

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DPTO. DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA**

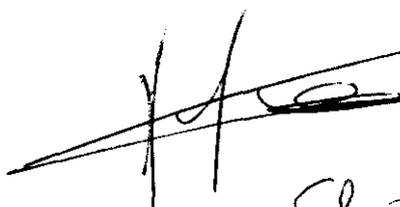
**DETERMINACION POR HPLC DE 4-EPIANHIDRO - TETRACICLINA
COMO PRODUCTO DE DEGRADACION EN
FORMAS ORALES DE TETRACICLINA
CONDICIONADA POR NUEVOS DISEÑOS GALENICOS**

**Memoria presentada por:
JOSE LUIS SANROMA BORDALLO,
para la obtención del título universitario
de *Doctor en Farmacia*. Madrid - 1994.**

DR. D. JOSE LUIS LASTRES GARCIA, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA EN LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICA: Que la presente memoria experimental y bibliográfica elaborada por D. José Luis Sanroma Bordallo ha sido realizada bajo la dirección del Dr. D. Manuel Córdoba Borrego, Profesor Numerario de Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia y hallándose concluido, autorizamos su presentación a fin de que sea juzgado por la comisión correspondiente.


Fdo Manuel Córdoba
Borrego



Fdo - José Luis Lastres García

Madrid, de Octubre de 1994.



Deseo recoger en estas palabras mi sincera gratitud al Prof. Dr. D. Manuel Córdoba, por el apoyo y orientación tan valiosos que de él he recibido durante nuestra colaboración en la presente memoria.

Igualmente, al Prof. Dr. D. José Luis Lastres, por haber autorizado la realización de este trabajo en el Departamento que tiene a su cargo.

Por último, pero no menos importante, a todos los compañeros y amigos del Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica por su ayuda y colaboración.

A *Marisol*, porque tu ayuda y comprensión han sido imprescindibles para realizar este trabajo.

INDICE

I.	Introducción	1
II.	Objeto del trabajo	3
III.	Parte teórica	6
1.	Materiales	7
1.1.	Principio activo (Tetraciclina HCl)	8
1.2.	Excipientes	13
1.2.1.	Hidroxipropilcelulosa	22
1.2.2.	Lactosa - PVP sol. - PVP insol.....	27
1.2.3.	PVP soluble	31
1.2.4.	Complejo liposacárido	38
1.2.5.	Metafosfato sódico	41
2.	Métodos	42
2.1.	Formulaciones: Mezclas pulverulentas	43
2.1.1.	Densidad	44
2.1.2.	Velocidad de flujo	45
2.1.3.	Angulo de reposo	46
2.1.4.	Distribución granulométrica	47
2.1.5.	Humedad	48
2.2.	Forma Farmacéutica: Comprimidos	50
2.2.1.	Aspecto	51
2.2.2.	Uniformidad de masa	53
2.2.3.	Resistencia a la fractura	56
2.2.4.	Friabilidad	58
2.2.5.	Tiempo de disgregación	60
2.2.6.	Velocidad de disolución	63
2.3.	Forma Farmacéutica: Cápsulas	84
2.3.1.	Ventajas	85
2.3.2.	Inconvenientes	85
2.3.3.	Proceso de fabricación / características	86
2.3.4.	Dosificadoras	89
2.3.5.	Mezclas para cápsulas	92

2.3.6. Dosificadoras instrumentadas	93
2.3.7. Diseño y desarrollo de formulaciones	94
3. Tratamiento estadístico de datos	98
4. Tecnología utilizada: Compresión directa	107
5. Planteamiento farmacológico	116
5.1. Interacciones medicamentosas	117
5.2. Toxicidad de los productos de degradación	131
6. Planteamiento y desarrollo de un estudio de estabilidad	134
IV. Parte experimental	145
IV.I. Formulaciones galénicas previas y estudios farmacotécnicos	146
Cuadro de trabajo	147
1. Fórmula I TC / CLPS	153
1.1. Resumen del estudio farmacotécnico de mezclas	154
1.2. Resumen del estudio farmacotécnico de comprimidos	155
1.3. Conclusiones parciales	156
2. Fórmula II TC / LDP	157
2.1. Estudio farmacotécnico de mezclas	158
2.2. Estudio farmacotécnico de comprimidos	164
2.3. Conclusiones parciales	172
3. Fórmula III TC / K - 30	173
3.1. Resumen del estudio farmacotécnico de mezclas	174
3.2. Resumen del estudio farmacotécnico de comprimidos	175
3.3. Conclusiones parciales	176
4. Fórmula IV TC / LHPC	177
4.1. Estudio farmacotécnico de mezclas	178
4.2. Estudio farmacotécnico de comprimidos	184
4.3. Conclusiones parciales	192
5. Análisis comparativo de datos (formulaciones galénicas previas)	193
IV.II. Formulaciones galénicas definitivas y estudios de estabilidad	196
1. Cuadro de trabajo	197
2. Formulaciones objeto de estudios de estabilidad	198
3. Justificación galénica	199
4. Determinación del tiempo eficaz de mezcla	201

5.	Programa de Estudios de Estabilidad	202
6.	Método para la determinación de Tetraciclina y 4 - epianhidro - tetraciclina en comprimidos y cápsulas por HPLC	204
7.	Resultados analíticos iniciales	210
8.	Resultados analíticos 3 meses	216
9.	Resultados analíticos 6 meses	222
10.	Resultados analíticos 18 meses	228
11.	Tablas resumen de estudios de estabilidad	234
12.	Conclusiones parciales	240
13.	Gráficos. Comparación de datos experimentales	242
	13.1. Evolución de TC y 4EATC en condiciones amb./amb.	243
	13.2. Pérdida de potencia (% TC)	248
	13.3. <i>Influencia del almacenamiento en el incremento de 4 EATC</i>	251
	13.4. Disminución de Tetraciclina en función del almacenamiento	256
	13.5. Variaciones del tiempo de disolución 70 %	261
V.	Conclusiones	265
VI.	Bibliografía	268

ABREVIATURAS UTILIZADAS

mcm = micrómetros

mcl = ul = microlitros

h = horas

t = tiempo

n = n° de muestras

D.a.s.a. = densidad aparente sin apelmazamiento

D.a.c.a. = densidad aparente con apelmazamiento

ABS = Absorbancia

C - LPS = Complejo liposacárido

LDP = Lactosa + PVP soluble + PVP insoluble

L - HPC = Hidroxipropil celulosa con bajo grado de sustitución

IH = Índice de Haussner

H = Humedad

HR = Humedad relativa

A / A = Ambiente / Ambiente

rpm = Revoluciones por minuto

PE = Polietileno

PP = Polipropileno

CV = Coeficiente de variación

TC = Tetraciclina

4EATC = 4 epianhidrotetraciclina

METF = Metafosfato sódico

18 (A/A) = 18 meses en condiciones ambiente / ambiente (T^a/H.R.)

3 (40/80) = 3 meses; 40 °C y 80 % H.R.

6 (30/65) = 6 meses; 30 °C y 65 % H.R.

I. INTRODUCCION

De todos es conocida la extensa divulgación del uso de la Tetraciclina (en forma de Clorhidrato) como antibiótico por vía oral. A las dosis normalmente utilizadas su acción es bacteriostática; pero a dosis / concentraciones más elevadas se comporta como bactericida.

Su mecanismo de acción como bacteriostático se basa en la interferencia de la síntesis proteica a nivel de la sub-unidad ribosómica 30 s, probablemente sobre la formación de enlaces peptídicos.

Por otro lado la vía oral y concretamente las Formas Farmacéuticas de comprimidos y cápsulas son, con diferencia, las más utilizadas no sólo para este principio activo, sino en general. Es por ello, y como consecuencia, por la gran importancia que para la industria farmacéutica tienen es por lo que se han elegido ambas en la formulación de nuestro principio activo.

En el desarrollo del presente trabajo se ha asignado una estructura que pretende ser pedagógica, no tanto desde el punto de vista de los datos numéricos concretos obtenidos (que son específicos y particulares para situaciones muy definidas) como desde el planteamiento y evolución de las acciones a realizar. Estas siempre tienen como base la información bibliográfica y la que nos proporcionan nuestros propios resultados experimentales aplicados a las formulaciones específicas desarrolladas en este estudio.

Se seguirá el desarrollo galénico de una formulación desde puntos de vista que abarcan desde la combinación en mezclas binarias del principio activo con los excipientes elegidos, en función de las formulaciones finales pretendidas, hasta un estudio de estabilidad acelerado y a tiempo real. En cada una de las fases que incluye este amplio proceso hemos determinado cuales son los parámetros o puntos críticos a controlar y los ensayos farmacotécnicos y analíticos correspondientes.

II. OBJETO DEL TRABAJO

En la realización del estudio que ahora iniciamos, podemos establecer dos bloques claramente diferenciados, dentro del trabajo experimental propiamente dicho. Por un lado están las *FORMULACIONES GALENICAS PREVIAS* y sus ensayos farmacotécnicos correspondientes; siendo nuestro principal objetivo establecer los excipientes que entrarán a formar parte las formulaciones definitivas en la fase siguiente. El criterio seguido para ello es el análisis de la influencia que tiene la adición de $Al(OH)_3$ al medio de disolución; así como su viabilidad de fabricación a escala galénica. Al referirnos a la influencia de la adición del antiácido, se trata del incremento del pH que éste produce y no de la formación de quelatos entre la Tetraciclina y el catión metálico trivalente.

En segundo lugar abordaremos la selección de las *FORMULACIONES GALENICAS DEFINITIVAS* y la realización de sus *ESTUDIOS DE ESTABILIDAD*, encaminados a la constatación experimental de la evolución de las formulaciones de cápsulas y comprimidos propuestas, desde el punto de vista farmacotécnico y de valoración del principio activo y su producto de degradación 4 Epianhidro - Tetraciclina.

En los siguientes puntos se resumen los objetivos de esta segunda fase:

- ♦ *Optimización de formulaciones* - Porcentajes adecuados de excipientes para compresión directa y lubricante.
- ♦ *Mejora del proceso de disolución* - Adición de metafosfato sódico a las formulaciones procedentes del punto anterior.
- ♦ *Validación de la fase de mezclado* - Determinación del tiempo de mezcla eficaz basado en la evolución del coeficiente de variación del contenido de Tetraciclina al variar el tiempo de mezcla.
- ♦ *Estudio de estabilidad* - Se someterán las formulaciones definitivas a las siguientes condiciones de almacenamiento (T^a - $^{\circ}C$ - // H.R. -%-):

Ambiente // Ambiente

30 // 65

40 // 80

Los estudios de estabilidad se realizarán a tiempo real (18 meses) y acelerado (1, 3 y 6 meses). Se determinarán:

Aspecto

Tiempo de disgregación

Tiempo de disolución 50 %

Tiempo de disolución 70%

Contenido en Tetraciclina

Contenido en 4 - Epianhidrotetraciclina

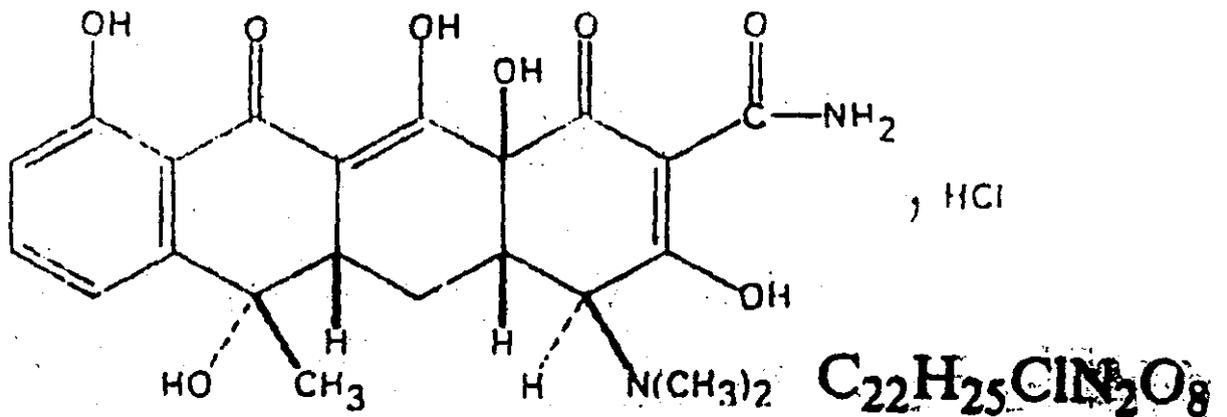
-

III. PARTE TEORICA

I. MATERIALES

1.1. Principio activo

TETRACICLINA CLORHIDRATO



El Clorhidrato de Tetraciclina es el Clorhidrato de (dimetilamino) - 4 pentahidroxi - 3,6,10,12,12a metil - 6 dioxo - 1,11 octahidro 1,4,4a,5,5a,6,11,12a naftaceno carboxamida - 2 - (4S, 4aS, 5aS, 6S, 12aS). La actividad del Clorhidrato de Tetraciclina no es inferior a 950 U.I. por mg., calculada con respecto a la substancia de secado.

1. CARACTERES

Es un polvo cristalino, amarillo, insoluble en agua, poco soluble en alcohol, practicamente insoluble en acetona, en cloroformo y en éter. El Clorhidrato de Tetraciclina se disuelve en soluciones de hidróxidos y carbonatos alcalinos mantenidas en reposo, las soluciones acuosas aparecen turbias por precipitación de Tetraciclina.

2. IDENTIFICACION

A continuación se describe la técnica para identificación de la Ph. E. (2ª Ed.); aunque unicamente fué utilizada en la analítica inicial, pués en los siguientes tiempos

de análisis, se asumió como válida para identificación la coincidencia de los tiempos de retención de muestra y patrón en la valoración por HPLC.

Técnica empleada: Cromatografía en capa delgada(V.6.20.2) (10). Se utiliza una placa de 0.4 mm. de espesor preparada de la forma siguiente:

- Mezclar 0.275 g. de carbómero R con 120 ml. de agua agitando moderadamente durante una hora. Sin dejar de agitar, neutralizar a pH 7 por adición progresiva de una solución diluida de hidróxido sódico R; añadir 30 g. de celulosa para cromatografía R1; añadir la cantidad de agua necesaria para obtener consistencia adecuada (60 ml. a 80 ml.).

Dejar secar la placa a temperatura ambiente. Mezclar 30 volúmenes de una solución de fosfato disódico R a 7.16 % m/v con una solución de ácido cítrico R a 2.1 % m/v para obtener una solución de pH 4.5. Pulverizar esta solución de manera uniforme hasta aparición de trazas de humedad. Secar la placa a 50 °C durante 30 min.

Realizar las siguientes operaciones al resguardo de la luz directa:

Solución problema. Disolver 5 mg. de Clorhidrato de Tetraciclina en metanol R y completar a 10 ml. con el mismo solvente.

Solución patrón (b). Disolver 5 mg. de Clorhidrato de Tetraciclina SCR en metanol R y completar a 10 ml. con el mismo solvente.

Aplicar sobre la placa 1 mcl. de cada solución separadamente. Preparar a unos 5 °C una solución de trimetilpiridina R a 5 % m/v. Pulverizar esta solución de manera uniforme únicamente hasta aparición de trazas de humedad; dependiendo de las variaciones en la técnica de pulverización puede ser necesario dejar secar la placa a temperatura ambiente durante el tiempo adecuado. Introducir la placa en una cámara cromatográfica con las paredes libres sin ponerla en contacto con la fase móvil (agua / acetona R / acetato de etilo; 6/30/60).

Dejar impregnar la placa por los vapores durante una hora. Desarrollo sobre 15 cm. con la misma fase móvil. Dejar secar la placa al aire y exponerla a vapores de amoníaco. Examinar inmediatamente a luz ultravioleta a 365 nm. Comparar los cromatogramas obtenidos con las soluciones problema y patrón.

3. ENSAYOS

1. **Determinación del pH (V.6.3.1) (10).** Disolver 0.1 g. de Clorhidrato de Tetraciclina en 10 ml. de agua libre de dióxido de carbono R. El pH de la solución es de 1.8 a 2.8 .

2. **Poder rotatorio específico (V.6.6) (10).** Disolver 0.250 g. de Clorhidrato de Tetraciclina en ácido clorhídrico 0.1 N y completar a 25.0 ml. con el mismo solvente. El poder rotatorio específico calculado respecto a la sustancia desecada es de -240° a -255° .

3. **Absorbancia (V.6.19) (10).** Disolver 10.0 mg. de Clorhidrato de Tetraciclina en ácido clorhídrico 0.01 N y completar a 100 ml. con el mismo ácido. Tomar 10.0 ml. de esta solución, añadir 75 ml. de agua y 12 ml. de una solución diluida de hidróxido sódico R, completar a 100.0 ml. con agua. La absorbancia específica determinada a 380 nm. a los 6 min. de la adición de la solución de hidróxido sódico y calculada en relación a la sustancia desecada es de 360 a 390.

4. **Impurezas que absorben la luz (10).** Disolver 20 mg. de Clorhidrato de Tetraciclina en ácido clorhídrico 0.01 N y completar a 10 ml. con el mismo ácido. Determinada a 430 nm. y calculada respecto a la sustancia desecada, la absorbancia no debe ser superior a 0.50. Efectuar la medida en la media hora siguiente a la disolución.

5. **Sustancias relacionadas.** Seguir la técnica descrita en Ph. E. 2ª Ed. en la monografía correspondiente (10).

6. **Metales pesados (V.3.2.8) (10).** 0.5 g. de Clorhidrato de Tetraciclina cumplen el ensayo límite C de metales pesados (50 ppm). Preparar el patrón con 2.5 ml. de solución a 10 ppm de plomo (Pb) R.

7. **Pérdida por desecación (V.6.22) (10).** Determinada a 60 °C sobre pentóxido de difósforo R, bajo una presión inferior a 670 Pa (5 Torr) durante 3 horas; la pérdida por desecación efectuada sobre 1 g. de Clorhidrato de Tetraciclina no debe ser superior al 2 % .

8. **Cenizas sulfúricas (V.3.2.14) (10).** No debe ser superior a 0.5 % .

4. VALORACION

4.1.- METODO I (Ph.E. 2ªEd.)

Efectuar la valoración microbiológica de antibióticos (V.2.2.1) (10). La actividad del Clorhidrato de Tetraciclina no es inferior a 950 U.I. por mg calculada con respecto a sustancia de secada.

4.2.- METODO II (USP XXII)

Realizar la valoración por HPLC frente a los estándares de referencia suministrados por la USP de Tetraciclina clorhidrato y 4-epianhidrotetraciclina .HCl .

1.2. Excipientes

EXCIPIENTES PARA COMPRESION DIRECTA: PROBLEMAS HABITUALES (115 - 117)

1. PROPIEDADES FISICAS. COMPORTAMIENTO EN COMPRESION DIRECTA

La importancia de la caracterización de los diluyentes se ha constatado en diferentes estudios (11), en los que se enumera una serie de propiedades fundamentales y derivadas, determinantes del comportamiento de los materiales, y cuyo conocimiento nos permite prever las posibles influencias de estas características en la formulación. Análogamente es importante el conocimiento de las denominadas propiedades estáticas (área, tamaño, forma y densidad aparente de las partículas, capacidad de absorción de agua) y dinámicas (capacidad de flujo y aptitud frente a la compresión) (12).

Las restricciones a que se ven sometidos los excipientes se demuestran por la comparación entre las propiedades citadas y las que incluyen las monografías de Farmacopeas, Codigos y Formularios.

1.1. TAMAÑO DE PARTICULA Y DISTRIBUCION GRANULOMETRICA

El tamaño de partícula afecta directamente a la fluidez y características de compresión de los materiales. La lactosa, la celulosa microcristalina y el fosfato dicálcico dihidratado se pueden obtener en variedades diferentes en función del tamaño de partícula, cuyas propiedades son considerablemente diferentes. En general, los polvos que tienen un tamaño de partícula superior a 100 μm . fluyen libremente, pero para tamaños de partículas inferiores y, sobre todo por debajo de 50 μm ., aumenta el efecto debido a fuerzas interparticulares y el flujo pasa a ser defectuoso.

La relación entre tamaño de partícula y fluidez se ha estudiado para diferentes excipientes y aparece reflejada en múltiples casos en la Literatura (13,14).

Además de los posibles problemas de segregación originados como consecuencia de una distribución granulométrica "escalonada", podemos afirmar que es necesaria la existencia de un pequeño porcentaje de finos en la composición total del excipiente para conseguir una velocidad de deslizamiento o flujo adecuada (15). Mientras que cuando trabajamos con excipientes cuya distribución granulométrica abarca una amplia gama de tamaños la uniformidad de flujo se ve reducida (16).

La comprimibilidad de los excipientes influye directamente en la dureza de los comprimidos obtenidos a partir de éstos. Se demuestra que el efecto del tamaño de partícula sobre la dureza depende en gran parte de la naturaleza del excipiente empleado (18). Las sustancias que sufren una elevada fragmentación al ser sometidas a compresión, como es el caso del fosfato dicálcico y la sacarosa, no presentan gran influencia del tamaño de partícula en la dureza de los comprimidos fabricados. Podemos afirmar que la influencia del tamaño de partícula sobre la dureza viene condicionada por las propiedades de fragmentación del excipiente (19).

La superficie específica del comprimido también depende de las características de fragmentación y así mismo, del tamaño inicial de partícula y de la presión de compactación.

La compresibilidad es inversamente proporcional al tamaño de partícula, según estudios realizados tomando como excipiente la lactosa cristalizada (17); demostrando que las lactosas cristalizadas de más pequeño tamaño de partícula son las que presentan un reordenamiento particular más adecuado.

1.2. ESTADO FISICO

El comportamiento frente a la compresión presentado por un excipiente depende, en gran parte del estado físico en que se encuentra (23). La lactosa cristalizada, por ejemplo, de densidad aparente semejante a la de la lactosa SD, presenta una densidad vrac menor, lo que provocará una compresibilidad superior para esta última. Sin embargo, la transmisión de fuerza a través de la masa del comprimido, expresada por medio del índice de lubricación es más adecuada para la lactosa cristalizada. La comprimibilidad de la lactosa cristalizada es inferior a la de la lactosa SD.

1.3. FORMA DE LAS PARTICULAS

Hay estudios en los que se afirma que la forma de las partículas y el tiempo de almacenamiento tienen una mayor importancia en el comportamiento general de un excipiente que su distribución granulométrica (21). En este sentido, las partículas con forma esférica o semejante son las que darán como resultado comprimidos más resistentes; y un período de almacenamiento prolongado de polvos de tamaño de partícula inferior a 20 μm . provocaría la formación de aglomerados y una mayor dureza (posiblemente excesiva) en los comprimidos fabricados. Por el contrario, las partículas filamentosas e irregulares confieren al excipiente una excelente compresibilidad ya que se encuentran entrelazadas y unidas por puentes de hidrógeno tras la compresión (22).

En general, la forma esférica o sensiblemente esférica comunica a la fórmula propiedades de flujo adecuadas. Esta misma afirmación es aplicable a los agregados particulares que se forman a partir de unidades más o menos esféricas. Por el contrario, estructuras filamentosas, aciculares e irregulares conllevan problemas a tener en cuenta en cuanto a la velocidad de deslizamiento o flujo.

1.4. ESTADO CRISTALINO

La existencia de polimorfos justifica las posibles diferencias de comportamiento frente a la compresión presentadas por algunos excipientes. La relación existente entre fuerza de compresión y dureza de los comprimidos obtenidos al emplear diferentes tipos de lactosa cristalizada es un ejemplo de ello. Sin embargo, el conocimiento de la proporción de los diferentes polimorfos no es suficiente para caracterizar el comportamiento de la lactosa. Parece necesario tener en cuenta el grado de cristalinidad para poder predecir de una forma más correcta las propiedades de los comprimidos fabricados.

Así mismo debemos saber el porcentaje de agua de cristalización presente, así como las propiedades de fragmentación anteriormente mencionadas (apt. 1.1.).

Independientemente del conocimiento de las propiedades fundamentales de los materiales, los ensayos de caracterización de los excipientes de compresión directa se suelen orientar al estudio de su aptitud y actitud frente a la compresión. En cualquier caso, se intenta reproducir el comportamiento dinámico del excipiente a través de sus propiedades de flujo y compresión.

2. CARACTERIZACION DE EXCIPIENTES PARA COMPRESION

DIRECTA. CRITERIOS DE CLASIFICACION.

Se pueden emplear los siguientes criterios para realizar una clasificación de los excipientes utilizados en compresión directa:

A. Propiedades adecuadas:

- coef. variación de peso de comprimidos < 0.5 %
- coeficiente de lubricación > 90 %
- fuerza de eyección < 750 N

- resistencia a fractura de los comprimidos > 7 kp (comprimidos de 10 mm de diámetro)
- tiempo de disgregación de los comprimidos < 5 min.

B. Propiedades inadecuadas:

- coef. variación de peso de comprimidos ≥ 1.5 %
- coeficiente de lubricación < 80 %
- fuerza de eyección > 1.250 N
- resistencia a fractura de los comprimidos < 3 kp
- tiempo de disgregación de comprimidos > 5 min.

Se han realizado intentos de caracterización del comportamiento de los excipientes para compresión directa mediante el estudio cuantitativo de los ciclos de compresión fuerza - desplazamiento (25). En este sentido, para poder diferenciar el componente elástico del plástico en el proceso de deformación se realiza una doble compresión. Así se puede eliminar la interferencia debida al componente elástico; el cálculo realizado es la diferencia entre el trabajo necesario para la primera compresión y la segunda, deduciendo el trabajo neto. Este cálculo pone de manifiesto las diferencias existentes entre los materiales (26).

Además de la compresibilidad, o tendencia de un excipiente a disminuir de volumen bajo el efecto de la presión, se emplea otro parámetro denominado comprimibilidad, o capacidad de los excipientes para conferir a los comprimidos una adecuada resistencia a la fractura.

Se pueden emplear numerosos parámetros para caracterizar la fluidez de los excipientes, pero la mayoría de ellos presentan una validez dudosa. En general, no permite conocer previamente el coeficiente de variación del peso de los comprimidos. Al no existir correlaciones entre ángulo de reposo, velocidad de flujo, y coeficiente de variación de peso (27) no se pueden preveer datos con la misma probabilidad que al emplear parámetros como son la cohesividad o la inversa del factor de flujo determinado en estudios de cizallamiento (28), los cuales presentan coeficientes de correlación aceptables.

También se puede emplear la fluidez como criterio de caracterización de excipientes (29), junto con compresibilidad y cohesión. Para ello es necesario realizar ensayos de cizallamiento empleando la célula de Jenike para evaluar la fluidez y las células de Casagrande para el cálculo de la cohesión; finalmente el comportamiento del polvo durante la compresión se deduce por determinación de la resistencia a la compresión simple frente a presiones de 50 a 600 bars.

En lo concerniente a las propiedades de flujo, hay que señalar la buena correlación existente entre el factor de flujo y su inverso (obtenidos mediante ensayos de cizallamiento) con el coeficiente de variación de peso de los comprimidos.

Respecto al comportamiento frente a la compresión observamos una cierta diferencia entre los datos de compresibilidad dados por diferentes autores y expresados en porcentaje de compresibilidad, tasa de compresibilidad aparente, índice de Haussner, etc. Sin embargo, debemos sugerir la posibilidad de que ello se deba a la metodología utilizada.

Se ha constatado la existencia de una relación lineal entre el área bajo la curva fuerza - tiempo y la fuerza de compresión máxima . Ciertos autores proponen la utilización de la pendiente de esta recta como parámetro característico de la velocidad con la que el material puede aceptar o ceder energía directamente en relación con la compresibilidad (23).

Es necesario trabajar en condiciones estrictamente idénticas: mezcla, lubricación, tamaño y forma de los punzones, volumen de la matriz, velocidad de la máquina, condiciones climáticas... para poder comparar los datos obtenidos de estudios tendentes a la caracterización de excipientes y su clasificación.

3. MEZCLAS DE EXCIPIENTES PARA COMPRESION DIRECTA

Ya que ninguno de los excipientes para compresión directa empleados en la actualidad reúne **todas las características adecuadas**, se hace necesaria la mezcla de ellos. Unos presentan las mejores propiedades de flujo, otros perfiles de presión - dureza más adecuados, y un tercer grupo dotado de una gran capacidad de dilución de principios activos. Como consecuencia, el empleo de mezclas de excipientes es una práctica habitual tendente a la obtención de una mejora sustancial de las características individuales de cada uno por separado. Con la finalidad de seleccionar las mezclas más adecuadas se han establecido tres grupos de excipientes para compresión directa:

A/ Excipientes con propiedades de flujo deficientes que proporcionan propiedades de disgregación adecuadas a los comprimidos (Avicel PH 102, Elcema, Sta Rx 1500).

B/ Excipientes dotados de flujo adecuado, pero que originan comprimidos con elevado tiempo de disgregación (Encompress).

C/ Excipientes con propiedades de flujo adecuadas y que originan comprimidos que se disgregan por disolución (Lactosa anhidra, Lactosa SD, Emdex, manitol granular).

Parece ser que los comprimidos más adecuados se obtienen por mezcla de excipientes de los grupos A o C (buenas propiedades de disgregación) con otros de los grupos B o C (buenas propiedades de flujo).

*** MEZCLAS DE CELULOSA MICROCRISTALINA Y OTROS**

EXCIPIENTES

Se emplean celulosa microcristalina y celulosa microcristalina granulada en mezcla con: almidón USP, sulfato de calcio, fosfato dicálcico dihidratado, lactosa USP, etc.

*** MEZCLAS DE LACTOSA Y OTROS EXCIPIENTES**

Se emplea lactosa EFK, lactosa SD y lactosa anhidra en mezcla con celulosa microcristalina, maltosa-dextrosa atomizada, fosfato dicálcico dihidratado, etc.

LOW - HIDROXIPROPILCELULOSA

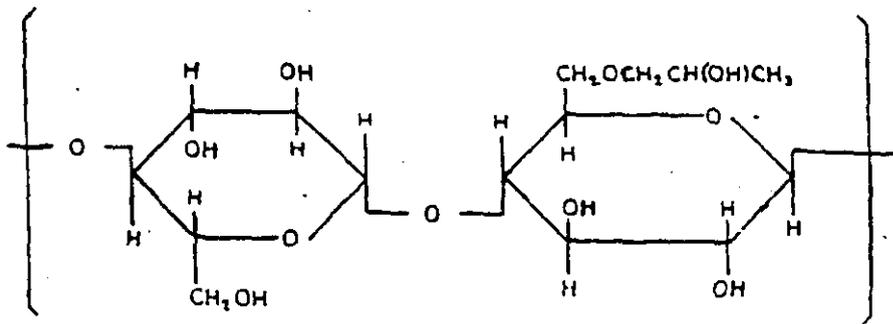
La Low - hidroxipropilcelulosa (L - HPC) es un derivado celulósico debilmente sustituido que se emplea en compresión directa por su poder aglutinante (en seco) y disgregante (en húmedo). Estas características permiten resolver los problemas de exfoliación que aparecen en muchas ocasiones al utilizar este proceso tecnológico.

1. PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS

1.1. DENOMINACION QUIMICA

Hidroxi - propil - celulosa

1.2. ESTRUCTURA QUIMICA



1.3. ESPECIFICACIONES ANALITICAS

- . Aspecto polvo blanco, b. amarillento
- . Humedad < 10 %
- . Cenizas < 1 %
- . Metales pesados < 10 ppm

- . Arsénico < 3 ppm
- . Tamaño de partícula . malla 80, < 0.5 %
malla 100, > 98 %
- . Riqueza en
hidroxipropil 5 - 16 %

1.3. SOLUBILIDAD

DISOLVENTE	c.c. necesarios para dissolver 1 g.
Hidróxido sódico 10 %	9 c.c.
Carbonato sódico 10 %	más de 10.000 c.c.
Agua	más de 10.000 c.c.
Ac. clorhídrico 2N	más de 10.000 c.c.
Etanol	insoluble
Eter	insoluble

Observar la marcada diferencia en lo referente a solubilidad en agua entre la L - HPC y las hidroxipropilcelulosas clásicas.

2. INTERES DE LA L - HPC

A. Actúa como aglutinante mejorando la dureza de los comprimidos y eliminando los problemas de esfoliación y friabilidad. La dosis de empleo para conseguir este objetivo varía entre 5 % y 20 % según la formulación de que se trate.

B. Posee características de agente disgregante de probada eficacia a dosis entre 2.5 % y 5 % .

C. Presenta menor sensibilidad a la humedad que los disintegrantes vinílicos o acrílicos que se emplean habitualmente con esta finalidad.

D. Incremento de la biodisponibilidad del principio activo de los comprimidos formulados con L - HPC como consecuencia de una acción favorecedora del proceso de disolución. Esta propiedad será objetivo fundamental de nuestro estudio, en cuyo desarrollo veremos si es aplicable o no al Clorhidrato de Tetraciclina.

3. EMPLEO DE LA L - HPC

* Aglutinante y disgregante en compresión con granulación por vía húmeda. Generalmente no se emplea un excipiente iónico con un principio activo en presencia de agua ya que muchas moléculas tienen tendencia a reaccionar con los excipientes iónicos, perdiendo así una parte de su actividad. La utilización de un excipiente no iónico, como es la L - HPC, nos permite evitar este inconveniente.

Los granulados obtenidos a partir de mezclas ternarias: principio activo / L - HPC / agua, no necesitan de la adición de aglutinantes (almidón, metilcelulosa, PVP, hidroxipropilmetilcelulosa). Trás la compresión de estos granulados se obtienen comprimidos de dureza considerable y valores bajos de friabilidad, con tiempos de disgregación adecuados. Debemos destacar la ventaja de la utilización de granulados con un pequeño contenido en agua, disminuyendo así los problemas referentes a inestabilidad del principio activo.

* La L - HPC facilita la formulación de comprimidos que contengan principios activos líquidos o sustancias hidrosolubles en alta proporción (sin que sea necesario un elevado porcentaje de agua).

* La utilización de la L - HPC en compresión directa permite resolver problemas de formulación de principios activos tales como la fenacetina, paracetamol, aspirina (sin necesidad de emplear estearato alcalino como lubricante). En estos casos, se obtienen valores adecuados para los ensayos de dureza, disgregación y esfoliación a diferentes porcentajes de L - HPC en función de la fórmula.

4. PROPIEDADES DE LA L - HPC COMO DISGREGANTE Y ACELERANTE DE LA DISOLUCION

A. Variación de hinchamiento en función del grado de sustitución de las celulosas:

Tipo de comprimido estudiado:
fosfato cálcico / hidroxipropilcelulosa, 9/1
diámetro 12 mm.
peso 250 mg.

El tiempo de disgregación de los comprimidos está en relación directa con el hinchamiento, el cual es función del espesor del comprimido.

B. Comparación del hinchamiento obtenido con la L - HPC frente a otros disgregantes:

Tipo de comprimido estudiado:
fosfato cálcico / desintegrante, 9/1
diámetro 10 mm.
peso 180 mg.

$$\text{grado hinchamiento} = \left(\frac{\text{espesor final}}{\text{esp. inicial}} - 1 \right) \times 100$$

La variación de hinchamiento de los comprimidos formulados con L - HPC solamente es apreciable cuando el grado de sustitución en grupos hidroxipropil está comprendido entre 10 % y 20 %.

