en el tratamiento de la amibiasis, este problema se presenta en áreas rurales y urbanas de México y afecta tanto en niños como en adultos. Por lo que es de interés en este proyecto tener alternativas en el proceso de manufactura de tabletas de Metronidazol.

## B. AMIBIASIS

En el ámbito mundial, *Entamoeba histolytica* infecta unos 480 millones de personas, y de ese total, en promedio 10% presenta enfermedad clínica. La infección se transmite exclusivamente por la vía fecal - oral; el único huésped conocido de las amibas son los seres humanos. <sup>(8)</sup>

El cuadro es particularmente frecuente en un medio de mala higiene en los grupos socioeconómicos bajos, individuos hospitalizados en diversas instituciones y en varones homosexuales. En casi todas las personas infectadas, existen trofozoitos como comensales del colon, es decir, producen quistes, pero por lo demás causan daño o molestias leves al huésped. En algunos sujetos los parásitos invaden la mucosa intestinal y generan colitis leve o moderada (disentería amebiana); en otros individuos, invaden tejidos extraintestinales y, en particular, el hígado, y en ellos originan abscesos y enfermedad sistémica. <sup>(9)</sup>

La *Entamoeba histolytica* se divide en dos especies prácticamente idénticas en su morfología, pero diferentes en sus características bioquímicas y genéticas.

La amibiasis luminal es producida por infección de *E. dispar* y al parecer nunca es invasora. A diferencia de ello, la colitis amebiana y la amibiasis sistémica son consecuencia de infección por cepas patógenas de *E. Histolytica*. <sup>(8)</sup>

Los compuestos utilizados para combatir la amibiasis se dividen en amibicidas luminales, sistémicos o mixtos. Los primeros, ejemplificados por el furoato de diloxanida son activos sólo contra las formas intestinales del parásito.

Pueden utilizarse con buenos resultados por sí solos para tratar las formas asintomáticas o intestinales leves de la amibiasis o junto con un amibicida sistémico mixto para erradicar la infección. <sup>(9)</sup>

Los amebicidas sistémicos son eficaces sólo contra las formas invasoras del microorganismo; dichos medicamentos se han usado más bien para tratar disentería amebiana grave o abscesos hepáticos, pero rara vez se utilizan en la actualidad salvo que sean ineficaces otros fármacos o que causen efectos adversos inaceptables. Los amebicidas mixtos son activos contra las formas intestinal y sistémica de la amebiasis.<sup>(6)</sup>

El Metronidazol, que es un derivado nitroimidazol, es el amebicida mixto prototipo y su empleo ha revolucionado la terapéutica de la amebiasis. Es un compuesto tolerado adecuadamente, y por ello quizá no llegue al colon a concentraciones terapéuticas, razones por la que es probable que sea más eficaz contra la amebiasis sistémica que contra la intestinal. Junto con el Metronidazol para combatir formas graves de la amebiasis intestinal pueden utilizarse antibióticos como paromomicina, que es un aminoglucósido amebicida, o una tetraciclina. La administración de Metronidazol suele ser seguida por el uso de un amebicida luminal para lograr curación.<sup>(6)</sup>

## 1. EFECTOS ANTIPARASITARIOS Y ANTIMICROBIANOS

El Metronidazol es activo contra muy diversos protozoos, parásitos anaerobios y bacterias anaerobias. Tiene acción tricomonocida directa. Las formas sensibles de *T. vaginalis* son destruidas por menos de 0.05 µg/mL del fármaco en un medio anaerobio; se necesitan concentraciones mayores cuando existe oxígeno al 0.1% o para atacar parásitos obtenidos de pacientes con reacciones terapéuticas inadecuadas al Metronidazol. El producto también posee notable actividad amebicida contra *E. histolytica* que prolifera en cultivo por sí sola o en cultivo

mixto. El Metronidazol a concentraciones de 1 a 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  in vitro probablemente afecta de manera directa a trofozoítos de *G. lamblia*. El Metronidazol posee actividad antibacteriana contra todos los cocos anaerobios y bacilos gramnegativos anaerobios, incluidas especies de *Bacteroides* y bacilos grampositivos esporógenos anaerobios. Los bacilos grampositivos no esporulados a menudo son resistentes al igual que las bacterias anaerobias facultativas y las aerobias. El Metronidazol es clínicamente eficaz en la tricomoniasis, amibiasis y giardiasis, y en diversas infecciones causadas por bacterias anaerobias obligadas como especies de *Bacteroides*, *Clostridium* y *Helicobacter*. Otros efectos de los nitroimidazoles incluyen supresión de la inmunidad celular, mutagénesis, carcinogénesis y sensibilización de células hipóxicas a la radiación. (8)

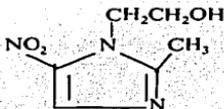
## C. METRONIDAZOL

### I. DESCRIPCIÓN

↪ Nombre, Fórmula y Peso molecular.

El Metronidazol es 1-(2-hidroxiethyl)-2-metil-5-nitroimidazol.

PM: 171.16



$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$

↪ Apariencia y Color

Es polvo cristalino de color blanco o amarillo claro, estable al aire, se oscurece al exponerlo a la luz. <sup>(9)</sup>

## 2. PROPIEDADES FÍSICAS

↪ Punto de fusión.

El rango de fusión es de 159° a 163 °C. <sup>(12)</sup>

↪ Espectro ultravioleta

Exhibe una absorción máxima a 274 nm usando H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en metanol, la absorptividad del solvente es de 6333. <sup>(9)</sup> y a 277 nm en HCl 0.1N (E1%, 1 cm=380). <sup>(11)</sup>

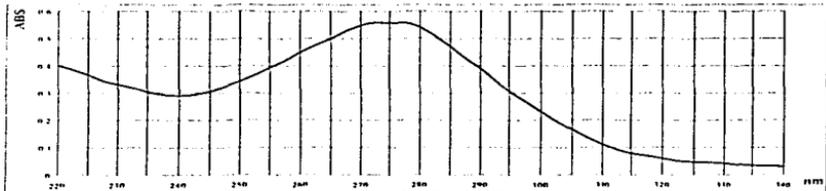


Fig. 2.3 Espectro ultravioleta del Metronidazol en 0.1N de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en metanol.

↙ Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

El termograma DSC del Metronidazol se realizó a una velocidad de 20°C/minuto. El cambio endotérmico observado a aproximadamente 162°C corresponde al punto de fusión del compuesto. <sup>(9)</sup>

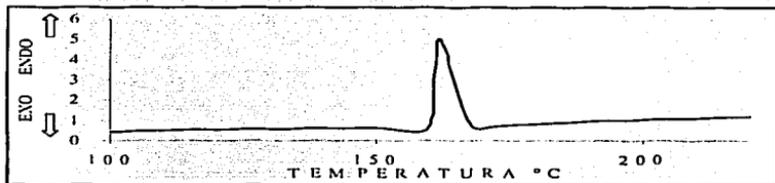


Fig. 2.4 Termograma de DSC del Metronidazol. <sup>(9)</sup>

↙ Solubilidad.

Soluble en ácidos diluidos, el pH de saturación en solución acuosa es de 5.8. <sup>(12)</sup>

Tabla 2.2 Solubilidad del Metronidazol con varios disolventes a 25 °C. <sup>(9)</sup>

Solvente	Solubilidad (mg/mL)
Agua	10.5
Metanol	32.5
Etanol	15.4
Cloroformo	3.8
Heptano	< 0.01

### 3. MÉTODO DE ANÁLISIS

#### a. Análisis ácido - base en medio no acuoso

Pesar 20 tabletas, determinar su peso promedio y triturarlas hasta polvo fino. Pesar lo equivalente a 100 mg, de Metronidazol, pasar a un filtro de porosidad media y extraer con cuatro porciones de 10 ml cada una de acetona caliente, evaporar los extractos combinados sobre una parrilla de calentamiento y disolver el residuo en 60 ml aproximadamente de ácido acético glacial. Titular con una solución 0.1 N de ácido perclórico, determinar el punto final potenciométricamente usando electrodos de vidrio/calomel o adicionando tres gotas de solución indicadora verde de malaquita hasta un color verde esmeralda. Correr un blanco de reactivo y hacer las correcciones necesarias. Calcular considerando que cada ml de solución 0.1N de ácido perclórico es equivalente a 17.12 mg de Metronidazol.<sup>(13, 9)</sup>

#### b. Análisis colorimétrico

Es analizado reduciendo el grupo nitro a su correspondiente amina, la cual es determinada por disociación y copulación con N-(1-naftil)-etilendiamina dihidrocloruro. Una variación de este método involucra la hidrólisis alcalina del grupo nitro. El ácido nitroso producido se diazocia con sulfanilamida en medio ácido para formar una sal de diazonio. Después se copula con el reactivo Bratton - Marshall, la concentración es determinada espectrofotométricamente a una longitud de onda de 277 nm por comparación con un estándar de nitrito.<sup>(9)</sup>

### c. Análisis espectrofotométrico

Se lleva a cabo con una solución de referencia y una muestra a una concentración de 20 µg/mL en una solución de ácido sulfúrico en metanol (1:350), La absorción máxima en el ultravioleta es de 274 nm y a 277 nm en una solución de ácido clorhídrico 0.1N (E 1%, 1cm =380).<sup>(9, 11)</sup>

### d. Análisis polarográfico

El análisis polarográfico del Metronidazol es llevado a cabo con una concentración de 5µg/mL en una solución buffer al 2% de pH 3.8 ± 0.2.<sup>(9)</sup>

### e. Análisis Cromatográfico

#### ↪ Cromatografía gas- líquido.<sup>(9)</sup>

El Metronidazol puede ser cromatografiado como el derivado del trimetil silil. El derivado silil es preparado disolviendo el Metronidazol en una mezcla de dimetilformamida y bis(trimetilsilil)- trifluoroacetamida.

#### Condiciones del instrumento:

- Columna:6ft. Columna de vidrio empaquetada con 3% OV-1 sobre gas chrom Q.
- Temperatura de la columna: 160 °C.
- Acarreador : Nitrógeno a 70 mL/min.
- Detector : Ionización de la flama de hidrógeno.
- Tiempo de retención. 4.1 minutos.
- ↪ Cromatografía en capa fina.<sup>(9)</sup>

Tabla 2.3 Sistema de elusión del Metronidazol con varios disolventes. <sup>(9)</sup>

Sistema de elusión	Absorbente	Detección	Rf
Cloroformo:Metanol:Agua: Ácido acético. 74:20:4:2	Silica gel	1	0.76
Benceno:Metanol:Hidróxido de amonio. 79:20:1	Silica gel	1	0.36
Acetona	Silica gel	1	0.65
Cloroformo:Metanol:Agua: Ácido acético 70:24:4:2	Silica gel	1, 2	0.66

Sistema de detección.