Comparando con otros disgregantes, la L - HPC no origina el mayor hinchamiento total, pero sin embargo logra el hinchamiento inicial con mayor rapidez; esto es lo que le confiere unas adecuadas propiedades como agente disgregante.

C. Comparación del tiempo de disgregación entre comprimidos que contienen L - HPC y HPC simple:

Se ha observado que la temperatura "no afecta" al tiempo de disgregación de los comprimidos formulados con L - HPC, mientras que los que contienen hidroxipropilcelulosa clásica muestra variaciones de 2 a 5 min. en los ensayos realizados a 35 °C y 39 °C.

La L - HPC actúa como disgregante por hinchamiento mientras que la disolución es el mecanismo seguido por las HPC clásicas para conseguir este efecto.

D. Velocidad de disolución de los principios activos:

La velocidad de disolución de todos los ingredientes activos que fueron ensayados mediante técnica fotométrica ultravioleta fue mayor en presencia de L - HPC (incluso a dosis del 15 %) que para los otros excipientes utilizados.

Como mencionamos anteriormente estudiaremos la correspondencia o no de esta propiedad en nuestro caso particular.

LACTOSA - PVP SOLUBLE - PVP INSOLUBLE

1. DESCRIPCION Y ESPECIFICACIONES

La LDP (conocida con el nombre comercial de Ludipress) se presenta en forma de granulado de color blanco y olor y sabor neutros.

* Composición:

Lactosa monhidrato (Ph. E.) 93.0 ± 2.0 %

PVP soluble k=30 (USP) 3.5 ± 0.5 %

PVP insoluble CL (USP) 3.5 ± 0.5 %

- * Contenido total en agua (Karl Fischer) ≤ 0.6 %
- * Densidad aparente del producto 500 ± 50 g/l
- * Densidad del producto compactado 600 ± 50 g/l

La determinación del contenido de lactosa se realiza por polarimetría, la PVP soluble fotométricamente y la PVP insoluble gravimétricamente.

2. HIGROSCOPICIDAD

Presenta valores pequeños de higroscopicidad (en torno al 6 % - 7 %) incluso para humedad relativa ambiental elevada (hasta 75 % H.R.), correspondiendo la mayor parte al agua de hidratación de la lactosa.

Se observa un marcado incremento de higroscopicidad para humedades relativas por encima del 75 % . El componente con mayor influencia sobre este parámetro es la

capacidad de hinchamiento de la PVP insoluble. Consecuencia de ello son las irregularidades que aparecen en la superficie de los comprimidos cuando éstos se exponen durante un prolongado espacio temporal a un ambiente con alto porcentaje de humedad relativa.

3. GRANULOMETRIA

Mayor de 400 mcm.	5 %
200 mcm. - 400 mcm.	55 %
100 mcm. - 200 mcm.	20 %
Menor de 100 mcm.	20 %

4. STATUS MICROBIOLÓGICO

Establecido según la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), le corresponde categoría 3:

gérmenes/g	< 1000
levaduras y hongos/g	< 100
gérmenes patógenos:	
E. coli	
salmonellas	
Pseudomonas aeruginosa	
Staphylococcus aureus	Ausencia
otras enterobacterias	< 100

5. ESPECIFICACIONES DE LA PVP INSOLUBLE

El componente insoluble de LDP, la polivinilpirrolidona insoluble cumple las siguientes especificaciones:

Contenido en nitrógeno (%)	12.0 - 12.8
Contenido en agua (K.F.) (%)	≤ 5.0
pH	6.0 - 7.5
Monómeros (%)	≤ 0.05
Cenizas sulfúricas (%)	≤ 0.4
Aldehído (%).....	-
Metales pesados (p.p.m.)	≤ 10
Hidrazina (p.p.m.)	≤ 1
Status microbiológico	cumple

El contenido en componentes solubles de la PVP insoluble debe ser inferior a 1.5 %, se puede asegurar que está constituido en su mayor parte por PVP soluble. La determinación, realizada según USP XXI (24) es la siguiente:

Agitar 25.0 g. de producto durante una hora en 200 ml. de agua. Pasar a un matraz aforado de 250 ml., completar a volumen con agua y dejar sedimentar la fase sólida. Tomar aproximadamente 100 ml. de líquido y filtrar a través de filtros de membrana de 3 y 0.45 μm ., 50 ml. de filtrado se evaporan a sequedad y el residuo que queda se seca durante 3 h. a 105 °C y a continuación se pesa. Este peso no debe ser superior a 75 mg. (0.5 % de componentes solubles).

En algunos casos, la PVP reticulada e insoluble puede contribuir a acelerar la disolución de sustancias que, en principio, son insolubles: acetato de etilbiscoumona, ácido flufenámico, cavaína, fenprocoumona, fenitoína, griseofulvina, hexobarbital, indometacina, etc.

USO COMO DISGREGANTE: La PVP reticulada e insoluble (de estructura popcorn) confiere óptimas propiedades de disgregación a los comprimidos formulados con LDP (25 - 32). Presenta una potencia como disgregante superior al carboximetilalmidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, almidón de maíz y formaldehido-caseína.

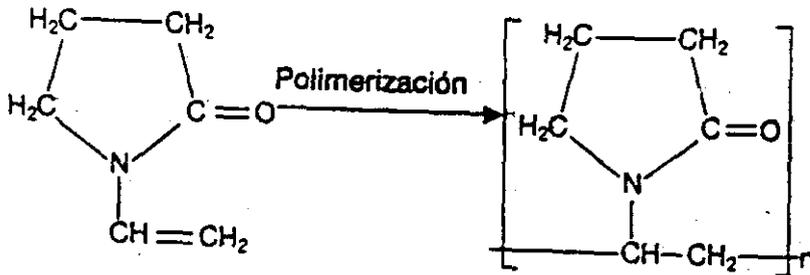
No es necesario, en general, que el desintegrante se localice en la fase externa; únicamente se recomienda en el caso de preparados enzimáticos.

La cuota de disolución de principio activo in vitro de supositorios de polietilenglicol se ve mejorada por la adición de 1 % - 10 % de PVP insoluble (33).

También se puede emplear en aislamiento de núcleos de grageas así como de comprimidos revestidos con película.

PVP SOLUBLE

1. GENERALIDADES



Se trata de un polímero obtenido a partir del monómero vinilpirrolidona conocido bajo el nombre comercial Kollidon 30 (K - 30).

La obtención de este polímero se lleva a cabo por el método denominado "polimerización por radicales", llegando a una PVP soluble de estructura en forma de cadena (34,35), a diferencia de la PVP insoluble o reticulada.

Este coloide sintético se caracteriza por su especial solubilidad, tanto en agua como en una gran variedad de solventes orgánicos. Además hay que destacar su perfecta tolerancia a nivel biológico.

2. ESPECIFICACIONES

Valor de K	27.0 - 32.4
Contenido en nitrógeno (%)	12.0 - 12.8
Contenido en agua (K.F.) (%)	≤ 5.0
pH	3 - 7
<u>Monómeros (%)</u>	<u>< 0.2</u>
<u>Cenizas sulfúricas (%)</u>	<u>< 0.02</u>

Aldehído (%) ≤ 0.2
Metales pesados (ppm) ≤ 10
Hidrazina (ppm) ≤ 1
Viscosidad relativa (sol. 1 %) 1.20 - 1.28
Status microbiológico categoría 3
(FIP)

Datos determinados según los métodos del Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) y USP.

3. PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS

Se trata de producto en polvo, con un buen deslizamiento y color blanco. Posee olor propio, débil y característico. Es prácticamente insípida.

SOLUBILIDAD

La K - 30 se disuelve en una proporción de al menos el 10 % en los siguientes solventes:

Agua; metanol; etanol absoluto; n-propanol; isopropanol; ciclohexanona; cloroformo; cloruro de metileno; dicloruro de etileno; N-metilpirrolidona; dietilenglicol; PEG 400; 1,2 - propilenglicol; 1,4 - butanodiol; glicerina; N - vinilpirrolidona; ácido fórmico; ácido acético; ácido propionico.

Su solubilidad es inferior a 1 % en:

Acetato de etilo; dioxano; dietiléter; pentano; ciclohexano; tetracloruro de carbono; éter de petróleo; tolueno; xileno; aceite mineral.

Las soluciones acuosas de K - 30 no desarrollan acción tamponante. Aparece una ligera coloración amarilla al dejarlas en reposo y al ser esterilizadas. K - 30 en polvo, a temperatura ambiente, es estable durante un periodo mínimo de 4 años.

Para esterilizar las soluciones de K - 30 se adiciona bisulfito sódico (0.5 % - 3 %, referido a la cantidad de K - 30) y se calienta en ausencia de aire. Si se emplea el método de la radiación gamma para la esterilización se debe adicionar PEG o yodo para evitar que K - 30 sufra un proceso de reticulación, tornándose insoluble.

INTERACCIONES QUIMICAS

K - 30 posee la propiedad de formar complejos de cierta estabilidad con diferentes principios activos (37 - 41). El ejemplo más conocido es K - 30 / yodo.

El proceso de formación de complejos es aún más intenso con los polifenoles, llegando a producirse precipitados en medio neutro o ácido (42 - 43); esta propiedad se aprovecha para la eliminación de taninos de soluciones o bebidas.

De forma análoga se puede influir en la acción del tiomersal empleado como conservante.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de volverse insoluble como consecuencia de reticular por reacción con sustancias fuertemente alcalinas (carbonato de litio, hidróxido sódico) (44). Esto podría ser un inconveniente en el caso de preparación de formas farmacéuticas líquidas tanto desde el punto de vista farmacotécnico como biofarmacéutico.

Finalmente, si se produce un aumento en la proporción de peróxidos contenidos en K - 30, éstos pueden interferir en algunos diagnósticos.

4. METODOS DE ANALISIS

VISCOSIDAD RELATIVA Y VALOR DE K

La viscosidad relativa se determina en una solución acuosa al 1 % según el método descrito en USP XXI (24), siendo su valor de 1.201 - 1.280 (visto anteriormente).

El cálculo de la constante K se realiza con la ayuda de la ecuación de Fikentscher o bien, mediante gráficas basadas en la misma; su valor oscila entre 28 y 32, en función de la viscosidad relativa obtenida.

PESO MOLECULAR

Peso molecular medio ponderal: Obtenido con métodos que determinan el peso de las moléculas mediante ultracentrífuga y por medición de la dispersión de la luz. Es de 45000.

Peso molecular medio aritmético: Se aplican métodos como la osmometría y el análisis químico de grupos terminales que realizan un cómputo del número de moléculas. Su valor es 10000.

Peso molecular medio viscosimétrico: Se calcula a partir de la viscosidad intrínseca con ayuda de la ecuación de Levy y Frank. Su valor es de 60000.

DISTRIBUCION DEL PESO MOLECULAR

Se conoce como polímero homogéneo, aquel producto de polimerización cuyas moléculas tienen la misma longitud de cadena. Este es un caso que sólo se cumple en la teoría; pudiéndose emplear la cromatografía por permeación de geles para la determinación de la distribución del peso molecular de K - 30.

Otros procedimientos empleados con el mismo fin son la diafiltración a través de membranas de diferente permeabilidad y el fraccionamiento de los componentes de alto y bajo peso molecular.

REACCIONES DE IDENTIFICACION

El procedimiento más importante de identificación de K - 30 es la espectrofotometría IR.

METODOS DE ANALISIS

Medición espectrofotométrica del complejo

K - 30 / yodo (45):

A 50 ml. de la solución a analizar (máximo de 50 mcm. de K - 30 / ml.), se adicionan 10 ml. de solución 0.2 N de ácido cítrico. Agregar a esta mezcla 10 ml. de solución 0.006 N de yodo (0.81 g. de yodo recién sublimado y 1.44 g. de yoduro potásico disueltos en 1000 ml. de agua). Medir la absorción trascurridos exactamente 10 min. de la solución frente a un blanco formado por 50 ml. de agua + 25 ml. de ácido acético 0.2 N + 10 ml. de yodo 0.006 N.

Otro método empleado es la medición de la turbidez tras la adición de ácido perclórico (46).

STATUS MICROBIOLOGICO

Categoría 3 según la Federación Internacional Farmacéutica (F.I.P.):

Menos de 1000 gérmenes/g.

Menos de 100 levaduras y hongos/g.

Ausencia de:

Enterobacterias, incluyendo salmonellas y E. coli

Pseudomonas aeruginosas

Staphylococcus aureus

Otras enterobacterias, como máximo 100/g.

5. APLICACIONES

Como consecuencia de sus adecuadas propiedades fisico-químicas y de su buena tolerancia biológica la K - 30 es muy empleada en tecnología farmacéutica; como ejemplos podemos citar:

- Preparados inyectables, como solubilizantes de diversos principios activos.
- Formas orales.
- Coprecipitados y preparados atomizados.
- Aglutinante en comprimidos y granulados.
- Estabilizador de suspensiones.
- Proceso de grageado y recubrimiento con película.

COMPLEJO LIPOSACARIDO

Emplearemos un complejo liposacárido sinergizado con sal alcalino-terrea del ion ortofosfato (C-LPS) (denominación comercial: Compril).

1. CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS

Polvo fino, blanco, muy poco soluble en agua y disolventes orgánicos. Inodoro e insípido. Estable a la luz y al calor, puesto que tras la exposición a la luz solar, mantenido a temperatura de 50 °C, durante 2 meses, no presenta modificaciones en sus caracteres organolepticos.

2. CARACTERISTICAS FISICAS

DISPERSION GRANULOMETRICA

0.5 - 0.25 mm.	0.7 %
0.25 - 0.125 mm.	5 %
0.125 - 0.060 mm.	20 %
< 0.060	74.3 %

DENSIDAD APARENTE

Sin apelmazamiento: 0.524 g./c.c.

Con apelmazamiento: 0.767 g./c.c.

INDICE DE HAUSSNER

I.H. = 1.46

ANGULO DE REPOSO

Presenta un valor en torno a 21.5 °.

VELOCIDAD DE DESLIZAMIENTO

Veloc.: 7.7 g./seg.

3. CARACTERISTICAS FISICO-QUIMICAS

HIGROSCOPICIDAD

Se puede observar una cierta capacidad de absorción con valores de humedad relativa superiores al 60 %, y de desorción para valores inferiores a éste. Para los comprimidos obtenidos a partir de C - LPS aparecen valores similares pero algo inferiores.

4. CAPACIDAD DE COMPRESION

La capacidad de un producto pulverulento para ser comprimido es una cualidad dinámica fundamental del mismo. Mediante la determinación de las fuerzas de compresión aportadas por el punzón superior y transmitidas en parte por el comprimido al punzón inferior y a la matriz se puede conocer el comportamiento del excipiente frente a esta propiedad.

Según las deformaciones captadas por los calibres de tensión y detectadas en el osciloscopio se puede conocer un ciclo completo de compresión de C - LPS y establecer el índice de plasticidad, siendo para el C- LPS de aproximadamente 0.5 .

5. PARAMETROS DE INTERES TECNOLOGICO Y TERAPEUTICO

Nos referiremos a parámetros propios de los comprimidos fabricados a partir del excipiente solo.

Coefficiente de variación del peso medio: 0.60 - 0.82.

Dureza (Kp): 9.5 - 17

Friabilidad: 0.3 - 0.75

Tiempo de disgregación (seg.): 25 - 40

Indice de plasticidad: 0.38 - 0.51

Estos datos corresponden a comprimidos fabricados bajo presiones que varían entre 982 Kp y 3000 Kp.

METAFOSFATO SODICO (100)



La utilización de metafosfato sódico en formulaciones para administración oral se basa en el efecto buffer producido por éste.

En el caso de su inclusión en formulaciones junto a Tetraciclina Clorhidrato, el objetivo es facilitar la disolución del principio activo tras su administración.

Dado que las dos formas farmacéuticas elegidas siguen la mencionada vía de administración, parece aconsejable introducir metafosfato sódico en su formulación; mejorando así la velocidad de disolución del principio activo en el tracto gastro-intestinal y, como consecuencia, la absorción a circulación sistémica y el efecto terapéutico.

Aproximadamente un 66 % del metafosfato sódico ingerido se absorbe del tracto gastro-intestinal a circulación sistémica, el cual es parcialmente reabsorbido después mediante filtración glomerular. En general, la hormona paratiroidea y la vitamina D estimulan su absorción en el intestino delgado. La mayor parte se excreta en orina y el resto en heces.

Al igual que otros fosfatos no debe ser administrado a pacientes con alteraciones graves de la función renal. Por otro lado, la administración concomitante de sales de aluminio, calcio y magnesio se unen a él, dificultando así su absorción.

Debido a su acción de disminuir el pH de la orina, se ha utilizado como coadyuvante de algunos principios activos antimicrobianos cuya actividad contra infecciones del tracto urinario depende del mencionado pH. Así mismo, es útil en la profilaxis de cálculos renales debido a la disminución que origina en cuanto a la eliminación de calcio y, por lo tanto del depósito de éste a nivel renal.

2. METODOS

2.1. Fórmulas:

Mezclas pulverulentas

DENSIDAD (47)

Con este ensayo se trata de determinar el volumen ocupado por una masa conocida de producto. Entendemos, en primer lugar, por densidad aparente sin apelmazar (D.a.s.a.) la correspondiente a una masa determinada de sustancia (40 g. en nuestro caso) determinada mediante el volumen que esta ocupa en una probeta de vidrio en la cual se ha introducido por deslizamiento suavemente.

Densidad aparente con apelmazamiento (D.a.c.a.) es la relativa a la misma masa anteriormente mencionada, pero después de ser sometida a un número determinado de golpes (20) la probeta sobre una superficie horizontal y siempre desde la misma altura (10 cm.).

En función de estas dos densidades vamos a calcular dos parámetros que nos darán una orientación muy significativa sobre las cualidades que presentan las formulaciones pulverulentas frente a la compresión. Estos parámetros son:

$$\begin{aligned} & \text{D.a.c.a.} - \text{D.a.s.a.} \\ \% \text{ Compresibilidad} &= \frac{\text{-----}}{\text{D.a.c.a.}} \\ & \text{D.a.c.a.} \\ \text{Indice de Haussner} &= \frac{\text{-----}}{\text{D.a.s.a.}} \end{aligned}$$

VELOCIDAD DE FLUJO (48 - 50)

La importancia de conocer este parámetro radica en que será el determinante del rendimiento de la máquina de comprimir en el sentido de que cuanto mayor sea el flujo, menor será el tiempo de llenado de la matriz y, como consecuencia, se podrá fabricar un mayor número de comprimidos por unidad de tiempo.

En nuestro dispositivo vamos a medir el tiempo empleado en salir por el orificio inferior de un embudo en material plástico (polietileno de baja densidad) una cantidad de fórmula previamente establecida (50 g.).

En general, podemos decir que toda mezcla pulverulenta tiende a movilizarse ante la presencia de una fuerza externa al sistema. Sin embargo, la cohesión interparticular dificulta ese flujo y puede ser de tal magnitud que llegue a suponer un grave problema en el proceso tecnológico de la compresión.

En los casos en que este método no ha podido ser utilizado por deficiencias en el flujo se ha sustituido por el dispositivo de Pilpe; no obstante, en esos casos, los resultados también han sido negativos.

ANGULO DE REPOSO (51,52)

El conocimiento del ángulo de reposo es fundamental para orientarnos sobre las propiedades reológicas del polvo medicamentoso objeto de nuestro estudio, así como posibles adherencias entre sus propias partículas o con las paredes de la tolva de la máquina de comprimir.

El método empleado en nuestro trabajo para calcular el ángulo de reposo es el siguiente:

- Acoplamiento de un embudo de acero inoxidable a un soporte rígido vertical. La justificación de la forma y material del embudo se encuentran en la mayor similitud posible con los procesos desarrollados a escala industrial.

- Colocación de un obturador plano de metacrilato en el orificio inferior del embudo.

- Adición de 50 g de mezcla pulverulenta en el interior del embudo.

- Retirada mecánica del obturador de metacrilato. La justificación del método está en la eliminación de las posibles variaciones introducidas por el sujeto, en caso de realizarse de forma manual.

- Cálculo de la tangente del ángulo que forma el cono de muestra con la horizontal (lisa y nivelada), en función de la altura y el radio de éste.

DISTRIBUCION GRANULOMETRICA (53 - 56)

La distribución en varias fracciones de un polvo medicamentoso en función del tamaño de sus partículas es compleja, y en general, ningún parámetro referente a éste es suficiente para poder caracterizarlo y predecir propiedades de gran interés farmacéutico como fluidez, densidad, aglomeración, compresibilidad, tendencia a la segregación o desmezclado... Aun así es necesario emplear un método para poder determinar un dato tan importante como es la distribución granulométrica, nosotros, en concreto, emplearemos la tamización en cascada. Posteriormente se puede hacer una representación mediante gráficos de barras o histogramas, donde el ancho de barra representa el intervalo de tamaños y su altura la frecuencia de ocurrencia en cada intervalo. La curva de distribución normal resultante suele ser asimétrica y, por lo tanto, el valor medio está muy afectado por los valores extremos. En estos casos, la mediana es un promedio más útil.

Como dijimos anteriormente, emplearemos el método de tamización en cascada, el cual entraña una clasificación por tamaños seguida por la determinación del peso de cada una de las fracciones.

La cascada de tamices empleada es la siguiente:

0.400

0.300

0.200 Luz de malla (mm.)

0.100

0.050

El vibrador empleado es modelo C.I.S.A., el cual imprime dos movimientos simultáneos (horizontal y vertical) a la cascada de tamices.

Tiempo de exposición: 5 min.

Nivel de vibración: 5 (según la escala propia del aparato).

HUMEDAD (57,58)

Debido a la influencia negativa que la humedad suele tener sobre la mayoría de los principios activos utilizados en terapéutica, y por supuesto sobre el Clorhidrato de Tetraciclina, es de enorme importancia conocer el porcentaje en que entra a formar parte de los componentes de las diversas formulaciones objeto de nuestro estudio. Así analizaremos el contenido porcentual en agua tanto del principio activo y excipientes como de todas las mezclas binarias (en diferentes proporciones) obtenidas a partir de ellos.

Tan importante, o incluso más que el contenido inicial de humedad es la higroscopicidad o tendencia a captar ésta por las diferentes masas pulverulentas. Muchas sustancias, fundamentalmente las solubles en forma de sal (como es el caso de Tetraciclina Clorhidrato) presentan una marcada tendencia a absorber y adsorber la humedad atmosférica. La absorción y el contenido de humedad en el equilibrio dependen de la humedad atmosférica, temperatura, superficie específica, área expuesta, etc. (57). Los materiales delicuescentes pueden absorber humedad suficiente como para llegar a su disolución completa. La captación de humedad tiene influencias sobre diversas propiedades como p.e. estabilidad química, características de flujo, compresibilidad...

Para estudiar la higroscopicidad de un material pulverulento es necesario que las muestras tomadas se coloquen en recipientes abiertos y bien extendidas para que, de esta forma, la superficie expuesta al grado de humedad previamente fijado sea la máxima posible (58).

Nuestras condiciones particulares de trabajo han sido:

A. Determinación de la humedad del producto en su presentación comercial (método Karl Fischer).

B. Exposición en una placa Petri (parte inferior) de la muestra:

- Cantidad de muestra: 5 g.
- Temperatura: 20 °C
- Tiempo de exposición: 96 h.
- Humedad relativa: 85 %
(método: solución saturada de BrK)

C. Determinación de la humedad de la muestra de nuevo (método Karl Fischer).

D. Cálculo del incremento porcentual de humedad.

**2.2. Forma Farmacéutica:
Comprimidos**

ASPECTO (59 - 63)

En la apariencia general de un comprimido, su identificación visual con predominio de un aspecto elegante, es esencial en cuanto a la aceptación por parte del paciente y, como consecuencia de ello, de las propiedades biofarmacéuticas que deba tener. En este sentido debemos destacar la gran importancia que tiene la uniformidad en el aspecto externo tanto a nivel intralote como interlotes.

El control de la apariencia general externa de un comprimido implica el estudio de varios parámetros tales como forma, color, tamaño, textura superficial, brillo, existencia o no de fenómenos como agrietado, "capping"...

Respecto al color, podemos decir que una distribución no uniforme de éste (defecto conocido con el nombre de moteado) no solamente llama la atención desde el punto de vista estético, sino que puede ser asociada por el paciente con una falta en la uniformidad de contenido o algún tipo de deterioro, si no una baja calidad general del comprimido (59).

Así mismo, la presencia de olores desagradables puede originar el rechazo por parte del individuo, pudiendo ser indicativo de una alteración química de alguno de sus componentes, con los consiguientes efectos que sobre la terapéutica pueden aparecer.

Por otro lado, es indudable la influencia que pueden tener sobre los sentidos propiedades como el aroma y el sabor.

En cuanto a las dimensiones, es de gran importancia que éstas se encuentren en un intervalo que haga tecnológicamente factible su procesado, tanto producción como acondicionamiento general posterior. En este punto concreto, nosotros fabricaremos comprimidos de diámetro constante (12 mm.), en los cuales tendremos como variable la altura (y consecuentemente, el volumen).

El estudio de la apariencia externa se realiza a ojo desnudo y con lupa.

UNIFORMIDAD DE MASA (10, 24, 64 - 67)

La capacidad de la matriz, en función de su diámetro y de la colocación del punzón inferior, de la máquina de comprimir va a ser la determinante de la cantidad de fórmula (masa) contenida por la tolva que entrará a formar parte de cada comprimido obtenido. Concretamente la operación de calibración de la máquina de comprimir tiene entre sus objetivos el de ajustar los comprimidos producidos a un peso (y como consecuencia a una masa) teórico ideal.

En la industria farmacéutica es una práctica de carácter habitual el control de masa a pie de máquina durante el desarrollo del proceso productivo, mediante toma de un número determinado de muestras a intervalos regulares de tiempo, pesándolas y representando los valores obtenidos (ya sea en forma de peso o de masa) frente al tiempo. Este tipo de representaciones se conocen con el nombre de cartas de control y en ellas se marcan dos límites de aceptación: superior e inferior, que marcan el intervalo de valores permitidos al parámetro controlado.

Normalmente este ensayo se aplica a comprimidos con una dosificación de principio mayor de 50 mg por comprimido y aquellos en que el principio activo representa el 50 % o más en peso de la forma farmacéutica (24). Para este tipo de comprimidos el ensayo de uniformidad de masa nos da una idea muy aproximada de su potencia.

Se pueden destacar tres factores que influyen directamente en la falta de uniformidad de masa en comprimidos, a saber:

A/ Distribución no uniforme del principio activo en la mezcla pulverulenta o en el granulado.

B/ Procesos de desmezcla o segregación ocurridos en algunos de los pasos de fabricación.

C/ Desajustes en la máquina de comprimir a nivel de dosificado.

Estos tres factores traen como consecuencia una variación en la uniformidad del contenido de principio activo en el comprimido, con las consiguientes alteraciones sobre el efecto terapéutico deseado.

El método empleado en el presente trabajo para determinar la uniformidad de masa de los diferentes lotes de comprimidos es el dado por Ph. E.

2ª ed. (10):

Pesar individualmente 20 comprimidos escogidos al azar y determinar la masa media. La masa individual de 2 como máximo de las 20 unidades puede separarse de la masa media en un porcentaje mayor que el indicado en la siguiente tabla; la masa de ningún comprimido puede separarse más del doble de ese porcentaje:

FORMA FARMACEUTICA	MASA MEDIA	LIMITES SEPARACION (%) DE LA MASA MEDIA
Comprimidos no recubiertos y recubiertos con película.	≤ 80 mg > 80 mg y < 250 mg	10 7.5
Cápsulas, granulados no recubiertos y polvos	≥ 250 mg < 300 mg ≥ 300 mg	5 10 7.5
polvos para uso parenteral(1)	> 40 mg	10
supositorios y óvulos	sin distinción de masa	5

(1) Cuando la masa media sea igual o inferior a 40 mg., el preparado no está sometido al ensayo de uniformidad de masa, pero si al de uniformidad de contenido en principio activo de las preparaciones presentadas en unidad de toma, Ph. E. (10) (V.5.2.2.).

Concretamente el caso que nos ocupa es el de comprimidos no recubiertos de masa mayor de 250 mg. por lo tanto, el límite de desviación permitida tanto por encima como por debajo de la masa media es del 5 % .

Instrumentación analítica empleada: balanza de precisión SAUTER Feiuwaage Type 424.

RESISTENCIA A LA FRACTURA (68 - 72)

Este ensayo se engloba junto con los de resistencia a la abrasión (*friabilidad*) y resistencia a la deformación local (*dureza*) dentro del apartado referente a propiedades mecánicas de los comprimidos.

El objetivo perseguido en este caso es el de conocer si el lote de comprimidos objeto de estudio podrá aguantar las diversas manipulaciones a que será sometido durante los siguientes pasos de procesado y acondicionamiento, sin que ocurra la fractura de aquellos.

Se define el resultado de este ensayo (realizado sobre el eje mayor del comprimido) como la fuerza mínima que es necesario aplicar para fracturarlo.

A pesar de la evidente diferencia entre dureza y resistencia a la fractura hay muchos casos en la literatura en que ambos términos se confunden, utilizándose de forma indistinta y errónea.

En este sentido podemos señalar el nombre dado a los aparatos destinados a realizar este ensayo, los cuales se conocen como durómetros: Monsanto, Strong - Cobb, Erweka, Schleumiger, Pfizer... El fundamento de todos ellos es determinar la fuerza mínima que provoca la fractura del comprimido.

Es necesario hacer determinaciones rutinarias de este tipo durante el proceso de fabricación para evitar problemas posteriores en lo referente a tiempo de disgregación y velocidad de disolución. Estos pueden verse incrementados de forma considerable cuando los valores obtenidos en el ensayo de resistencia a la fractura son muy elevados.

En nuestro estudio emplearemos como medidor el durómetro Erweka, en el cual se coloca el comprimido objeto de prueba entre dos elementos metálicos, sobre el inferior de ellos, entonces se ajusta hasta que el comprimido toca el superior; el punto

de inicio es automático, eliminando así las variaciones relativas al operador (69). Un dispositivo mecánico ejerce fuerzas crecientes de manera constante. Existe un marcador que señala sobre una escala graduada en Kg. fuerza el punto de rotura.

FRIABILIDAD (73 - 81)

Los comprimidos con una tendencia excesiva a perder parte de su masa en forma de polvo o pequeñas partículas, como consecuencia del rozamiento y abrasión entre ellos mismos y con los elementos que forman parte de la cadena de producción, carecen de la necesaria elegancia para su presentación y pueden ocasionar una disminución en los niveles de aceptación por parte del paciente. Además originan fácilmente suciedad y contaminación de áreas de procesado y manufactura tales como las dedicadas a procesos de recubrimiento y acondicionado -empaquetado. Por otro lado pueden dar lugar a problemas relacionados con la uniformidad de masa y contenido en principio activo del comprimido.

La friabilidad expresa la resistencia que la superficie del comprimido opone a la pérdida de masa por erosión. Hay estudios que demuestran que su valor es inversamente proporcional a la distribución granulométrica de la mezcla pulverulenta destinada a la compresión (81).

La determinación de la friabilidad se lleva a cabo mediante aparatos denominados friabilómetros (Roche, Erweka, TAP...), que en esencia se pueden describir como un tambor con una (o varias) pestaña interna que gira a unas r.p.m. previamente establecidas. Este movimiento expone a los comprimidos a rodamiento y caídas libres dentro del tambor, sufriendo así abrasión por choque entre sí y con las paredes del bombo.

Principalmente cuando se usan punzones cóncavos muy profundos y, sobre todo, si no están en las condiciones tecnológicas más adecuadas, los comprimidos presentan rebabas muy propensas a desprenderse con facilidad durante su manipulación en el proceso productivo; ello origina enormes problemas, a los cuales ya nos hemos referido con anterioridad.

En general podemos decir que cuando la mezcla pulverulenta o el granulado que hemos preparado para su posterior compresión tiene unos niveles de humedad

demasiado bajos, los comprimidos fabricados presentan excesiva friabilidad. Por ello el porcentaje de humedad mencionado debe encontrarse aproximadamente entre 2 % y 4 % para que el valor de friabilidad aparezca dentro de márgenes aceptables.

Estos límites aceptados para la friabilidad de comprimidos varían según los diferentes textos consultados entre 0.5 % y 1 % , pero en ningún caso más, ya que si fuera mayor supondría el rechazo inmediato del lote objeto de control.

Nuestras condiciones particulares de trabajo son:

- . Friabilómetro: Erweka
- . Tiempo de ensayo: 5 min.
- . Número total de vueltas: 100
- . Método:
 - a) pesada previa de 10 comprimidos limpios de polvo superficial;
 - b) 5 min. en friabilómetro;
 - c) pesada final;
 - d) cálculo del porcentaje de masa perdido por friabilidad.

TIEMPO DE DISGREGACION (82 - 88)

De todos es conocida la gran importancia que tiene el proceso de disgregación a la hora de determinar la biodisponibilidad de un principio activo en el organismo vivo al que se ha administrado vía oral el mencionado principio activo. La rotura del comprimido en pequeñas partículas muy semejantes a la mezcla previa a la compresión se conoce como disgregación.

Existen varios mecanismos para la disgregación de un comprimido:

- . Hinchamiento
- . Desarrollo de red capilar
- . Energía liberada por hidratación
- . Separación - disociación

Si bien la investigación ha demostrado que no existe relación directa y constante entre tiempo de disgregación y velocidad de disolución, no cabe duda de la influencia del primero sobre la segunda. Por ello la disgregación se emplea para darnos una idea orientativa de la uniformidad en cuanto a concentraciones alcanzadas de principio activo en biofase, dentro de un mismo lote de fabricación o inter-lotes.

La prueba se puede realizar en agua o en jugo gástrico simulado (es nuestro caso), compuesto por:

- . Pepsina 3.2 g.
- . ClNa 2.0 g.
- . ClH (conc.) 7.0 ml.
- . Agua destilada 1000 ml.

pH = 1.2

Como habíamos mencionado anteriormente es de gran relevancia el papel que el proceso de disgregación juega en la biodisponibilidad de un principio activo formulado en comprimidos (82 - 85) ya que de este paso depende la mayor o menor liberación de principio activo al medio y la velocidad con que esto ocurre. Por otra

parte no debemos olvidar las posibles variaciones inter-lote en el efecto terapéutico que ocurrirían, como consecuencia de alteraciones en el tiempo de disgregación (86).