1. Spray con 1% de tricloruro de titanio acuoso, calentar a 130°C por 3 minutos, y con dimetilaminobenzaldehido al 1% en HCl 2N.
2. Cámara saturada con vapores de t-butil hipoclorito. Spray con una solución de 1% de almidón y 1% de yoduro de potasio.

#### 4. BIODISPONIBILIDAD

##### a. Farmacodinamia

El mecanismo de acción de los nitroimidazoles se refleja en la toxicidad selectiva que poseen contra microorganismos anaerobios ó microaerófilios y por células anóxicas o hipóxicas. <sup>(10)</sup>

Podría considerarse al Metronidazol como un pro fármaco porque necesita activación metabólica por parte de los microorganismos sensibles. Una vez que se ha difundido en el interior de ellos y de las células, el grupo nitro acepta electrones

de proteínas transportadoras de electrones con potenciales redox negativos suficientemente pequeños, como las flavo proteínas en células de mamíferos y las ferredoxinas o su equivalente en protozoos y bacterias. En el primer caso, una nitro reductasa cataliza la reacción de radical flavina con el compuesto nitro; en el segundo, la reducción es catalizada por complejos de hierro y azufre. Los electrones para la reducción quizá provengan de diversas sustancias reducidas endógenas como el fosfato del di nucleótido de adenina y nicotinamida (NADPH) o el sulfuro.

La actividad antimicrobiana del Metronidazol quizá es consecuencia de la formación de productos intermedios lábiles químicamente reactivos que se forman durante la reducción tetraelectrónica del grupo nitro hasta la forma hidroxilamina correspondiente. Se ha mostrado la formación y desaparición del anión radical nitro como producto de reducción monoeléctrica por parte de tricomonas intactas y extractos acelulares. No se conocen las etapas moleculares por las que dichos productos intermedios destruyen a las células, pero tal vez incluyan reacción con macromoléculas celulares como ADN, proteínas y membranas. <sup>(8)</sup>

Las primeras investigaciones definieron que el Metronidazol inhibe la síntesis de ADN en *T. vaginalis* y *Clostridium bifermentans* y degrada ADN existente en este último microorganismo. Otros estudios en ADN de mamífero indicaron que el Metronidazol reducido generaba la pérdida de la estructura helicoidal del ADN, así como la ruptura de los cordones y disminución de la función de dicho ácido. <sup>(9)</sup>

Los datos anteriores son congruentes con los efectos antimicrobianos y mutágenos del Metronidazol y su capacidad de potenciar las acciones de la radiación en células tumorales hipóxicas. <sup>(8)</sup>

La resistencia al Metronidazol se ha estudiado ampliamente en tricomonas en cepas de laboratorio y en formas aisladas de seres humanos. Se han hallado

mecanismos aerobios y anaerobios de resistencia. La resistencia anaerobia al Metronidazol, que hasta la fecha se observa sólo en estudios de laboratorio efectuados en cepas de *T. vaginalis* y *T. foetus* expuestas a concentraciones crecientes del fármaco en el cultivo, al parecer es consecuencia de disminución o ausencia de la actividad de enzimas dentro del hidrogenosoma, organelo peculiar que es el sitio de glucólisis en dichos microorganismos. A diferencia de ello, las cepas de *T. vaginalis* aisladas de pacientes humanos con casos refractarios de tricomoniasis muestran un tipo de resistencia aeróbica al Metronidazol que se detecta solamente cuando se hace proliferar a los gérmenes en presencia de oxígeno.

Dichas cepas resistentes al medicamento contienen valores menores de ferredoxina, proteína que cataliza la reducción del Metronidazol en dichos microorganismos. También muestran una disminución correspondiente en la velocidad de transcripción genética de ferredoxina en comparación con las cepas farmacosensibles. El hecho de que disminuyan los valores de ferredoxina pero sin que desaparezcan del todo quizás explica por qué las infecciones con las cepas mencionadas suelen reaccionar a dosis mayores de Metronidazol y ciclos más duraderos con él.<sup>(8)</sup>

En su acción bactericida, amibicida y tricomicida el grupo nitro del Metronidazol es reducido en el microorganismo infectante; este producto de reducción desorganiza al DNA e inhibe la síntesis de ácido nucleico. El fármaco es activo en sitios intestinales y extraintestinales.

Es activo contra la mayor parte de las bacterias anaerobias y protozoarios, incluyendo *Bacteroides fragilis*, *B. Melaninogenicus*, *fusubacterium*, *Verlloncla*, *Clostridium*, *Pectococcus*, *Peptostreptococcus*, *Entamoeba histolitica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* y *Balantidium coli*.<sup>(14)</sup>

**b. Farmacocinética**

Se han efectuado investigaciones extensas de las propiedades farmacocinéticas del Metronidazol y sus dos metabolitos principales. Una vez ingerido el compuesto por lo común se absorbe de manera completa y rápida, y aproximadamente una hora después de ingerir una sola dosis de 500 mg se obtienen concentraciones plasmáticas de 10  $\mu\text{g/mL}$ , aproximadamente (las concentraciones efectivas medias del compuesto son de 8  $\mu\text{g/mL}$  o menos en el caso de casi todos los protozoos y bacterias sensibles).

En lo que se refiere a dosis de 200 a 2000 mg, priva una relación lineal entre dosis y concentración plasmática. Las dosis repetidas cada seis a ocho horas ocasionan moderada acumulación del fármaco. La vida media del Metronidazol en plasma es de unas ocho horas y su volumen de distribución es aproximadamente el del agua corporal total. En promedio, 10% del compuesto está ligado a proteínas plasmáticas.

El Metronidazol penetra adecuadamente a los líquidos y tejidos corporales que incluyen secreciones vaginales, líquido seminal, saliva y leche materna. En el líquido cefalorraquídeo se alcanzan también cifras terapéuticas.<sup>(8)</sup>

El Metronidazol original y algunos de sus metabolitos son excretados en diversas proporciones en la orina después de que el sujeto ingiere el compuesto primario.

El hígado es el órgano principal en que se metaboliza, y tal función explica más de 50% de la desaparición del Metronidazol a nivel sistémico.

Los dos metabolitos principales son producto de la oxidación de cadenas laterales y ambos poseen actividad contra tricomonas. Se advierte también la formación de glucurónido.

La flora intestinal forma cantidades pequeñas de metabolitos reducidos que incluyen productos de degradación anular. La orina de algunos pacientes puede tener color pardo rojizo por la presencia de pigmentos no identificados derivados del fármaco. Fenobarbital, Prednisona, Rifampicina y quizás etanol inducen el metabolismo del compuesto en hígado. <sup>(8)</sup>

## 5. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

El Metronidazol cura infecciones de vías genitales causadas por *T. vaginalis* en mujeres y varones, en un gran porcentaje de casos. El régimen terapéutico preferido incluye administrar 2 g de Metronidazol en una sola dosis, tanto en varones como en mujeres. En personas que no toleran una sola dosis de 2 g, otro régimen es tomar 250 mg tres veces al día durante siete días. Cuando se necesitan ciclos repetidos o dosis más altas del fármaco en infecciones no curadas o recurrentes, se recomienda dejar que transcurran intervalos de cuatro a seis semanas entre uno y otros ciclos terapéuticos. <sup>(8)</sup>

El Metronidazol es un amibicida eficaz y se ha vuelto el medicamento más indicado para tratar todas las formas sintomáticas de amibiasis. Se recomienda, en todas las áreas geográficas y sin importar la virulencia del parásito o la forma de infección por combatir, que los enfermos reciban 750 mg de Metronidazol tres veces al día, durante 5 a 10 días. La dosis diaria para niños es de 35 a 50 mg/kg. de peso, en tres fracciones, durante 10 días.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La administración de Metronidazol es mucho menos eficaz cuando se proporciona a un individuo sintomático que expulsa quistes, tal vez porque en la parte superior de las vías gastrointestinales se absorbe el fármaco.

A pesar de que el medicamento sigue siendo eficaz, menos casos de ineficacia son consecuencia del uso de amebicidas lumbinales puros como la Diloxanida; por ello, se prefiere a esta última sola o en combinación con Metronidazol, no se ha confirmado la aparición de resistencia de *E. histolytica* al Metronidazol a pesar del uso amplio de este compuesto en seres humanos. <sup>(8)</sup>

#### 6. PRESENTACIONES.

- Tabletas de 250 y 500 mg <sup>(14)</sup>
- Polvo para inyección. <sup>(14)</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## D. CARBOPOLÉS

Los Carbopoles son agentes aglutinantes que se utilizan en la fabricación de tabletas, la formulación en tabletas usando resinas de Carbopol ha demostrado cinéticas de liberación de orden cero. Estos polímeros son efectivos a bajas concentraciones y se caracterizan por una muy rápida y eficiente formación de geles bajo condiciones de ensayo tanto de fluido gástrico simulado (SGF) como de fluido intestinal simulado (SIF). También se pueden producir tabletas de excelente dureza y baja friabilidad en una gama de fuerzas de compresión, así como de obtener tiempos de disolución más prolongados y a más bajas concentraciones que con otros excipientes.<sup>(15)</sup>

### I. VENTAJAS

Las ventajas sobre la utilización de Carbopoles en formulaciones son las siguientes.<sup>(15)</sup>

- Liberación lineal del fármaco
- Es posible un aumento de la disponibilidad biológica.
- Tasas de liberación más lentas a niveles de utilización más baja.
- Aumento en las opciones de formulación.
- Es posible obtener tabletas pequeñas en función de la dosis.
- Los polímeros sintéticos proveen consistencia.
- Comprimen bien a bajas fuerzas de compresión son compatibles con materiales celulósicos y con otros materiales.

## 2. PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS

Las resinas Carbopol son polímeros de ácido acrílico de muy alto peso molecular, que están químicamente entrecruzados con los alcoholes polialquénlicos o con glicol divinilo.<sup>(15)</sup>

Son polvos aglomerados de partículas primarias de un diámetro promedio de 0.2 micras. Estos polvos floculados, con diámetros promedio entre 2 a 7 micras, determinado por medio del contador Coulter, no pueden ser reducidos a su partícula primaria. Cada una de las partículas primarias puede considerarse como una estructura reticular de cadenas de polímeros interrelacionadas mediante puentes de enlace, dando como resultado polímeros con pesos moleculares en el orden de los billones. Sin estos puentes de enlace, la partícula primaria sería una colección de cadenas lineales de polímeros físicamente entre cruzados pero no químicamente ligados. Estos polímeros lineales son solubles en un solvente polar.

Los polímeros Carbopol, entrecruzados químicamente, no son solubles, solamente hinchables en agua.<sup>(15)</sup>

En el proceso de polimerización, la estructura de la resina es controlada por parámetros tales como la cantidad de elemento de entrecruzamiento químico agregado y las temperaturas durante las diferentes etapas de producción.<sup>(15)</sup>

Estos parámetros de proceso son controlados estrictamente para garantizar que las propiedades más importantes de las resinas de Carbopol sean completamente uniformes. La temperatura de transición cristalina de las resinas de Carbopol en forma de polvo es de 105°C, sin embargo, esta temperatura desciende dramáticamente a medida que la resina entra en contacto con el agua.

La plastificación de las resinas de Carbopol con el agua ocasiona que las cadenas de polímeros comiencen a girar. A medida que el radio de giro se hace grande, y las distancias de punta a punta de la cadena aumentan, la resina se dilata a

un nivel macroscópico. Estos polímeros se dilatan en agua hasta 1000 veces su volumen original, para formar un gel cuando se encuentran expuestos a un ambiente con un pH por encima de su pKa de  $6 \pm 0.5$ .<sup>(15)</sup>

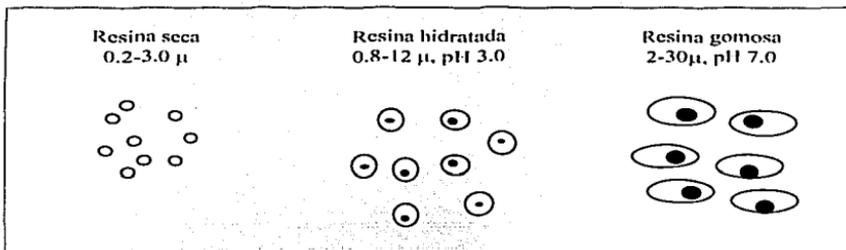


Fig. 2.5 Tamaño de partícula de las resinas Carbopol<sup>(15)</sup>

Los pesos moleculares de los Carbopoles no se determinan directamente por encontrarse estos químicamente entrecruzados. Estos no se disuelven en agua, sino que forman dispersiones coloidales de gel, basados en cálculos estequiométricos y teóricos, se ha estimado que los pesos moleculares pueden llegar a ser de hasta 3.5 billones, debido al entrelazamiento químico de cientos de cadenas de polímeros.

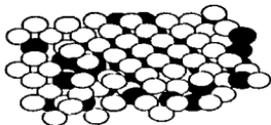
El Carbopol 974P NF y Carbopol 934P NF son polímeros con alto grado de entrecruzamiento químico que producen geles de alta viscosidad, el Carbopol 971P NF es un polímero ligeramente entrecruzado químicamente y presenta perfiles de liberación más lentos y más lineales que los de Carbopol 974P NF y 934P NF.

El Carbopol 934P NF es entrecruzado con alilsacarosa, y es polimerizado en benceno. Los Carbopoles 974P NF y 971P NF son entrecruzados con alilpentaeritrilo y polimerizados en acetato de etilo, un solvente generalmente reconocido como seguro. Todos los polímeros preparados en acetato de etilo son neutralizados ligeramente con 1-3% de potasio. El Carbopol 971P NF es un subgrupo con idénticas propiedades químicas a las del Carbopol 974P NF con dos variantes. Carbopol 971P NF tiene menos elemento entrelazante, y tiene un nivel más bajo de solvente residual.<sup>(15)</sup>

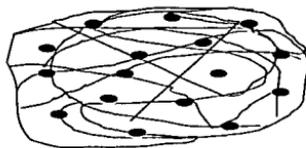
### 3. MECANISMO DE DISOLUCIÓN DEL FÁRMACO

En estado seco, el fármaco está atrapado en un núcleo cristalino. A medida que la superficie externa de la tableta se hidrata, se forma una capa gelatinosa de consistencia diferente, a la tableta con hidróxipropilmetilcelulosa (HPMC). Las resinas o hidrogeles no son cadenas complejas de polímero, sino microgeles discretos hechos de muchas partículas de polímero, en los cuales el fármaco está disperso. La red de enlaces permite el atrapamiento de fármacos en el campo de acción del hidrogel. Puesto que estos hidrogeles no son solubles en agua, no se disuelven, y la desintegración no ocurre, más bien, cuando el hidrogel está completamente hidratado, la presión osmótica opera desde el interior para romper la estructura, esencialmente por medio del desprendimiento de cantidades pequeñas del mismo. Estos hidrogeles permanecen intactos, y el fármaco continúa difundándose a través de la capa de gel a una tasa uniforme.<sup>(15)</sup>

El polímero entrecruzado con enlaces covalentes forma un microgel en agua encapsulando al fármaco



El polímero lineal se disuelve en agua, liberando el fármaco.



● molécula de fármaco

Fig. 2.6 Mecanismo de disolución del fármaco. (15)

Se ha postulado que a medida que la concentración del fármaco crece dentro de la estructura del gel y su actividad termodinámica o potencial químico aumenta, la capa del gel alrededor del núcleo de la tableta actúa realmente casi como una membrana de control de flujo, dando como resultado una liberación lineal del fármaco.

Debido a esta estructura, las tasas de disolución de fármaco se ven afectadas por pequeñas diferencias en las tasas de hidratación y dilatación de los hidrogeles individuales, las cuales dependen de la estructura molecular de los polímeros, incluyendo la densidad de entrecruzamiento químico, el entrecruzamiento de cadenas y la cristalinidad de la matriz del polímero.

La magnitud y la tasa de dilatación depende también del pH del medio de disolución. Los canales que se forman entre los hidrogeles del polímero, dependen de la concentración del polímero, así como del grado de dilatación. Al aumentar la cantidad de polímero disminuirá el tamaño de los canales, lo mismo que ocurre al aumentar el grado de dilatación.

La disolución del fármaco a través de la capa de gel, es inhibida en un mayor o menor grado por las características del fármaco, las diferencias en la estructura macromolecular hidratada de las resinas Carbopol en la superficie de la tableta influyen en las viscosidades macro y micro de la capa de gel y, por lo tanto, en la cinética de disolución del fármaco.<sup>(15)</sup>

Después de la hidratación, los polímeros ligeramente entrecruzados químicamente como Carbopol 971P NF presentan una estructura de gel tipo red de pesca, debido a que hay pocos sitios de entrecruzamiento que restringen el polímero, y este se expande fácilmente a bajas concentraciones.

Las resinas Carbopol que son más altamente entrecruzadas químicamente, como Carbopol 974P NF tienen una estructura de gel tipo bola de hilo, esto es debido a la gran cantidad de enlaces entrecruzados que restringen el polímero, esté no puede expandirse fácilmente y se requieren mayores concentraciones para llenar los espacios entre las partículas dilatadas.<sup>(15)</sup>

Estructura de gel tipo red de pesca

Carbopol 971P NF



Estructura de gel tipo bola de hilo

Carbopol 974P NF



Fig. 2.7 Efecto de la densidad de entrecruzamiento en la estructura de gel.<sup>(15)</sup>

Todo esto indica que el Carbopol 971P NF tiende a ser más eficiente a bajos niveles que Carbopol 974P NF. A medida que la resina Carbopol se seca, es compactada en una tableta. Debe tenerse en cuenta el impacto de la densidad de elemento entrecruzante sobre la porosidad. A menor nivel de elemento entrecruzante en el polímero, menos porosa es la resina. Entre menos porosa es la resina, menos son los canales que se forman en la tableta. Estos canales aumentan la liberación del fármaco en una tableta. Carbopol 971P NF es el polímero químicamente entrecruzado menos efectivo. Carbopol 974P NF es el polímero químicamente entrecruzado más efectivo, y por lo tanto las tabletas producidas a partir de este polímero tendrán más canales. (15)

Los Carbopoles son efectivos a bajas concentraciones, lo que permite una mayor flexibilidad en la formulación que con otros excipientes, además, forman tabletas suficientemente duras a fuerzas de compresión menores, poseen baja friabilidad y buenos tiempos de desintegración. Los niveles típicos de uso de Carbopol como agente de control de liberación en tabletas están entre 10 - 30%.

Las resinas Carbopol no fluyen bien debido a las propiedades cohesivas entre moléculas de polímero, la facilidad para fluir mejora cuando el Carbopol se combina con otros excipientes, y las partículas de Carbopol son separadas de modo tal que no pueden juntarse unas con otras. Una opción es mezclar geométricamente la resina Carbopol con un diluyente no soluble y no dilatante. Algunos excipientes que son compatibles con Carbopol son; Lactosa anhidra, Lactosa hidratada, Fosfato dicálcico, Sílica, Talco y Almidón. Deben evitarse excipientes muy solubles en agua, tales como el Azúcar, ya que estos crean fuerzas osmóticas que pueden romper la capa de gel de Carbopol. El Carbopol 971P NF presenta un tiempo de desintegración mayor que el Carbopol 974P NF. Para la producción de tabletas por compresión directa utilizando resinas Carbopol, se mezcla el fármaco y todos los

excipientes, excepto el lubricante, en un mezclador durante 15 minutos, adicionar el lubricante y mezclar por 5 minutos, y por último comprimir las tabletas utilizando una tableteadora rotativa de alta velocidad.<sup>(15)</sup>

Debido a la importancia que tienen los Carbopoles como agentes aglutinantes en el proceso de fabricación de tabletas, en esta formulación se parte de una lista de excipientes que serán sometidos a los estudios de preformulación y formulación para obtener, según resultados de los estudios la combinación, que mejor convenga en la formulación final.<sup>(15)</sup>

---

# **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los Carbopoles se utilizan como agentes aglutinantes en tabletas y son efectivos a bajas concentraciones. En este trabajo se probaran como agentes aglutinantes en tabletas de liberación convencional fabricadas por compresión directa, las tabletas a base de Carbopol se hinchan durante el proceso de disolución y la concentración de Carbopol es directamente proporcional al hinchado de la tableta, se comprimen bien a bajas fuerzas de compresión obteniendo excelente dureza y buenos tiempos de desintegración.

Debido a que las resinas de Carbopol son sintéticas dan una excelente consistencia, no son biodegradables y pasan a través del cuerpo sin afectar el organismo.

Dadas las pocas propiedades de fluidez del Carbopol debido a las propiedades cohesivas entre moléculas del polimero se debe de utilizar un diluyente no soluble y no dilatante que separe las partículas de Carbopol de tal modo que no se junten unas con otras, para mejorar la fluidez en la formulación.

Los niveles típicos de uso de Carbopol en tabletas por compresión directa de liberación convencional son menor o igual al 2%.

Con base a esto se desea probar a los Carbopoles 971P NF y 974P NF como agentes aglutinantes en los estudios de preformulación y formulación para obtener el proceso de fabricación por compresión directa de tabletas de liberación convencional de Metronidazol.