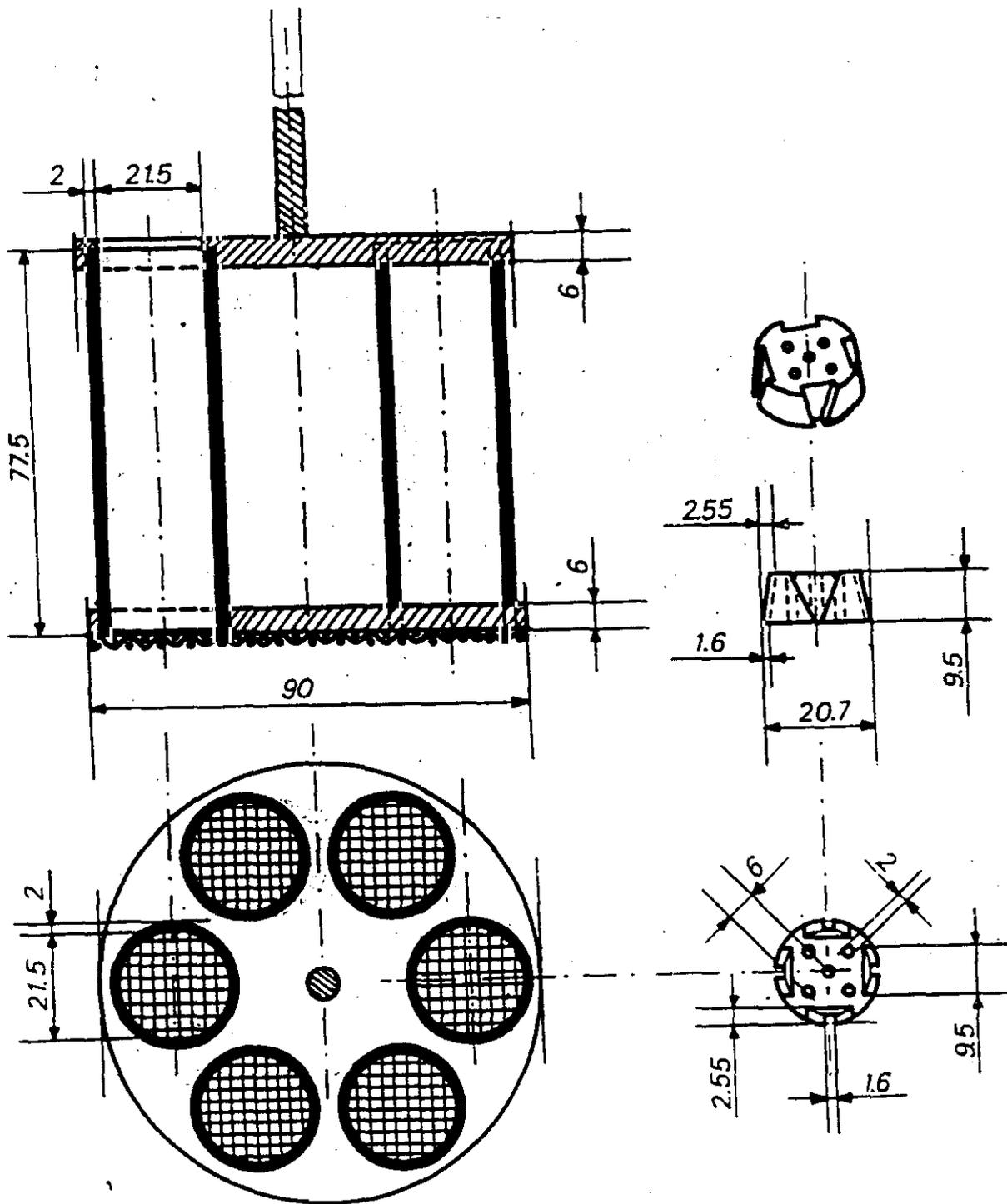
Está claramente demostrada la existencia de relación entre la fuerza de compresión y el tiempo de disgregación (87, 88); por lo tanto, es necesario buscar el valor de aquella idóneo para que los comprimidos presenten la máxima resistencia a la fractura y el menor tiempo de disgregación posible.

Por todo ello es frecuente el empleo de agentes disgregantes que faciliten esta etapa (almidón de maíz, carboximetilcelulosa sódica, etc.).

Condiciones particulares de trabajo:

- ♦ Método y aparato descritos en Ph.E. 2ª Ed.
- ♦ Medio de disgregación: Jugo gástrico simulado (descrito anteriormente).

Esquema del disgregador de la Farmacopea Europea (2ª Ed.)
(dimensiones en mm)



VELOCIDAD DE DISOLUCION (119)

1. CONTROL DE LA DISOLUCION DE FORMAS SOLIDAS

Desde que ciertas farmacopeas, principalmente USP XVIII, impusieron normas de velocidad de disolución para un determinado número de principios activos presentados en forma de comprimidos se ha hecho necesario garantizar la liberación en el organismo por medio de ensayos de disolución en función del tiempo, que vienen a completar el estudio de disgregación.

La farmacocinética, basada en el hecho de que un principio activo debe pasar a solución previamente al proceso de distribución en los diferentes compartimentos del organismo, ha impulsado la puesta a punto de numerosos métodos, elaborados a menudo de forma paralela.

Las formas farmacéuticas de acción retardada, tan numerosas y variadas, han exigido también la puesta a punto de métodos de control, principalmente para seguir la evolución de la formulación y controlar los lotes fabricados.

Por otro lado, la composición de estas formas (constituidas por ejemplo sobre una matriz inerte) puede oponerse a cualquier tipo de disgregación, en cuyo caso la presunción de biodisponibilidad del principio activo a partir de este ensayo sería errónea.

Así mismo, para un comprimido no recubierto, la disgregación es un proceso necesario pero no suficiente para asegurar la biodisponibilidad.

Por todo ello es necesario disponer de un método simple, reproducible y normalizado para que la definición insuficiente de alguno de los parámetros no implique una variación en la cinética de liberación de productos idénticos.

Parece necesario añadir a las exigencias de ciertas farmacopeas que el comportamiento biofarmacéutico se basa en el conocimiento de las condiciones de liberación a partir de todas las formas sólidas.

1.1. BASES TEORICAS

Las leyes que rigen el comportamiento de una partícula sólida frente a una fase líquida y los mecanismos que entran en juego en caso de un grupo de elementos sólidos, como es el caso de un comprimido, los gránulos encerrados en una cápsula, la masa de un supositorio etc. son totalmente diferentes.

El conocimiento de los factores físico-químicos que influyen en la disolución de los principios activos incluidos en formas farmacéuticas sólidas debe ser completado por el de las condiciones mecánicas que presiden los intercambios entre el solvente y el producto a disolver.

El producto a disolver, o soluto, pasa al solvente para constituir una solución: este paso se denomina transferencia de materia. El paso de soluto al solvente está condicionado por una diferencia de concentración, la cual es indispensable para la obtención de una solución: es el denominado factor de potencialidad.

No hay que olvidar las modificaciones introducidas por la disgregación de comprimidos, las cuales transforman las superficies en contacto, con una posible alteración simultánea de la estructura inter e intragranular de las partículas que constituían la forma farmacéutica original.

Nuestro objeto será determinar la velocidad con la cual el producto (Tetraciclina Clorhidrato) pasa a la solución. Para ello es necesario que en todo instante la solución controlada tenga una concentración tal que sea reflejo de la cantidad de soluto realmente disuelto.

1.1.1. CONDICIONES DE INTERCAMBIO SOLIDO - LIQUIDO

Primariamente podemos distinguir dos tipos de sustancias, los sólidos porosos semejantes a una esponja; y los sólidos divididos, frecuentemente obtenidos por trituración.

En la práctica farmacéutica normalmente se trata con materias primas porosas en su origen, las cuales pueden ser sometidas a una trituración para conseguir una disminución considerable del tamaño de partícula. Estas materias sufrirán posteriormente diferentes transformaciones en el transcurso de las operaciones unitarias que constituyen el procesado total.

La fabricación de comprimidos implica un proceso complejo en el que intervienen (89):

- La textura de los gránulos elementales.
- Porosidad ligada a la distribución del tamaño de poro.
- La permeabilidad creada por el apilamiento de partículas y más o menos modificada por todo tipo de acciones de densificación (granulación, compactado, compresión...).

De este conjunto de características dependen las condiciones en las que el solvente podrá humectar la partícula o agregado particular y, posteriormente penetrar en el sólido.

1.1.1.1. HUMECTACION DE LAS PARTICULAS

La puesta en contacto de una partícula con un líquido permite poner de manifiesto su mayor o menor grado para ser humectada; esta aptitud depende notoriamente de la tensión superficial del líquido.

El ángulo de contacto formado entre el sólido y el líquido depende de la tracción relativa entre sólido y líquido y entre las propias moléculas del líquido. Frecuentemente se emplea el test de Draves para medir la humectabilidad de un polvo medicamentoso: Se trata de medir el tiempo necesario para el hundimiento de un sólido en una solución de tensión superficial conocida.

La adsorción por unidad de superficie se explica desde el punto de vista termodinámico mediante la teoría de Gibbs, en la cual:

$$P = \frac{C}{RT} \times A$$

P = exceso de concentración en la superficie respecto a la solución.

C = concentración en la solución.

R = constante de los gases perfectos.

T = temperatura absoluta.

A = variación de la tensión superficial ligada a la variación de concentración en la solución.

Se trata de un fenómeno dinámico en el que cabe esperar un equilibrio.

1.1.1.2. FASE DE PENETRACION

La penetración de un líquido en los poros de un sólido sigue la ley de Washburn, según la cual la presión necesaria para que ello se produzca es:

$$P = \frac{2 T \cos A}{r}$$

T = tensión superficial.

A = ángulo de contacto sólido-líquido.

r = tamaño de los poros.

P = presión.

La velocidad de penetración es inversamente proporcional a T y directamente proporcional a r .

1.1.1.3. DISOLUCION

En el caso de un comprimido no recubierto, como es el que nos ocupa las primeras partículas en formar parte del medio de disolución son las más externas; la solubilidad aumenta a medida que el tamaño de las partículas elementales disminuye según la siguiente ecuación de Ostwald-Freundlich:

$$\log \frac{s}{s_0} = \frac{4 A V}{2.303 RTd}$$

s = solubilidad de los finos.

s_0 = solubilidad de los gruesos.

A = tensión superficial de las partículas (energía de la superficie del sólido en contacto con la solución).

V = volumen molar.

d = diámetro a obtener para aumentar la solubilidad.

La parte porosa, progresivamente desplazada hacia el interior puede constituir un obstáculo frente a la velocidad de disolución a medida que los poros se van encontrando a mayor profundidad. Las paredes de los poros pueden ser la base de un mecanismo complementario, la ósmosis del solvente seguida de diálisis del soluto; favoreciendo así el proceso.

1.1.1.4. RENOVACION DE CAPAS DE LIQUIDO ALREDEDOR DEL SOLIDO

a) En la teoría del film (84), al estado de equilibrio entre soluto y solvente le corresponde, según la primera ley de Fick un flujo J cuyo valor es:

$$J = -D \times \frac{dC}{dX}$$

D = coeficiente de difusión (cte.)

$\frac{dC}{dX}$ = gradiente de concentración en un espesor dX .

Si m es la cantidad disuelta en función del tiempo t para una superficie de intercambio S , C_s la concentración a saturación (en el punto de contacto entre sólido y líquido) y C la concentración en un punto de la solución fuera del film o película líquida que rodea la partícula sólida, la variación instantánea de m en función del tiempo se ajusta a la ecuación:

$$\frac{dm}{dt} = k S (C_s - C)$$

(k = cte. velocidad de disolución).

Cuando $C < 0.1 C_s$, hablamos de condición "sink", es decir de gradiente de concentración prácticamente infinito.

Para $C \geq C_s$, hablamos de condición "no sink".

La difusión es el principal mecanismo de disolución, siendo laminar el régimen de flujo sobre el sólido. La superficie de intercambio se ve modificada en el transcurso de la disolución.

b) Teoría de la renovación de la superficie de intercambio. La transferencia de soluto al solvente se puede expresar mediante la siguiente relación:

$$\frac{dm}{dt} = S \times \frac{D}{r} + D \times (C_s - C)$$

S = superficie de intercambio.

$C_s - C$ = variación de concentración.

D = coeficiente de difusión.

r = radio de las partículas.

$\frac{dm}{dt}$ = soluto disuelto en función del tiempo.

Ambas teorías suponen constante el coeficiente de difusión D, sin embargo no siempre es éste el caso, ya que puede disminuir al aumentar la concentración de la disolución, sobre todo en presencia de agentes que aumentan la viscosidad (pectinas, derivados celulósicos...) (89).

Cualquiera que sea la aproximación hecha para medir la concordancia entre un mecanismo de disolución calculado y su aplicación a través de la medida de la cinética de disolución no hay que olvidar que las mezclas pulverulentas y las formas farmacéuticas obtenidas a partir de ellas son sistemas particulares polidispersos.

En el transcurso de la disolución se produce una disminución del tamaño de partícula en proporciones características para cada tipo de sustancia. La superficie de

intercambio entre el sólido y el medio de disolución varía a nivel de cada partícula elemental. Así mismo, el número de partículas total disponibles para disolución disminuye progresivamente.

1.1.2. CINÉTICA DE INTERCAMBIO ENTRE EL PRINCIPIO ACTIVO Y EL MEDIO DE DISOLUCIÓN

1.1.2.1. INTERCAMBIO POR CONVECCIÓN Y DIFUSIÓN. NÚMERO DE PECKET.

Teniendo en cuenta los fenómenos de difusión y convección que rigen la transferencia de materia entre un sólido y el medio de disolución (cuya homogeneidad se supone constante) se puede emplear el número de Peclet (90) para apreciar la importancia relativa de ambos mecanismos:

$$N_{Pe} = \frac{d_a^2 \times w}{D}$$

N_{Pe} = número de Peclet.

d_a = diámetro del agitador (cm.).

D = coeficiente de difusión (cm²/seg).

w = velocidad angular (r.p.s.).

El aumento del número de Peclet implica una mayor importancia del fenómeno de convección; mientras que su disminución significa el predominio de la difusión.

1.1.2.2. DISOLUCIÓN EN SUPERFICIE.

Teniendo en cuenta los diferentes movimientos que puede sufrir un líquido en los diversos recipientes empleados para determinar la velocidad de disolución, el uso de un número adimensional permite definir la agitación a que se encuentra sometido según los dispositivos empleados. El número de Reynolds (N_{Re}) relaciona las fuerzas de inercia con las de viscosidad:

$$N_{Re} = \frac{d^2 \times w \times p}{n}$$

N = viscosidad dinámica.

p = densidad.

d = diámetro del agitador.

w = velocidad angular.

Para valores inferiores a 2000 se puede afirmar que nos encontramos en régimen laminar y para valores mayores de éste, en régimen turbulento.

1.1.2.3. "REGIMENES DE DISOLUCION".

En el transcurso de la disolución de un principio activo encerrado en un medio poroso, como es el caso de un comprimido, aparece una competición entre cinética física y cinética química en la interfaz entre el soluto y el solvente (91):

- Cuando el producto es muy soluble, el *regimen difusional* es el que controla la velocidad de liberación del principio activo.

- Cuando el principio activo es poco soluble, el control lo ejerce el *regimen químico* (es decir, la solubilidad de éste en el medio de disolución para una temperatura determinada).

Le Goff (91) propone un esquema que reagrupa el conjunto de fenómenos presentes durante la disolución de un principio activo en un medio poroso: en régimen laminar el solvente rodea a cada partícula formando una capa continua, denominada *capa límite*.

El solvente penetra en los poros en función de su tensión superficial y del tamaño de éstos: seguidamente el soluto pasa a disolución. La disolución primero y la convección después, aseguran la renovación del solvente y, así poder completar el ciclo de disolución.

1.1.3. CINÉTICA DE DISOLUCIÓN.

En cuanto al control de la liberación, como fenómeno global, podemos afirmar que en el caso de comprimidos obtenidos por compresión directa la liberación del principio activo se hará por una sola cinética (89).

Por el contrario, como es el caso de comprimidos multicapa y comprimidos con varios núcleos, aparecerá la superposición de varias cinéticas (orden 0, orden 1...). En la mayoría de los casos únicamente el resultado final es accesible para los métodos de medida que nos proporcionan la concentración de soluto en el medio de disolución.

La velocidad de puesta en solución del principio activo está condicionada por su solubilidad, la naturaleza física de la parte no soluble del comprimido (humectabilidad, porosidad...) y las fuerzas de unión entre el principio activo y excipientes insolubles.

Se trata de un fenómeno continuo, siempre y cuando la composición del medio no varíe (o al menos, la variación sea tan pequeña que se mantengan las condiciones "sink"), el pH no cambie (al menos de forma considerable) y las condiciones hidrodinámicas sean también constantes.

Finalmente podemos afirmar que la determinación de la cinética de disolución de un principio activo en un determinado medio de disolución exige que el único parámetro variable sea la concentración de principio activo liberado al medio.

2. FACTORES TECNOLOGICOS QUE INFLUYEN EN LA LIBERACION Y DISOLUCION DE PRINCIPIOS ACTIVOS FORMULADOS EN COMPRIMIDOS.

a) **Fuerza de compresión y porosidad del comprimido.** Debemos tener en cuenta la importancia de:

- Considerar no la porosidad global sino el diámetro de los poros y su distribución.
- Estudios adecuados de preformulación pueden disminuir la influencia negativa de fuerzas de compresión excesivamente elevadas.
- Existencia de una fuerza de compresión óptima para cada formulación.
- Elevación de la temperatura durante la compresión y posibles transformaciones que pueden ocurrir sobre el principio activo.

b) **Tipo de máquina de comprimir.** La fuerza aplicada durante la compresión aparece mejor repartida en el caso de comprimidos obtenidos con máquinas rotatorias que en aquellos conseguidos con excéntricas. Estos últimos presentan zonas de mayor dureza en la cara correspondiente al punzón superior. El empleo de lubricantes adecuados consigue disminuir las fuerzas de fricción y permite un mejor reparto de las fuerzas en el seno del comprimido. Así se consigue una mayor homogeneidad en cuanto a dureza, porosidad y velocidad de disolución del principio activo.

c) Métodos de fabricación.

Al emplear la *compresión directa* el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución dependen esencialmente de los excipientes empleados (89). Estos deberán presentar propiedades aglutinantes en seco y favorecer el flujo. A veces aparecen problemas de aglomeración y fusión parcial entre partículas. La distribución porosimétrica suele encontrarse en rangos bastante pequeños. La disgregación suele ser microgranular o coloidal. La incorporación de derivados hidrófilos no

hidrosolubles (almidones y celulosas) atraen el agua al interior del comprimido y facilitan la liberación y disolución del principio activo. Respecto a esto hay que señalar las evidentes ventajas que presentan los almidones modificados respecto de los que no lo están.

Cuando se utiliza la *granulación* de la mezcla pulverulenta objeto de compresión se produce una densificación y la constitución de gránulos, proceso que influirá sobre la velocidad de disolución ulterior. En el caso de gránulos duros, la distribución granulométrica influirá más notablemente en la porosidad del comprimido; gránulos relativamente grandes originan una porosidad elevada; para gránulos muy friables la distribución granulométrica no tiene demasiada importancia. El modo y las condiciones de granulación influirán fuertemente y de manera diversa en la dureza y porosidad del material a comprimir así como la velocidad de disolución del principio activo contenido en la fórmula.

3. FACTORES DE LA FORMULACION QUE INFLUYEN EN LA LIBERACION Y DISOLUCION DE PRINCIPIOS ACTIVOS FORMULADOS EN COMPRIMIDOS. (115 - 117) (119)

Los excipientes empleados en la elaboración de un comprimido juegan un papel muy importante sobre la biodisponibilidad de los principios activos en ellos incluidos. Esta importancia será tanto mayor cuanto menor sea la dosis de principio activo por comprimido: así como en el caso de principios activos de lenta absorción.

La formación de diversos complejos que favorecen la disolución de principios activos poco hidrosolubles; o el proceso contrario, de formación de complejos insolubles, son las manifestaciones más corrientes de este tipo de interacciones entre principio activo y excipiente.

a) Diluyentes. Su naturaleza y características deberán ser tanto más estudiadas cuanto más nos encontremos en el caso anteriormente mencionado: principio activo de baja dosificación y difícil absorbabilidad.

A menudo se presentan problemas de adsorción, tal es el caso del caolín, bentonita, hidróxido de aluminio, carbonatos de calcio y magnesio... En general, se prefieren diluyentes hidrosolubles como la lactosa y ciertos productos procedentes de la hidrólisis del almidón, sobre todo si el principio activo es particularmente hidrófobo (89).

b) Aglutinantes. Parece lógico pensar que los productos que aumentan la viscosidad utilizados en solución en el caso de granulación húmeda disminuirían la liberación y disolución de principios activos. Se ha demostrado que la viscosidad desarrollada por diferentes aglutinantes disminuye la velocidad de disolución al aumentar su concentración, sin embargo, no se ha demostrado relación directa entre velocidad de disolución y viscosidad.

c) Disgregantes. El papel de los agentes disgregantes consiste en conducir el medio de disolución al interior del comprimido, entre sus partículas o gránulos constituyentes. Según Delonca (92) los disgregantes se pueden clasificar en tres grupos:

1. Los que actúan por hinchamiento en presencia de agua, sin disolverse.

2. Los que se disuelven más o menos rápido en agua hinchándose y originando un gel. El mecanismo de disgregación es semejante al caso anterior, pero la viscosidad desarrollada por la disolución del disgregante puede aumentar el tiempo de disgregación.

3. Los almidones. Este grupo se clasifica aparte debido a sus características especiales y las contradicciones existentes en cuanto a su mecanismo de acción (hinchamiento y posterior separación de las partículas componentes del comprimido, o bien formación de una red capilar que aumenta la porosidad y favorece la penetración del agua, e incluso influencia del calor de hidratación.

A la hora de elegir un disgregante en los estudios de I + D galénico se deben considerar los caracteres de solubilidad relativos al principio activo así como los excipientes asociados en la formulación. En general, si éstos son hidrosolubles no se utilizará un disgregante de la misma naturaleza, a menos que se busque una disgregación retardada (pudiéndose formar una "*matriz hidrófila*" de liberación prolongada, en función de la viscosidad obtenida. Para principios activos hidrosolubles los almidones se presentan como disgregantes adecuados. Para principios activos hidrófobos se pueden emplear disgregantes solubles, pero parece más adecuado el empleo de agentes hidrófilos insolubles.

d) Lubrificantes y antiadherentes. La frecuente naturaleza hidrofóbica de estos excipientes origina la humectación y por tanto la disolución del principio activo (89). El fenómeno puede transformarse en contrario si se produce un recubrimiento en forma de film de las partículas de principio activo. El punto de fusión de disgregantes y antiadherentes derivados de ácidos grasos (estearatos, palmitoestearatos...) así como su viscosidad fundidos puede influir sobre la velocidad de disolución de principios

activos. En general, aquellos que tienen punto de fusión más bajo producen un mayor retardo en el proceso de velocidad de disolución.

Al igual que en el caso de los disgregantes, existe para cada formulación completa una concentración óptima de disgregantes y antiadherentes.

El HLB de lubricantes derivados de ácidos grasos también puede modificar la velocidad de disolución (89).

4. TEST EMPLEADOS EN EL CALCULO DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION

4.1. INTRODUCCION

Los estudios de disolución se pueden enfocar a tres niveles:

- Estudio de disolución de una sustancia pura (principio activo) en uno o varios medios de disolución.

- Estudio de la disolución de un mismo principio activo en diferentes formas farmacéuticas.

- Control de la cinética de disolución para verificar la correcta fabricación de un lote. La cual nos da una información más completa que el simple estudio de disgregación. Esta será la base de nuestro estudio, trabajando con diferentes medios de disolución en función de los antiácidos que pudieran coincidir en el tracto gastrointestinal con nuestro principio activo (Tetraciclina Clorhidrato) y las variaciones de pH provocadas por éstos.

4.2. EQUIPOS EMPLEADOS

Los aparatos más comunmente empleados en el test de disolución se pueden clasificar en:

- Dispositivos con agitación externa (se agita el recipiente).

- Dispositivos con agitación interna (agitador sumergido en el medio de disolución).

- Aparatos con flujo continuo.

- Dispositivos mixtos.

Nos referiremos concretamente a los dispositivos con agitación interna, ya que el empleado en el presente trabajo pertenece a este tipo. Se trata del aparato de escrito en la Farmacopea Europea 2ª Ed. (10).

Podemos encontrarnos con los siguientes tipos:

A) La muestra se introduce en el dispositivo de agitación:

- Dispositivo con cesta oscilante (movimiento vertical).
- Dispositivo con cesta rotatoria (movimiento circular).

En ambos casos hay una serie de características (definidas en cada farmacopea en particular) que caracterizan al aparato: luz de la malla que constituye la cesta, número de movimientos por minuto, volumen del medio de disolución...

B) La muestra se introduce directamente en el medio de disolución:

- Dispositivo de agitación a paletas.

4.3. MEDIOS DE DISOLUCION

Los medios más habitualmente empleados en el ensayo de velocidad de disolución son los siguientes:

Solución ácida

NaCl 2.0 g
HCl concentrado 7 ml
Agua destilada 800 ml
NaOH 1N csp pH 1.5
(Completar a 1 litro)

Solución alcalina

PO₄H₂K 0.87 g
Agua destilada csp 25 ml

Añadir:

NaOH 0.2N 190 ml
Agua destilada 700 ml

Ajustar a pH:

HCl 1N cs

(Completar a 1 litro)

Jugo gástrico artificial

NaCl 2.0 g
Pepsina 3.2 g
HCl concentrado 7.0 ml
Agua destilada csp 1 l

Jugo intestinal artificial

PO₄H₂K 6.8 g
Agua destilada csp 250 ml

Añadir tras disolución:

NaOH 0.2N 190 ml
Agua destilada csp 400 ml

Añadir:

Pancreatina 10 g

Ajustar a pH 7.5 con:

NaOH 0.2N cs

(Completar a 1 litro)

5. CONDICIONES PARTICULARES DE TRABAJO

Método: British Pharmacopea 1988 (93).

Equipo: Dispositivo para test de disolución con 6 vasos. Aparato con cesta giratoria descrito en Ph.E. (2ª Ed.).

Medios de disolución:

- ClH 0.1N
- ClH 0.1N, adicionado de Al(OH)₃ como antiácido, según se muestra en la PARTE EXPERIMENTAL.
- Jugo gástrico artificial.

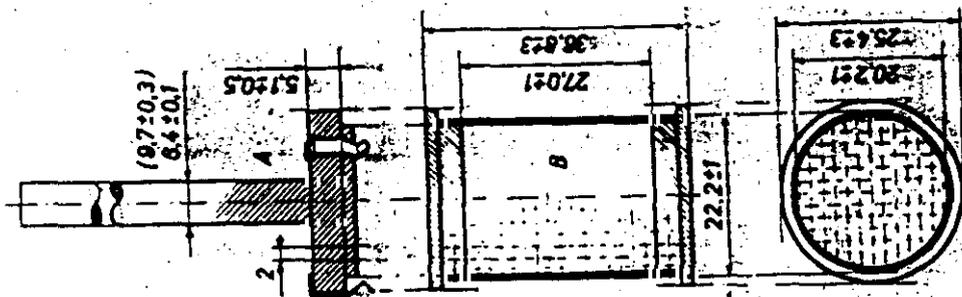
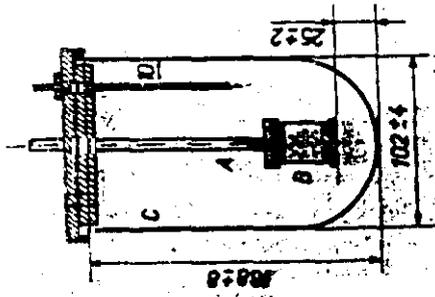
Temperatura del medio de disolución:

37 ± 0.5 °C

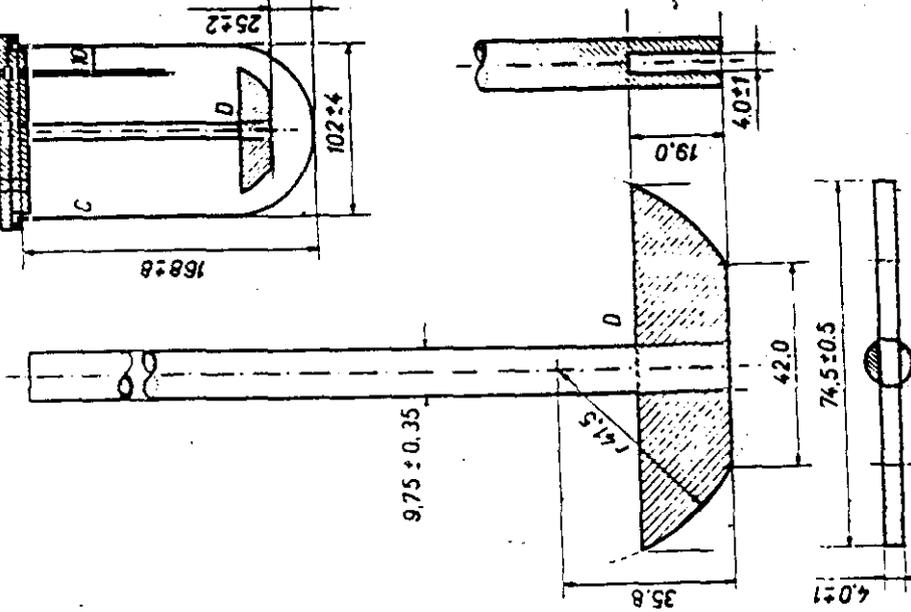
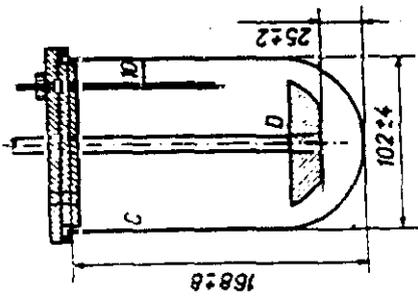
Intervalos de toma de muestra:

Variable en función de t 50 % y
t 70 % de disolución esperados.

Esquema del equipo de velocidad de disolución: cestillo y paleta.



Appareil à panier
Dimensions en millimètres



Appareil à palette
Dimensions en millimètres

**2.3. Forma Farmacéutica:
Cápsulas**

CAPSULAS DE GELATINA DURA

(112 -114)

1. VENTAJAS

Existe una idea generalizada de que la biodisponibilidad de muchos principios activos activos es mejor en cápsulas de gelatina dura que en comprimidos. Ello se debe a dos factores, por un lado la rápida disgregación de la gelatina; por otro la no existencia de un proceso de compresión del producto (o, en caso de existir, es menos drástico que en comprimidos). Sin embargo también aparecen casos en que la biodisponibilidad de formulaciones en cápsulas no es tan buena.

Las cápsulas de gelatina dura también permiten una mayor flexibilidad de formulación para el responsable galénico que los comprimidos. Habitualmente no es necesario que la mezcla en polvo posea una compresibilidad que permita compactarla y someterla a duras manipulaciones sin que pierda la forma, dureza y otras propiedades físicas. Sin embargo, en lo referente a uniformidad de mezcla, fluidez y lubricación; el comportamiento y las necesidades son muy similares a los de las mezclas para comprimidos. Es necesario dosificar de una forma exacta y precisa un determinado volumen de polvo medicamentoso o un pellet previamente formado en un paso anterior en la misma máquina dosificadora. La capacidad de la mezcla en polvo para llenar de manera uniforme una cavidad (similar a la matriz en las máquinas de comprimir) es el factor que nos va a determinar la uniformidad de peso y, en buena medida, la uniformidad de contenido. Además, las cápsulas de gelatina dura permiten una gran flexibilidad de dosificación durante las fases de ensayos clínicos y se utilizan de forma muy generalizada en los estudios iniciales de seguridad y eficacia de nuevos principios activos.

2. INCONVENIENTES

En principio cabe destacar el reducido número de proveedores de cápsulas de gelatina dura que existen a nivel mundial. Además las máquinas utilizadas en la dosificación de cápsulas son más lentas que las de comprimidos, si bien esta diferencia está siendo (al menos en parte) solventada con los últimos modelos de dosificadoras de cápsulas de alta velocidad aparecidos en el mercado. En general, podemos afirmar que el costo de una misma formulación es mayor en cápsulas que en comprimidos; sin embargo, esta diferencia disminuye o puede anularse, cuando trabajamos con principios activos muy caros y/o sensibles y, también, en el caso de comprimidos recubiertos.

Si trabajamos con mezclas en polvo delicuescentes o eflorescentes, no se deben emplear cápsulas, debido a la transferencia de humedad que ocurriría entre la gelatina y el producto de dependiendo de su higroscopicidad relativa; como ejemplos de éste fenómeno podemos citar el acetato potásico y el cromoglicato sódico.

Tampoco es aconsejable dosificar en cápsulas principios activos en forma de sales altamente solubles, debido a que su rápida liberación podría causar irritación gátrica como consecuencia de concentraciones elevadas en zonas muy localizadas.

3. FABRICACION DE CAPSULAS DE GELATINA DURA

Se realiza un proceso de inmersión de unos moldes metálicos (generalmente de acero inoxidable) en gelatina líquida, la cual se adhiere a la superficie de estos moldes, posteriormente es separada y se obtienen lo que conocemos como cuerpo y tapa.

GELATINA. Se prepara por hidrólisis del colágeno obtenido de tejido conjuntivo, huesos, piel y tendones de animales. La hidrólisis de estas largas cadenas de polipéptidos produce 18 aminoácidos, de los cuales los más abundantes son

glicina y alanina. Puede haber variaciones de las propiedades físicas y químicas de la gelatina dependiendo de la fuente de colágeno y la técnica de extracción.

La gelatina *tipoA* se obtiene por hidrólisis ácida a partir de piel de cerdo. La *tipoB* se obtiene por hidrólisis alcalina a partir de huesos (principalmente) de diferentes animales. Se diferencian entre sí por sus puntos isoeléctricos: 4.8-5.0 (A) y 7-9 (B) ; su viscosidad y características para la formación de películas. Generalmente se suele utilizar una mezcla de ambas para mantener de forma constante las características de firmeza (B) y plasticidad y claridad (A).

Los parámetros más importantes a controlar en la gelatina para la fabricación de cápsulas son: 1. "bloom strength" (es una medida de la firmeza) y 2. viscosidad.

COLORANTES. Se utilizan lacas solubles de carbón de hulla y también algunos pigmentos insolubles, como los óxidos de hierro. Juegan un papel importante en la identificación de especialidades y en el efecto psicológico sobre el paciente al tomar el fármaco.

AGENTES OPACIFICANTES. Con ellos se protege al principio activo de posibles alteraciones debidas a fotolabilidad y/o se disimula un contenido no especialmente estético. El más empleado es el dióxido de titanio.

AGUA. La HRE (Humedad Relativa de Equilibrio) de las cápsulas de gelatina dura suele estar entre 12% y 16%. Este rango (o valores próximos) de HRE es crítico para las propiedades físicas, debido a que contenidos muy bajos hacen que las cápsulas sean frágiles y quebradizas; mientras que valores muy altos las convierten en demasiado blandas y deformables (llegando incluso a pegarse entre sí). La solución inicial de la que se parte contiene 60% a 70% (peso/peso) de agua caliente desmineralizada.