---

## ***IV. OBJETIVOS***

### GENERAL

Obtener una formulación para tabletas de Metronidazol por compresión directa utilizando Carbopoles 971P NF y/o 974P NF como agentes aglutinantes.

### ESPECÍFICOS

- ↪ Realizar el estudio de preformulación para el Metronidazol.
- ↪ Realizar el estudio de formulación del Metronidazol con los excipientes compatibles.
- ↪ Llevar a cabo la fabricación de lotes piloto

---

## **V. HIPÓTESIS**

Los Carbopoles 971P NF y 974P NF son agentes aglutinantes que se utilizan en tabletas. Al realizar los estudios de preformulación y formulación se obtendrá el tipo de carbopol que funcione mejor como agente aglutinante obteniendo tabletas de liberación convencional fabricadas por compresión directa y cumplan con las especificaciones establecidas.

# **VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL**

## A. EQUIPO E INSTRUMENTOS

EQUIPO	MARCA.	MODELO
Rotap.	Erweka	PRT79
Cámara de luz ultravioleta.	Camag	UV- Betrachfer
Estufas de estabilidad.	Caixa	ICN242T <sub>R</sub>
Friabilizador	Erweka	TA3R
Desintegrador.	Kinet	DT5
Prensa.	Erweka	AIR9S
Parrilla de calentamiento.	Caixa	PCR20
Parrilla de agitación.	Caixa	AP57
Mezclador de corazas gemelas (Cáp. 5 Kg.)	Erweka	AR400
Mezclador de corazas gemelas (Cáp. 1 Kg.)	Erweka	AR400
Tableteadora monopunzónica.	Erweka	VDE050

INSTRUMENTO	MARCA	MODELO
Flujómetro.	Erweka	GDT
Durómetro.	Erweka	TB24
Balanza analítica.	Ohaus	AS120 - S
Balanza semianalítica.	Mettler	PC2000

<b>INSTRUMENTO</b>	<b>MARCA</b>	<b>MODELO</b>
Cronómetro.	Gladox	7RUB
Punto de fusión	Fischer Johns	
Instrumento de Karl Fisher	Metrohm	701KFT
Espectrofotómetro UV/VIS	Perkin Elmer	Lambda 2
Lámpara de infrarrojo.	AND	Ad-4714

**B. MATERIAL Y REACTIVOS**

<b>MATERIAL</b>	<b>CAPACIDAD / NUM.</b>
Pipetas graduadas	1, 2, 5, 10 mL.
Pipetas volumétricas.	1, 5, 10 mL.
Probetas	25, 50, 100, 250 mL.
Refrigerante	
Soporte universal.	
Vasos de precipitados	50, 100, 250, 1000 mL.
Pinzas de 3 dedos c/nuez	
Embudo de tallo corto	
Cucharas grandes de plástico	
Mechero bunsen	
Atomizador	

MATERIAL.	CAPACIDAD / NUM.
Bolsas de plástico Charolas de acero inoxidable Pesafiltro. Embudo de acero inoxidable Desecador.	No 12/24
Espátula de acero inoxidable Anillo metálico. Mortero c/pistilo.	No 6
Tamices para rotap. Ampolletas.	No 60, 80, 120, 160 y 200 2 mL

**REACTIVOS**

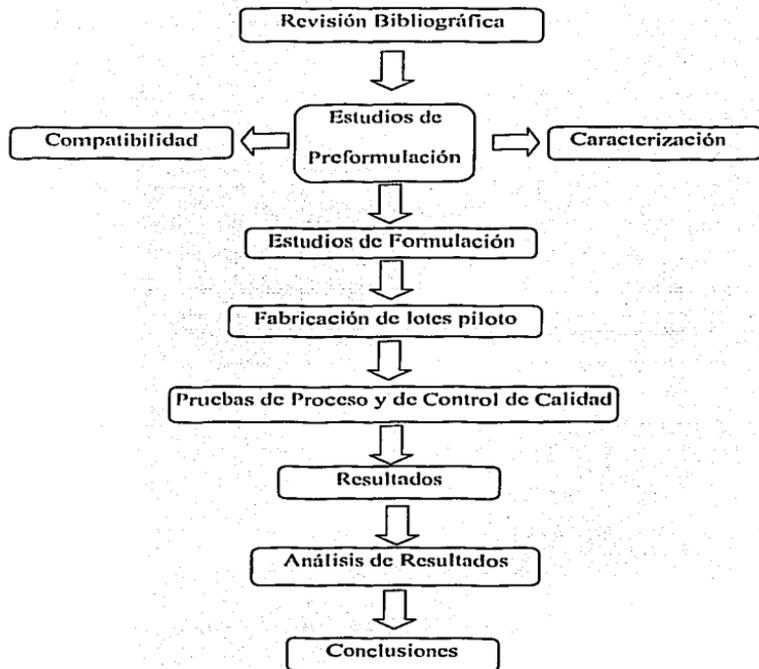
Ácido sulfúrico GR  
 Ácido clorhídrico GR  
 Ácido perclórico GR  
 Ácido acético glacial GR  
 Anhídrido acético GR  
 Nitrito de sodio GR  
 1-(naftil)-etilendiamina 2HCl GR  
 Sulfanilamida GR

**C. DISOLVENTES Y MATERIAS PRIMAS****DISOLVENTES**

Metanol GR  
Cloroformo GR.  
Etanol GR.  
Agua purificada

**MATERIAS PRIMAS**

Metronidazol Grado farmaceutico  
Lactosa monohidratada  
Lactosa Flowlac 100 (Lactosa anhidra)  
Ac- Di- Sol. (Croscarmelosa sódica)  
Crospovidona (Polivinilpirrildona)  
Carbopol 974P NF (Carbomero 974P)  
Carbopol 971P NF (carbomero 971P)  
Aerosil (Dióxido de silicio)  
Estearato de Magnesio

**D. DIAGRAMA DE FLUJO**

## E. MÉTODO

Para el desarrollo de la formulación de tabletas de Metronidazol utilizando Carbopol 971P NF y 974P NF como agentes aglutinantes se hicieron por triplicado los estudios de preformulación y formulación.

### I. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

Los estudios de preformulación contemplan la etapa de caracterización del principio activo y la compatibilidad entre principio activo y excipiente.

#### a. Etapa de caracterización.

En esta etapa se encuentran las propiedades reológicas, físicas, químicas y fisicoquímicas del principio activo, como se describen a continuación. Todas las pruebas se determinaron por triplicado.

##### ▼ Propiedades reológicas.

##### ◆ Determinación de humedad.

Se realiza colocando en una charola de aluminio una cantidad de 3 a 5 g de Metronidazol determinando la humedad en la lámpara de infrarrojo en un tiempo de 10 minutos a una temperatura de 68-75°C.

• **Ángulo de reposo y Velocidad de Flujo.**

Para obtener la velocidad de flujo se utiliza el flujómetro (Fig. 6.1), se enrasa el embudo con el polvo previamente pesado ( $w$ ) y se hace accionar el flujómetro determinando el tiempo ( $t$ ) en que el polvo tarda en caer completamente del embudo. Para el Ángulo de reposo se mide la altura ( $h$ ) y el diámetro ( $d$ ) formado por el polvo. La velocidad de flujo y ángulo de reposo se calculan de la siguiente forma:

$$\text{Vel. de flujo} = w(g) / t(\text{seg})$$

$$\text{Áng. de reposo} = \arctang(2h / d)$$

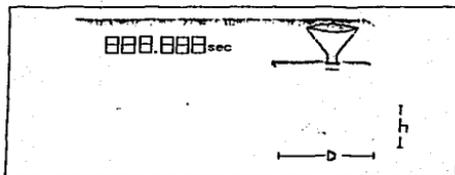


Fig. 6.1. Instrumento para medir la velocidad de flujo

• **Densidad aparente y compactada.**

Para efectuar esta prueba se necesita una probeta de 100 mL, un anillo metálico y un soporte universal colocándose como se observa en la Fig. 6.2. llenándose la probeta con el Metronidazol previamente pesado, cuidando que la superficie del polvo quede igualada en sentido horizontal. El volumen leído representa el volumen aparente.

Para obtener el volumen compactado se procede de la siguiente forma: se tapa adecuadamente la probeta graduada que contiene el polvo y se golpea 60 veces en sentido vertical..

Para calcular la densidad aparente y compactada se utiliza la siguiente formula.

$$\delta \text{ aparente} = w(g) / v(\text{mL})$$

$$\delta \text{ compactada} = w(g) / v(\text{mL})$$

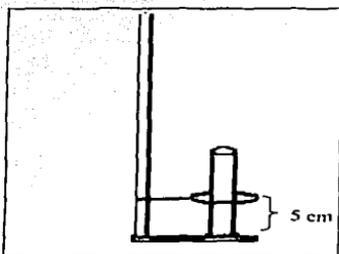


Fig. 6.2 Equipo para determinar la densidad del polvo

#### ▼ Propiedades físicas

##### ○ Descripción

Se describe al Metronidazol en su color, olor, forma y apariencia.

##### ○ Forma y Tamaño de partícula.

En un cubre objeto se toma una cantidad de Metronidazol disperso en agua colocándose al microscopio con un ocular graduado en micras, observando y midiendo forma y tamaño de los cristales.

◆ Porcentaje de finos.

Para esta prueba se utiliza el rotap con tamices del no 80,100,120 y 200 colocándose de mayor a menor abertura, depositando alrededor de 100 g de Metronidazol en el tamiz No 80, se hace funcionar el aparato por 5' y posteriormente se pesa el contenido de cada tamiz para sacar el porcentaje.

El porcentaje de finos es el Metronidazol que pasa a través del tamiz no 200.

◆ Propiedades fisicoquímicas.

◆ Identidad.

Se prepara una solución a una concentración de 20 µg/mL utilizando ácido sulfúrico 0.1N en metanol como solvente y se hace un barrido espectral en el rango del ultravioleta el cual debe presentar máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que una sustancia de referencia preparada en las mismas condiciones, utilizando ácido sulfúrico 0.1N en metanol como blanco de ajuste.

◆ Punto de fusión.

Se coloca una cantidad de Metronidazol sobre un cubre objeto y se observa al fischer johns con un termómetro de 0 - 400 °C midiendo la temperatura en que el metronidazol se funde.

◆ Solubilidad.

El Metronidazol se disuelve en los solventes mencionados en la tabla 2.2 encontrando mayor solubilidad en metanol.

**▼ Propiedades químicas****○ Cromatografía en capa fina.**

Se procede a encontrar el sistema de elusión del Metronidazol en metanol (1:100), haciéndose varias corridas con solventes polares y no polares y mezclas de los mismos en diferentes proporciones, comparando con una Sref. de metronidazol.

**○ Pureza.**

Pesar aproximadamente 50 mg de Metronidazol, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver con ácido sulfúrico 0.1N en metanol y llevar al aforo con el mismo, mezclar. Pasar una alícuota de 2 mL a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al aforo con ácido sulfúrico 0.1N en metanol, mezclar. Leer su absorbancia en el espectrofotómetro de absorción ultravioleta a una longitud de onda de 274 nm y hacer la comparación con una Sref. de metronidazol preparado de forma similar a una concentración de 20 µg/mL, utilizando la solución de ácido sulfúrico 0.1N en metanol como blanco de ajuste.

**○ Productos de degradación.**

Pesar alrededor 1 g de Metronidazol y colocar a reflujo por 2 horas en 150 mL de cada una de las siguientes condiciones: hidrólisis ácida con HCl 0.1N, hidrólisis alcalina con NaOH 0.1N, reducción con Zinc y oxidación con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; para obtener sus productos de degradación. Transcurrido el tiempo se toma un volumen de cada reflujo y aplicar sobre una placa cromatográfica, se eluye con la fase móvil de metanol: cloroformo (8:2), posteriormente se observa en la lámpara de rayos ultravioleta las manchas reveladas, haciendo la comparación con una Sref. de Metronidazol

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**b. Etapa de compatibilidad fármaco-excipiente.**

En la etapa de compatibilidad lo que se desea conocer es si los excipientes que se pretenden utilizar en la formulación son compatibles con el principio activo, para esto se somete el Metronidazol con cada uno de los excipientes (1:1) en ampolletas de vidrio transparente de 2 mL selladas excepto para humedad a condiciones de temperatura (25, 40, 50 y 60°C), humedad relativa (70-80% a 25°C) y luz blanca por un periodo de tres meses, realizando cada 3 semanas un muestreo de cada condición observando por la apariencia algún cambio físico y por cromatografía en capa fina si presenta degradación, comparándose con una Sref. de Metronidazol, utilizando el sistema de elusión metanol: cloroformo (8:2) y como revelador la lámpara de rayos ultravioleta.

**2. ESTUDIOS DE FORMULACIÓN**

Una vez concluida la preformulación se seleccionan los excipientes compatibles con el principio activo y se plantearon las combinaciones posibles considerando 2 diluentes, 2 desintegrantes, 2 aglutinantes, 1 lubricante.

Las concentraciones de cada excipiente se eligieron a partir de referencia bibliográfica proporcionada por Multiquim S.A. de C.V.

Se propusieron 8 formulaciones para tabletas de Metronidazol y se fabricaron lotes de 200g (333 tabletas) de cada formulación siguiendo el proceso de fabricación para tabletas por compresión directa como se observa en la tabla 6.1

Tabla 6.1 Combinaciones de las formulaciones planteadas

<b>Función</b>	<b>FORMULACION</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
Activo	METRONIDAZOL	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Diluyente	LAC. MONOH.	⊙	⊙	⊙	⊙				
	LAC. FLOWLAC 100					⊙	⊙	⊙	⊙
Desintegrante	AC-DI-SOL	⊙	⊙			⊙	⊙		
	CROSPROVIDONA			⊙	⊙			⊙	⊙
Aglutinante	CARBOPOL 974P NF	⊙		⊙		⊙		⊙	
	CARBOPOL 971P NF		⊙		⊙		⊙		⊙
Lubricante	AEROSIL	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙

Nota: (⊙) indica el contenido de la formulación.

Los parámetros en proceso que van a rechazar o aceptar una formulación se indican a continuación.

<b>Parámetro</b>	<b>Especificación</b>
Velocidad de flujo	> 7 g/s
Humedad	< 2%
Angulo de reposo	25 - 40°
Dureza	4 a 8 Kg
Friabilidad	< 1%
Desintegración	< 30'

Se inicia con una concentración de Carbopol al 2%, posteriormente al 1%, y una prensa manual para tabletear las formulaciones que se indican en la tabla 6.2 y 6.3 respectivamente.

Tabla 6.2 Formulaciones con 2% de Carbopol

	F 1	F 2	F 3	F 4
METRONIDAZOL	41.6	41.6	41.6	41.6
LACTOSA MONOH.	55.1	55.1	55.1	55.1
AC-DI-SOL	0.6	0.6		
CROSPROVIDONA			0.6	0.6
CARBOPOL 974P NF		2		2
CARBOPOL 971P NF	2		2	
AEROSIL	0.7	0.7	0.7	0.7

Tabla 6.3 Formulaciones con Carbopol al 1%

	F 5	F 6	F 7	F 8
METRONIDAZOL	41.6	41.6	41.6	41.6
LACTOSA MONOH.	56.1	56.1	56.1	56.1
AC-DI-SOL	0.6	0.6		
CROSPROVIDONA			0.6	0.6
CARBOPOL 974P NF		1		1
CARBOPOL 971P NF	1		1	
AEROSIL	0.7	0.7	0.7	0.7

Para mejorar el flujo y evitar la aglomeración del polvo se sustituye la lactosa monohidratada por lactosa flowlac 100, además se modifica la concentración de Carbopol a 1.5% para disminuir la friabilidad de las tabletas como se observa en la tabla 6.4 para lo cual se fabrican los lotes F9, F10, F11 y F12 y a partir de este momento se utiliza una tableteadora monopunzónica para las formulaciones ensañadas posteriormente.

Tabla 6.4 Formulaciones utilizadas con 1.5% de Carbopol.

	F 9	F 10	F 11	F 12
METRONIDAZOL	41.6	41.6	41.6	41.6
LACTOSA FLOWLAC	55.6	55.6	55.6	55.6
AC-DI-SOL	0.6	0.6		
CROPOVIDONA			0.6	0.6
CARBOPOL 971P NF	1.5		1.5	
CARBOPOL 974P NF		1.5		1.5
AEROSIL	0.7	0.7	0.7	0.7

Como la CROPOVIDONA da mayor tiempo de desintegración que el AC-DI-SOL queda descartada de la formulación, seleccionando la formulación que cumple con los controles en proceso como son: dureza, friabilidad y desintegración.

Con la formulación elegida (F10) se hace la comparación con otro lubricante como es el Estearato de Magnesio, para obtener el que mejor cumpla con sus funciones de antiadherente, lubricante y deslizante, así como también al que dé

buena apariencia a las tabletas sin alterar significativamente a ningún parámetro de proceso y sin modificar sustancialmente la disolución, considerando que el Estearato de Magnesio no puede estar a una concentración superior al 1.0% (37) como se muestra en la tabla 6.5

Tabla 6.5 Formulaciones ensayadas haciendo la comparación de dos lubricantes a diferentes concentraciones.

	F 13	F 14	F 15
METRONIDAZOL	41.6	41.6	41.6
LACTOSA FLOWLAC	55.6	54.8	55.3
AC-DI-SOL	0.6	0.6	0.6
CARBOPOL 974P NF	1.5	1.5	1.5
AEROSIL	0.7	1.5	
ESTEARATO DE Mg			1

Una vez obtenida la formulación con el lubricante adecuado (F15) se hace la comparación entre tres formulaciones, con Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF y sin Carbopol, con el fin de comprobar si el Carbopol 974P NF cumple la función de aglutinante y que diferencia existe con el Carbopol 971P NF, como se muestra en la tabla 6.6. La concentración del desintegrante se aumenta para disminuir el tiempo de desintegración de la formulación seleccionada.

Tabla 6.6 Formulaciones utilizadas haciendo la comparación entre Carbopoles y sin Carbopol.

	F16	F17	F18
METRONIDAZOL	41.6	41.6	41.6
LACTOSA FLOWLAC	54.9	54.9	56.4
AC-DI-SOL	1.0	1.0	1.0
CARBOPOL 974P NF	1.5		
CARBOPOL 971P NF		1.5	
ESTEARATO DE Mg	1	1	1

### 3. SELECCIÓN DEL TIEMPO Y VELOCIDAD DE MEZCLADO

Con la formulación final se hicieron dos curvas de mezclado en el mezclador de corazas gemelas con capacidad de 5 Kg. para obtener el tiempo y velocidad de mezclado óptimos en el proceso, una a 30 rpm y otra a 40 rpm., utilizando lotes de 2 Kg. de la formulación final, realizando el muestreo en tres niveles cada 5 minutos durante 35 minutos, como se muestra en la figura 6.3.

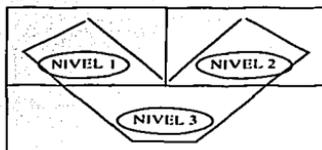


Fig. 6.3 Mezclador de corazas gemelas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La cuantificación de Metronidazol se realizó utilizando el método colorimétrico.<sup>(20)</sup>

#### **Análisis de Metronidazol por el método colorimétrico.**

Pesar una porción de polvo equivalente a 100 mg de Metronidazol, pasar a un filtro de vidrio de porosidad media y extraer con 4 porciones de acetona caliente. Evaporar los extractos combinados y disolver el residuo con 0.1N de NaOH, en un matraz volumétrico de 500 mL, aforar con 0.1N de NaOH y mezclar. Transferir una alícuota de 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL. Sumergir el matraz en un baño maría y calentar por 2 horas. remover el matraz del baño maría y enfriar a temperatura ambiente, diluir con agua destilada y mezclar. Transferir una alícuota de 10 mL a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 3 mL de reactivo sulfanilamida, 4 mL de  $H_2SO_4$  4N y 2 mL de reactivo de Bratton-Marshall, respectivamente. Aforar con agua destilada y reposar por 15 minutos a temperatura ambiente. Leer la absorbancia en celdas de 1 cm a 550 nm comparando con una sustancia de referencia de metronidazol, utilizando un blanco de reactivo.<sup>(20)</sup>

#### **4. ELABORACIÓN DE LA ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN**

Una vez obtenido el tiempo y la velocidad de mezclado óptimos en el proceso se realiza la orden maestra de fabricación en donde se detalla el equipo, precauciones a seguir, el procedimiento y los controles a realizar durante y después del proceso.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

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

**PRODUCTO: METRONIDAZOL**

**F.F. TABLETAS**

**USO: TESIS**

**ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO**

**FORMULA UNITARIA**

Cada tableta contiene:

	%	mg
METRONIDAZOL	41.6	250.0
LACTOSA FLOWLAC 100	54.7	329.0
AC-DI-SOL	1.0	6.0
CARBOPOL 974P NF	1.5	9.0
ESTEARATO DE MAGNESIO	1.0	6.0
	100.0	600.0

Las materias primas deben ser grado farmacéutico.