CONSERVANTES. Los más utilizados son metil- y propil- parabenes y sulfito y metabisulfito sódicos.

FABRICACION. El proceso de fabricación por inmersión incluye los siguientes pasos:

- ♦ Inmersión
- ♦ Rotación
- ♦ Secado
- ♦ Separación de cuerpo y tapa
- ♦ Recortado
- ♦ Alineamiento de cuerpo y tapa

La duración total de un ciclo es 45 min. aprox. de los cuales unos 30 se emplean en el paso de secado.

SELECCION. Se revisan y seleccionan las cápsulas en función de su humedad, posibles defectos encontrados (cortes imperfectos, dentados, agujeros) ...

SERIGRAFIADO. Generalmente las cápsulas se suelen serigrafiar aún vacías (mayor rapidez, menor costo en caso de algún fallo, no manipulación de principio activo...). Se realiza tanto axial como perimetralmente.

TAMAÑO Y FORMA. En la siguiente tabla se resumen los tamaños y capacidades mas habituales:

TAMAÑO	VOLUMEN (ml)	DOSIFICACION (g)*	
.000	1.37	1.096	
00	0.95	0.760	
0	0.68	0.544	
1	0.50	0.400	
2	0.37	0.296	
3	0.30	0.240	
4	0.21	0.168	
5	0.13	0.104	

*Peso aprox. para un producto con 0.8 g/c.c. de densidad

En cuanto a la forma es tan conocida que se suele hacer referencia a ella como "forma de cápsula".

CIERRES DE SELLADO Y AUTOBLOQUEO. Un cierre adecuado evita separaciones de las dos partes de la cápsula durante su manejo, transporte, etc. Este tipo de cierres es especialmente importante cuando trabajamos con dosificadoras y acondicionadoras de cápsulas de alta velocidad y, más aún, cuando se trata de mezclas en polvo que se dosifican directamente sin compactar previamente en pellets.

Estos cierres de seguridad constan de unas ranuras y salientes circulares en la parte interior de la tapa y exterior del cuerpo, mediante estas formas especiales se forma un bloqueo o cierre de seguridad entre ambas partes de la cápsula, que no permite abrirla sin que ésta se rompa.

Algunos ejemplos comerciales de estos sistemas son:

- ♦ Posilock y Quali-seal (Elanco Qualicaps)
- ♦ Coni-snap y Coni-snap supro (Capsugel)
- ♦ Star-lock (Scherer Hardcapsule)
- ♦ Kapseal (Parke Davis)

4. DOSIFICADORAS

En general, las operaciones/pasos que una máquina dosificadora de cápsulas de gelatina dura realiza en un ciclo de dosificado son los siguientes:

1. Rectificación (Coloca las cápsulas con la orientación adecuada)
2. Separación de tapas y cuerpos
3. Dosificado de la formulación (Puede incluir la compactación previa en pellets)

4. Colocación de la tapa y cerrado
5. Eyección

Las máquinas semiautomáticas dosifican entre 10000 y 20000 capsulas por hora como máximo, mientras que las automáticas pueden alcanzar, e incluso superar, las 180000 cáps./h .

DOSIFICACION CON AGUJA . Inicialmente, las dosificadoras de cápsulas llenaban éstas mediante un dispositivo semiautomático en el cual, el producto se introduce en el cuerpo de la cápsula mediante una aguja rotatoria. El cuerpo de la cápsula vacío se mantiene en un anillo o corona de dosificación, la cual gira debajo de una tolva que contiene la mezcla. En este primer paso, la dosificación es volumétrica y su uniformidad depende de que la velocidad de rotación de la corona sea constante, además hay una relación inversa entre velocidad de dosificación y uniformidad de peso. En la formulación de mezclas para máquinas con este tipo de dosificador, el parámetro más importante a tener en cuenta es el flujo desde la tolva, por lo tanto es aconsejable el uso de excipientes que favorezcan el deslizamiento.

Como resumen de los trabajos bibliográficos consultados, podemos decir que la variación en el peso medio dosificado depende de:

- ♦ la velocidad de la máquina
- ♦ el tamaño de cápsula
- ♦ densidad específica de la formulación y excipientes para deslizamiento

en este orden.

También es conveniente el uso de lubricantes como el estearato magnésico y el ácido esteárico para facilitar el movimiento de giro de la corona de dosificación debajo de la tolva y evitar la adherencia de producto a la aguja y otras partes móviles.

DOSIFICACION POR VACIO. Las máquinas que utilizan este sistema de dosificación constan de un cilindro que contiene un pistón poroso (normalmente se trata de un material plástico, con tamaño de poro 1-3 micras). El ajuste del peso a dosificar se realiza modificando la posición del pistón en el interior del cilindro. El cilindro se sumerge en la mezcla y se aplica vacío a través del pistón, llenando el cilindro hasta el nivel del pistón; a continuación se rasura el extremo libre del cilindro. Se desplaza el cilindro hasta el cuerpo de la cápsula y descarga el producto mediante aire comprimido. Este sistema es adecuado para productos difíciles de compactar y además presenta la ventaja de, prácticamente, no necesitar lubricantes en la formulación.

DOSIFICACION VIBRATORIA. El cuerpo de la cápsula pasa por debajo de un sistema de alimentación que contiene la mezcla. El lecho de producto se mantiene en estado fluido gracias a la acción de un disco de resina conectado a un vibrador. Este disco está perforado, y es a través de sus agujeros por donde cae sobre los cuerpos de las cápsulas el dosificado. La cantidad dosificada se controla mediante el vibrador (o vibradores) y ajustando la posición del cuerpo bajo el sistema de alimentación. De forma parecida a lo que ocurre en el plato de matrices de una de una máquina de comprimir, se realiza un llenado en exceso y posterior rasurado del exceso de producto en los cuerpos de las cápsulas. Las variaciones en peso en este tipo de dosificadores, están relacionadas fundamentalmente con insuficiente flujo de la fórmula utilizada. También es aconsejable la adición de estearato magnésico para evitar adherencias de producto a partes móviles.

DOSIFICACION CON PISTON "TAMP" . Se trata de un pistón que compacta la mezcla a dosificar en aglomerados semejantes a comprimidos poco duros y después los dosifica en los cuerpos. Hay varios juegos de punzones (normalmente cinco) colocados en círculo, que compactan éstos aglomerados, los cuales pasan por debajo de todos ellos, siendo compactados cinco veces (lo más habitual son máquinas con cinco juegos de punzones) antes de ser dosificados.

El flujo de producto desde la tolva al disco de matrices donde se compactan estos "comprimidos blandos" o "pellets" se favorece mediante un sistema de aguja.

Una sonda colocada sobre el disco de matrices se encarga de mantener un exceso de producto sobre el disco de matrices para que éstas se puedan llenar totalmente antes de iniciar el ciclo de compactaciones bajo los pistones.

En estas máquinas, se requiere que la mezcla esté adecuadamente lubricada para evitar la formación de películas alrededor de los pistones. Por otro lado, a menor ángulo de reposo, mayor facilidad para alimentar las matrices.

5. MEZCLAS PARA LA DOSIFICACION DE CAPSULAS

A continuación exponemos los parámetros farmacotécnicos más importantes a tener en cuenta a la hora de realizar el desarrollo galénico de una formulación para cápsulas de gelatina dura:

1. **FLUIDEZ**. Necesaria para una alimentación adecuada a través de todo el sistema de dosificación.
2. **COMPRESIBILIDAD**. Es importante para el correcto funcionamiento de los sistemas de dosificación que incluyen compactado y para evitar pérdidas de producto durante el movimiento de los dosificadores.
3. **LUBRIFICACION**. Evita la formación de películas gruesas de producto en partes móviles y, por lo tanto, el gripado.
4. **DENSIDAD**. Es conveniente una densidad, al menos moderada que evite el fenómeno de "capping" y las excesivas pérdidas de producto.

Así mismo, en diversos estudios realizados se demuestra que, en formulaciones con diferentes propiedades de flujo, en general, a mayor velocidad de flujo, mayor uniformidad de peso en las cápsulas dosificadas (utilizando el coeficiente de variación como parámetro estadístico de control).

Por otro lado también es importante que la cohesividad de la mezcla no sea excesiva y que las superficies del sistema de dosificación estén bien pulidas para evitar que el producto se pegue entre sí y a éstas últimas.

6. DOSIFICADORAS DE CAPSULAS INSTRUMENTADAS

Aprovechando los sistemas de instrumentación desarrollados para las máquinas de comprimir, se han implantado otros similares para las dosificadoras de cápsulas.

Mediante la instalación de galgas extensiométricas para medida de fuerza y presión se han podido registrar las fuerzas de compresión y eyección de los pellets (o compactados) formados en el paso previo al llenado de la cápsula. También se ha podido diferenciar una fase de precompresión en los primeros instantes de la compresión. También se ha podido medir la fuerza de retención debida a la recuperación elástica de los compactados frente al pistón y a las paredes de la matriz y cómo ésta puede ser minimizada mediante la adición de lubricantes en los porcentajes adecuados.

Como se puede deducir del párrafo anterior gracias al uso de esta instrumentación se puede llegar a optimizar de manera altamente fiable el porcentaje necesario de lubricante para una mezcla y una máquina determinadas sin necesidad de utilizar cantidades en exceso.

Los gráficos fuerza/desplazamiento nos muestran las diferencias existentes, en trabajo de eyección, entre formulaciones con picos de fuerza de eyección similares.

Otros estudios demuestran el efecto de cambios en la relación de compresión re sobre la variación de peso y las fuerzas de compresión y eyección. En general, productos en polvo cohesivos y con una distribución granulométrica acumulada en las fracciones más finas, tienen mayores volúmenes vacíos y, por tanto, pueden soportar mayores reducciones de volumen que otros de "flujo libre".

7. DISEÑO Y DESARROLLO DE FORMULACIONES

Las formulaciones para cápsulas de gelatina dura deben ser desarrolladas considerando las particularidades que implica su dosificación. Los requerimientos que sobre la formulación implica este proceso, como lubricación, compresibilidad y fluidez, son fundamentales no sólo para conseguir una correcta dosificación, sino que también podemos esperar que influyan en la liberación del principio activo. Además, algunos de los sistemas de dosificación por sí mismos, pueden influir en esta liberación del principio activo. Especialmente en los casos de formación de pellets o compactados previamente al llenado de la cápsula.

Cuando se introducen en medio de disolución a 37 °C, se puede observar cómo la disgregación suele empezar por los "hombros" de la tapa y el cuerpo; ésto se debe a que el espesor de la gelatina en esas zonas es menor. A medida que el medio de disolución penetra en el interior de la cápsula, la masa de producto empieza a disgregarse y las partículas que la componen inician el proceso de disolución. La eicacia con que el principio activo es liberado depende de la *humectabilidad* de la masa de polvo, *velocidad de difusión* del medio de disolución en el producto, el *tiempo de disgregación* del contenido y del *tamaño de partícula primario* del principio activo. Además, la elección de diluyentes y lubricantes, la inclusión de disgregantes y tensioactivos, y el grado de compactación de los "pellets" pueden influir de forma muy significativa en la liberación del principio activo y, por lo tanto, en su biodisponibilidad.

PRINCIPIO ACTIVO. La cantidad y tipo de principio activo influye en el tamaño de cápsula y en la cantidad y naturaleza de los excipientes que se utilizarán en su formulación. Sin embargo, hay un creciente número de excepciones, principios activos cuya dosis es menor de 10 mg, raramente se formulan en cápsulas. En la

mayoría de los casos es más fácil y económico formularlos en comprimidos. En el caso de las cápsulas, el principio activo suele representar un porcentaje mayor sobre el total que en comprimidos.

La disolución del principio activo en el tracto gastrointestinal debe ocurrir antes de que la absorción pueda iniciarse. Desde este punto de vista, los principios activos con una buena hidrosolubilidad no suelen presentar grandes problemas de formulación. Para aquellos otros con baja solubilidad en agua, la velocidad de absorción puede estar regida por la de disolución. En estos casos, si la disolución tiene lugar demasiado lenta, la eficiencia de la absorción puede verse deteriorada. La inestabilidad del principio activo en los fluidos gastrointestinales es otra causa para la disminución de la biodisponibilidad. Los principios activos de baja solubilidad se suelen micronizar para aumentar la velocidad de disolución. La reducción del tamaño de partícula aumenta la superficie específica del principio activo y por lo tanto la posibilidad de ataque por parte del medio de disolución en que se encuentre. Sin embargo, esta solución también tiene limitaciones. Las partículas micronizadas con alta superficie específica pueden tender a interacciones cohesivas, reduciendo así la superficie disponible para disolución.

Desde el punto de vista del posterior "scale - up" a fabricación industrial, el responsable galénico debe conseguir un equilibrio entre pequeño tamaño de partícula y buenas propiedades de flujo. En general, podemos decir que partículas pequeñas fluyen peor que las grandes. Las interacciones superficiales de cohesión y fricción son más importantes en masas pulverulentas con pequeños tamaños de partícula, debido a su mayor superficie específica. Una posible alternativa para reducir los efectos de la agregación de partículas muy finas es la granulación .

DILUYENTES. A menudo se necesitan diluyentes para aumentar el volumen total de la formulación. Los diluyentes más comunes en cápsulas son el almidón, la lactosa y el fosfato dicálcico. También se pueden utilizar algunos de estos materiales modificados como el almidón pregelatinizado, lactosa procesada en spray, fosfato

dicálcico sin moler ... Estas modificaciones mejoran el flujo y la compresibilidad mientras que mantienen las propiedades básicas de los materiales originales. También se puede usar celulosa microcristalina, especialmente en los casos en que el proceso de dosificación incluye un compactado previo.

Desde el punto de vista de disolución del principio activo, el responsable de formulación debe tener en cuenta la solubilidad de éste y también del diluyente y determinar así el resultado final de la interacción entre ambos. Consecuentemente también se debe determinar la influencia que tiene en la biodisponibilidad la inclusión de uno u otro diluyentes en la formulación (p.e. la lactosa disminuye a aprox. el 30% el t-50 del fenobarbital, en una proporción de 1:1).

DESLIZANTES. Se utilizan para mejorar el flujo de las mezclas. Son partículas finas que recubren a las partículas de la mezcla y favorecen el flujo mediante varios posibles mecanismos:

1. Reduciendo la rugosidad (rellenan las irregularidades)
2. Reduciendo las fuerzas de atracción (separación física de partículas)
3. Modificando las cargas electrostáticas
4. Actuando como secuestrantes de la humedad

Su concentración suele variar entre 0.25 % y 1 %. Si se sobrepasa la concentración óptima, no sólo no se mejora el flujo, sino que incluso puede empeorarse.

Algunos ejemplos son: Sílice coloidal, almidón de maíz, talco, estearato magnésico...

LUBRIFICANTES. Evitan las adherencias y la formación de películas en el sistema de dosificación, favorecen la eyección de los pellets o compactados y reducen el rozamiento entre superficies deslizantes.

Los más utilizados son estearato magnésico y ácido esteárico.

Un aumento en la concentración de estos lubricantes hidrófobos en general se traduce en un retraso en la liberación del principio activo. Sin embargo en algunos casos provoca una disminución de la dureza de los pellets compactados, favoreciendo la penetración del medio de disolución.

DISGREGANTES. Se utilizan en formulaciones para sistemas de dosificación que compactan el producto en pellets. Su función y mecanismos de acción son los mismos que ejercen en comprimidos.

Los más empleados son: Croscarmelosa sódica, Glicolato sódico de almidón, Crospovidona ... Se incluyen en la formulación en porcentajes entre 2% y 6%.

Su efecto sobre la velocidad de disolución del principio activo está estrechamente relacionado con el diluyente utilizado.

TENSOACTIVOS. Su efecto consiste en aumentar la humectabilidad de la mezcla y favorecer la disolución. Por este mecanismo pueden contrarrestar el efecto negativo de los lubricantes hidrófobos sobre el proceso de disolución y, por tanto sobre la biodisponibilidad.

Podemos destacar: Lauril sulfato sódico y docusato sódico; ambos a niveles de 0.1 - 0.5 %.

HIDROFILIZACION. Es otra forma de mejorar la humectabilidad de principios activos poco solubles. Consiste en tratar estos principios activos con una solución de un polímero hidrofílico del tipo de metil celulosa o hidroximetil celulosa; la cual se atomiza sobre el P.A. en un mezclador de alta velocidad y la mezcla resultante se seca y tamiza. Es importante seguir este procedimiento ya que una mezcla directa en seco, no da resultado.

3. TRATAMIENTO ESTADISTICO

1. GENERALIDADES (94) (120)

Una vez recopilados todos los datos referentes a los diferentes ensayos, se plantea la cuestión de cómo realizar un análisis adecuado de los mismos que nos facilite su comprensión y comparación y, como consecuencia, la emisión de unas conclusiones basadas en los resultados experimentales obtenidos.

En resumen, el análisis suele consistir en graficar los datos, aplicar una o más fórmulas estadísticas a los mismos y sacar conclusiones en función de los resultados numéricos experimentales.

En primer lugar debemos reseñar que la terminología empleada en este trabajo será la de Youden (95).

Los tipos de gráficos más empleados son:

- A) Histograma o gráfico de barras.
- B) Coordenadas polares; son gráficos porcentuales o de partes de un todo.
- C) Coordenadas rectangulares o de ejes cartesianos; en ellos una variable "y" se representa frente a otra "x". Estos serán los utilizados en nuestro trabajo.

2. EL PROMEDIO O LA MEDIA

Consiste en tomar n muestras de una población y realizar una misma observación sobre cada una de ellas. La media se puede calcular por la siguiente fórmula:

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n}$$

donde i va desde 1 hasta n.

No es un método de análisis estadístico válido, ya que son multitud los casos en que la simple media de todos los valores obtenidos no tiene un significado real.

3. DISTRIBUCIONES DE FRECUENCIA

Son los diferentes cuadros o formas de variación que pueden presentarse cuando hacemos un análisis estadístico. Los más comunes son:

a) Curva normal acampanada o curva de probabilidad normal. En ella la mayoría de las observaciones se acercan al promedio, y cuanto mayor es la distancia del promedio en cualquier dirección menos son las observaciones.

b) Otras: Curva en V; Binomial; t, Ji-cuadrado; etc.

Nosotros utilizaremos la curva de probabilidad normal.

4. MEDIDAS DE LA VARIACION

1. **Intervalo.** Es la diferencia entre los valores extraídos de una serie de observaciones.

2. **Desviación estándar.** Es la que más se utiliza. La desviación estándar de la población se designa por " σ "; la de la muestra por "S", que es un cálculo aproximado de " σ ". El cálculo de "S" se hace averiguando las diferencias de cada observación con respecto a la media y aplicando la fórmula:

$$S = \sqrt{\frac{(X_1 - \bar{X})^2 + (X_2 - \bar{X})^2 + \dots + (X_n - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

o lo que es lo mismo:

$$S = \frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1} = \frac{\sum X_i^2 - (\bar{X}^2) / n}{n - 1}$$

n-1 representa los grados de libertad (G.L.) y para el cálculo de "S" es el n° de observaciones menos 1.

En una distribución normal una desviación estándar medida por encima y por debajo del promedio de población incluye aproximadamente un 65 % del número de observaciones del total de la distribución, mientras que dos "S" medidas a ambos lados incluyen el 95 %.

Existen diferentes tablas de la curva normal de probabilidad que muestran el múltiplo de la desviación estándar a cada lado del promedio para cualquier proporción deseada, algunas de estas tablas son las de Pearson (96), Snédecor y Cochran, Rider, Fischer y Yates (97). Las probabilidades pueden calcularse con estas tablas y gráficos. La frecuencia de distribución de valores estandarizados se representa por:

$$\frac{M_i - M}{d}$$

En general se puede designar por "d" la desviación estándar de la población madre infinita y por "S" la desviación estándar de la muestra de R observaciones. De esta forma el 95 % de las observaciones se encontrarán en un intervalo comprendido entre -2 y +2, estos valores constituyen los llamados límites de confianza que nos

aseguran ese 95 % de probabilidad de que la observación ocurra dentro del mencionado intervalo.

La desviación estándar es la medida de la variación de las observaciones individuales alrededor del valor promedio. El error estándar promedio es una medida análoga, pero aplicada a los promedios de varios grupos de muestras, su valor es

$$S_x = \frac{S}{\sqrt{n}} \quad \text{(o bien, aproximadamente: } S_x = \frac{\text{Límites}}{n} \text{)}$$

La varianza es el cuadrado de la desviación estándar y la varianza del promedio es el cuadrado del error estándar del promedio.

En el tratamiento estadístico de los datos que obtenemos experimentalmente hemos fijado los siguientes límites de confianza:

$$\text{Límite superior: } \bar{X} + (t \times S_x)$$

$$\text{Límite inferior: } \bar{X} - (t \times S_x)$$

(Donde t = "t" de Student tabulada)

Por lo tanto podemos decir que :

$$[\bar{X} - (t \times S_x)] < M < [\bar{X} + (t \times S_x)]$$

para una probabilidad del 95 % y n-1 Grados de libertad.

Hay situaciones en las que se ha creído conveniente usar el promedio ponderado o promedio total de varios promedios parciales, tal es el caso de los ensayos de disolución de varios lotes de las diferentes formulaciones de comprimidos cuando en el medio de disolución tenemos incorporados los antiácidos. La fórmula aplicada para el cálculo del promedio ponderado es la siguiente:

$$X = \frac{\sum_{i=1}^n W_i X_i}{\sum_{i=1}^n W_i}$$

X = Promedio general ponderado.

X_i = Promedios parciales o individuales.

W_i = Peso específico de los promedios individuales.

3. Coeficiente de variación. El cálculo de esta medida de la variación de un conjunto de datos sometidos a análisis estadístico, se basa en el resultado obtenido de otros dos parámetros previamente determinados:

- ♦ Media aritmética (X)
- ♦ Desviación estándar (S)

Se expresa en porcentaje y queda definido a continuación:

$$C.V. (\%) = \frac{S \times 100}{X}$$

Para resultados de controles realizados en línea durante el proceso de producción y datos analíticos se suelen admitir coeficientes de variación de hasta el 3 % o el 5 % como máximo.

5. INTERPRETACION DEL ANALISIS ESTADISTICO

Entre las más conocidas existen tres tipos de pruebas para determinar la significación del análisis, pertenecientes al grupo de pruebas paramétricas:

- "t" de Student.
- X^2 (Ji - Cuadrado).
- F (Análisis de la varianza).

Nosotros emplearemos la prueba "t" para determinar si existen diferencias significativas o no entre muestras y evitar así posibles errores como consecuencia de una toma de muestra inadecuada, usaremos la siguiente fórmula para el cálculo de "t" experimental:

$$t \text{ exp.} = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S} \sqrt{\frac{n_1 \times n_2}{n_1 + n_2}}$$

- Casos posibles:

- * t exp. >> t tabul.: DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.
- * t exp. << t tabul.: DIFERENCIA NO SIGNIFICATIVA.
- * t exp. = t tabul.: -----

\bar{X}_1 = media de la primera muestra de n_1 observaciones.

\bar{X}_2 = media de la segunda muestra de n_2 observaciones.

Sx = error estándar del promedio.

$$S_x = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

También usamos la prueba "F" o de análisis de la varianza para comparar las varianzas entre dos poblaciones y ver si son diferentes o no, es decir entre dos lotes "F" se define así:

$$F = \frac{S_1^2}{S_2^2} \quad \text{Para } S_1^2 > S_2^2$$

$$\text{Varianza mayor } S_1^2 = \frac{\sum X_{1i}^2 - (\sum X_{1i})^2 / n_1}{n_1 - 1}$$

$$\text{Varianza menor } S_2^2 = \frac{\sum X_{2i}^2 - (\sum X_{2i})^2 / n_2}{n_2 - 1}$$

6. RECHAZO DE OBSERVACIONES ABERRANTES

Se realizan las observaciones por triplicado para obtener resultados más exactos y rechazar posibles errores debidos a los procesos de dilución, pesada...

En nuestro caso observaremos la siguiente regla para no rechazar más de un 5 % de las medidas alejadas debidas a variación normal, es necesaria una relación de rechazo.

$$\frac{D}{d} > 20$$

D = Diferencia entre la observación más extrema y su vecina más próxima.

d = Diferencia entre las dos observaciones más próximas.

**4. TECNOLOGIA UTILIZADA:
COMPRESION DIRECTA**

Hasta hace unas cuatro décadas la técnica de fabricación de comprimidos más empleada requería una granulación previa del polvo medicamentoso constituyente del comprimido. El objetivo perseguido con el mencionado proceso de granulación era llegar a un flujo libre y una mezcla compresible de principio activo y excipientes. La disponibilidad de nuevos excipientes y modificaciones sobre otros ya conocidos, fundamentalmente diluyentes y aglutinantes, así como la evolución tecnológica de los equipos de procesado ha dado a la compresión un procedimiento más sencillo: COMPRESION DIRECTA.

Este término se ha empleado para identificar la compresión de un componente único, cristalino (Cloruro sódico, Bromuro sódico, Bromuro potásico) sin que fuera necesaria la adición de ningún otro tipo de componente. A parte de las citadas son pocas las sustancias químicas que reúnen las cualidades necesarias para poder ser sometidas a compresión directa. En caso de poder formar compactados con ellas, la disgregación debe tener lugar mediante disolución con el consiguiente retraso temporal en cuanto a liberación y biodisponibilidad del principio activo. Por otro lado, es necesaria una cierta cantidad de sustancia para obtener comprimidos de tamaño tecnológicamente aceptable; por ello no se puede aplicar el término compresión directa desde el punto de vista mencionado a principios activos de baja dosificación (cardiotónicos, sustancias psicotrópicas...).

En la actualidad el término compresión directa se usa para definir el proceso por el que se comprime directamente la mezcla de principio activo y excipientes adecuados (diluyentes, lubricantes, disgregantes, etc. según los casos). En esta técnica no es necesario el empleo de ningún tratamiento previo de la mezcla pulverulenta (98) con humedad ni de tipo granulación seca. Excepcionalmente, los principios activos muy potentes pueden ser depositados mediante aerosol sobre uno de los excipientes y proceder a la mezcla posterior con el resto.

Las dos propiedades que debemos destacar sobre el resto en los excipientes empleados para compresión directa son la FLUIDEZ y COMPRESIBILIDAD. Algunos de los más empleados son: Celulosa microcristalina, Fosfato dicálcico, Almidón pregelatinizado, Lactosa seca atomizada... La aparente simplicidad del

proceso de compresión directa fue la causa de multitud de fallos en los intentos de cambio destinados a la transformación de formulaciones habituales por el método de granulación húmeda o seca a compresión directa. Se requieren nuevos y críticos acercamientos en el proceso de preformulación y desarrollo galénico en lo referente a materias primas. Al emplear la compresión directa, a diferencia de la granulación vía húmeda no se consigue enmascarar los posibles defectos iniciales de algunos de los materiales constituyentes de la mezcla pulverulenta. Debido a ello es crítica el proceso de preformulación mencionado anteriormente.

A. VENTAJAS DE LA COMPRESION DIRECTA

Antes de investigar los problemas específicos de las mezclas formuladas para compresión directa y la selección de materias primas es importante considerar las ventajas de ésta:

1. Economía.
2. Eliminación de calor y humedad.
3. Excelente disociación de las partículas.
4. Estabilidad.
5. Uniformidad en el tamaño de partícula.

La ventaja más obvia de la compresión directa es la economía. Es evidente que sería de menor interés el proceso de compresión directa si el ahorro económico no fuera posible. El ahorro puede ocurrir en varias áreas, incluyendo la reducción del tiempo de procesado y de esa forma reduciendo el costo de elaboración, así como los pasos de fabricación y piezas de equipo, menor espacio, y una disminución en el consumo de energía. Dos unidades de proceso son comunes a granulación vía húmeda y compresión directa: hay mezclado y compresión. Previa la micronización de la droga puede ser necesario uno u otro proceso. Aunque un número de piezas y equipos como granuladoras, secadoras no se necesitan en la preparación de comprimidos por compresión directa, allí pueden ser necesarias para mejorar la sofisticación en el mezclado y compresión.

La ventaja cuyo significado en términos de calidad del comprimido está mejor estudiada es la de procesamiento sin necesidad de humedad ni calor que es interesante en el paso de "granulado". En el proceso de granulado vía húmeda la innecesaria exposición de drogas a humedad y calor no puede ser nunca justificada; no puede ser nunca beneficiosa y si perjudicial. Sumadas al problema primario de estabilidad del principio activo las variables encontradas en el proceso de granulación pueden conducir a innumerables problemas en la producción de comprimidos. La viscosidad de la solución para granular (que depende de la temperatura y algunas veces de cuánto hace que ha sido preparada) puede afectar las propiedades de los gránulos formados, como también la fracción añadida. La solución de granulación, el tipo y duración de mezclado y el método y fracción de humedad y tamizado en seco pueden cambiar la densidad y tamaño de las partículas resultantes de los gránulos que pueden tener un mayor efecto sobre las propiedades de compactación. Los ciclos de secado pueden producir no sólo cambios en el equilibrio de humedad contenida sino también en desmezclado como la migración de principios activos solubles a la superficie de los gránulos que se están secando.

Probablemente una de las ventajas menos reconocidas de la compresión directa es la optimización de la disgregación del comprimido, en que cada partícula primaria de droga es liberada desde la masa del comprimido y está disponible para disolución. El proceso de granulación, en que pequeñas partículas con una gran área superficial son aglutinadas en grandes aglomerados, está en oposición directa al principio de incremento de superficie específica para la rápida disolución de drogas.

Los disgregantes añadidos con prioridad a la granulación húmeda son conocidos por ser menos efectivos que los añadidos justo antes de la compresión. En compresión directa todos los disgregantes son aptos para actuar optimamente y cuando están adecuadamente formulados los comprimidos fabricados por compresión directa pueden disgregarse rápidamente al estado de partículas primarias. Sin embargo, es importante que suficiente cantidad de disgregante sea usada si la disolución ideal está por ocurrir, ésto puede requerir una más alta concentración de agentes disgregantes. El mojado de superficies de drogas hidrofóbicas durante el proceso de granulación y la

película resultante de coloide hidrofóbico que rodea cada partícula de droga, ciertamente puede acelerar el proceso de disolución, haciendo que cada una de las partículas primarias de droga pueda ser liberada desde el gránulo. No es tan probable que esto ocurra en una compresión hecha por granulación que en una hecha por compresión directa. La disgregación (desintegración) en partículas primarias en compresión directa depende "sobre todo" de la presencia de suficiente agente disgregante y de su distribución uniforme por toda la matriz del comprimido.

Aunque no está bien documentado, en la literatura pueden verse muy pocos problemas de estabilidad química en comprimidos preparados por compresión directa en comparación con aquellos hechos por un proceso de granulación húmeda. La causa primaria de inestabilidad en comprimidos es la humedad. La humedad juega un papel muy importante no sólo en la estabilidad de las drogas sino también en las características de compresibilidad de los granulados. Aunque algunos excipientes de compresión directa contienen aparentemente altos niveles de humedad en la mayoría de los casos está "fuertemente ligada" o como agua de hidratación (p.e. lactosa monohidratada), o por puentes de hidrógeno ligada a superficies (p.e. celulosa microcristalina) y no está disponible para degradación química.

Otro aspecto de la estabilidad con un aumento de atención garantizado es el efecto de envejecimiento de compresión sobre la porción de disolución. Los cambios en los perfiles de disolución ocurren menos probablemente en comprimidos obtenidos por compresión directa que en los obtenidos por granulación húmeda. Esto es extremadamente importante ya que los compendios oficiales se mueven hacia especificaciones en los requerimientos de disolución en las monografías de todas las formas de dosificación sólidas.

B. LIMITACIONES DE LA COMPRESION DIRECTA.

Sobre la base de las distintas ventajas enumeradas anteriormente, es difícil entender por qué no se han hecho más comprimidos por compresión directa. Para

entender esto completamente se debe hacer una apreciación no sólo tecnológica sino también económica de la industria farmacéutica.

Las limitaciones tecnológicas giran principalmente alrededor del flujo y pegado de partículas para formar un compacto duro y la velocidad con que éstos deben estar acompañados en una época de constante incremento de la tasa de producción.

La compresión directa puede ser separada en dos categorías: drogas de alta y baja dosificación. Sería técnicamente posible comprimir casi todas las drogas con baja dosificación (menos de 50 mg.) por compresión directa con una adecuada elección de excipientes y equipo de compresión. Los problemas encontrados en la compresión directa de drogas de baja dosificación están alrededor de la distribución uniforme de la droga (mezclado) y posible desmezclado durante la fase de compresión. Las drogas caracterizadas por alta dosificación, gran volumen, pobre compresibilidad, pobre fluidez no son apropiadas por sí mismas para compresión directa. Un ejemplo típico puede ser cualquiera de los antiácidos como (los hidróxidos de Al y Mg).

Con un énfasis incrementado sobre la disolución y biodisponibilidad muchas drogas son comúnmente micronizadas. Invariablemente la micronización presenta un aumento de la fricción interparticular, disminuye la fluidez del polvo medicamentoso y también puede resultar empobrecedor de la compresibilidad. Muy a menudo se ha de tomar una decisión para cualificar al granulado como un polvo micronizado (que puede tener como resultado un alargamiento del tiempo de disolución) o para compresión directa con un ligero agrandamiento del tamaño de partícula de la droga. En uno u otro caso la decisión puede no estar basada en los ensayos de disolución "in vitro" sino en los estudios "in vivo" de niveles hemáticos.

La elección de los excipientes por sus propiedades es extremadamente crítica en la formulación de comprimidos por compresión directa. Lo más cierto de los diluyentes-aglutinantes es que a menudo sirven como de volteo alrededor de la matriz del triunfo o fracaso de la formulación. Los diluyentes-aglutinantes de compresión directa deben poseer ambas cualidades: compresibilidad y fluidez. Los excipientes de compresión directa a menudo cuestan más en comparación con los diluyentes usados

en granulaci3n. Adem1s, hay una necesidad de ajustar funcionalmente las especificaciones sobre propiedades como compresi3n y fluidez, tambi3n m1s sobre las propiedades tradicionales f1sicas y qu1micas. Estas especificaciones deben ser rigurosamente ajustadas para evitar variaciones interlotes de materias primas, las cuales interferir1an gravemente en las propiedades de los comprimidos. El costo de las materias primas y de los ensayos o pruebas sobre estas materias primas es m1s elevado en compresi3n directa. Sin embargo, este incremento de costo est1 m1s que compensado con el ahorro econ3mico descrito primeramente.

Muchos principios activos no son compresibles en uno u otro de sus estados cristalino o amorfo. As1 en la elecci3n de un veh1culo es necesario considerar el potencial de diluci3n del mejor diluyente-aglutinante (la proporci3n de principio activo que puede ser comprimido dentro de un "compactado" aceptable utilizando ese diluyente). Hay una gama de diluyentes-aglutinantes desde materiales altamente compresibles tales como celulosa microcristalina hasta sustancias con baja capacidad de diluci3n como lactosa secada en spray. No es posible dar valores espec1ficos (de diluci3n) para cada diluyente porque la capacidad de diluci3n depende de las propiedades de la droga en s1 misma. En algunos casos es necesario emplear m1quinas de comprimir con capacidad de precompresi3n para lograr compactados con un factor de diluci3n razonable.

Fuera de los fallos de compresibilidad, el 1rea de preocupaci3n mencionada m1s a menudo por los formuladores es la de mezclado. Las mezclas de compresi3n directa est1n sometidas a desmezclado en las manipulaciones de postmezclado. La carencia (escasez) de humedad en las mezclas puede aumentar las cargas est1ticas lo cual puede originar el desmezclado. Diferencias en el tama1o de part1cula o densidad entre la droga y los excipientes tambi3n pueden conducir a desmezclado en la tolva o montaje de alimentaci3n de la m1quina de comprimir.

Los problemas de desmezclado pueden ser abordados por ambos caminos. La aproximaci3n tradicional implica grandes dificultades para mantener tama1os de part1cula o densidades uniformes. Idealmente el excipiente por s1 mismo incorporar1a una gama de tama1os de part1cula correspondientes lo m1s estrictamente posible al

tamaño de partícula del principio activo. Este rango debe ser relativamente estrecho y debe incluir un pequeño porcentaje de gruesos y finos para asegurar que los vacíos entre las partículas más grandes de droga y excipiente están rellenos por las de tamaño más pequeño.

Otra solución al problema sería abordar el proceso conocido como "mezcla ordenada", de tratamiento más complicado.

DOSIFICACION DE CAPSULAS

Este proceso se ha realizado de forma semiautomática, empleando para el dosificado volumétrico de los cuerpos de las cápsulas, discos de una dosificadora industrial y procediendo después al cierre manual de éstas.

En el transcurso de esta operación (controles en proceso) y posteriormente (pesadas previas a la valoración) se ha comprobado que las variaciones en peso no exceden el 5 %.

5. PLANTEAMIENTO FARMACOLOGICO:

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Y

**TOXICIDAD DE LOS PRODUCTOS
DE DEGRADACIÓN**

5.1. Interacciones medicamentosas

Principales mecanismos de interacción entre medicamentos.

A) INTERACCIONES FARMACOCINETICAS.

*** INTERACCIONES EN LA ABSORCION.**

- Modificación de la velocidad de absorción oral

Alteración de pH (gástrico o intestinal).

. Alteración de la velocidad de vaciamiento gástrico y/o de la motilidad intestinal.

. Modificación de la biodisponibilidad.

- Modificación de la cantidad de fármaco absorbida.

. Formación de complejos no absorbibles.

. Alteración de los procesos de absorción.

*** INTERACCIONES EN EL METABOLISMO.**

- Aumento de la velocidad de metabolismo de fármacos.

. Inducción enzimática.

- Disminución de la velocidad de metabolismo de fármacos.

. Inhibición enzimática.

*** INTERACCIONES EN LA DISTRIBUCION.**

- Desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

- Desplazamiento de los puntos de fijación a otros tejidos.

*** INTERACCIONES EN LA EXCRECION.**

- A nivel de filtración glomerular.

- A nivel de excreción tubular activa.

- A nivel de excreción y reabsorción tubular pasiva.

B) INTERACCIONES FARMACODINAMICAS.

*** ANTAGONISMO.**

- Antagonismo competitivo.

- Antagonismo no competitivo.

*** POTENCIACION DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS.**

*** MODIFICACION DE CONDICIONES DEL ORGANO EFECTOR.**

*** ADICION DE EFECTOS FARMACOLOGICOS.**

La farmacoterapia actual está basada en dos premisas:

- Los medicamentos tienen una acción farmacológica probada.
- La farmacoterapia consiste en controlar las condiciones en que se ejercita esta acción modificadora del organismo para que contrarreste los efectos de la enfermedad.

Estas dos premisas son el origen también del problema de las interacciones (99).

Es evidente que si la farmacoterapia es el manejo en condiciones controladas de sustancias con actividad farmacológica probada, una causa de gran importancia de que aparezcan "condiciones fuera de control" es otro medicamento administrado concomitantemente, ya que, por definición, es una entidad química capaz de modificar el organismo.

Puestas así las cosas es evidente que lo que vamos a definir como interacciones medicamentosas cae de lleno en el apartado que denominamos "iatrogenia"; es decir, un resultado de la terapéutica que ni se busca ni se desea.

"Una interacción es cualquier alteración de la respuesta previsible a la acción de un fármaco, y que sea consecuencia de la acción concurrente en el organismo de otra sustancia química no producida por el mismo."

De esta forma, se incluyen interacciones producidas por medicamentos, alimentos o pesticidas, y excluimos modificaciones producidas por fármacos en los resultados de los análisis clínicos y las incompatibilidades o inactivación de medicamentos por reacciones químicas previas a la administración.

1. TIPOS DE INTERACCIONES

Para que un medicamento ejerza su acción, como es bien sabido, es preciso que ocurra el siguiente proceso:

- Tiene que llegar hasta el receptor tisular.
- Debe ejercer algún tipo de estímulo sobre él.
- Debe mantenerse un cierto tiempo en contacto con el receptor, en concentraciones superiores a las del umbral de estímulo, pero sin pasar un cierto nivel considerado como tóxico.

Estas tres condiciones generales, de cumplirse, darán una respuesta farmacológica utilizable terapéuticamente. Los factores que pueden influir en la respuesta farmacológica esperada pueden actuar a dos niveles distintos:

- Pueden influir en el transporte del fármaco hasta el punto de acción y desde el mismo. Llamaremos a estos factores interacciones farmacocinéticas, e incluiremos modificaciones en los procesos de absorción, distribución en sangre y tejidos, metabolismo y excreción.

- Un segundo tipo de interacciones son las que influyen directamente sobre la acción del fármaco en el receptor, o en la respuesta general a dicha acción, y las vamos a llamar interacciones farmacodinámicas.

2. INTERACCIONES FARMACOCINETICAS

Una consideración general aplicable a las interacciones farmacocinéticas es la siguiente: La posología de un medicamento se elige de tal forma que se aprovechen al máximo las características farmacocinéticas

para obtener un óptimo efecto terapéutico. Por ello, una interacción farmacocinética tal y como la hemos definido, equivale a dar el medicamento a dosis equivocadas, con la pauta de dosificación incorrecta, o ambas cosas a la vez.

3. INTERACCIONES EN LA ABSORCION

Puesto que es altamente improbable que se produzcan modificaciones notables en la absorción por otra vía que no sea la oral, nos limitaremos a considerar esta vía.

Una primera consideración es recordar que la absorción gastrointestinal de los medicamentos se hace, en la mayor parte de los casos, por difusión pasiva; de forma tal que la cantidad absorbida es proporcional al gradiente de concentración y al coeficiente de partición hidrolipídica del medicamento.

Las interacciones en la absorción pueden ser de dos tipos:

- Pueden influir en la velocidad de absorción.
- Pueden influir en la cantidad total absorbida.

Sobre la velocidad de absorción uno de los factores que más influyen es el pH: los medicamentos ácidos se absorben más rápidamente en el estómago (pH entre 1 y 2), en tanto que los medicamentos básicos lo hacen preferentemente en el intestino (pH entre 8 y 9). Agentes como los antiácidos podrían por ello alterar profundamente las condiciones de pH en las que se supone se absorben los medicamentos. Este es el caso que nos ocupa.

Otro factor que, precisamente por actuar a nivel de las condiciones de pH, influiría decisivamente en la velocidad de absorción, es el ritmo de vaciamiento del estómago: marcaría, en efecto, la velocidad de paso del medicamento del pH ácido del estómago al medio alcalino intestinal. Medicamentos como la atropina y otros parasimpaticolíticos o los derivados del opio, incluyendo el difenoxilato y la

loperamida disminuyen la motilidad intestinal y retrasan el tránsito. La metoclopramida, en cambio, acelera la motilidad intestinal.

Las circunstancias citadas pueden influir en la absorción, pero hay que tener presente que son consideraciones teóricas que pueden ser difíciles de extrapolar a la práctica.

Hay que contar, por un lado, con el efecto tampón de la comida. Por otra parte, la biodisponibilidad puede influir en la absorción, pero hay que tener en cuenta la dificultad de extrapolar a la práctica las consideraciones teóricas.

Se debe contar con el efecto tampón de la comida. Así mismo también influye la biodisponibilidad, un medio alcalino puede retrasar la absorción de un medicamento ácido al aumentar la porción ionizada, pero también puede acelerarla facilitando la disolución del principio activo.

Por todo ello, el resultado final es muy difícil de predecir y, por consiguiente de generalizar.

El caso más conocido es la inhibición de la absorción de las Tetraciclinas (incluido nuestro caso particular Tetraciclina Clorhidrato) por los antiácidos que contienen en su composición iones di y trivalentes. Algo similar ocurre con la Colestiramina, resina capaz de retener medicamentos de naturaleza ácida (ácido acetilsalicílico, fenilbutazona, warfarina, digoxina, diuréticos tiazídicos...). Otro caso similar es el del carbón activo.

La solución suele ser sencilla, consistiendo en el espaciamiento temporal de tomas para evitar la coincidencia en el tracto gastrointestinal de las sustancias objeto de interacción. Además de ello, se puede ayudar mediante soluciones tecnológicas basadas en un desarrollo galénico adecuado de las formulaciones en que se presentarán los principios activos. Es en este último campo en el que se desarrolla el presente trabajo experimental.

4. INTERACCIONES EN EL METABOLISMO

Pueden ser de dos tipos:

- Las que aceleran el metabolismo de los fármacos.
- Las que retrasan dicho metabolismo.

La mayor parte de las interacciones que implican aceleración del metabolismo tienen lugar a nivel hepático y resultan del fenómeno de inducción enzimática a nivel del citocromo P-450. Este sistema enzimático está implicado en una serie de reacciones de desintoxicación hepática, fundamentalmente de tipo oxidativo, tales como hidroxilación aromática, oxidación completa de funciones químicas parcialmente oxidadas: alcoholes, aldehídos, etc., N-desalquilación, sulfoxidación, etc.

Ciertos medicamentos tienen la capacidad de estimular la actividad de los enzimas que van a encargarse de metabolizarlos. Así, los medicamentos como la fenilbutazona o la imipramina son eliminados a ritmo mayor varios días después de comenzar el tratamiento, precisamente porque su presencia en el organismo actúa de estímulo de la producción de los enzimas responsables de su biotransformación.

Los enzimas del sistema citocrómico P-450 son inespecíficos; es decir, la misma cadena enzimática sirve para metabolizar un buen número de medicamentos diferentes; por ello, cuando su actividad aumenta por estímulo de un determinado fármaco se acelera el metabolismo no sólo de ese medicamento, sino también de cualquier otro presente en el organismo que se metabolice por la misma vía. Se conocen unos doscientos medicamentos capaces de inducir enzimas hepáticos; los responsables de la mayoría de las interacciones que se ven en la práctica provocadas por el alcohol, el hidrato de cloral, la fenilbutazona, los barbitúricos y sus parientes la glutetimida y la fenitoína, o la griseofulvina.

La mayor parte de las interacciones por aceleración del metabolismo son, como parece lógico, ejemplos de disminución de efecto; pero no debe olvidarse que el mismo fenómeno puede dar lugar a un aumento del efecto si resulta que la molécula activa farmacológicamente no es el medicamento, sino su metabolito.

Las interacciones que producen retraso en el metabolismo son menos frecuentes y producidas por muchos menos medicamentos.

Hay algunos que, en lugar de estimular la actividad del citocromo P-450, la inhiben y por ello provocan un efecto inverso al de los barbitúricos en los fármacos de los que acabamos de hablar.

El medicamento que más veces se ha visto asociado a este fenómeno (raro, repetimos) es el cloranfenicol; se ha visto que lo producen otros como el sulfafurazol y tal vez otras sulfamidas, y el anticoagulante oral bishidroxicumarina.

Para buscar los ejemplos típicos de inhibición del metabolismo tenemos ya que salirnos del citocromo P-450, aunque los principales responsables sigan siendo medicamentos que actúan por inhibición de sistemas enzimáticos.

El más típico de ellos es a la vez una de las interacciones más conocidas (aunque son muy raras, tal vez debido a esa misma popularidad): son las interacciones de los IMAO (Inhibidores de la Monoamino-oxidasa).

5. INTERACCIONES EN LA DISTRIBUCION ORGANICA

El mecanismo más corriente de interacción en la distribución de medicamentos en el organismo es el desplazamiento de un medicamento por otro de sus puntos de fijación a las proteínas plasmáticas.

El mecanismo lo podríamos describir así: casi todos los medicamentos se unen en grado mayor o menor a proteínas plasmáticas, o de otros tejidos, de forma tal que lo podríamos llamar la "parte útil" de la dosis administrada es la porción no ligada a proteínas. Si un medicamento se une al mismo punto de fijación que otro, y tiene más afinidad que él, entonces desplazará a este fármaco, con lo que aumentaría la proporción de sustancia capaz de ejercer acción farmacológica.

El resultado suele ser potenciación de la acción, salvo casos en que tal resultado quede compensado, o superado, por un mayor ritmo de eliminación, condicionado también por este fenómeno.

Así expuesto, parecería que el mecanismo tendría que dar lugar a un gran número de interacciones, pero esto no es así porque para que se produzca una interacción significativa tienen que cumplirse una serie de condiciones:

- En primer lugar, las interacciones conocidas ocurren entre moléculas de naturaleza acídica que se ligan a la fracción albúmina de las proteínas plasmáticas. Parece ser que el número y diversidad de receptores a este tipo de moléculas es muy escaso y, por tanto, hay gran competencia por ellos. Esto no parece ser el caso en otras fracciones proteínicas y otros medicamentos, por lo que el fenómeno de desplazamiento no se suele dar, bien sea por especificidad de los receptores, bien por abundancia de los mismos.

- En segundo lugar, para que, una vez ocurrido el desplazamiento, resulte una acción farmacológica significativa, tiene que suceder que el aumento de medicamento libre sea importante en relación con las condiciones normales de actividad.

6. INTERACCIONES EN LA EXCRECIÓN

En general, se suelen producir en la excreción renal, entre otras razones porque es la única vía de eliminación donde una interferencia puede alterar rápida y

significativamente los niveles plasmáticos y además porque el riñón es la principal vía de eliminación de fármacos.

En la eliminación de sustancias por orina, dependiendo de la naturaleza del medicamento, intervienen uno o más de los siguientes procesos:

- Filtración glomerular.
- Secreción tubular activa.
- Excreción (y reabsorción) tubular pasiva.

La filtración glomerular es un mecanismo poco afectado por otros fármacos y no se conocen interacciones de importancia.

La secreción tubular activa implica dos mecanismos diferentes; uno para fármacos básicos, del que se sabe muy poco, y otro para medicamentos ácidos, por el cual se elimina la penicilina y la mayoría de los antiinflamatorios y donde se produce otra de las interacciones muy conocidas: la del probenecid con las penicilinas (aunque también ocurre con bastantes otros medicamentos ácidos) y que consiste en la inhibición de la excreción por mayor afinidad por los receptores celulares involucrados en el proceso de transporte activo.

Además del probenecid, pares concretos de medicamentos pueden interactuar también por el mismo mecanismo; es decir, por diferente afinidad por los receptores involucrados en el proceso de transporte activo.

Por último, la excreción tubular pasiva es un proceso que no supone pérdidas energéticas, sino que depende del grado de hidrofília o lipofília de la molécula. La eliminación depende por ello vitalmente del pH y los responsables directos de interacciones a este nivel son los agentes que alcalinizan o acidifican la orina.

Estas interacciones que parecen banales, pueden ser muy importantes. Si el pH urinario sube de 5 a 8, la vida media plasmática de la anfetamina llega a duplicarse. Y

hay bastantes medicamentos cuya excreción está influida por el pH: ácido nalidíxico, nitrofurantoína, fenobarbital, quinidina, amitriptilina, etc.

7. INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

Este tipo de interacciones son, por su naturaleza, mucho más difíciles de sistematizar que las farmacocinéticas, porque evidentemente tienden a darse por parejas de medicamentos, sin poder establecer mecanismos comunes. Así que nos limitaremos a unas cuantas consideraciones de carácter general.

Una de ellas es que los casos evidentes de antagonismo, como el observado entre una anfetamina con un hipnótico, o entre un parasimpaticomimético y un parasimpaticolítico, etc., es decir, los casos de contraposición de efectos farmacológicos, no figuran de forma notable en los textos de interacciones. Debe suponerse, de hecho en algunos textos figura así, que por bien conocidos la incidencia de combinación no intencionada entre estos tipos de fármacos es realmente mínima.

Otro mecanismo general de interacción es el caso de que un medicamento altere las condiciones del órgano donde actúa el otro medicamento, de forma tal que la acción que ocurre difiere de la esperada. Un ejemplo típico de esta interacción es la que se produce entre los glucósidos digitálicos con los diuréticos de alto techo, donde la eliminación excesiva de potasio ocasiona una hipokalemia en el músculo cardíaco, que da lugar a una respuesta excesiva a la acción del digitálico, con el consiguiente aumento de la toxicidad.

Finalmente, debemos señalar que hay dos casos que se aceptan como interacciones, y que en el fondo no son más que variaciones del fenómeno del efecto farmacológico aditivo. Uno de ellos es la potenciación de los efectos secundarios, como por ejemplo la potenciación de la nefrotoxicidad por administración conjunta de gentamicina y cefaloridina. El otro, es la potenciación de un efecto principal de un medicamento por un efecto secundario de otro: por ejemplo, la amitriptilina, además

de su acción principal como antidepresivo, tiene un efecto anticolinérgico que puede potenciar el de otros parasimpaticolíticos.

8. IMPORTANCIA CLINICA DE LAS INTERACCIONES

Trás el análisis de un abundante material, diversos autores llegan a cifrar la verdadera incidencia de las interacciones entre fármacos entre un 6 y un 9 % del total de los tratamientos medicamentosos.

Sin embargo, este valor global debe ser necesariamente matizado, en el sentido de tener presente el número de fármacos empleados al mismo tiempo en un mismo paciente.

Por otro lado, es preciso hacer constar que tan sólo una de cada cinco interacciones da lugar a efectos observables clínicamente. Y aún dentro de las observables, sólo el 10 % de estas últimas son susceptibles de provocar efectos patológicamente importantes en el paciente.

Un cálculo aproximado nos lleva a la conclusión de que el número de interacciones potencialmente peligrosas puede muy bien superar el centenar.

Hay una serie de factores que limitan la observación de una interacción a nivel clínico. En primer lugar, la mayor parte de las interacciones son muy difíciles de observar, ya que frecuentemente pasan desapercibidas o confundidas con un efecto secundario de alguno de los medicamentos utilizados o como un síntoma más de las enfermedades tratadas en el paciente.

Por otra parte, puede haber una gran variabilidad en la importancia clínica de una misma interacción en pacientes diferentes, o incluso en dos períodos diferentes en una misma persona. En este aspecto, se debe llevar hasta el último extremo el conocido aforismo de: "No hay enfermedades, sino enfermos."

Otro factor implicado es el tiempo preciso para que una interacción se manifieste. Existe la desacertada mentalidad de que las interacciones aparecen rápida y bruscamente. En muchas ocasiones, esto no es cierto y hay algunos casos donde una interacción puede tardar, 2 o 3 o más semanas en manifestarse en términos clínicos.

Asimismo, debe tenerse presente que el efecto de algunas interacciones se observa solamente, como hemos visto anteriormente, tras la supresión de la terapia de alguno de los medicamentos interaccionantes.

Finalmente, las dosis de los medicamentos constituyen un factor de importancia relevante en una interacción medicamentosa.

Sin duda alguna, una de las motivaciones esenciales de cualquier publicación sobre esta materia es no sólo el conocimiento, sino la prevención para que estas interacciones no lleguen a producirse. Por ello, resulta especialmente importante tener en cuenta de forma general una serie de aspectos:

- 1) Número de fármacos empleados de forma simultánea en un mismo paciente.
- 2) Evaluación de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos prescritos a una misma persona:
 - a) Grado de unión a proteínas plasmáticas.
 - b) Actividad sobre los sistemas enzimáticos del hígado.
 - c) Medicamentos que actúan sobre los mismos sistemas orgánicos.
 - d) Ruta de eliminación fundamental: grado de eliminación renal, biliar, etc.
 - e) Intensidad del metabolismo hepático, renal, etc.
 - f) Características modificadoras de las propiedades de fluidos o componentes orgánicos: alcalinizantes urinarios, hipokalemiantes, etc.

3) Atención especial a aquellos pacientes que se encuentren bajo tratamientos crónicos.

4) El hecho de que una interacción no haya sido descrita con anterioridad no significa que esa interacción no pueda llegar a producirse.

5) Es posible, de forma ocasional, que una interacción conocida pueda ser empleada con fines terapéuticos.

5.2. Toxicidad de los productos de degradación

Como ya he comentado anteriormente, la Tetraciclina en forma de clorhidrato ha sido extensamente utilizada tanto en humanos como en animales con fines terapéuticos y de profilaxis. En las Formas Farmacéuticas utilizadas, el principio activo contiene pequeñas cantidades de impurezas y productos de degradación como, por ejemplo,

- ♦ 4 - epitetraciclina
- ♦ clor-tetraciclina
- ♦ anhydrotetraciclina
- ♦ **4 - epianhidrotetraciclina**

Es de especial importancia el contenido de esta última (*4 - epianhidrotetraciclina*) por la toxicidad que ejerce a nivel renal. Y ha sido teniendo en cuenta el mencionado efecto tóxico y las limitaciones legales que las autoridades sanitarias de diferentes países han fijado, por lo que hemos elegido este producto de degradación como objeto de estudio.

Se determinará su concentración inicial o " a tiempo 0 ", es decir, en el momento de fabricación de cápsulas y comprimidos; así como su evolución temporal al ser sometidas ambas formas farmacéuticas a un estudio de estabilidad (con dos variables, además del tiempo de almacenamiento, temperatura y humedad relativa), el cual será descrito a continuación.

**6. PLANTEAMIENTO Y DESARROLLO
DE UN
ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

1. OBJETIVOS DE UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD

El objetivo de un estudio de estabilidad depende en gran parte del estado del desarrollo en que se encuentre el producto en cuestión. En los inicios del desarrollo (preformulación, compatibilidad), lo que se busca es conocer la estabilidad propia del principio activo y qué posibles interacciones con los excipientes pueden ocurrir. Por ejemplo, cual es el pH óptimo; cual es la labilidad frente a la humedad, temperatura, oxígeno ...

De forma similar podemos hablar en lo referente a toxicología, ya que el grupo de preformulación también suele tener la responsabilidad de recomendar al grupo encargado de toxicología sobre la estabilidad del principio activo combinado con los excipientes a utilizar en las formulaciones iniciales para ensayo con animales.

En la fase de formulación preclínica el objetivo primordial es la elección de la fórmula.

Durante la fase de estabilidad de un nuevo producto se fabrican lotes galénicos para ensayos clínicos y el objetivo del programa de estabilidad es asegurar que los lotes que están siendo objeto de ensayos clínicos, son estables; y contienen la cantidad de principio activo declarada y generar datos para la presentación del dossier de registro. Los métodos analíticos utilizados en este punto, pasarán posteriormente a ser métodos rutinarios en el laboratorio de control de calidad.

A lo largo del periodo de seguimiento de la estabilidad del producto, el objetivo es generar y completar todos los datos necesarios para el dossier de registro y asegurarse de que se cumple el requerimiento marcado por las GMP's referente a la existencia de un programa de estabilidad para los productos que ya han sido lanzados al mercado.

Finalmente, cada cierto periodo de tiempo y por unas u otras razones (método de fabricación, marketing, análisis, cambio de proveedor, nuevas instalaciones ...), un producto que ya estaba en el mercado es sometido a algún tipo de cambio. De nuevo se debe demostrar que la Especialidad Farmacéutica después de implantar el cambio de que se trate continua teniendo, al menos, el mismo perfil de estabilidad que anteriormente.

De todo lo anteriormente comentado podemos deducir que la palabra "estabilidad" por sí misma no es suficiente para caracterizar el tipo de estudio o trabajo que se está realizando. Es por ésto por lo que podemos clasificar los estudios de estabilidad en cinco grupos, en función (principalmente) del estadio del desarrollo en que se encuentre la formulación y de los objetivos a que estén encaminados. Así tenemos:

- ♦ *Preformulación y compatibilidad*
- ♦ *Formulaciones pre-clínicas*
- ♦ *Formulaciones para ensayos clínicos y registro definitivo*
- ♦ *Estabilidad de productos en el mercado*
- ♦ *Cambios de formulación de especialidades ya comercializadas*

(entendiendo formulación en el sentido más amplio que engloba no sólo composición, sino también proceso, equipos, origen de las materias primas...).

2. FASE DE PREFORMULACION

Durante los primeros pasos del desarrollo de una especialidad es de suma importancia la existencia de una comunicación amplia y fluida entre los grupos de Investigación Básica y Desarrollo Galénico. El responsable de la formulación debe conocer numerosos aspectos referentes al principio activo que le serán de gran utilidad en el desarrollo de la fórmula y proceso; podemos destacar:

1. *Degradación* (labilidad frente a la temperatura, presión, humedad, luz u otras condiciones ambientales)
2. *Probabilidades de interacción* (compatibilidad con excipientes y materiales de acondicionamiento)
3. *pH óptimo*
4. *Polimorfos* (posible influencia del proceso de compresión)
5. *Solubilidad*
- ...

También se suelen realizar en esta fase estudios de velocidad de disolución tanto en el principio activo (materia prima) como en la especialidad ya formulada (en los casos que este ensayo sea de aplicación).

3. FORMULACIONES PRECLINICAS

El galénico responsable de la formulación debe mantener presente la información obtenida durante la preformulación. Se hacen estudios de estabilidad ya más específicos de compatibilidad del principio activo con los excipientes seleccionados para la fórmula, de la evolución de su potencia tras ser sometido a las diversas operaciones de que conste el proceso de fabricación propuesto... En general el método más utilizado, tanto en esta fase como en las siguientes, son los *estudios de estabilidad comparativos*, que se llevan a cabo enfrentando los resultados obtenidos (inicialmente y después de los tiempos de almacenamiento prefijados) a partir de dos grupos de muestras representativas de dos partes de un mismo lote cuya única diferencia es el parámetro, condición, equipo, materia prima ... objeto de estudio.

Debido a que los primeros lotes para ensayos clínicos suelen ser bastante pequeños, puede haber muchas variaciones entre lotes; es aconsejable tomar la mayoría de los datos de lotes y a de un tamaño "medio" (el criterio es variable, en función del tamaño de lote industrial previsto). De nuevo aquí se hace fundamental la comunicación, cooperación y entendimiento entre el responsable del ensayo clínico y el galénico responsable de la formulación. Así mismo también debe existir buena comunicación y "feed - back" entre los departamentos de Desarrollo Galénico y Registros.

5. ULTIMOS LOTES PARA ENSAYOS CLINICOS Y LOTES PILOTO

Durante la fase III de ensayos clínicos se fabrican lotes ya de mayor tamaño con la fórmula definitiva que se presentará a registro. Previamente a esta presentación se realiza un "scale up" de la formulación y proceso (a mitad de lote o lote entero industrial), la responsabilidad de esta transposición de escala galénica a escala industrial, así como de generar datos de estabilidad de estos lotes es también del grupo de desarrollo galénico asistido del departamento de producción en los medios materiales y personales necesarios para la transferencia de tecnología.

Estos lotes son los que nos darán una información ya muy exacta en lo que a estabilidad se refiere. En principio no tiene por qué haber diferencias significativas entre los datos de estabilidad obtenidos a partir de ellos y de los posteriores lotes industriales.

6. ESTABILIDAD EN EL MERCADO

En el momento de presentación del dossier para registro, los mayores lotes galénicos destinados a ensayos clínicos y los de "scale - up" suelen ser demasiado recientes y no es habitual que se pueda disponer de datos procedentes de ellos para más de 12 o 18 meses. A menudo se suele hacer uso de extrapolaciones para solicitar un periodo de caducidad mayor, a la vez que se continúan estos estudios de estabilidad para poder proporcionar datos a tiempo real.

Por otro lado, tras recibir el aprobado para la comercialización de la especialidad, se procede a su lanzamiento al mercado. A partir de este momento los tres primeros lotes fabricados y, posteriormente un lote cada año serán puestos en estudio de estabilidad. Estos estudios de estabilidad se suelen realizar sólo a "condiciones ambiente" (ya que la estabilidad acelerada fué demostrada anteriormente), excepto en caso de que se pretenda introducir algún tipo de cambio en la fórmula o proceso (composición, método de fabricación, materias primas...).

7. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

En lo referente a condiciones ambientales, se puede optar en las primeras fases del programa de estabilidad, por someter cada grupo de muestras a una sola variable. Pero a medida que se van obteniendo datos que nos ayudan a conocer y preveer mejor el comportamiento de la fórmula se suelen utilizar combinaciones de temperatura, humedad ,etc. para simplificar en la medida de lo posible el alto volumen de análisis que se genera.

Respecto a la temperatura, los siguientes valores se encuentran entre los más utilizados:

- ♦ 25 °C
- ♦ 30 °C
- ♦ 35 °C
- ♦ 37 °C
- ♦ 40 °C
- ♦ 50 °C

Para la humedad relativa, podemos hablar de:

- ♦ 50 %
- ♦ 70 %
- ♦ 75 %
- ♦ 90 %
- ♦ 100 %

Otro factor importante a tener en cuenta es la fotosensibilidad. En este sentido se puede realizar una exposición controlada (al igual que en los casos anteriores) a radiaciones de luz visible.

No debemos olvidarnos al plantear un estudio de estabilidad, cuando todavía no hemos definido el material de acondicionamiento primario, de acondicionar nuestras muestras con materiales de acondicionamiento diferentes (con el resto de condiciones comunes) y así, poder determinar la influencia o no que éstos tienen sobre la estabilidad de nuestra formulación.

Se deben mantener registros constantes de la evolución de estas condiciones prefijadas para cada cámara de estudios de estabilidad.

Cuando se habla de "condiciones ambiente", en general, se suele entender 25 °C y H.R. ambiente.

Una última consideración dentro de este capítulo de condiciones de almacenamiento de muestras para estudios de estabilidad es la necesidad de la correcta identificación de todas las muestras y la conveniencia de mantener (sobre todo para los lotes más significativos) muestras acondicionadas en su acondicionamiento primario *congeladas*. Esta última "precaución" nos permite repetir análisis iniciales en caso de duda o cambio de método analítico, con una alta fiabilidad en numerosos casos.

En cuanto a los tiempos de análisis, son de aceptación generalizada los siguientes: 0, 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, y 60 meses.

En lo referente a gestión de estudios de estabilidad, existen comercializados programas informáticos que realizan las siguientes funciones:

1. Detectar resultados fuera de especificación
2. Trazar el perfil de estabilidad con límites de confianza tras un tratamiento estadístico del banco de datos generado
3. Mantener una lista actualizada de "ensayos pendientes"
4. Servir de conexión y manejar los datos de varios laboratorios que participen en un estudio de estabilidad
5. Programar el trabajo a realizar: semanal, mensual, etc.

8 ENSAYOS REALIZADOS EN ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

La siguiente tabla resume los ensayos que normalmente se realizan en un estudio de estabilidad, en función de las diferentes Formas Farmacéuticas:

1. **Comprimidos:** Aspecto, friabilidad, dureza, humedad, disgregación, valoración, disolución.
2. **Cápsulas:** Aspecto, humedad, disgregación, valoración, disolución.

3. **Emulsiones:** Aspecto, pH, viscosidad, valoración.
4. **Soluciones y suspensiones orales:** Aspecto, pH, redispersibilidad, claridad, valoración.
5. **Soluciones y suspensiones orales extemporaneas:** Aspecto, humedad, valoración, tiempo de reconstitución, redispersabilidad, pH.
6. **Aerosoles:** Número de dosis por envase, dosis liberada por pulsación, valoración, distribución del tamaño de partícula, pérdida de agente propulsor, presión, posible corrosión de la válvula, patrón de pulverización.
7. **Presentaciones tópicas y oftálmicas** (lociones, cremas, geles...): Aspecto, claridad, homogeneidad, pH, resuspendibilidad, consistencia, distribución del tamaño de partícula, valoración.
8. **Parenterales de pequeño y gran volumen:** Aspecto, pH, valoración, dispersibilidad, partículas, esterilidad, pirógenos, claridad de la solución.
9. **Supositorios:** Valoración, punto de fusión, aspecto, liberación de P.A.

Además de las pruebas recogidas en esta lista, que no pretende ser exhaustiva, no hay que olvidar la valoración de productos de degradación en prácticamente la totalidad de los casos.

Para dispositivos intra-uterinos se deben incluir los siguientes tests: Deflexión de los brazos horizontales, tensión de retirada del anillo, integridad del acondicionamiento primario, esterilidad. Si el dispositivo contiene un reservorio de principio activo, desde el cual éste difunde a través de una membrana de liberación controlada, se deben determinar el contenido total de principio activo, los productos de degradación y la velocidad de liberación "in vitro".

Los productos obtenidos a partir de procesos biológicos, además de otros parámetros específicos para cada uno, deben cumplir que la potencia expresada sea una medida de su actividad biológica.

9. TETS MICROBIOLÓGICOS

Las especialidades que contienen conservantes para evitar la contaminación microbiana deben ser sometidos a un control de contenido al menos al principio y final del estudio de estabilidad (y previamente al final del periodo de caducidad si no coincide con este último). Se pueden realizar bien tests de efectividad frente a contaminación microbiana inducida o bien una valoración química del contenido en conservantes. Una vez determinada la concentración mínima eficaz de conservante, se suele elegir la valoración química (más rápida, en general).

En caso de que el periodo temporal al que se llega a una concentración mínima eficaz de conservante fuera menor que el tiempo de caducidad marcado por la pérdida de potencia del principio activo, caben dos soluciones:

- Aumentar la cantidad de conservante inicial, si es posible.

- Disminuir la caducidad al tiempo marcado por la disminución de conservante por debajo de la concentración mínima eficaz.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

**IV. I. FORMULACIONES GALENICAS
PREVIAS**

Y

ESTUDIOS FARMACOTECNICOS

CUADRO DE TRABAJO DE LA PARTE EXPERIMENTAL

FÓRMULAS	I, II, III, IV
EXCIPIENTES	C-LPS LDP K-30 L-HPC
VARIANTES DE COMPOSICIÓN (PA / EXCPT.E.)	0/4 1/3 1/2 2/2 3/1 4/0
ESTUDIOS FARMACOTÉCNICOS EN POLVO	<ul style="list-style-type: none"> * Densidad aparente (D.a.c.a., D.a.s.a.) * Índice de Hausner * Velocidad de flujo * Ángulo de reposo * Distribución granulométrica * Humedad (Total y Absorbida)
ESTUDIOS FARMACOTÉCNICOS EN COMPRIMIDOS	<ul style="list-style-type: none"> * Aspecto y dimensiones * Uniformidad de masa * Dureza (Resistencia a la fractura) * Friabilidad * Tiempo de disgregación * VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN
CASOS DE ESTUDIO ANTIÁCIDOS	Al(OH) ₃ CO ₃ Ca Mg(OH) ₂
pH	1,2 1,7 4 7 9

CURVA DE CALIBRADO PARA LA VALORACIÓN DE TETRACICLINA.HCL DISUELTA EN CIH 0.1 N.-

1.- Metódica a seguir.-

Se trata, en síntesis, de representar gráficamente los datos obtenidos al medir la absorbancia de una serie de muestras de concentraciones exactamente conocidas. Los límites entre los que se mueven las mencionadas concentraciones serán: el mínimo (es decir, cero mg/ml) y el máximo que podremos encontrar cuando se halle disuelto todo el principio activo contenido en el comprimido en el medio de ataque. Dentro de esta banda adecuada de concentraciones se toman una serie de valores perfectamente conocidos y, a intervalos iguales, para luego poder determinar la concentración de muestra problema por interpolación en función de la absorbancia que presente.