**TAMAÑO DE LOTE DE FABRICACIÓN**

El tamaño de lote piloto de fabricación es de 1400 tabletas

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

PRODUCTO: METRONIDAZOL

F.F. TABLETAS

USO: TESIS

## PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

EQUIPO	MARCA
Tableteadora monopunzónica	Erweka
Mezclador de corazas gemelas	Erweka
Mallas de acero inoxidable No 60 y 80	Erweka
Durómetro	Erweka
Friabilizador	Erweka
Flujómetro	Erweka
Desintegrador	Kinet

## PRECAUCIONES DE OPERACIÓN

El tiempo y velocidad de mezclado, así como la humedad del polvo durante el proceso de fabricación deben ser controlados.

## LIMPIEZA DE EQUIPO Y MESA DE TRABAJO

	REALIZÓ	SUPERVISO	FECHA
Lavar con agua y jabón	_____	_____	_____
Enjuagar con agua destilada	_____	_____	_____
Sanitizar con etanol al 70%	_____	_____	_____
Colocar etiqueta de identificación al equipo y área de trabajo	_____	_____	_____

P.A. : METRONIDAZOL	F.F: TABLETAS	LOTE:		HOJA 1/3
PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA		REALIZÓ	SUPERVISO	FECHA y HORA
<p>A. Tamizar por malla No 60, 350 g de Metronidazol, 460 g de Lactosa Flowlac 100, 12.6 g de Carbopol 974P NF y 8.4 g de Ac-di-sol, y por malla No 80, 8.4 g de Estearato de Magnesio.</p> <p>B. Mezclar el Metronidazol, Lactosa Flowlac 100, Carbopol 974P NF y Ac-Di-Sol en un mezclador de corazas gemelas, durante 12 minutos a 30 rpm. Tomar una cantidad apropiada de la mezcla para realizar las pruebas de control de proceso como son: Humedad menor del 2%, Ángulo de reposo de 20° a 30°, Velocidad de flujo mayor a 7 g/seg, y Densidad aparente y compactada de 0.68 y 0.84 g/mL</p> <p>Mediante el resultado aprobatorio:</p>				

P.A : METRONIDAZOL	F.F: TABLETAS	LOTE:	HOJA 2/3	
PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA		REALIZÓ	SUPERVISO	FECHA y HORA
<p><b>C.</b> Adicionar el Estearato de Magnesio previamente tamizado en la etapa A, en el mezclador de corazas gemelas y mezclar durante 3 minutos a 30 rpm.</p> <p><b>D.</b> Tabletear la mezcla anterior a 600 mg., empleando tableteadora monopunzónica, registrando los parámetros establecidos para el control durante el proceso:            Variación de peso de 570 mg a 630 mg            Dureza entre 4 a 8 Kg.            Friabilidad menor al 1%            Desintegración menor a 30 minutos.</p> <p><b>E.</b> Recibir el producto en una bolsa de plástico identificada con la etiqueta de PRODUCTO A GRANUL y cerrarla herméticamente. Colocarla dentro de una caja o cuñete identificado con la etiqueta de "USO NO AUTORIZADO".</p>				

P.A : METRONIDAZOL	F.F: TABLETAS	LOTE:		HOJA 3/3
PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA		REALIZÓ	SUPERVISO	FECHA y HORA
<p><b>F.</b> Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar los controles establecidos para el producto a granel.</p> <p><b>G.</b> Mediante el resultado obtenido proceder a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reprocesar.</li> <li>- Rechazar.</li> <li>- Aprobar.</li> </ul> <p><b>H.</b> Si el resultado es aprobatorio proceder a acondicionar en frascos de polietileno de color blanco con tapa de rosca y con 10 tabletas en cada uno.</p>				

## 5. ELABORACIÓN DE LA HOJA DE ANÁLISIS

Al realizar los lotes piloto se tomó en cuenta la cantidad de lote que indica la orden maestra de fabricación y se hicieron los controles de calidad a las tabletas obtenidas en base a FEUM 7ª ed, y referencia bibliografía, de control en procesos físicos en fabricación de tabletas <sup>(36)</sup>, estos controles fueron:

▼ Descripción. <sup>(36)</sup>

Se toman 10 tabletas y se observa su forma, color y aspecto.

▼ Dimensiones. <sup>(36)</sup>

Esta prueba se realiza midiendo el diámetro y la altura de 10 tabletas de la parte cóncava a la parte plana.

▼ Ensayo de identidad. <sup>(13)</sup>

A) MGA 0361

Solución de referencia. Pesar 10 mg de la Sref de Metronidazol, pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 1 mL de solución (1:100) de ácido clorhídrico, disolver, llevar al aforo con solución (1:350) de ácido sulfúrico en metanol y mezclar. Pasar una alcuota de 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con la solución de ácido sulfúrico en metanol y mezclar. Esta solución contiene 20 µg/mL de Metronidazol.

Solución muestra. Pesar 10 tabletas, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 250 mg de Metronidazol, pasar a un matraz Volumétrico

de 25 mL, llevar al aforo con solución (1:100) de ácido clorhídrico, agitar durante 10 minutos y filtrar, pasar una alícuota de 2 mL de filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con solución (1:350) de ácido sulfúrico en metanol y mezclar. Pasar una alícuota de 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con la solución de ácido sulfúrico en metanol y mezclar.

El espectro de absorción ultravioleta de la solución de la muestra, debe presentar máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la solución de referencia, en celdas de 1 cm y usando la solución de ácido sulfúrico en metanol como blanco de ajuste.

B) MGA 0241 (capa delgada)

Soporte. Gel de sílice 60 F254.

Fase móvil. Mezcla de cloroformo, dimetilformamida y solución al 90% v/v de ácido fórmico (16:4:1)

Solución de la muestra. Triturar hasta polvo fino 10 tabletas, pesar una cantidad de polvo equivalente a 200 mg de Metronidazol, agregar 5 mL de una mezcla (1:1) cloroformo-metanol, agitar mecánicamente durante 5 minutos y centrifugar.

Solución de referencia. Preparar una solución de la SRef de Metronidazol en una mezcla (1:1) cloroformo-metanol, que contenga 40 mg/mL (solución 1) Preparar soluciones de 2-metil-5-nitroimidazol en una mezcla (1:1) cloroformo-metanol, que contenga 200 µg/mL y 80 µg/mL respectivamente (soluciones 2 y 3)

Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaaca en carriles separados, 20  $\mu$ L de cada una de las soluciones. Desarrollar el cromatograma hasta 15 cm arriba de la línea de aplicación, retirar la cromatoplaaca de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, dejar evaporar el disolvente y examinar la cromatoplaaca bajo lámpara de luz ultravioleta. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la solución de la muestra, debe corresponder en tamaño, color y Rf a la mancha obtenida con la solución 1.

↓ Friabilidad. <sup>(36)</sup> Menor a 1%

En esta prueba se pesan 20 tabletas limpias de polvo y se colocan en el friabilizador a 20 rpm por 5 minutos, transcurrido ese tiempo se limpian y se pesan nuevamente obteniendo por diferencia la perdida de peso en porcentajc.

↓ Dureza. <sup>(36)</sup> Entre 4 a 8 Kg.

Determinar con un durómetro la dureza de 30 tabletas como mínimo y obtener el promedio.

↓ Peso promedio. <sup>(36)</sup> de 600 mg  $\pm$  5%

Se realiza pesando individualmente 20 tabletas y sacando el peso promedio de las mismas.

↓ Variación de peso. <sup>(36)</sup> de 570 a 630 mg

Esta prueba se obtiene con el valor del peso promedio de 20 tabletas y después del peso individual de cada una, sacando la variación de cada una con respecto al peso promedio.

▼ Tiempo de desintegración. <sup>(13)</sup> Menor a 30 minutos

MGA 0261. En cada uno de los 6 tubos de la canastilla, depositar una tableta, colocar un disco y poner el aparato en movimiento, usando como liquido de inmersión agua a  $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , elevar la canastilla para separarla del liquido de inmersión cuando todas las tabletas se hayan desintegrado completamente, hasta un tiempo limite de 30 minutos.

▼ Uniformidad de dosis. <sup>(13)</sup> de 85 a 115%

MGA 0299 Se usa la prueba para la uniformidad de contenido cuantificando individualmente 10 tabletas siguiendo el método de valoración.

▼ Disolución. <sup>(13)</sup>  $Q = 85\%$

MGA 0291. Esta prueba se realiza en el aparato No 1 utilizando como medio de disolución 900 mL de HCl 0.1N a  $37^{\circ}\text{C}$  a 100 rpm por 60 minutos, transcurrido el tiempo filtrar descartando los primeros mililitros del filtrado pasar una alcuota de 3 mL a un matraz volumétrico de 50 mL y aforar con el medio de disolución. Preparar una solución de referencia conteniendo  $20 \mu\text{g/mL}$  de Metronidazol. Determinar la absorbancia de las muestras y de la solución de referencia a una longitud de onda de 274 nm utilizando el medio de disolución como blanco.

▼ Valoración. <sup>(13)</sup> de 95 a 105%

Pesar 20 tabletas, determinar su peso promedio y triturarlas hasta polvo fino. Pesar una porción del polvo equivalente a 100 mg de metronidazol, pasar a un filtro de porosidad media y extraer con 4 porciones de 10 mL cada una de acetona caliente. Evaporar los extractos combinados sobre una parrilla de calentamiento y disolver el residuo en 60 mL aproximadamente de ácido acético glacial, adicionar 4

gotas de indicador cristal violeta y Titular con solución de 0.1N de ácido perclórico hasta un color verde esmeralda. Correr un blanco de reactivo y hacer las correcciones necesarias. Calcular considerando que cada mL de ácido perclórico es equivalente a 17.12 mg de metronidazol.

Una vez concluidos los controles de calidad se aprueba o se rechaza el lote.

---

## ***VII. RESULTADOS***

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

## Etapa de caracterización del fármaco.

Tabla 7.1 Resultados del promedio de tres determinaciones de las pruebas reológicas, físicas, fisicoquímicas y químicas de Metronidazol.

ANÁLISIS	RESULTADOS	LÍMITES
Apariencia	cumple	Cristales o polvo amorfo de color amarillo en forma de agujas. Largo de 43-49 $\mu$ c y ancho de 8-12 $\mu$ c
Identidad	cumple	El espectro de absorción UV de una muestra exhibe máximos y mínimos, a las mismas longitudes de onda que una Sref
Solubilidad	cumple	soluble en Metanol
Cromatografía en capa fina	Rf = 0.33 Metanol: cloroformo (8:2)	Rf = 0.66 Cloroformo:Metanol:Agua: Ácido acético. (7:2.4:0.4:0.2)
Punto de fusión	159 - 161 °C	159 - 163 °C
Pureza	99.5%	99 - 101%
Reología		
Ángulo de reposo	33.6°	>30° y < 40° el flujo es regular
Velocidad de flujo	3.88 g/seg	sin límite
Densidad aparente	0.5587 g/mL	sin límite
Densidad compactada	0.6924 g/mL	sin límite
% de finos	9.4%	10 - 15%
Humedad	0.4% (65°C)	<2%

RESULTADO: APROBADO

**Etapas de compatibilidad entre fármaco y excipiente**

Tabla 7.2 Resultados de compatibilidad del cuarto muestreo

EXCIPIENTE	APARIENCIA	25"	40"	50"	60"	LUZ	H.R.
						BLANCA	70-80%
Lactosa							
Monohidratada	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lactosa							
Flow Lac 100	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Carbopol							
971P NF	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Carbopol							
974P NF	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Crospovidona	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ac-di-sol	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Aerosil	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Estearato de							
Magnesio	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Nota: ✓ significa compatibilidad con el Metronidazol.

La compatibilidad del Metronidazol con excipiente se verificó por apariencia física y por cromatografía en capa fina con el sistema de elución metanol: agua (8:2), un cambio en la cromatoplaqueta tal como la apariencia de una nueva mancha o en el valor de  $R_f$  es indicativo de una interacción entre fármaco y excipiente

## ESTUDIOS DE FORMULACIÓN

En la tabla 7.3 y 7.4 se muestran los resultados del promedio de tres determinaciones de los estudios de formulación utilizando Carbopol al 2% y 1% respectivamente, los cuales se comprimieron en una prensa manual

Tabla 7.3 Resultados de las formulaciones ensayadas utilizando 2% de Carbopol

PARÁMETRO	F 1	F 2	F 3	F 4
HUMEDAD (%)	0.4-0.6	0.4-0.7	0.5-0.7	0.4-0.6
$\delta$ APARENTE. (g/mL)	0.667	0.622	0.636	0.619
$\delta$ COMPACTADA (g/mL)	0.909	0.898	0.886	0.863
VEL. FLUJO (g/s)	1.55	1.82	1.72	2.35
$\angle$ REPOSO (°)	28	25.4	24.1	25.2
% COMPRESIBILIDAD	26.6	30.7	28.1	28.2
DUREZA (kg)	1.5-2.5	1.8-2.5	1.5-2.5	1.5-2.5
DESINTEGRACION (min.)	>30	>30	>30	>30
FRIABILIDAD (%)	0.25	0.22	0.25	0.24

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 7.4 Resultados de las formulaciones ensayadas utilizando 1% de Carbopol.

PARÁMETRO	F 5	F 6	F 7	F 8
<b>HUMEDAD (%)</b>	0.5-0.7	0.6-0.8	0.4-0.6	0.4-0.7
<b>δ APARENTE. (g/mL)</b>	0.651	0.647	0.658	0.654
<b>δ COMPACTADA(g/mL)</b>	0.903	0.899	0.902	0.918
<b>VEL.FLUJO (g/s)</b>	3.2	2.7	2.9	2.6
<b>∠ REPOSO (°)</b>	23.8	27.5	26.5	27.3
<b>% COMPRESIBILIDAD</b>	27.8	27.9	26.9	28.7
<b>DUREZA (kg)</b>	2.5-3.5	2.5-3.5	2-3	2.6-3.2
<b>DESINTEGRACION (min.)</b>	>30	5-10	>30	5-10
<b>FRIABILIDAD (%)</b>	1.82	2.58	2.22	2.51

Para mejorar la velocidad de flujo se sustituye la Lactosa monohidratada por Lactosa flowlac 100 y se cambia la concentración de Carbopol a 1.5% para disminuir la friabilidad, como se muestra en la tabla 7.5

Las tabletas obtenidas a partir de este momento se comprimieron en una tableteadora monopunzónica.

Tabla 7.5 Resultados de las formulaciones ensayadas utilizando 1.5 % de Carbopol.

<b>PARÁMETRO</b>	<b>F 9</b>	<b>F 10</b>	<b>F11</b>	<b>F12</b>
<b>HUMEDAD (%)</b>	1.3-1.7	1.3-1.7	1.5-1.7	1.3-1.6
<b>δ APARENTE (g/mL)</b>	0.618	0.636	0.609	0.615
<b>δ COMPACTADA(g/mL)</b>	0.752	0.794	0.748	0.774
<b>VEL. FLUJO (g/s)</b>	7.11	6.21	7.45	10.08
<b>∠ REPOSO (°)</b>	28.2	26.5	22.7	24.8
<b>% COMPRESIBILIDAD</b>	17.7	19.9	18.6	20.4
<b>DUREZA (kg)</b>	6-8	6-7	7-8	6-8
<b>DESINTEGRACIÓN (min.)</b>	> 30'	20 - 25'	>30'	>30'
<b>FRIABILIDAD (%)</b>	0.85	0.97	0.95	1.08

Se descartan las formulaciones que contienen al Carbopol 971P NF (F9 y F11) y Crospovidona (F12) debido a que el tiempo de desintegración es mayor en estas, quedando solo la que contiene Ac-di-sol como desintegrante y Carbopol 974P NF como aglutinante (F10).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En la tabla 7.6 se muestran los resultados de la comparación de dos lubricantes Aerosil y Estearato de Magnesio a diferentes concentraciones con el fin de encontrar al lubricante adecuado en la formulación.

Tabla 7.6 Comparación de 2 lubricantes, Aerosil (F13 y F14) y Estearato de Magnesio (F15)

PARÁMETRO	F 13	F 14	F 15
HUMEDAD (%)	1.3-1.7	1.3-1.7	1.8-2.2
δ APARENTE (g/mL)	0.618	0.636	0.6945
δ COMPACTADA (g/mL)	0.752	0.794	0.8273
VEL. FLUJO (g/s)	7.11	6.21	10.2
∠ REPOSO (°)	28.2	26.5	25.4
% COMPRESIBILIDAD	17.7	19.9	16.05
DUREZA (kg)	6-8	7-8	4-6
DESINTEGRACIÓN (min.)	20-25	20-25	32'
FRIABILIDAD (%)	0.95	0.95	0.86
DISOLUCIÓN (%)	93.2	94.0	89.2

Se descarta al Aerosil de las formulaciones debido a las propiedades de lubricación y se aumenta la concentración de Ac-di-sol para disminuir el tiempo de desintegración

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En la tabla 7.7 se muestran los resultados de la comparación entre Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF y sin Carbopol con el fin de demostrar la función de agente aglutinante del Carbopol.

Tabla 7.7 Resultados de 3 formulaciones, Carbopol 974P NF (F16), Carbopol 971P NF (F17) y sin Carbopol (F18)

PARÁMETRO	F 16	F 17	F 18
HUMEDAD (%)	1.8-2.3	1.8-2.2	1.8-2.1
δ APARENTE (g/ml)	0.6806	0.6651	0.619
δ COMPACTADA(g/mL)	0.844	0.8325	0.776
VEL. FLUJO (g/s)	10.2	10.0	7.5
∠ REPOSO (°)	24.1	25.4	26.8
% COMPRESIBILIDAD	19.3	21.2	20.2
DUREZA (kg)	3-4	3.5-4.5	>1
DESINTEGRACIÓN (min.)	27'	70'	-
FRIABILIDAD (%)	0.8%	0.55%	100.0
DISOLUCIÓN (%)	91.0	< 80	-

Con la formulación final (F16) se procede a encontrar el tiempo y velocidad de mezclado óptimos en el proceso como se observa en la fig. 7.1 y 7.2 a 30 y 40 rpm respectivamente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

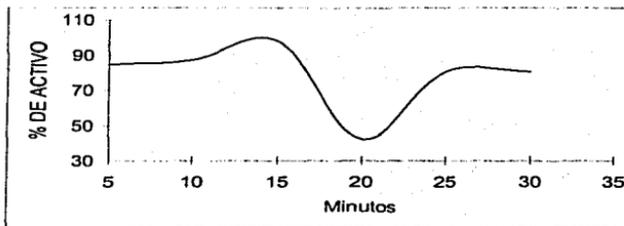


Fig. 7.1 Curva de mezclado de la formulación elegida a 30 rpm.

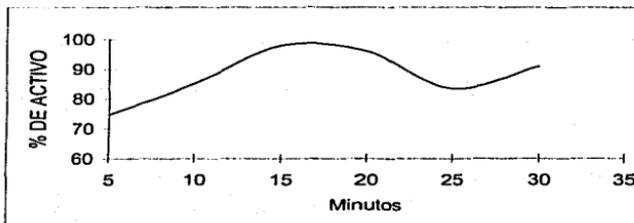


Fig. 7.2 Curva de mezclado a 40 rpm. de la formulación elegida

Una vez que se encontró el tiempo y velocidad de mezclado óptimos se fabricó el producto de acuerdo a la orden maestra de fabricación para posteriormente hacerle los análisis de control de calidad correspondientes al producto terminado, obteniendo finalmente el reporte de análisis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
REPORTE DE ANÁLISIS.



PRODUCTO: METRONIDAZOL TAMAÑO DE LOTE: 1400 TABS  
PRESENTACIÓN: FRASCO C/10 TABS USO: TESIS  
LOTE No: 1POM131098 EMITÍO: MARTÍN A. LEMUS GARCILAZO

MÉTODO: FEUM, 6<sup>o</sup> ed  
ÁREA: FARMACÉUTICA  
BITACORA No. MALC98

ANÁLISIS	RESULTADOS	LIMITES
DESCRIPCIÓN	TABLETA CONCAVA DE COLOR OPACO, CON RANURA DE UNO DE SUS LADOS.	TABLETA CONCAVA DE COLOR OPACO CON RANURA DE UNO DE SUS LADOS.
DIMENSIONES	13 mm DE DIÁMETRO 4 mm DE ALTURA 2.5 mm DE ALTURA A LA FORMA PLANA	13 mm DE DIÁMETRO 4 mm DE ALTURA 2.5 mm DE ALTURA A LA FORMA PLANA
ENSAYOS DE IDENTIDAD	LONGITUD DE ONDA DE MÁXIMA ABSORBANCIA 277 NM.  Rf = 0.33	A. EL ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA DE LA SOLUCIÓN MUESTRA DEBE PRESENTAR MÁXIMOS Y MÍNIMOS A LAS MISMAS LONGITUDES DE ONDA QUE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA.  B. LA MANCHA PRINCIPAL OBTENIDA EN EL CROMATOGRAMA CON LA SOLUCIÓN DE LA MUESTRA, DEBE CORRESPONDER EN TAMAÑO COLOR Y Rf A LA MANCHA OBTENIDA CON LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA.
PESO PROMEDIO	616 mg	600mg ± 5%
VARIACIÓN DE PESO	610 mg - 630mg	570mg - 630mg
OBSERVACIONES:		ANÁLIZO: MARTÍN A. LEMUS GARCILAZO FECHA: 13-10-98 RESULTADO: APROBADO
ELABORADO POR: MARTÍN ALEJANDRO LEMUS GARCILAZO	APROBADO POR: Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ	VIGENCIA:   Vo. Ho. :   HOJA : 1/2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
 REPORTE DE ANÁLISIS.