La longitud de onda elegida en nuestro caso, teniendo en cuenta las normas marcadas por Ph. E. (2 Ed.) y U.S.P. XXII ha sido de 356 nm., pues es a la que presentan mayor absorbancia las diluciones de la batería preparada para realizar la curva de calibración.

Utilizaremos como medio de disolución CIH 0,1 N (es decir, 3,647 g./l.).

2.- Datos numéricos y trabajo práctico.-

CIH inicial: Riqueza: 35 %

Densidad: 1,18 g./c.c.

Empleando la fórmula: Densidad = Masa / Volumen y un factor de corrección (F) en función de la riqueza del CIH, calculamos los ml de CIH que debemos llevar hasta 1 l para tener la concentración deseada (0,1 N).

$$F = 100/35 = 2,8587.$$

$$V^* = M/D = 3,647/1,18 = 3,09.$$

$$V = V^* \times F = 3,09 \times 2,8587 = 8,835.$$

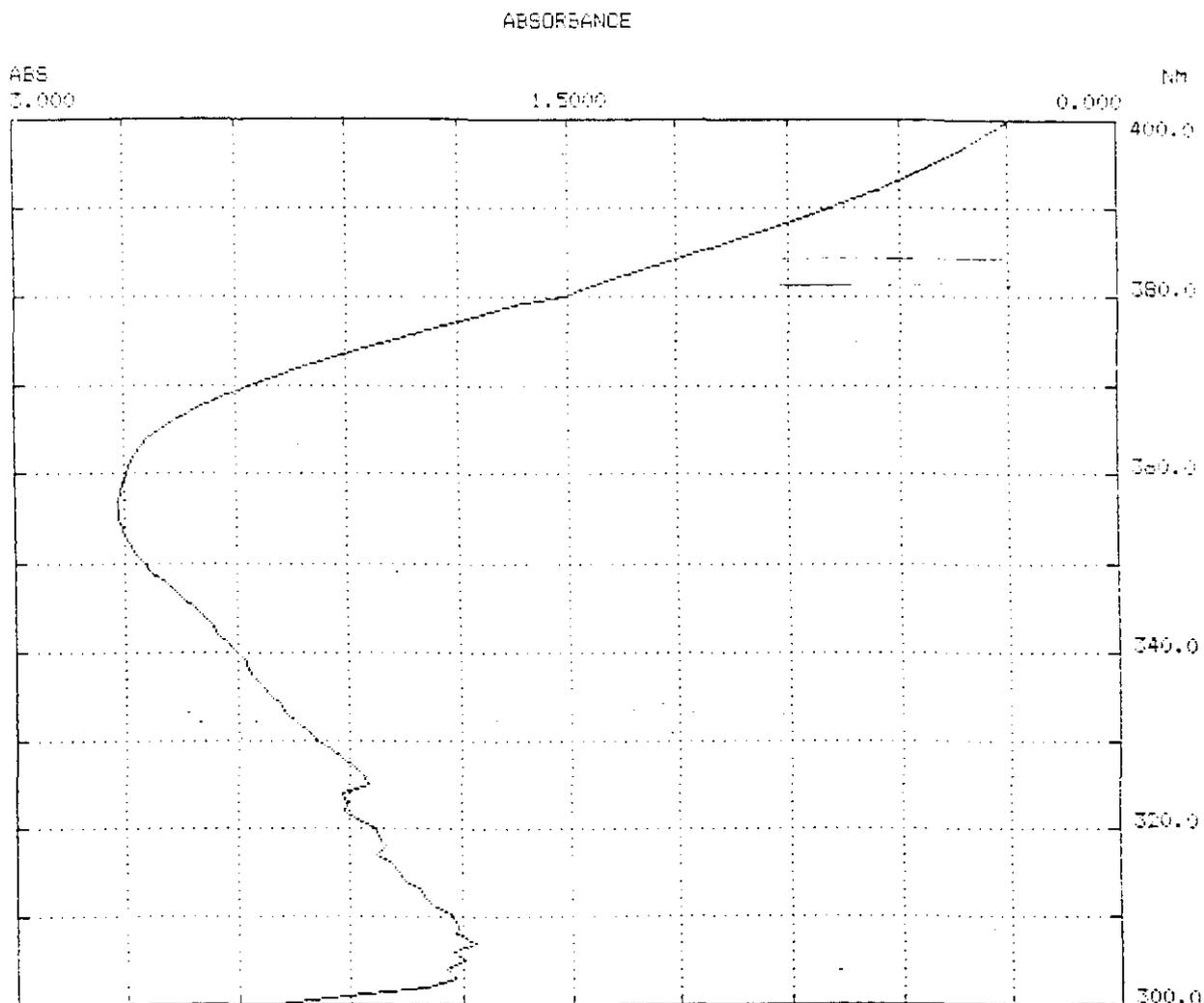
Muestra	Tetrac. HCl mg	Diluciones/Concentr.(mg/ml)	
		1(CIHcsp.50ml)	2(CIHcsp.100ml)
1	0	0	0
2	1,25	0,025	0,0125
3	2,5	0,05	0,025
4	3,75	0,075	0,0375
5	5	0,1	0,05
6	6,25	0,125	0,0625
7	7,5	0,15	0,075

Lo primero que debemos hacer es un barrido para determinar cuál es la longitud de onda más adecuada para realizar las lecturas en función de las concentraciones de Tetraciclina.HCl. Para ello, tomaremos como límites inferior y superior del scanner 300 nm. y 400 nm (ver gráfico).

Se determina la absorbancia de las diferentes muestras correspondientes a la dilución 1 de la tabla anterior en el espectrofotómetro y observamos que a partir de concentraciones superiores a 0,075 mg./ml. no hay un aumento en la absorbancia que corresponda al aumento en la concentración. Esto lo solucionaremos pasando a la dilución 2 (CIH 0,1 N c.s.p. 100 ml.). Es muy importante tener en cuenta este dato a la hora de tomar muestras del medio de disolución en que se encuentren los comprimidos, pues habrá que diluirlas y después realizar el correspondiente ajuste a la concentración real.

Así pues, la tabla de absorbancias frente a concentraciones es la siguiente (longitud de onda = 356 nm):

BECKMAN DU-6 SPECTROPHOTOMETER



SCAN SPEED: 300 NM/MIN

PEAK PICK

SOURCES: UV/VIS

λ	ABS	λ	ABS
356.0	2.717		
322.0	2.109		

SLIT: _____ NM

356.0 2.717

DATE: 31/1/90 (1)

322.0 2.109

OPERATOR: _____

SAMPLE: Concentracion maxima, diluida a la mitad (0. 075 mg./ml.)

REFERENCE: _____

COMENTE: Es necesario diluir a la mitad para leer correctamente ABS.

Muestra	Concentr. (mg/ml) X	Absorbancia Y
1	0	0
2	0,0125	0,428
3	0,025	0,931
4	0,0375	1,433
5	0,05	1,883
6	0,0625	2,302
7	0,075	2,707

Nota: Es muy importante realizar las lecturas de absorbancia siempre a tiempo cero, tanto cuando preparamos estas diluciones como cuando tomemos muestras para determinar la velocidad de disolución, ya que la absorbancia va disminuyendo con el tiempo debido a la degradación de la Tetraciclina.HCl en presencia de luz y humedad.

Una vez que ya tenemos estos datos procederemos a su representación gráfica y al cálculo de los parámetros que definen la recta patrón. En esta recta patrón interpolaremos las absorbancias correspondientes a las muestras tomadas para el cálculo de la velocidad de disolución del principio activo en las diferentes formulaciones y condiciones de pH y, como consecuencia de ello, conoceremos la cantidad disuelta en función del tiempo.

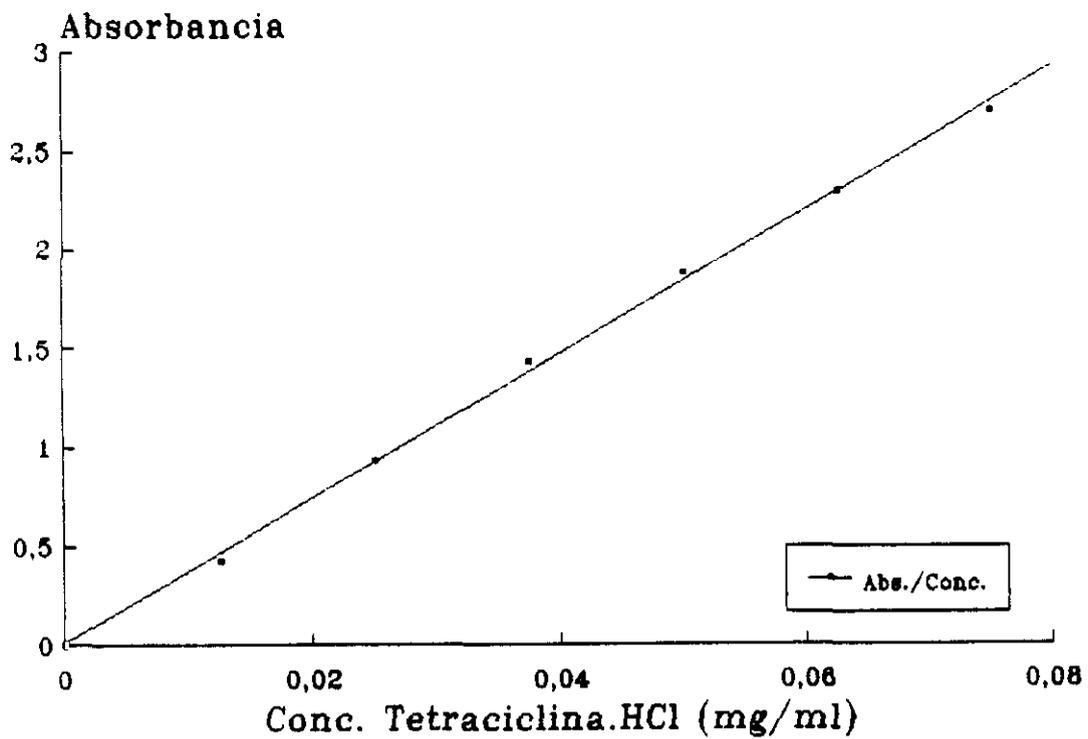
Esta tabla de datos, los valores que definen la recta y su representación son los siguientes:

X	Y
0	0
0,0125	0,428
0,025	0,931

0,0375	1,433
0,05	1,883
0,0625	2,302
0,075	2,707

RESULTADOS DE LA CURVA DE CALIBRADO PARA LA VALORACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO DISUELTO.

- * Ordenada en el origen = $9,75 \cdot 10^{-3}$
- * Pendiente = 36,6314286
- * Coeficiente de correlación = 0,999284546.



Según la recta de regresión obtenida, la ecuación de la recta para calcular la concentración de Tetraciclina. HCl disuelta en función del tiempo a partir de las absorbancias leídas a 356 nm. será:

$$Y = 36,631 * X + 9,75 * 10^{-3}$$

X = Concentración.

Y = Absorbancia.

Coefficiente de correlación = 0,9993.

Hay que tener en cuenta que es necesario multiplicar el valor de "X" obtenido por dos, ya que las muestras que tomamos durante el ensayo de velocidad de disolución de 5 ml. se diluyen a la mitad con otros 5 ml de ClH para poder leer adecuadamente la absorbancia en el espectrofotómetro.

Por tanto, "2X" es la concentración disuelta a los diferentes tiempos de toma de muestra.

FÓRMULA I

(TETRACICLINA HCl/C-LPS)

FÓRMULAS TETRACICLINA . HCl / C - LPS

DENSIDAD D.a.s.a. (d) D.a.c.a(D) (g/c.c)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
d: 0,482	0,6900	0,5840	0,6250	0,6890	0,6150
D: 0,571	0,8030	0,7020	0,7550	0,8510	0,7020
% COMPRESIBILIDAD (C)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
C: 15,587	14,0910	16,7740	17,1810	19,1810	12,3100
FLUJO (f) (*)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
ÁNGULO DE REPOSO (&)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
&: 42,27	39,3500	37,4500	31,8600	30,9600	32,7000
HUMEDAD ABSORB. (H)					
Condiciones de trabajo: T = 20 °C H.R. = 85% t = 4 días					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
H: 7,237	5,6240	4,9320	3,7780	2,3270	1,0000

(*) Imposibilidad de realizar el ensayo en las condiciones preestablecidas debido a dificultades en el flujo.

COMPRIMIDOS TETRACICLINA . HCl / C - LPS

<u>ASPECTO</u> (A)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
A:	Correcto		Correcto		Correcto
UNIFORMIDAD DE MASA (M)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
M:	Cumple		Cumple		Cumple
<u>DUREZA</u> (D)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
D:	3,7200		4,2200		4,7500
FRIABILIDAD (f) (%)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
f:	0,3700		0,4300		0,4000
TIEMPO DE DISGREGACIÓN					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
T:	0,5800		2,2500		4,4200
VELOCIDAD DISOLUCIÓN (t _{50%})(min) (t _{70%})(min) (K)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
t _{50%} :	-		5,6300		5,2900
t _{70%} :	-		6,8800		7,4100
K:	-		1,463E-02		1,464E-02

CONCLUSIONES PARCIALES

a) A la vista de los resultados obtenidos en el análisis granulométrico de la Tetraciclina.HCl y del C-LPS, es conveniente realizar una tamización previa al proceso de mezclado. La finalidad de esta operación es doble, por un lado evitar posibles fenómenos de desmezcla y, por otro, conseguir una perfecta distribución del color en los comprimidos sin que aparezca el defecto de moteado. Esto mismo se puede aplicar a las demás formulaciones preparadas con el resto de los excipientes, lo cuál hay que tener en cuenta, aunque no se vuelva a repetir

b) Es imposible realizar el ensayo de velocidad de flujo en las condiciones preestablecidas, debido a la enorme dificultad que la mezcla pulverulenta presenta para deslizarse por el dispositivo destinado a tal efecto.

c) El ensayo de resistencia a la fractura da valores no muy buenos, pero aceptables.

d) Debemos destacar los bajos valores de tiempo de disgregación.

e) Se aprecia una clara influencia del aumento del pH en la velocidad de disolución por adición de antiácidos al medio de disolución.

FORMULA II

(TETRACICLINA . HCl / LDP)

FÓRMULA TETRACICLINA.HCl / LDP (0 / 4)

* DENSIDAD:

D.a.s.a.: 40 g. / 80 c.c. = 0,5 g. / c.c.

D.a.c.a.: 40 g. / 69 c.c. = 0,58 g. / c.c.

* % COMPRESIBILIDAD = $[(D.a.c.a. - D.a.s.a.) / D.a.c.a.] * 100 = 13,79 \%$.

* ÍNDICE DE HAUSSNER = $D.a.c.a. / D.a.s.a. = 1,16$.

* FLUJO:

Velocidad de deslizamiento = Masa (g.) / Tiempo (seg.).

$V = 50 \text{ g.} / 5 \text{ s.} = 10 \text{ g.} / \text{s.}$

* ÁNGULO DE REPOSO:

$\text{tg } \alpha = 4 / 5,85 = 6,84. ; \alpha = 34,36.$

* DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA:

Luz de malla (mm)	Masa de la fracción (%)
L < 0,050	5,658
0,050 - 0,100	21,836
0,100 - 0,200	41,396
0,200 - 0,300	27,075
0,300 - 0,400	1,608
L > 0,400	0,935

* HUMEDAD:

Contenido total en agua: 5,072 %.

Humedad absorbida: 0,401 %.

FÓRMULA TETRACICLINA HCl/LPD (1/3)

* DENSIDAD:

$$D.a.s.a.: 40 \text{ g.} / 73 \text{ c.c.} = 0,55 \text{ g.} / \text{c.c.}$$

$$D.a.c.a.: 40 \text{ g.} / 69 \text{ c.c.} = 0,58 \text{ g.} / \text{c.c.}$$

* % COMPRESIBILIDAD = $[(D.a.c.a. - D.a.s.a.) / D.a.c.a.] * 100 = \underline{5,52} \%$.

* ÍNDICE DE HAUSSNER = $(D.a.c.a. / D.a.s.a.) = \underline{1,058}$.

* FLUJO:

$$\text{Velocidad de deslizamiento} = \text{Masa (g.)} / \text{Tiempo (seg.)}$$

$$V = 50 \text{ g.} / 4 \text{ s.} = \underline{12,5} \text{ g.} / \text{s.}$$

* ÁNGULO DE REPOSO:

$$\text{tg } \alpha = 3,6 / 5,925 = 0,608. ; \alpha = \underline{31,30}.$$

* DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA:

Luz de malla (mm)	Masa de la fracción (%)
L < 0,050	8,904
0,050 - 0,100	21,155
0,100 - 0,200	42,837
0,200 - 0,300	23,807
0,300 - 0,400	1,341
L > 0,400	0,749

* HUMEDAD:

$$\text{Contenido en agua total} = \underline{4,672} \%$$

$$\text{Humedad absorbida} = \underline{0,553} \%$$

FÓRMULA TETRACICLINA.HCl / LDP (1 / 2)

* DENSIDAD:

D.a.s.a.: 40 g. / 80 c.c. = 0,5 g. / c.c.

D.a.c.a.: 40 g. / 72 c.c. = 0,55 g. / c.c.

* % COMPRESIBILIDAD = [(D.a.c.a. - D.a.s.a.) / D.a.c.a.] * 100 = 9,90 %.

* ÍNDICE DE HAUSSNER = D.a.c.a. / D.a.s.a. = 1,11.

* FLUJO:

Velocidad de deslizamiento = Masa (g.) / Tiempo (seg.).

V = 50 g. / 4 s. = 12,5 g / s.

* ÁNGULO DE REPOSO:

tg α = 3 / 5,6 = 0,536. ; α = 28,178.

* DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA:

Luz de malla (mm)	Masa de la fracción (%)
L < 0,050	9,987
0,050 - 0,100	20,928
0,100 - 0,200	43,299
0,200 - 0,300	22,719
0,300 - 0,400	1,252
L > 0,400	0,687

* HUMEDAD:

Contenido total en agua: 4,235 %.

Humedad absorbida: 0,606 %.

FÓRMULA TETRACICLINA HCl / LPD (2/2)

* DENSIDAD:

$$D.a.s.a.: 40 \text{ g.} / 76 \text{ c.c.} = 0,526 \text{ g.} / \text{c.c.}$$

$$D.a.c.a.: 40 \text{ g.} / 68 \text{ c.c.} = 0,588 \text{ g.} / \text{c.c.}$$

* % COMPRESIBILIDAD = $[(D.a.c.a. - D.a.s.a.) / D.a.c.a.] * 100 = \underline{10,53} \%$.

* ÍNDICE DE HAUSSNER = $(D.a.c.a. / D.a.s.a.) = \underline{1,12}$.

* FLUJO:

$$\text{Velocidad de deslizamiento} = \text{Masa (g.)} / \text{Tiempo (seg.)}$$

$$V = 50 \text{ g.} / 5 \text{ s.} = \underline{10 \text{ g.} / \text{s.}}$$

* ÁNGULO DE REPOSO:

$$\text{tg } \alpha = 3,1 / 5,34 = 0,582. ; \alpha = \underline{33,554}$$

* DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA:

Luz de malla (mm)	Masa de la fracción (%)
L < 0,050	12,152
0,050 - 0,100	20,475
0,100 - 0,200	44,278
0,200 - 0,300	20,541
0,300 - 0,400	1,074
L > 0,400	0,377

* HUMEDAD:

$$\text{Contenido en agua total} = \underline{3,351} \%$$

$$\text{Humedad absorbida} = \underline{0,702} \%$$

FÓRMULA TETRACICLINA HCl / LPD (3/1)

* DENSIDAD:

$$D.a.s.a.: 40 \text{ g.} / 77 \text{ c.c.} = 0,519 \text{ g.} / \text{c.c.}$$

$$D.a.c.a.: 40 \text{ g.} / 72 \text{ c.c.} = 0,555 \text{ g.} / \text{c.c.}$$

* % COMPRESIBILIDAD = $[(D.a.c.a. - D.a.s.a.) / D.a.c.a.] * 100 = \underline{6,58} \%$.

* ÍNDICE DE HAUSSNER = $(D.a.c.a. / D.a.s.a.) = \underline{1,069}$.

* FLUJO:

$$\text{Velocidad de deslizamiento} = \text{Masa (g.)} / \text{Tiempo (seg.)}$$

$$V = 50 \text{ g.} / 4,1 \text{ s.} = \underline{12,1} \text{ g.} / \text{s.}$$

* ÁNGULO DE REPOSO:

$$\text{tg } \alpha = 3,2 / 5,31 = 0,603. ; \alpha = \underline{31,11}$$

* DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA:

Luz de malla (mm)	Masa de la fracción (%)
L < 0,050	15,405
0,050 - 0,100	19,795
0,100 - 0,200	45,719
0,200 - 0,300	17,273
0,300 - 0,400	0,806
L > 0,400	0,377

* HUMEDAD:

$$\text{Contenido en agua total} = \underline{2,021} \%$$

$$\text{Humedad absorbida} = \underline{0,852} \%$$

FÓRMULAS TETRACICLINA . HCl / LDP

DENSIDAD D.a.s.a. (d) D.a.c.a(D) (g/c.c)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
d: 0,500	0,5500	0,5000	0,5260	0,5190	0,6150
D: 0,580	0,5800	0,5500	0,5880	0,5550	0,7020
% COMPRESIBILIDAD (C)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
C: 13,79	5,5200	9,9000	10,5300	6,5800	12,3100
FLUJO (f)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
f: 10,0	12,5000	12,5000	10,0000	12,1000	-
ÁNGULO DE REPOSO (&)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
&: 34,36	31,3000	28,1800	33,5500	31,1100	32,7000
HUMEDAD ABSORB. (H)					
Condiciones de trabajo: T = 20 °C H.R. = 85% t = 4 días					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
H: 0,401	0,5330	0,6060	0,7020	0,8520	1,0000

FÓRMULA EN COMPRIMIDOS DE TETRACICLINA HCl/LDP (0/4)

* ASPECTO:

- Superficie: Desprendimiento de láminas y trozos sueltos.
- Brillo: Adecuado, pero sólo a presiones elevadas.
- Dimensiones: Correctas.
- Uniformidad de masa (Ph. E. 2ª Ed.): Cumple.
- Otros: Grandes fuerzas de expansión en el interior del comprimido que provocan el agrietamiento de éste y abrasión de punzones y matriz. Se soluciona con estearato magnésico (5 %).

* DUREZA:

- Dureza media: 7,5 (Erweka).

* FRIABILIDAD:

- % Masa perdida por friabilidad: 0,185 %.

* DISGREGACIÓN:

- Tiempo medio de disgregación: 8,5 min.

* VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN:

- No se realiza este ensayo ya que en la formulación no hay principio activo.

NOTA: Los datos expuestos anteriormente pertenecientes a los ensayos de uniformidad de masa, dureza, friabilidad, disgregación y velocidad de disolución pertenecen a comprimidos formulados con 5% de estearato Magnésico como se indica en "Otros" dentro del apartado referente a aspecto. Lo mismo ocurre con las formulaciones siguientes de proporciones 1/2 y 1/3 de Tetraciclina HCl/LDP, incluyendo también esta formulación en el aspecto.

FÓRMULA EN COMPRIMIDOS DE TETRACICLINA . HCl / LDP (1 / 3)

* ASPECTO:

- Superficie: Presentan un aspecto adecuado en el examen a ojo desnudo y con lupa.
- Brillo: Correcto.
- Dimensiones: Diámetro 12 mm. Altura: 4 mm.
- Uniformidad de masa (Ph. E. 2ª Ed.): Cumple.
- Otros: Grandes fuerzas de expansión en el interior del comprimido que provocan su agrietamiento y exfoliación. Se soluciona con Estearato Mg.

* DUREZA:

- Dureza media: 7,5 (Erweka).

* FRIABILIDAD:

- % Masa perdida por friabilidad: 0,179 %.

* DISGREGACIÓN:

- Tiempo medio de disgregación: 9,1 min.

* VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN:

- $t_{50\%} = 23,98$ min.
- $t_{70\%} = 34,13$ min. (No cumple especificaciones)
- K (cte. veloc. disolución) = $3,22897 \cdot 10^{-3}$.

NOTA: Los datos expuestos anteriormente pertenecientes a los ensayos de uniformidad de masa, dureza, friabilidad, disgregación y velocidad de disolución pertenecen a comprimidos formulados con 5% de estearato Magnésico como se indica en "Otros" dentro del apartado referente a aspecto, el cuál también es el de los comprimidos con Estearato Mg. como lubricante.

Datos experimentales del ensayo de Velocidad de Disolución

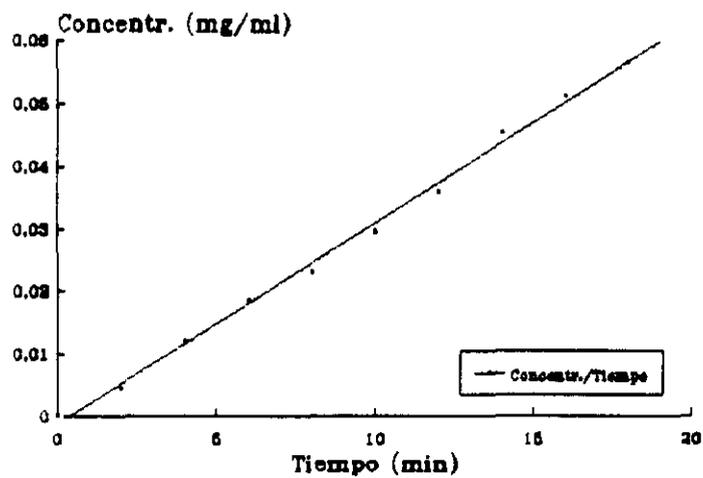
Muestra	Tiempo (min)	Absorbancia	Conc. (mg/ml)
1	0	0	0
2	2	0,09	0,0044
3	4	0,229	0,012
4	6	0,348	0,0185
5	8	0,431	0,023
6	10	0,551	0,0295
7	12	0,669	0,0359
8	14	0,842	0,0454
9	16	0,95	0,0513
10	18	1,048	0,0567
11	20	1,174	0,0635
12	25	1,442	0,0782
13	30	1,715	0,0931

- Velocidad de disolución realizada en CIH 0,1 N.
- Se ha aumentado el intervalo temporal entre muestras para conseguir una mayor concentración de éstas.

Datos experimentales del ensayo de Velocidad de Disolución

Tiempo (min)	Conc. (mg/ml)
0	0
2	0,0044
4	0,012
6	0,0185
8	0,023
10	0,0295
12	0,0359
14	0,0454
16	0,0513
18	0,0567

- Ordenada en el origen: $-1,37473 \cdot 10^{-3}$
- Pendiente: $3,22897 \cdot 10^{-3}$
- Coeficiente de correlación = 0,99820934



FÓRMULA EN COMPRIMIDOS DE TETRACICLINA . HCl / LDP (1 / 2)

* ASPECTO:

- Superficie: Presentan un aspecto adecuado en el examen a ojo desnudo y con lupa.
- Brillo: Correcto.
- Dimensiones: Diámetro 12 mm. Altura: 3 mm.
- Uniformidad de masa (Ph. E. 2ª Ed.): Cumple.
- Otros: Grandes fuerzas de expansión en el interior del comprimido que provocan su agrietamiento y abrasión de punzones y matriz. Se soluciona con Estearato Mg al 5%.

* DUREZA:

- Dureza media: 8,1 (Erweka).

* FRIABILIDAD:

- % Masa perdida por friabilidad: 0,182 %.

* DISGREGACIÓN:

- Tiempo medio de disgregación: 9,0 min.

* VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN:

- $t_{50\%} = 11,18 \text{ min.}$
- $t_{70\%} = 15,18 \text{ min.}$
- $K \text{ (cte. veloc. disolución)} = 6,83209 * 10^{-3}.$

NOTA: Los datos expuestos anteriormente pertenecientes a los ensayos de uniformidad de masa, dureza, friabilidad, disgregación y velocidad de disolución pertenecen a comprimidos formulados con 5% de estearato Magnésico como se indica en "Otros" dentro del apartado referente a aspecto. Los comentarios de aspecto también son relativos a esta formulación que incluye dicho lubricante.

Datos experimentales del ensayo de Velocidad de Disolución

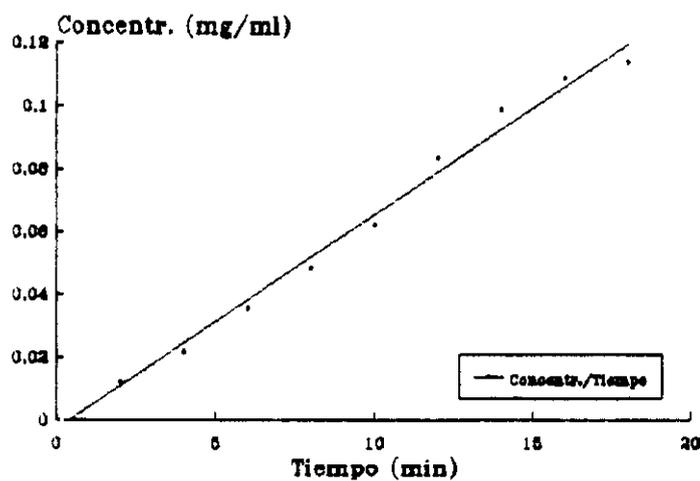
Muestra	Tiempo (min)	Absorbancia	Conc. (mg/ml)
1	0	0	0
2	2	0,234	0,0122
3	4	0,403	0,0214
4	6	0,657	0,0353
5	8	0,895	0,0483
6	10	1,15	0,0622
7	12	1,544	0,0837
8	14	1,824	0,099
9	16	2,009	0,1091
10	18	2,104	0,1143
11	20	2,104	0,1143
12	25	2,105	0,1143
13	30	2,119	0,1151

- Velocidad de disolución realizada en CIH 0,1 N.

Datos experimentales del ensayo de Velocidad de Disolución

Tiempo (min)	Conc. (mg/ml)
0	0
2	0,0122
4	0,0214
6	0,0353
8	0,0483
10	0,0622
12	0,0837
14	0,099
16	0,1092
18	0,1143

- Ordenada en el origen: $-2,89382 \cdot 10^{-3}$
- Pendiente: $6,83209 \cdot 10^{-3}$
- Coeficiente de correlación = 0,995144909



COMPRIMIDOS TETRACICLINA . HCl / LDP

ASPECTO (A)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
A:	(*)		(*)		(*)
UNIFORMIDAD DE MASA (M)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
M:	Cumple		Cumple		Cumple
DUREZA (D)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
D:	7,5000		7,5000		8,1500
FRIABILIDAD (f) (%)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
f:	0,1800		0,1800		0,1800
TIEMPO DE DISGREGACIÓN					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
T:	8,5000		9,1000		9,0000
VELOCIDAD DISOLUCIÓN (150%)(min) (170%)(min) (K)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
t _{50%} :	-		23,9800		11,1800
t _{70%} :	-		34,1300		15,1800
K:	-		3,229E-03		6,832E-03

(*) Incorrecto. Se soluciona con Estearato magnésico al 5%.

CONCLUSIONES PARCIALES

a) En las condiciones establecidas se obtienen excelentes resultados en el ensayo de velocidad de flujo. Esta cualidad es de extrema importancia para la correcta dosificación de mezcla pulverulenta en el interior de la máquina de comprimir así como para un mayor rendimiento de ésta, etc.

b) Los valores del ángulo de reposo para las diferentes formulaciones obtenidas por mezcla binaria de Tetraciclina.HCl y LDP son tecnológicamente buenos y presentan variaciones mínimas.

c) El problema inicial que de agrietado que se presenta en los comprimidos se soluciona añadiendo estearato Mg (1% - 5%).

d) Los resultados obtenidos en cuanto a resistencia a la fractura y friabilidad son idóneos desde el punto de vista farmacotécnico.

e) Sin embargo, la velocidad de disolución no es la más adecuada presentando valores muy elevados de los tiempos de disolución ($t_{50\%}$) y ($t_{70\%}$), los cuales se ven aumentados por el incremento del pH como consecuencia de la adición de los antiácidos empleados en nuestro trabajo.

FÓRMULA III

(TETRACICLINA . HCl / K - 30)

FÓRMULAS TETRACICLINA . HCl / K - 30

DENSIDAD D.a.s.a. (d) D.a.c.a(D) (g/c.c)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
d: 0,439	0,4940	0,4880	0,5060	0,4940	0,6150
D: 0,476	0,5630	0,5710	0,5790	0,5880	0,7020
% COMPRESIBILIDAD (C)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
C: 7,81	12,3200	14,6100	12,6100	15,8100	12,3100
ELUIO (f)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
f: 8,52	8,5700	8,4100	10,0000	11,1100	-
ÁNGULO DE REPOSO (&)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
&: 27,71	26,9800	27,7400	29,8600	28,7600	32,7000
HUMEDAD ABSORB. (H)					
Condiciones de trabajo: T = 20 °C H.R. = 85% t = 4 días					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
H: 54,520	41,7200	36,7510	28,5330	14,5320	1,0000

COMPRIMIDOS TETRACICLINA . HCl/ K - 30

ASPECTO (A)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
A:	(*)		(*)		(*)
UNIFORMIDAD DE MASA (M)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
M:	Cumple		-		Cumple
DUREZA (D)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
D:	8,5000		-		8,1000
FRIABILIDAD (f) (%)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
f:	0,0900		-		0,0800
TIEMPO DE DISGREGACIÓN T (min.)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
T:	> 30		-		> 30
VELOCIDAD DISOLUCIÓN (t_{50%})(min) (t_{70%})(min) (K)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
t _{50%} :	-		-		18,9500
t _{70%} :	-		-		28,7100
K:	-		-		4,152E-03

(*) Correcto siempre que la Humedad Relativa ambiente sea menor del 25%.

CONCLUSIÓN PARCIAL

Se observa claramente que la humedad absorbida es excesiva en todas las formulaciones preparadas, si bien, ésta aumenta al ser mayor la porción de K-30 incorporado. Este exceso de humedad dificulta enormemente los procesos de manufactura de la mezcla pulverulenta al provocar adherencias en la estructura de la máquina de comprimir e incluso en el propio seno de la mezcla. Por otra parte, no debemos olvidar las graves consecuencias que sobre la estabilidad del principio activo pueden tener porcentajes tan elevados de humedad.

Por todo ello no parece aconsejable usar K-30 en mezcla binaria para compresión directa; si bien, son numerosas las ventajas que la PVP presenta en diversas formulaciones añadida en las proporciones adecuadas.

FÓRMULA IV

(TETRACICLINA . HCl / L - HPC)

FÓRMULA TETRACICLINA.HCl / L - HPC (0 / 4)

* DENSIDAD:

D.a.s.a.: 40 g. / 94 c.c. = 0,425 g. / c.c.

D.a.c.a.: 40 g. / 71 c.c. = 0,563 g. / c.c.

* % COMPRESIBILIDAD = [(D.a.c.a. - D.a.s.a.) / D.a.c.a.] * 100 = 24,58 %.

* ÍNDICE DE HAUSSNER = D.a.c.a. / D.a.s.a. = 1,32.

* FLUJO:

Velocidad de deslizamiento = Masa (g.) / Tiempo (seg.).

No es posible determinar este parámetro de manera fiable debido a la dificultad que presenta esta fórmula para fluir en las condiciones estandarizadas para las demás. Esto puede originar problemas en el paso de dosificación durante el proceso de compresión.

* ÁNGULO DE REPOSO:

$\text{tg } \alpha = 4,8 / 5,7 = 0,84. ; \alpha = \underline{40,1}$

Nota: Es necesario usar espátula para favorecer el flujo.

* DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA:

Luz de malla (mm)	Masa de la fracción (%)
L < 0,050	45,321
0,050 - 0,100	33,726
0,100 - 0,200	15,622
0,200 - 0,300	4,151
0,300 - 0,400	0,323
L > 0,400	-

* HUMEDAD:

Contenido total en agua: 8,232 %.

Humedad absorbida: 41,675 %.

FÓRMULA TETRACICLINA.HCl / L - HPC (1 / 3)

* DENSIDAD:

D.a.s.a.: 40 g. / 85 c.c. = 0,470 g. / c.c.

D.a.c.a.: 40 g. / 65 c.c. = 0,615 g. / c.c.

* % COMPRESIBILIDAD = [(D.a.c.a. - D.a.s.a.) / D.a.c.a.] * 100 = 23,64 %.

* ÍNDICE DE HAUSSNER = D.a.c.a. / D.a.s.a. = 1,31.

* FLUJO:

Velocidad de deslizamiento = Masa (g.) / Tiempo (seg.).

No es posible determinar este parámetro de manera fiable debido a la dificultad que presenta esta fórmula para fluir en las condiciones estandarizadas para las demás. Esto puede originar problemas en el paso de dosificación durante el proceso de compresión.

* ÁNGULO DE REPOSO:

$\tan \alpha = 4,6 / 5,7 = 0,807$. ; $\alpha =$ 38,9

Nota: Es necesario usar espátula para favorecer el flujo.

* DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA:

Luz de malla (mm)	Masa de la fracción (%)
L < 0,050	38,652
0,050 - 0,100	30,081
0,100 - 0,200	23,506
0,200 - 0,300	6,615
0,300 - 0,400	0,395
L > 0,400	0,047

* HUMEDAD:

Contenido total en agua: 6,347 %.

Humedad absorbida: 31,723 %.

FÓRMULA TETRACICLINA.HCl / L - HPC (1 / 2)

* DENSIDAD:

D.a.s.a.: 40 g. / 84 c.c. = 0,476 g. / c.c.

D.a.c.a.: 40 g. / 63 c.c. = 0,635 g. / c.c.

* % COMPRESIBILIDAD = [(D.a.c.a. - D.a.s.a.) / D.a.c.a.] * 100 = 25,02 %.

* ÍNDICE DE HAUSSNER = D.a.c.a. / D.a.s.a. = 1,33.

* FLUJO:

Velocidad de deslizamiento = Masa (g.) / Tiempo (seg.).

No es posible determinar este parámetro de manera fiable debido a la dificultad que presenta esta fórmula para fluir en las condiciones estandarizadas para las demás. Esto puede originar problemas en el paso de dosificación durante el proceso de compresión.

* ÁNGULO DE REPOSO:

$\tan \alpha = 4,5 / 5,8 = 0,776$. ; $\alpha =$ 37,8

Nota: Es necesario usar espátula para favorecer el flujo.

* DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA:

Luz de malla (mm)	Masa de la fracción (%)
L < 0,050	34,483
0,050 - 0,100	24,935
0,100 - 0,200	30,617
0,200 - 0,300	6,395
0,300 - 0,400	0,425
L > 0,400	0,067

* HUMEDAD:

Contenido total en agua: 5,724 %.

Humedad absorbida: 28,321 %.

FÓRMULA TETRACICLINA.HCl/L - HPC (2/2)

* DENSIDAD:

D.a.s.a.: 40 g. / 80 c.c. = 0,500 g. / c.c.

D.a.c.a.: 40 g. / 62 c.c. = 0,645 g. / c.c.

* % COMPRESIBILIDAD = [(D.a.c.a. - D.a.s.a) / D.a.c.a.] * 100 = 22,52 %.

* ÍNDICE DE HAUSSNER = D.a.c.a. / D.a.s.a. = 1,29.

* FLUJO:

Velocidad de deslizamiento = Masa (g.) / Tiempo (seg.).

No es posible determinar este parámetro de manera fiable debido a la dificultad que presenta esta fórmula para fluir en las condiciones estandarizadas para las demás. Esto puede originar problemas en el paso de dosificación durante el proceso de compresión.

* ÁNGULO DE REPOSO:

$\operatorname{tg} \alpha = 4,3 / 6,1 = 0,705$. ; $\alpha = \underline{35,18}$

Nota: Es necesario usar espátula para favorecer el flujo.

* DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA:

Luz de malla (mm)	Masa de la fracción (%)
L < 0,050	31,983
0,050 - 0,100	26,435
0,100 - 0,200	31,392
0,200 - 0,300	9,078
0,300 - 0,400	0,458
L > 0,400	0,095

* HUMEDAD:

Contenido total en agua: 4,156 %.

Humedad absorbida: 22,371 %.

FÓRMULA TETRACICLINA.HCl/L - HPC (3/1)

* DENSIDAD:

D.a.s.a.: 40 g. / 78 c.c. = 0,513 g. / c.c.

D.a.c.a.: 40 g. / 63 c.c. = 0,635 g. / c.c.

* % COMPRESIBILIDAD = [(D.a.c.a. - D.a.s.a.) / D.a.c.a.] * 100 = 19,22 %.

* ÍNDICE DE HAUSSNER = D.a.c.a. / D.a.s.a. = 1,24.

* FLUJO:

Velocidad de deslizamiento = Masa (g.) / Tiempo (seg.).

No es posible determinar este parámetro de manera fiable debido a la dificultad que presenta esta fórmula para fluir en las condiciones estandarizadas para las demás. Esto puede originar problemas en el paso de dosificación durante el proceso de compresión.

* ÁNGULO DE REPOSO:

$\tan \alpha = 4,1 / 6,2 = 0,661. ; \alpha = \underline{33,47}$

Nota: Es necesario usar espátula para favorecer el flujo.

* DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA:

Luz de malla (mm)	Masa de la fracción (%)
L < 0,050	25,314
0,050 - 0,100	22,789
0,100 - 0,200	39,276
0,200 - 0,300	11,542
0,300 - 0,400	0,525
L > 0,400	0,143

* HUMEDAD:

Contenido total en agua: 2,537 %.

Humedad absorbida: 10,752 %.

FÓRMULAS TETRACICLINA . HCl/L - HPC

DENSIDAD D.a.s.a. (d) D.a.c.a(D) (g/c.c)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
d: 0,425	0,4700	0,4760	0,5000	0,5130	0,6150
D: 0,563	0,6150	0,6350	0,6450	0,6350	0,7020
% COMPRESIBILIDAD (C)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
C: 24,58	23,6400	25,0200	22,5200	19,2200	12,3100
ELUIJO (f)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
f:	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)
ÁNGULO DE REPOSO (&)					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
&: 40,01	38,9000	37,8000	35,1800	33,4700	32,7700
HUMEDAD ABSORB. (H)					
Condiciones de trabajo: T = 20 °C H.R. = 85% t = 4 días					
F: 0 / 4	1 / 3	1 / 2	2 / 2	3 / 1	4 / 0
H: 5,45	4,1600	3,1700	2,8300	1,0700	1,0030

(*) Imposibilidad de realizar el ensayo en las condiciones preestablecidas debido a dificultades en el flujo.

EÓRMULA EN COMPRIMIDOS DE TETRACICLINA HCl/L - HPC (0/4)

*** ASPECTO:**

- Superficie: Aspecto adecuado. No hay problemas de laminación, agrietado, etc.
- Brillo: Correcto.
- Dimensiones: Diámetro 12 mm. Altura: 4 mm.
- Uniformidad de masa (Ph. E. 2ª Ed.): Cumple.

*** DUREZA:**

- Dureza media: 8,2 (Erweka).

*** FRIABILIDAD:**

- % Masa perdida por friabilidad: 1,85 %.

*** DISGREGACIÓN:**

- Tiempo medio de disgregación: 1,12 min.

*** VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN:**

No procede realizar este ensayo debido a la ausencia de principio activo en los comprimidos.

FÓRMULA EN COMPRIMIDOS DE TETRACICLINA HCl/L - HPC (1 / 3)

* ASPECTO:

- Superficie: Presentan un aspecto adecuado. Destacamos la uniformidad de color en toda la superficie del comprimido.
- Brillo: Insuficiente.
- Dimensiones: Diámetro 12 mm. Altura: 5,5 mm.
- Uniformidad de masa (Ph. E. 2ª Ed.): Cumple.
- Otros: Es fácil obtener la dureza adecuada con presiones bajas.

* DUREZA:

- Dureza media: 7,3 (Erweka).

* FRIABILIDAD:

- % Masa perdida por friabilidad: 2,53 %.

* DISGREGACIÓN:

- Tiempo medio de disgregación: 1,5 min.

* VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN:

- $t_{50\%} = 1,71 \text{ min.}$
- $t_{70\%} = 2,52 \text{ min.}$
- $K \text{ (cte. veloc. disolución)} = 3,551 \cdot 10^{-2}$.

Datos experimentales del ensayo de Velocidad de Disolución

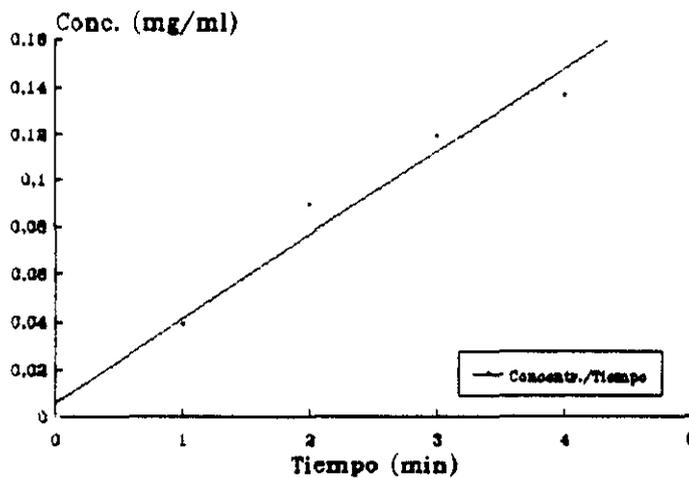
Muestra	Tiempo (min)	Absorbancia	Conc. (mg/ml)
1	0	0	0
2	1	0,721	0,0388
3	2	1,652	0,0896
4	3	2,199	0,1194
5	4	2,537	0,1374

- Velocidad de disolución realizada en CIH 0,1 N.
- No es necesario seguir tomando muestras como en el caso de las formulaciones anteriores ya que con éstas tenemos disuelta una cantidad de Tetraciclina.HCl mayor del 70% y podemos calcular perfectamente $t_{50\%}$, $t_{70\%}$ y K.

Datos experimentales del ensayo de Velocidad de Disolución

Tiempo (min)	Conc. (mg/ml)
0	0
1	0,0388
2	0,0896
3	0,1194
4	0,1374

- Ordenada en el origen = $5,96600 \cdot 10^{-3}$
- Pendiente = 0,035553
- Coeficiente de correlación = 0,985961897



FORMULA EN COMPRIMIDOS DE TETRACICLINA . HCl / L - HPC (1 / 2)

* ASPECTO:

- Superficie: Aspecto adecuado. Destacamos la uniformidad de color en toda la superficie del comprimido.
- Brillo: Correcto.
- Dimensiones: Diámetro 12 mm. Altura: 4 mm.
- Uniformidad de masa (Ph. E. 2ª Ed.): Cumple.
- Otros: Es fácil obtener la dureza adecuada con presiones bajas.

* DUREZA:

- Dureza media: 7,1 (Erweka).

* FRIABILIDAD:

- % Masa perdida por friabilidad: 1,95 %.

* DISGREGACIÓN:

- Tiempo medio de disgregación: 1 min. 15 seg.

* VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN:

- $t_{50\%} = 1.17 \text{ min.}$
- $t_{70\%} = 1.66 \text{ min.}$
- $K \text{ (cte. de velocidad de disolución)} = 4,847 * 10^{-2}.$

Datos experimentales del ensayo de Velocidad de Disolución

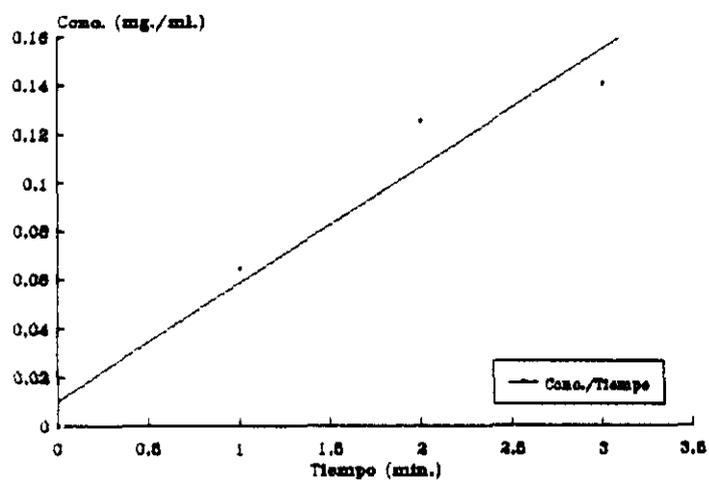
Muestra	Tiempo (min)	Absorbancia	Conc. (mg/ml)
1	0	0	0
2	1	1,197	0,0648
3	2	2,319	0,126
4	3	2,596	0,1411

- Velocidad de disolución en CIH 0,1 N.
- No es necesario seguir tomando muestras como en el caso de formulaciones anteriores ya que con éstas tenemos disuelta una cantidad de Tetraciclina.HCl mayor del 70% y podemos calcular perfectamente $t_{50\%}$, $t_{70\%}$ y K.

Datos experimentales del ensayo de Velocidad de Disolución

Tiempo (min)	Conc. (mg/ml)
0	0
1	0,0648
2	0,126
3	0,1411

- Ordenada en el origen = 0,010295
- Pendiente = 0,04847
- Coeficiente de correlación = 0,971222893



COMPRIMIDOS TETRACICLINA HCl/L - HPC

ASPECTO (A)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
A:	Correcto		Correcto		Correcto
UNIFORMIDAD DE MASA (M)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
M:	Cumple		Cumple		Cumple
DUREZA (D)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
D:	8,2000		7,3000		7,1000
FRIABILIDAD (f) (%)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
f:	1,8500		2,5300		1,9500
TIEMPO DE DISGREGACIÓN					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
T:	1,1200		1,5000		1,2500
VELOCIDAD DISOLUCIÓN (t50%)(min) (t70%)(min) (K)					
F:	0 / 4		1 / 3		1 / 2
t _{50%} :	-		1,7100		1,1700
t _{70%} :	-		2,5200		1,6600
K:	-		3,551E-02		4,847E-02

CONCLUSIONES PARCIALES

a) No es posible llevar a cabo el ensayo de velocidad de flujo en las condiciones previamente establecidas debido a las dificultades que para ello presenta la mezcla. Esto presenta un problema durante la fase de dosificación, haciendo necesario el removido constante dentro de la tolva de la máquina de comprimir.

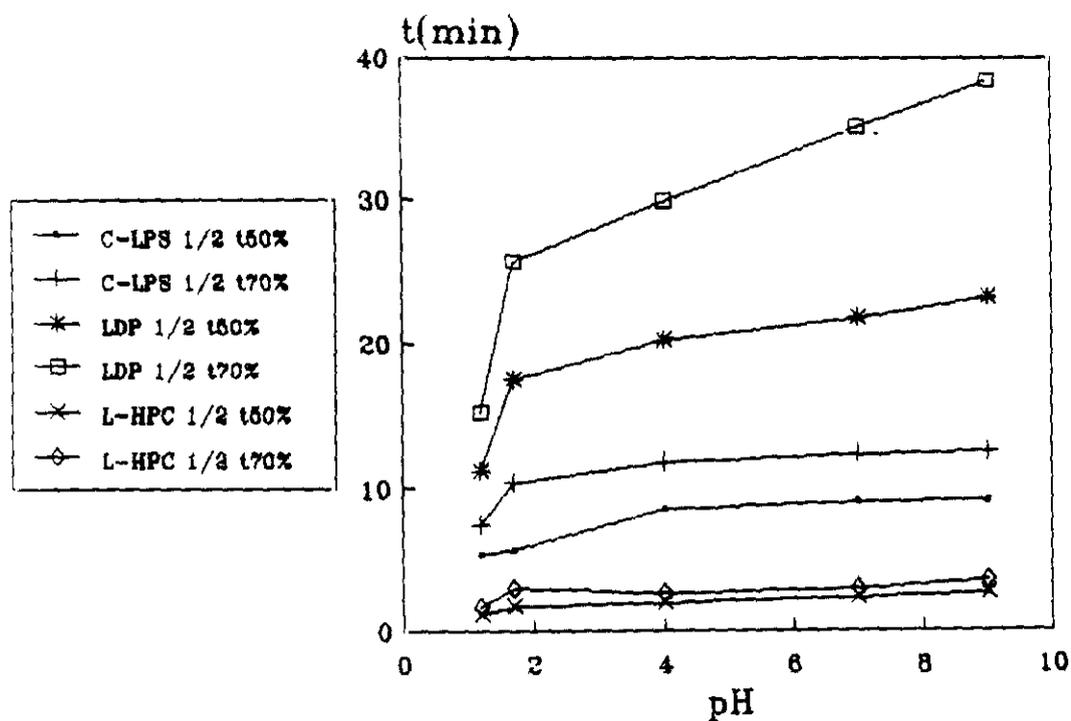
b) Si bien la resistencia a la fractura es la adecuada, los comprimidos obtenidos a partir de mezclas de Tetraciclina.HCl / L-HPC presentan valores de friabilidad algo elevados. Esto debe tenerse en cuenta para desarrollar un procedimiento tecnológico de fabricación en el cuál sean sometidos al menor número de golpes y rozamientos posible.

c) En cuanto a la disgregación y velocidad de disolución son los que presentan valores más adecuados de todas las formulaciones estudiadas. *Análogamente a los casos anteriores, pero de forma menos acusada, la velocidad de disolución se ve disminuida por incremento de pH al adicionar antiácidos al medio de disolución.*

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS

Modificación de 150% y 170% por Al(OH)₃

Fórmula del comprimido 375 mg	pH	t _{50%} (min)	t _{70%} (min)
<i>Tetraciclina.HCl/C-LPS</i>	1,2	5,29	7,41
	1,7	5,7	10,43
	4	8,51	11,85
	7	9,11	12,41
	9	9,18	12,54
<i>Tetraciclina.HCl/LDP</i>	1,2	11,18	15,18
	1,7	17,49	25,71
	4	20,26	29,91
	7	21,85	35,12 (*)
	9	23,24	38,43 (*)
(*) No cumple Ph. E. (2ª Ed.)			
(*) No cumple Ph. E. (2ª Ed.)			
<i>Tetraciclina.HCl/L-HPC</i>	1,2	1,17	1,66
	1,7	1,71	2,93
	4	1,95	2,65
	7	2,33	2,95
	9	2,64	3,59



**IV.II. FORMULACIONES GALENICAS
DEFINITIVAS**

Y

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

CUADRO DE TRABAJO EXPERIMENTAL

FORMULACIONES GALENICAS DEFINITIVAS

<i>Fórmulas</i>	<i>Ensayos iniciales</i>	<i>Condiciones almacenamiento T^o(°C)/HR(%)</i>	<i>Tiempo almacenamiento (meses)</i>	<i>Acondicionamiento primario</i>	<i>Ensayos estudios estabilidad</i>
TC.HCl/LHPC/LDP + 1 % MTF	FLUJO	A/A	1	Frasco vidrio III y cáp. PE baja dens.	Aspecto
			3		
CO - 1/1/0 (NO METF)	FLUJO	A/A	6	Tubo PP opaco y tap. PE baja dens.	Disgregación
			18		
CO - 1/1/1	DUREZA	30/65	1	Tubo PP opaco y tap. PE baja dens.	Disolución
			3		
CO -1/1.5/0.5	FRIABILIDAD	30/65	6	Tubo PP opaco y tap. PE baja dens.	50 %
					70 %
CA - 1/1/1	DISGREGACION	40/80	1	Tubo PP opaco y tap. PE baja dens.	Valoración
			3		
CA - 1/1.5/0.5	DISOLUCION(70%)				TC 4 EATC

Composición: TC.HCl
 LHPC
 LDP
 + 1 % METF

FORMULACIONES OBJETO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

<u>Nº FORMULA</u>	<u>FORMA FARMACEUTICA</u>	<u>UNITARIA (mg)</u>	<u>POR LOTE (500 g)</u>
CO - 1/1/0 (A) (NO METF)	Comprimidos	125.00	166.66
		125.00	166.66
		125.00	166.66
CO - 1/1/1 (B)	Comprimidos	118.80	165.00
		118.80	165.00
		118.80	165.00
		3.60	5.00
CO - 1/1.5/0.5 (C)	Comprimidos	115.50	165.00
		173.25	247.50
		57.75	82.50
		3.50	5.00
CA - 1/1/1 (D)	Cápsulas	118.80	165.00
		118.80	165.00
		118.80	165.00
		3.60	5.00
CA - 1/1.5/0.5 (E)	Cápsulas	115.50	165.00
		173.25	247.50
		57.75	82.50
		3.50	5.00

- JUSTIFICACION GALENICA -

<u>FORMULACION</u>	<u>FLUJO (%)</u>	<u>DUREZA (%)</u>	<u>FRIABILIDAD (%)</u>	<u>DISGREGACION (%)</u>	<u>DISOLUCION (t70 -%-)</u>
A - compr.	100 (14 seg)	100 (7.5 Kp)	100 (! %)	100 (5.2 min)	100 (7.4 min)
B - compr.	100	100	100	100	105
C - compr.	70	60	130	65	78
D - cáps.	100	—	—	195	151 (*)
E - cáps.	70	—	—	195	127 (*)

(*) Este resultado corresponde a las formulaciones D y E según están definidas anteriormente (incluyendo 1 % de metafosfato sódico). Se realizó la prueba sin METF, siendo el resultado 165 % y 148 % respec. referidas a la formulación A.

CARACTERISTICAS FISICAS

A. Comprimidos.-

Formulación	Diámetro (mm)	Masa (mg)
A	12	389
B	12	373
C	12	363

B. Cápsulas.-

Formulación	Tamaño	Masa (mezcla dosificada -mg-)
D	0L	373
E	0L	363

DETERMINACION DEL TIEMPO DE MEZCLA

EFICAZ

La determinación experimental del tiempo de mezcla eficaz se llevó a cabo utilizando las mezclas TC.HCl / LHPC / LDP / 1 % METF en las proporciones 1 / 1 / 1 y 1 / 1.5 / 0.5 .

Se determinó el coeficiente de variación (C.V. -expresado en %-) aplicado al contenido en Tetraciclina Clorhidrato como medida de la uniformidad de la mezcla, determinado sobre diez muestras. Los resultados obtenidos se expresan en el siguiente cuadro:

	TIEMPO DE MEZCLADO (min)				
	2	4	6	8	10
MEZCLA A					
C.V. (%)	3.5	<u>1.3</u>	2.4	2.9	2.6
MEZCLA B	4.2	3.1	<u>1.5</u>	2.5	2.4
C.V. (%)					

Condiciones de trabajo:

- Mezclador "V" (Lleal de 3 l con 1 Kg de mezcla)
- Velocidad 32 rpm

Conclusión: Se establecen como tiempos más adecuados:

Formulación A - 4 min

Formulación B - 6 min

PROGRAMACION DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD
DE TETRACICLINA .HCl EN CAPSULAS Y COMPRIMIDOS.
ANALISIS CUANTITATIVO DE 4 - EATC.

El elevado potencial tóxico que a nivel renal presenta la 4 - epianhidro-tetraciclina (4 - EATC) justifica la determinación cuantitativa de este producto de degradación en cada una de las formulaciones y formas farmacéuticas estudiadas.

Hemos realizado la determinación de Tetraciclina Clorhidrato (TC.HCl) y 4 - EATC sobre 9 lotes agrupados en bloques de 3, en función de las condiciones de Tª y H.R. a que se han sometido y del material de acondicionamiento primario empleado.

Los pares de Tª / %H.R. fijados para este estudio son los siguientes:

- ◆ 20 +/- 5 °C // 40 +/- 15 % HR
- ◆ 30 +/- 2 °C // 65 +/- 5 % HR
- ◆ 40 +/- 2 °C // 80 +/- 5 % HR

20/40 es lo que denominaremos "condiciones standard de almacenamiento" o ambiente/ambiente (A / A). Las HR de 65 y 80 % se consigue mediante soluciones de ácido sulfúrico en agua: 46.45 % y 33.65 % (p/v), respectivamente. Estas soluciones se colocan en recipientes o cámaras cerrados para alcanzar las HR pretendidas; sus densidades son 1.27 y 1.20 g/c.c. (101)

En el caso de condiciones estándar de almacenamiento, empleamos dos materiales diferentes en cuanto a acondicionamiento primario se refiere:

1. Frasco de vidrio tipo III y cápsula de polietileno (PE) de baja densidad

2. Tubo de polipropileno (PP) blanco opaco y tapón de polietileno (PE)
de baja densidad

Los tiempos de almacenamiento han sido:

- 1 mes . A / A
. 30 / 65
. 40 / 80

- 3 meses . A / A
. 30 / 65
. 40 / 80

- 6 meses . A / A
. 30 / 65

- 18 meses . A / A

El método analítico empleado se describe a continuación.

DETERMINACION POR HPLC DEL CONTENIDO DE TETRACICLINA EN CAPSULAS Y COMPRIMIDOS

1. INTRODUCCION

Este método se aplica a la valoración del contenido en Tetraciclina y 4 - epianhidro-Tetraciclina en las formulaciones que en el presente estudio se denominan A, B, C, D y E.

2. CONDICIONES CROMATOGRAFICAS

- ♦ Equipo: Gilson (116/305) y Hewlet Packard 1082
- ♦ Integrador: SP 4270
- ♦ Columna: HP Lichrosorb RP - 8 / 10 μm / 200 x 4.6 mm
- ♦ Longitud de onda del detector: 254 nm
- ♦ Flujo: 2 ml / min
- ♦ Volumen de inyección: 20 μl

3. SOLUCIONES

3.1. Eluyente

a) Mezclar:

- 100 ml de solución de ácido oxálico 0.01 M (pH = 3, ajustado con hidróxido amónico al 10 %; si se excede la cantidad de hidróxido amónico necesario, ajustar a pH = 3 con HCl 0.1 N)

- 187.5 ml de metanol

- 62.5 ml de acetonitrilo

- b) Filtrar usando un filtro de acetato de celulosa de 0.45 μ
- c) Desgasificar (ultrasonidos - 10 min)

3.2. Solución de EDTA Na₂

Preparar una solución al 0.5 % (p/v) de EDTA Na₂ en agua destilada.

3.3. Solución de estándar interno

- a) Poner 50 mg de ácido 4 - hidroxibenzóico en un matraz aforado de 200 ml
- b) Disolver y completar a volumen con eluyente

3.4. Solución patrón de Tetraciclina

- a) Poner 100 mg (actividad) de Tetraciclina Std. en un matraz aforado de 50 ml
- b) Disolver y completar a volumen con eluyente

3.5. Solución patrón de 4 - EATC

- a) Poner 30 mg de 4 EATC Std. en un matraz aforado de 500 ml

- b) Disolver y completar a volumen con eluyente

3.6. Standard combinado: Standard interno / patrón de Tetraciclina

- a) Poner en un matraz aforado de 50 ml:

- 10 ml de solución Standard interno
- 10 ml de solución Patrón de Tetraciclina
- 10 ml de solución EDTA Na₂

- b) Completar a volumen con eluyente y mezclar

3.7. Standard combinado: Standard interno / Patrón de 4 - EATC

- a) Poner en un matraz aforado de 50 ml:

- 10 ml de solución de Stándard interno
- 10 ml de solución de EDTA Na₂
- 10 ml de solución patrón de 4 - EATC

- b) Completar a volumen con eluyente y mezclar

3.8. Preparación del problema

1. Pesar exactamente un comprimido o el contenido de una cápsula.

2. Poner en un matraz aforado de 50 ml:

- ♦ Un comprimido triturado o el contenido de una cápsula
- ♦ 10 ml de solución de EDTA Na₂
- ♦ Eluyente hasta completar a volumen

3. Disolver en ultrasonidos (10 min)

4. Llevar a un matraz aforado de 50 ml:

- ♦ 5 ml de la solución anterior (punto n° 3)
- ♦ 10 ml de la solución de *Standard interno*
- ♦ Eluyente hasta completar a volumen

Nota: Los filtros utilizados para inyectar 3.6., 3.7., y 3.8 son de acetato de celulosa.

4. CALCULOS

4.1. El contenido en Tetraciclina se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\% T = \frac{A_p \times P_{std} \times R}{A_{std} \times P_p}$$

donde,

% T = Contenido de la muestra en Tetraciclina, expresado en porcentaje

Pstd = Peso del standard de Tetraciclina en mg

Pp = Peso del problema en mg

R= Riqueza o potencia del standard de Tetraciclina

A_{std} = Area del pico de standard de Tetraciclina

A_p = Area del pico del problema (comprimido o cápsula)

4.2. El contenido en 4 - epianhidrotetraciclina se calcula mediante la siguiente fórmula:

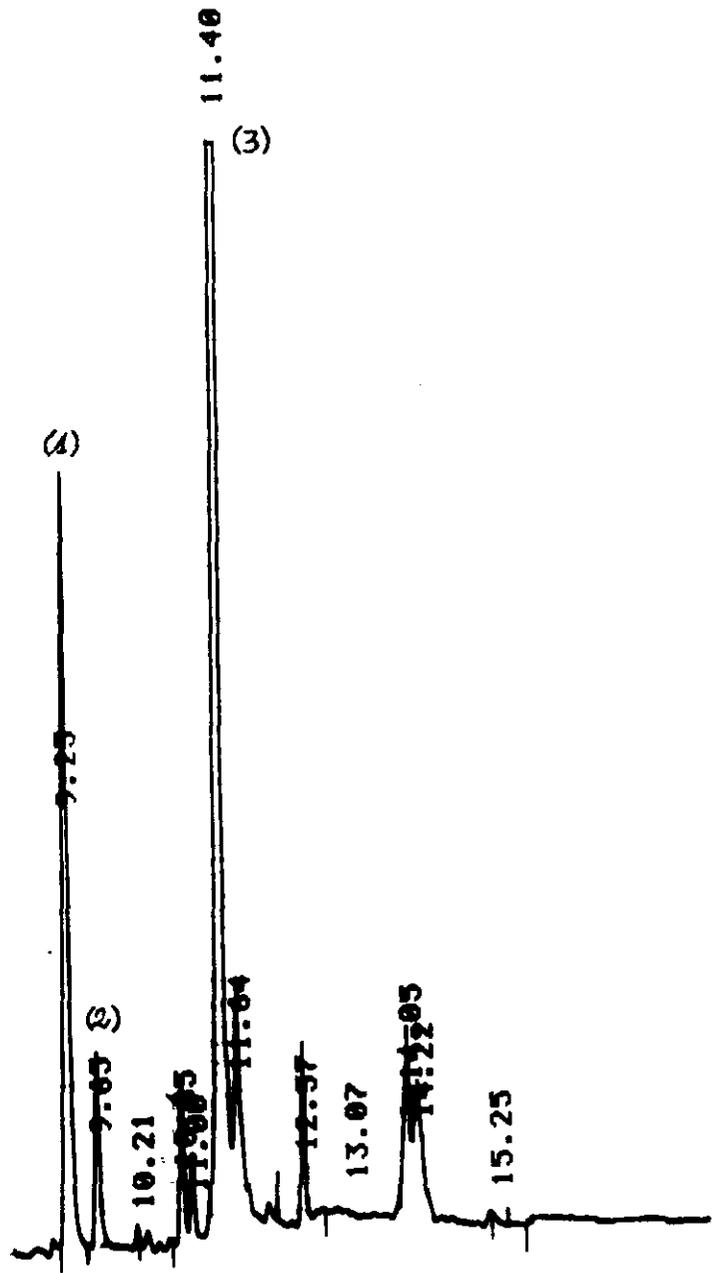
$$\% \text{ 4 EATC} = \frac{A_{4E}}{A_p} \times 100$$

donde,

% 4 EATC = Contenido en 4 epianhidrotetraciclina expresado como % del total de Tetraciclina

A_{4E} = Area del pico de 4 EATC

A_p = Area del pico de Tetraciclina problema



Cromatograma en el se muestran: Standard interno (1), 4 EATC (2) y TC (3); así como otros productos de degradación.

RESULTADOS DE ESTABILIDAD/DEGRADACION

DETERMINACIONES ANALÍTICAS A $t = 0$ (Inicial)

H.P. L.C. 1082 - A 08.01.91 (1)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	97.79	32.59	122.24
	4EATC	.51	.17	.64
2	TC	98.15	32.71	122.68
	4EATC	.49	.16	.61
3	TC	98.07	32.68	122.58
	4EATC	.52	.17	.65
4	TC	97.92	32.63	122.40
	4EATC	.54	.18	.67
5	TC	98.51	32.83	123.14
	4EATC	.48	.16	.60

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	98.09	.25	.11	.25
	.51	.02	.01	4.13

Detector: 254 nm

Muestra: Compr. TC.HCl/LHPC/LDP Formulación A

Referencia: 0 meses

Comentarios:

H.P. L.C. 1082 - A 08.01.91 (2)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	98.01	32.34	116.43
	4EATC	.53	.17	.63
2	TC	98.57	32.53	117.10
	4EATC	.45	.15	.53
3	TC	98.71	32.57	117.27
	4EATC	.48	.16	.57
4	TC	97.52	32.18	115.85
	4EATC	.59	.19	.70
5	TC	97.63	32.22	115.98
	4EATC	.47	.16	.56

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	98.09	.48	.21	.49
	.50	.05	.02	9.92

Detector: 254 nm

Muestra: Comprimidos TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación B

Referencia: 0 meses

Comentarios:

H.P. L.C. 1082 - A 08.01.91 (2)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	98.01	32.34	116.43
	4EATC	.53	.17	.63
2	TC	98.57	32.53	117.10
	4EATC	.45	.15	.53
3	TC	98.71	32.57	117.27
	4EATC	.48	.16	.57
4	TC	97.52	32.18	115.85
	4EATC	.59	.19	.70
5	TC	97.63	32.22	115.98
	4EATC	.47	.16	.56

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	98.09	.48	.21	.49
	.50	.05	.02	9.92

Detector: 254 nm

Muestra: Comprimidos TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación C

Referencia: 0 meses

Comentarios:

H.P. L.C. 1082 - A 09.01.91 (2)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	96.98	32.00	115.21
	4EATC	.53	.17	.63
2	TC	97.85	32.29	116.25
	4EATC	.49	.17	.58
3	TC	98.37	32.46	116.86
	4EATC	.56	.18	.67
4	TC	98.35	32.37	116.55
	4EATC	.60	.20	.71
5	TC	98.70	32.57	117.26
	4EATC	.52	.17	.62

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	98.10	.56	.25	.57
	.54	.04	.02	6.93

Detector: 254 nm
Muestra: Cápsulas TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación D
Referencia: 0 meses
Comentarios:

H.P. L.C. 1082 - A

09.01.91 (3)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	98.51	32.51	113.78
	4EATC	.53	.17	.61
2	TC	97.68	32.24	112.83
	4EATC	.51	.17	.59
3	TC	97.89	32.30	113.06
	4EATC	.47	.61	.54
4	TC	98.07	32.36	113.27
	4EATC	.56	.18	.65
5	TC	98.71	32.57	114.02
	4EATC	.49	.16	.57

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	98.17	.38	.17	.39
	.51	.03	.01	6.10

Detector: 254 nm

Muestra: Cápsulas TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación E

Referencia: 0 meses

Comentarios:

DETERMINACIONES ANALITICAS A $t = 3$ meses

* $T^a = 40\text{ }^\circ\text{C}$ (+/- 2)

* H.R. = 80 % (+/- 5)

H.P. L.C. 1082 - A 08.04.91 (1)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	74.91	24.97	93.64
	4EATC	5.04	1.68	6.30
2	TC	71.34	23.78	89.18
	4EATC	5.34	1.78	6.68
3	TC	71.89	23.96	89.86
	4EATC	5.25	1.75	6.56
4	TC	72.52	24.17	90.65
	4EATC	5.13	1.71	6.41
5	TC	73.57	24.52	91.96
	4EATC	5.13	1.71	6.41

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	72.85	1.27	.57	1.74
	5.18	.11	.05	2.03

Detector: 254 nm

Muestra: Comprimidos TC.HCl/LHPC/LDP Formulación A

Referencia: 3 meses

Comentarios: Color marrón

H.P. L.C. 1082 - A 08.04.91 (2)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	75.60	24.95	89.82
	4EATC	5.12	1.69	6.08
2	TC	76.03	25.09	90.32
	4EATC	5.09	1.68	6.05
3	TC	77.06	25.43	91.55
	4EATC	4.85	1.60	5.76
4	TC	75.42	24.89	89.60
	4EATC	5.24	1.73	6.23
5	TC	78.12	25.78	92.81
	4EATC	4.85	1.60	5.76

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	76.44	1.01	.45	1.32
	5.03	.15	.07	3.09

Detector: 254 nm

Muestra: Comprimidos TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación B

Referencia: 3 meses

Comentarios: Color marrón

H.P. L.C. 1082 - A

09.04.91 (1)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	74.33	24.53	85.85
	4EATC	5.30	1.75	6.12
2	TC	75.36	24.87	87.04
	4EATC	5.24	1.73	6.05
3	TC	70.06	23.12	80.92
	4EATC	5.73	1.89	6.61
4	TC	71.33	23.54	82.39
	4EATC	5.49	1.81	6.33
5	TC	73.91	24.39	85.36
	4EATC	5.33	1.76	6.16

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	72.99	1.98	.88	2.71
	5.42	.18	.08	3.26

Detector: 254 nm

Muestra: Comprimidos TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación C

Referencia: 3 meses

Comentarios: Color marrón

H.P. L.C. 1082 - A 09.04.91 (2)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	75.42	24.89	89.60
	4EATC	5.24	1.73	6.23
2	TC	74.45	24.57	88.45
	4EATC	5.27	1.74	6.26
3	TC	75.82	25.02	90.07
	4EATC	5.15	1.70	6.12
4	TC	73.12	24.13	86.87
	4EATC	5.48	1.81	6.52
5	TC	74.91	24.72	88.99
	4EATC	5.18	1.71	6.16

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	74.74	.93	.42	1.25
	5.26	.11	.05	2.20

Detector: 254 nm

Muestra: Cápsulas TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación D

Referencia: 3 meses

Comentarios: Oscurecimiento

H.P.L.C. 1082 - A 09.04.91 (3)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	75.42	24.89	87.11
	4EATC	5.18	1.71	5.98
2	TC	75.91	25.05	87.67
	4EATC	5.15	1.70	5.95
3	TC	77.48	25.57	89.49
	4EATC	4.91	1.62	5.67
4	TC	75.70	24.98	87.43
	4EATC	5.06	1.67	5.84
5	TC	77.36	25.53	89.36
	4EATC	4.88	1.61	5.63

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	76.37	.87	.39	1.13
	5.03	.12	.05	2.42

Detector: 254 nm

Muestra: Cápsulas TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación E

Referencia: 3 meses

Comentarios: Oscurecimiento

DETERMINACIONES ANALITICAS A t = 6 meses

* T^a = 30 °C (+/- 2)

* H.R. = 65 % (+/- 5)

H.P. L.C. 1082 - A

09.07.91 (1)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	89.86	29.95	112.32
	4EATC	2.25	.75	2.81
2	TC	89.62	29.87	112.02
	4EATC	2.43	.81	3.04
3	TC	84.58	28.19	105.72
	4EATC	2.49	.83	3.11
4	TC	86.50	28.83	108.12
	4EATC	2.49	.83	3.11
5	TC	88.42	29.47	110.52
	4EATC	2.31	.77	2.89

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	87.79	2.0	.89	2.28
	2.39	.1	.04	4.07

Detector: 254 nm

Muestra: Comprimidos TC.HCl/LHPC/LDP Formulación A

Referencia: 6 meses

Comentarios: Color marrón

H.P. L.C. 1082 - A 09.07.91 (2)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	87.24	28.79	103.64
	4EATC	2.45	.81	2.91
2	TC	88.94	29.35	105.66
	4EATC	2.18	.72	2.59
3	TC	88.27	29.13	104.87
	4EATC	2.18	.72	2.59
4	TC	90.70	29.93	107.48
	4EATC	2.15	.71	2.56
5	TC	87.76	28.96	104.26
	4EATC	2.42	.80	2.88

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	88.58	1.2	.53	1.35
	2.27	.13	.06	5.74

Detector: 254 nm

Muestra: Comprimidos TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación B

Referencia: 6 meses

Comentarios: Color marrón

H.P.L.C. 1082 - A

09.07.91 (3)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	87.12	28.75	100.62
	4EATC	2.45	.81	2.83
2	TC	86.58	28.57	99.99
	4EATC	2.52	.83	2.90
3	TC	88.33	29.15	102.02
	4EATC	2.15	.71	2.48
4	TC	85.21	28.12	98.42
	4EATC	2.64	.87	3.05
5	TC	86.21	28.45	99.57
	4EATC	2.52	.83	2.90

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	86.69	1.03	.46	1.19
	2.45	.16	.07	6.71

Detector: 254 nm

Muestra: Comprimidos TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación C

Referencia: 6 meses

Comentarios: Color marrón

H.P. L.C. 1082 - A

10.07.91 (1)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	87.12	28.75	103.50
	4EATC	2.55	.84	3.02
2	TC	87.55	28.89	104.0
	4EATC	2.55	.84	3.02
3	TC	89.30	29.47	106.09
	4EATC	2.15	.71	2.55
4	TC	84.70	27.95	100.62
	4EATC	2.70	.89	3.20
5	TC	86.58	28.57	102.85
	4EATC	2.58	.85	3.06

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	87.05	1.48	.66	1.71
	2.50	.18	.08	7.44

Detector: 254 nm

Muestra: Cápsulas TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulaci6nD

Referencia: 6 meses

Comentarios: Oscurecimiento

H.P. L.C. 1082 - A 10.07.91 (2)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	86.70	28.61	100.13
	4EATC	2.27	.75	2.62
2	TC	85.82	28.32	99.12
	4EATC	2.42	.80	2.80
3	TC	88.33	29.15	102.02
	4EATC	2.18	.72	2.52
4	TC	84.81	27.99	97.96
	4EATC	2.66	.88	3.08
5	TC	87.70	28.94	101.29
	4EATC	2.24	.74	2.59

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	86.67	1.26	.56	1.46
	2.35	.17	.07	7.32

Detector: 254 nm

Muestra: Cápsulas TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación E

Referencia: 6 meses

Comentarios: Oscurecimiento

DETERMINACIONES ANALITICAS A $t = 18$ meses

- * T^a : 20 °C (+/- 5)
- * H.R. : 40 % (+/- 15)

(Condiciones standard de almacenamiento)

H.P.L.C. 1082 - A

14.06.92 (1)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	95.14	31.71	118.92
	4EATC	.75	.25	.94
2	TC	95.62	31.87	119.52
	4EATC	.72	.24	.90
3	TC	93.91	31.30	117.39
	4EATC	.84	.28	1.05
4	TC	96.04	32.04	120.05
	4EATC	.63	.21	.79
5	TC	92.86	30.95	116.07
	4EATC	.84	.28	1.05

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	94.71	1.17	.52	1.23
	.75	.08	.03	10.49

Detector: 254 nm

Muestra: Comprimidos FC.HCl/LHPC/LDP Formulación A

Referencia: 18 meses

Comentarios: Cumple especificaciones. Características organolépticas correctas.

H.P. L.C. 1082 - A

14.06.92 (2)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	96.42	31.82	114.55
	4EATC	.66	.22	.79
2	TC	95.91	31.65	113.94
	4EATC	.64	.21	.76
3	TC	96.06	31.70	114.12
	4EATC	.64	.21	.76
4	TC	93.70	30.92	11.31
	4EATC	.76	.25	.90
5	TC	94.09	31.05	111.49
	4EATC	.76	.25	.90

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	95.24	1.11	.50	1.17
	.67	.05	.02	7.41

Detector: 254 nm

Muestra: Comprimidos TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación B

Referencia: 18 meses

Comentarios: Cumple especificaciones. Caracteres organolépticos correctos.

H.P. L.C. 1082 - A

15.06.92 (1)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	96.06	31.70	110.95
	4EATC	.66	.22	.77
2	TC	93.48	30.85	107.97
	4EATC	.76	.25	.87
3	TC	94.66	31.24	109.34
	4EATC	.58	.34	.85
4	TC	94.52	31.19	109.16
	4EATC	.82	.27	.94
5	TC	94.82	31.29	109.51
	4EATC	.76	.25	.87

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	94.71	.82	.37	.87
	.73	.06	.03	8.57

Detector: 254 nm

Muestra: Comprimidos TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación C

Referencia: 18 meses

Comentarios: Cumple especificaciones. Caracteres organolépticos correctos.

H.P. L.C. 1082 - A

15.06.92 (2)

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	93.70	30.72	111.31
	4EATC	.79	.26	.94
2	TC	93.06	30.71	110.60
	4EATC	.79	.26	.94
3	TC	95.42	31.49	113.36
	4EATC	.66	.22	.79
4	TC	92.55	30.54	109.94
	4EATC	.82	.27	.97
5	TC	92.45	30.51	109.56
	4EATC	.85	.28	1.01

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	93.43	1.08	.48	1.16
	.78	.06	.03	8.30

Detector: 254 nm

Muestra: Cápsulas TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación D

Referencia: 18 meses

Comentarios: Cumple especificaciones. Características organolépticas correctas.

Muestra N°	Compuesto	Area(%)	% por unidad de toma	mg por unidad de toma
1	TC	94.82	31.29	109.51
	4EATC	.82	.27	.94
2	TC	93.58	30.88	108.08
	4EATC	.85	.28	.98
3	TC	94.30	31.12	108.92
	4EATC	.82	.27	.92
4	TC	96.21	31.75	111.12
	4EATC	.65	.23	.78
5	TC	96.06	31.70	110.98
	4EATC	.70	.23	.80

AREA:	m-	dt-	dtm-	CV(%)-
	94.99	1.01	.45	1.06
	.77	.07	.03	9.77

Detector: 254 nm

Muestra: Cápsulas TC.HCl/LHPC/LDP/METF Formulación E

Referencia: 18 meses

Comentarios: Cumple especificaciones. Características organolépticas correctas.

TABLAS RESUMEN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Nº Fórmula: CO - 1/1/0 (A)
 Forma Farmacéutica: Comprimidos
 Potencia: 125 mg/comp.

Condiciones	Tiempo almacenam. (meses)	Aspecto	t disgregación (min)	t disol. 50 % (min)	t disol. 70 % (min)	Contenido TC / 4EATC (mg / unidad)	Contenido TC / 4EATC (% sobre inicial)
A / A	0	inic.-conforme	5.2	4.9	7.4	122.6 - 0.6	100 - 100
A / A	1	conforme	5.6	4.8	7	120.3 - 0.7	98.1 - 111.1
30 / 65	1	conforme	5.1	4.8	7.1	117.8 - 1.5	96.1 - 238.1
40 / 80	1	conforme	6	5.2	7.1	115.9 - 1.6	94.5 - 253.9
A / A	3	conforme	5.4	4.6	7.5	122.5 - 0.7	99.9 - 107.9
30 / 65	3	oscurecido	5.5	6.3	8.2	115.3 - 1.5	94.0 - 238.1
40 / 80	3	moteado-pardo	5.8	7.5	10.6	91.1 - 6.5	74.3 - 1031.7
A / A	6	conforme	5.9	5	8	117.4 - 0.9	95.7 - 145
30 / 65	6	oscurecido	6	6.5	8.1	109.7 - 3.0	89.5 - 474.9
A / A	18	conforme	5.7	5.1	7.3	118.4 - 0.9	96.6 - 150.1

Nº Fórmula: CO 1/1/1 (B)
 Forma Farmacéutica: Comprimidos
 Potencia: 118 mg / compr.

Condiciones	Tiempo almacenam. (meses)	Aspecto	t disgregación (min)	t disol. 50 % (min)	t disol. 70 % (min)	Contenido TC / 4EATC (mg / unidad)	Contenido TC / 4EATC (% sobre inicial)
A / A	0	inic.- conforme	5.3	5.2	7.6	116.5 - 0.6	100 - 100
A / A	1	conforme	5.6	6	7.3	112.8 - 0.7	96.8 - 116.7
30 / 65	1	conforme	5.6	5.3	8	115.3 - 1.1	98.9 - 183.3
40 / 80	1	conforme	6	6.2	7.9	110.7 - 2.4	95 - 400
A / A	3	conforme	5.6	5	7.5	117.2 - 0.6	100.6 - 100
30 / 65	3	liger. oscuro	4.9	6.8	7.9	110.3 - 1.9	94.7 - 31607
40 / 80	3	marrón	6.2	7.7	9.1	90.8 - 6	77.9 - 996
A / A	6	conforme	5	4.9	7	114.2 - 0.8	98 - 133.3
30 / 65	6	liger. oscuro	5.5	6.7	8.2	105.2 - 2.7	90.3 - 451
A / A	18	conforme	5.9	5.7	7.7	113.1 - 0.8	97 - 137

Nº Fórmula: CO 1/1.5 /0.5 (C)
 Forma Farmacéutica: Comprimidos
 Potencia: 115 mg/compr.

Condiciones	Tiempo almacenam. (meses)	Aspecto	t disgregación (min)	t disol. 50 % (min)	t disol. 70 % (min)	Contenido TC / 4EATC (mg / unidad)	Contenido TC / 4EATC (% sobre inicial)
A / A	0	inic.-conforme	3.1	4.2	6	113.2 - 0.6	100 - 100
A / A	1	conforme	3.6	4.1	5.5	115.1 - 0.6	101.7 - 96.8
30 / 65	1	comforme	3	4.9	5.9	106.3 - 0.9	93.9 - 158.1
40 / 80	1	conforme	4.1	5.2	6.4	99.7 - 3.1	88.1 - 500
A / A	3	conforme	2.9	4.5	5.9	109.4 - 0.7	96.6 - 114.5
30 / 65	3	liger. oscuro	3.7	4.5	5.6	103.2 - 2.1	91.2 - 338.7
40 / 80	3	marrón	4.5	6	7.1	84.3 - 6.2	74.5 - 1008.8
A / A	6	conforme	3.8	4.1	5.2	111.4 - 0.7	98.4 - 120.9
30 / 65	6	liger. oscuro	3.5	5	6.4	100.1 - 2.8	88.5 - 456.8
A / A	18	conforme	3.2	4.7	6	109.4 - 0.8	96.6 - 136

Nº Fórmula: CA 1/1/1 (D)
 Forma Farmacéutica: Cápsulas
 Potencia: 118 mg/cáp.

Condiciones	Tiempo almacenam. (meses)	Aspecto	t disgregación (min)	t disol. 50 % (min)	t disol. 70 % (min)	Contenido TC / 4EATC (mg / unidad)	Contenido TC / 4EATC (% sobre inicial)
A / A	0	inic.-conforme	10	5.2	9.3	116.4 - 0.6	100 - 100
A / A	1	conforme	10.3	4.6	10.2	112.1 - 0.7	96.3 - 106.2
30 / 65	1	conforme	11.2	5.8	10.1	113.2 - 0.9	97.2 - 140.6
40 / 80	1	conforme	10.6	6.7	11	93.5 - 4.1	80.3 - 640.6
A / A	3	conforme	10.7	5	9.8	114.5 - 0.7	98.3 - 109.4
30 / 65	3	liger. oscuro	10.5	6.1	10.9	105.6 - 1.5	90.7 - 241.9
40 / 80	3	marrón	9	5.8	12.9	88.8 - 6.3	76.3 - 977.8
A / A	6	conforme	9.3	4.2	9	115.2 - 0.7	98.9 - 109.3
30 / 65	6	liger. oscuro	10.6	6.7	12.3	103.4 - 2.9	88.8 - 464
A / A	18	conforme	10.5	5.1	9.5	110.9 - 0.9	95.3 - 145.3

Nº Fórmula: CA 1/1.5/0.5 (E)

Forma Farmacéutica: Cápsulas

Potencia: 115 mg/cáp.

Condiciones	Tiempo almacenam. (meses)	Aspecto	t disgregación (min)	t disol. 50 % (min)	t disol. 70 % (min)	Contenido TC / 4EATC (mg / unidad)	Contenido TC / 4EATC (% sobre inicial)
A / A	0	inicial- confor.	9.9	6.7	10.8	113.4 - 0.6	100 - 100
A / A	1	conforme	9.2	6	10.5	115.9 - 0.6	102.2 - 100
30 / 65	1	conforme	10	7.2	11.2	105.1 - 1.1	92.7 - 183.3
40 / 80	1	conforme	8.7	—	14	—	—
A / A	3	conforme	10	6.5	9.5	110.2 - 0.6	97.2 - 110
30 / 65	3	liger. oscurec.	9.3	7.4	12.3	104.9 - 1.8	92.5 - 300
40 / 80	3	marrón	11	9.3	11.9	88.2 - 5.8	77.8 - 969
A / A	6	conforme	9.1	6	9.8	112.1 - 0.7	98.8 - 125
30 / 65	6	liger. oscurec.	10.3	8.2	11.8	100.1 - 2.7	88.3 - 453.7
A / A	18	conforme	10.5	6.9	10	109.7 - 0.9	96.7 - 146.6

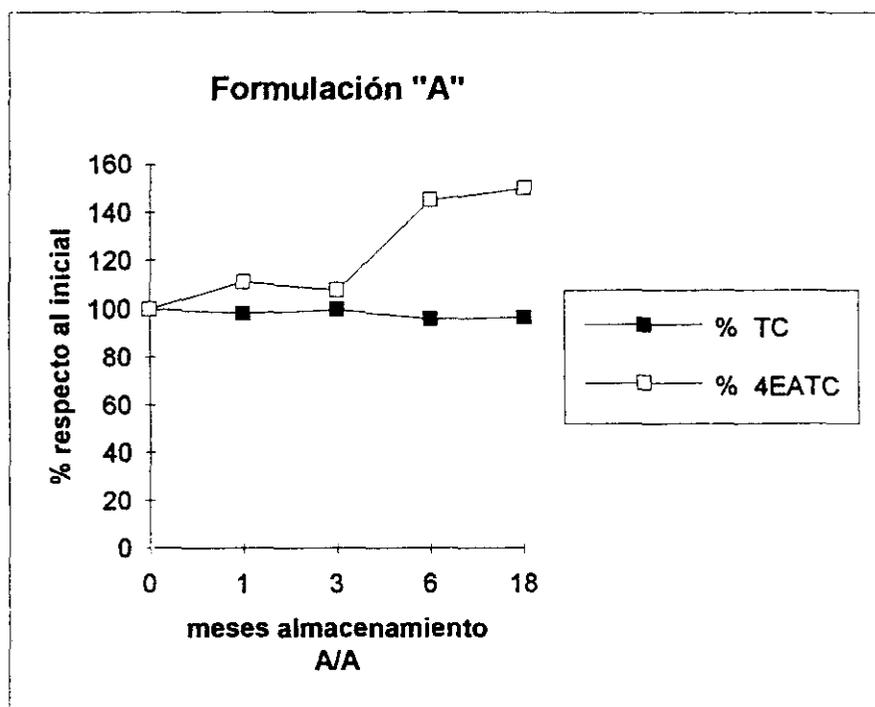
Conclusiones parciales.-

1. La formulación "C" tiene como ventaja frente a la "B" el no necesitar la adición de ningún lubricante destinado a mejorar la dosificación ni el propio proceso de compresión. Por tanto, la proporción en que se combinan los dos excipientes de compresión directa (LHPC y LDP) aparece como adecuada desde el punto de vista del proceso integral de compresión.
2. La pérdida de potencia en condiciones standard de almacenamiento apunta a la formulación "B" en comprimidos como ligeramente más estable que el resto.
3. En todos los casos la adición de metafosfato en un 1 % del peso total para las dos formas farmacéuticas estudiadas acelera el proceso de disolución.
4. En las cinco formulaciones ensayadas los niveles de 4-epianhidrotetraciclina se mantienen en niveles bajos (menor del 0.9 % respecto al contenido total en tetraciclina) al final del periodo de almacenamiento en condiciones standard de T^a y H.R.
5. Bajo las condiciones extremas de almacenamiento (40 °C / 80 % HR) se demuestra que las fórmulas propuestas B (comprimidos) y E (cápsulas) se comportan de forma muy parecida en lo referente a potencia y aumento de 4 - EAT; siendo las mejores de las cinco analizadas.
6. Las cinco formulaciones estudiadas se mantienen en niveles superiores al 90 % , en cuanto a contenido en principio activo se refiere, tras 18 meses de almacenamiento en condiciones Ambiente/Ambiente (A/A).
7. Tanto las presentaciones de comprimidos como las de cápsulas, al ser sometidas a condiciones extremas (40 °C / 80 % / 3 meses) muestran descensos de potencia alrededor del 25 %. Simultáneamente podemos observar un aumento de aproximadamente diez veces en el contenido de 4 - EAT respecto al inicial.

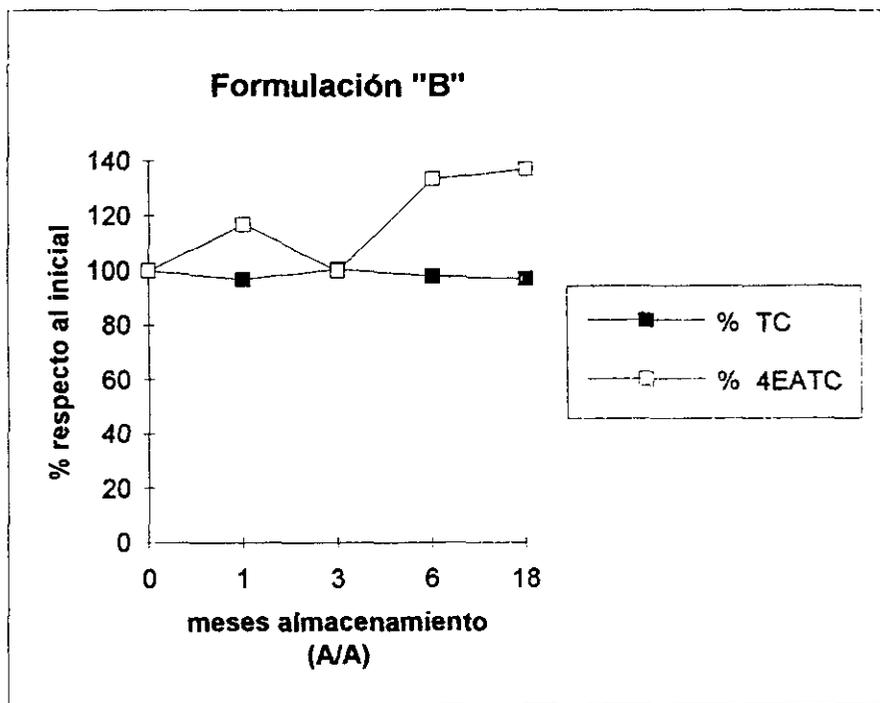
8. Mientras que en condiciones extremas (40 °C / 80 % / 3 meses) hay variaciones irregulares en lo referente a tiempos de disgregación, disolución 50 % y disolución 70 %; estos *parámetros farmacotécnicos* permanecen prácticamente inalterados tras un periodo de 18 meses en A/A .
9. Al término del periodo de almacenamiento standard los contenidos en Tetraciclina y su producto de degradación (4EAT) son muy similares en las cápsulas y comprimidos analizados, independientemente de que estuvieran acondicionados en frasco de vidrio (tipo III) o tubo de polipropileno.

GRAFICOS: DATOS EXPERIMENTALES

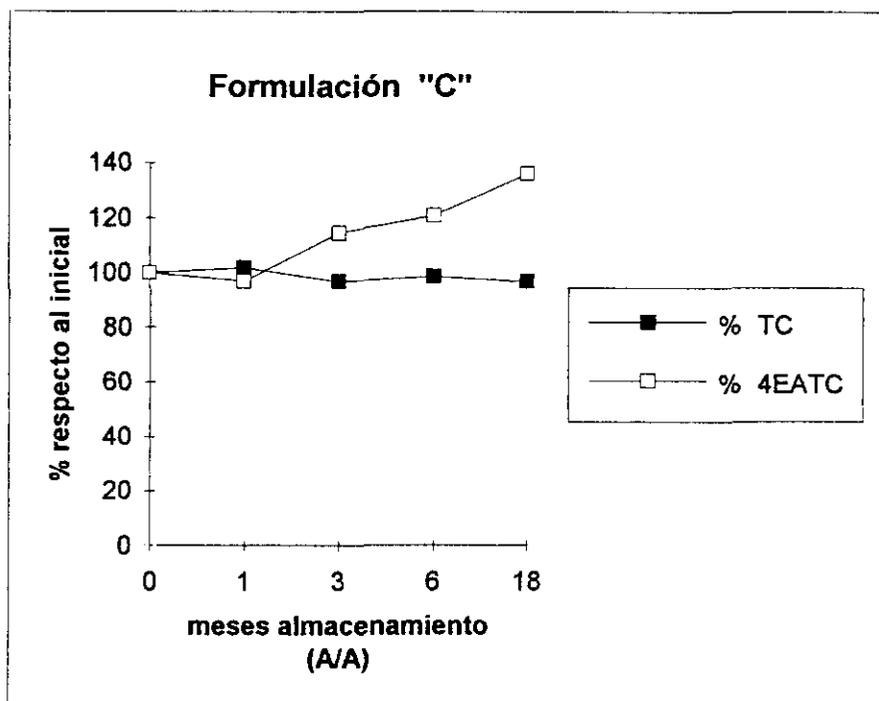
ALMACENAMIENTO	% TC	% 4EATC
0	100	100
1	98,1	111,1
3	99,9	107,9
6	95,7	145
18	96,6	150,1



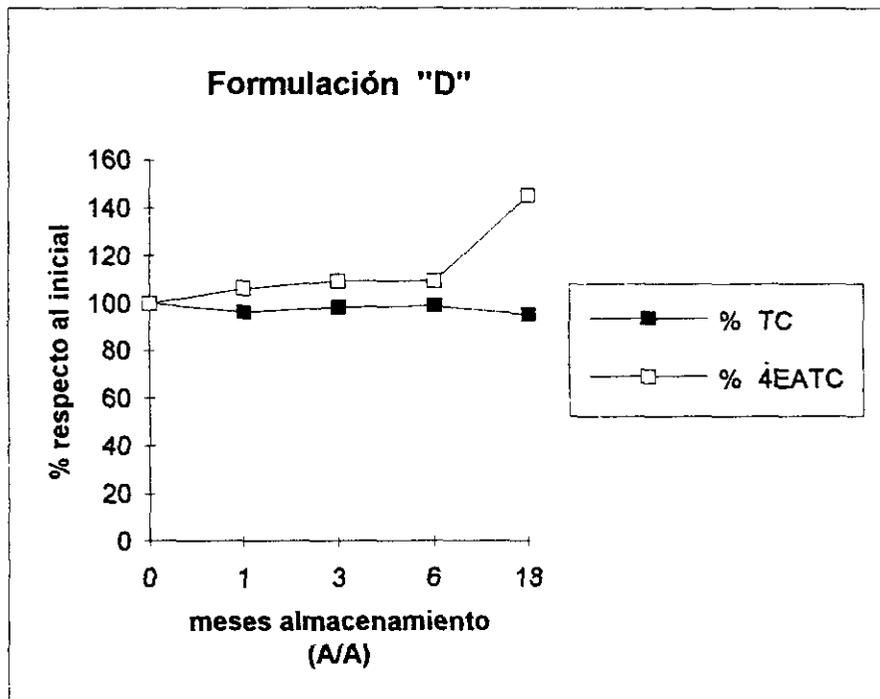
ALMACENAMIENTO	% TC	% 4EATC
0	100	100
1	96,8	116,7
3	100,6	100
6	98	133,3
18	97	137



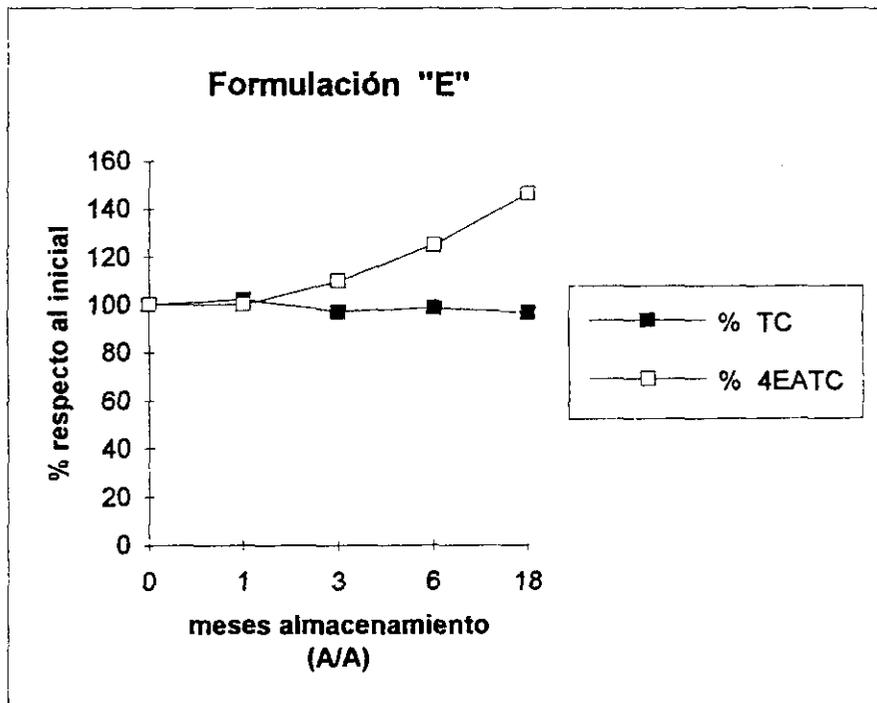
ALMACENAMIENTO	% TC	% 4EATC
0	100	100
1	101,7	96,8
3	96,6	114,5
6	98,4	120,9
18	96,6	136



ALMACENAMIENTO	% TC	% 4EATC
0	100	100
1	96,3	106,2
3	98,3	109,4
6	98,9	109,3
18	95,3	145,3

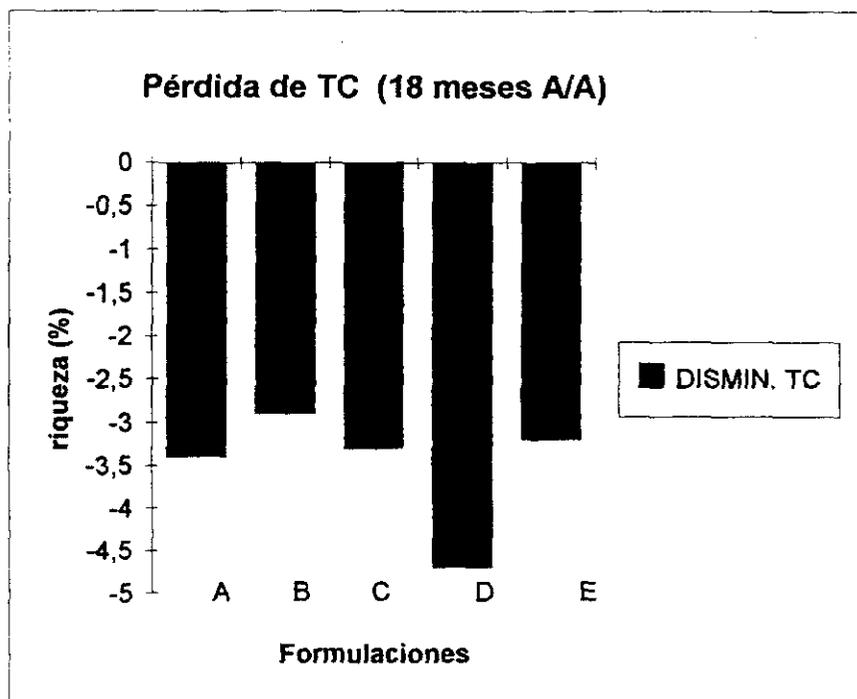


ALMACENAMIENTO	% TC	% 4EATC
0	100	100
1	102,2	100
3	97,2	110
6	98,8	125
18	96,8	146,6