PRODUCTO: METRONIDAZOL  
 PRESENTACIÓN: FRASCO C/10 TABS  
 LOTE No: L.POM131098

TAMAÑO DE LOTE: 1400 TABS  
 USO: TESIS  
 EMITÍO: MARTÍN A. LEMUS GARCILAZO

MÉTODO: FEUM., 6ª ed  
 ÁREA: FARMACÉUTICA  
 BITÁCORA No. MAL/098

ANÁLISIS	RESULTADOS	LÍMITES
UNIFORMIDAD DE DOSIS	92.3% - 97.8%	85% - 115%
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	25 - 27 MIN	MÁXIMO 30 MIN.
DISOLUCIÓN	Q = 91%	Q = 85%
DUREZA	4 - 6 Kg	4 - 8 Kg
FRIABILIDAD	0.8%	<1%
VALORACIÓN	97.2%	95% - 105%

## OBSERVACIONES:

ANALIZO: MARTÍN A. LEMUS GARCILAZO  
 FECHA: 13-10-98  
 RESULTADO: APROBADO

ELABORADO POR:  
 MARTÍN ALEJANDRO  
 LEMUS GARCILAZO

APROBADO POR : VIGENCIA :  
 Q.F.B. FRANCISCA  
 ROBLES LÓPEZ

Vo. Bo. :

HOJA : 2/2

## ENSAYO DE IDENTIDAD

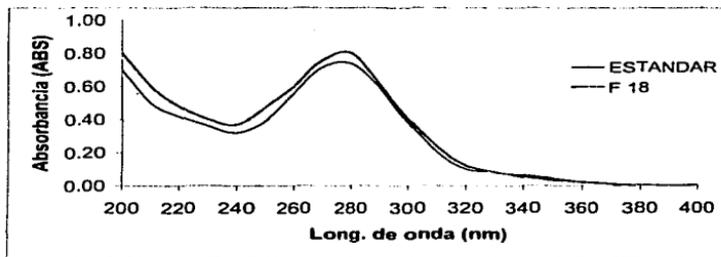


Fig. 7.3 Ensayo de identidad del Metronidazol en la formulación final comparado con un estándar.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

**VIII. ANÁLISIS  
DE  
RESULTADOS**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Para el desarrollo de la formulación de tabletas de Metronidazol por compresión directa se realizó en dos etapas, la preformulación y formulación, el primero consistió en la caracterización del principio activo y la compatibilidad entre principio activo y excipientes; en la caracterización del principio activo se realizaron pruebas químicas, físicas, reológicas y fisicoquímicas del principio activo que proporcionaron la información necesaria para el proceso de fabricación, y en la compatibilidad entre principio activo y excipientes, se demostró que el principio activo es compatible con los excipientes propuestos.

Las formulaciones se plantearon de acuerdo a la función que desempeña cada uno de los excipientes haciéndose todas las combinaciones posibles entre ellos excepto para el lubricante.

Los excipientes que se descartaron fueron los siguientes: Lactosa monohidratada porque presenta mal flujo por la aglomeración de polvos; Carbpol 971P NF, porque tiene tiempo de desintegración prolongado debido a que presenta una estructura tipo red lo que permite que cuando se hidrata se hincha y sus enlaces se dilatan fácilmente cubriendo al principio activo, a comparación del Carbpol 974P NF que presenta una estructura tipo bola de estambre que hace que cuando se hincha los enlaces no se dilatan fácilmente; Crospovidona debido a que el tiempo de desintegración es más alto que el Ac-Di-Sol, y Aerosil, porque no presenta propiedades antiadherentes adecuadas a la formulación, a comparación del Estearato de Magnesio que le da un aspecto brillante y liso.

Una vez encontrada la formulación para la fabricación de Metronidazol por compresión directa, se realizaron las curvas de mezclado, encontrándose un mejor comportamiento a 30 rpm. por un tiempo de 15 minutos donde se observa la

concentración adecuada del principio activo, la cuantificación de este se llevó a cabo por el método colorimétrico.

La incorporación de Carbopol 971P NF y 974P NF al mercado de excipientes como agentes aglutinantes en tabletas de liberación convencional queda demostrado con este trabajo que ambos presentan buenas características de aglutinamiento pero el Carbopol 974P NF no altera sustancialmente el tiempo de desintegración y disolución de las tabletas de Metronidazol obtenidas por compresión directa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

## ***IX. CONCLUSIONES***

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

- ↘ Se obtiene una opción de fabricación por compresión directa ahorrándose en equipo, espacio y tiempo de fabricación.
- ↘ Se obtiene al Carbopol 974P NF como un agente aglutinante adecuado en el desarrollo de la formulación de Metronidazol por compresión directa a una concentración del 1.5%.
- ↘ Se concluye que el Carbopol 974P NF es mejor en tabletas convencionales a comparación del Carbopol 971P NF que es recomendable en tabletas de liberación controlada.
- ↘ Se obtienen tabletas que cumplen con los parámetros de calidad requeridos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

# X. BIBLIOGRAFÍA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1. Lachman L., The Theory And Practice Industrial Pharmacy, Ed. Lea & Febiger, 3a ed., Philadelphia, 1986, 293- 329.
2. Lachman L., Lieberman H., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Ed. Marcel Dekker, Inc., 2ed, New York, 1989, 591.
3. Racz, J., Drug Formulation, Edit. John Wiley & Sons, New. York, 1989, 2-4.
4. Carstensen J., T., Preformulation, in Modern pharmaceutics de G. S. Banker y C. T. Rhodes, Edit. Marcel Dekker, 2a ed., New York, 1989, 239-240
5. Pacheco J. y col., Propiedades Tecnológicas del Sistema de Excipientes Pharmatose 100M - Helmcel 100, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 3, 28, 1998, 68 -73.
6. Boletín técnico F. M. C., Fabricación de Tabletas, 1995, 1-8
7. Estabilidad de Medicamentos, Norma Oficial Mexicana Nom-073-ssa-1993, Diario Oficial, Secretaria de Salud, 8-III-1996.
8. Goodman & Guilman, Las bases Farmacológicas de la terapéutica, Edit. . Mc Graw - Hill interamericana, 9ed., 2, 1998, 1050 - 1058.
9. Florey, K., Analytical Profiles of Drug Substances, Ed. Academic Press, Inc. E. U. A. , 1976, 5, 328- 343.
10. Unites States Pharmacopeia NF XXIV, . 2000, 2955-2956
11. Clarke, E. G., Isolation and Identification of Drugs, Ed. The Pharmaceutical Press. G. Bretaña, 1974, 429.
12. The Index Merck, an Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals., Ed. Merck & Co. Inc., 20a ed., 1996, 1051.
13. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª ed., Secretaría de Salud, México, 2000, 1267-1268.
14. Mc Van, B, Referencias Farmacéuticas: Manual De Consulta Para Los Profesionales de la Salud, Edit.. El Manual Moderno, Méx. D.F., 1995, 1118.

15. Boletín Farmacéutico. Cápsulas y Tabletas de Liberación Controlada, Carbopol The Proven Polymers In Pharmaceuticals, 17, Edit. Bf Goodrich, 1994, 1-31.
16. Reynolds. J., Martindale The Extra Pharmacopoeia, E. F., Ed. The Pharmaceutical Press, 2a ed., 1989. 666-672.
17. The Pharmaceutical Codex, Ed. Pharmaceutical Press., 11a ed., London, 1979, 567- 568.
18. British Pharmacopoeia, London Her Majesty's Stationary Office, 2000, 2, 969.
19. Kretschmer, R., Amibiasis, Infección y enfermedad por Entamoeba histolytica, De. Trillas, 1ª ed., México D. F., 1994, 299.
20. Colorimetric Determination of Some N-1 Substituted Nitroimidazoles; Edward P., Yao C y col.; Journal Chemical Sciences; 58 (1), 1969, 55-57.
21. Gadalla M., Ebran A y col.; Evaluation of commercial Metronidazole tablets; Drug Development and Industrial Pharmacy; 10,(7), 1984, 1097-1115.
22. Ramírez F., Villafuerte R. L.; Caracterización de polvos para compresión, F.M.C., 1993; 19-25.
23. Villafuerte R. L.; Diseño de medicamentos; México: COSNET - ENCB - IPN, 1984; 1-152.
24. Innovación y desarrollo farmacéutico; Edit. Asociación farmacéutica mexicana; México 1990, 103-162.
25. Boletín técnico FMC; Tablet ingredients wet granulation, direct compression or compactation components; Mexico, 1993; 3, 1-13.
26. Encyclopedia of pharmaceutical technology; Edit. Marcel Dekker, Inc.; USA, 1990, 2, 62; 75-78.
27. Concise, Encyclopedia of polymer Science and Engineering, Edit. J. Wiley & Sons. USA, 1990, 458-459.

28. Domínguez Y., Romero M.; Desarrollo de un método analítico por cromatografía de gases para la determinación de Metronidazol en Tabletas; Revista Mexicana de Ciencias farmacéuticas; 17 (2) 1993, 21-24.
29. Rodríguez J., Espejo O.; Estudio comparativo de dos métodos cromatográficos para la determinación cuantitativa de Metronidazol en plasma: CGL y CLAR; Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas; 16 (5), 1995 3-7.
30. Capella S., Pinal B.; Determinación de Metronidazol en plasma por cromatografía Gas- Líquido, sin reacciones de derivación; Revista mexicana de Ciencias Farmacéuticas; 15 (4), 1994, 11-16.
31. Willard H.; Métodos Instrumentales de Análisis; México: CECSA, 1978, 533-543.
32. Lindenbaums; Calorimetry in Pharmaceutical research and Development; Encyclopedia of Pharmaceutical Technology; Edit. Marcel Dekker, Inc, New York, 1988, 233-248.
33. Blecher L.; Pharmaceutical Excipients - Producers and user Strength in their voice; Pharmaceutical technology; 2 17, 1993, 38-39.
34. Welss J. Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances; Edit. Ellis Horwood; 1988; 152-190, 209-219.
35. Voigt R.; Tratado de Tecnología farmacéutica; Edit. Acribia; Zaragoza, 1982, 202-225.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN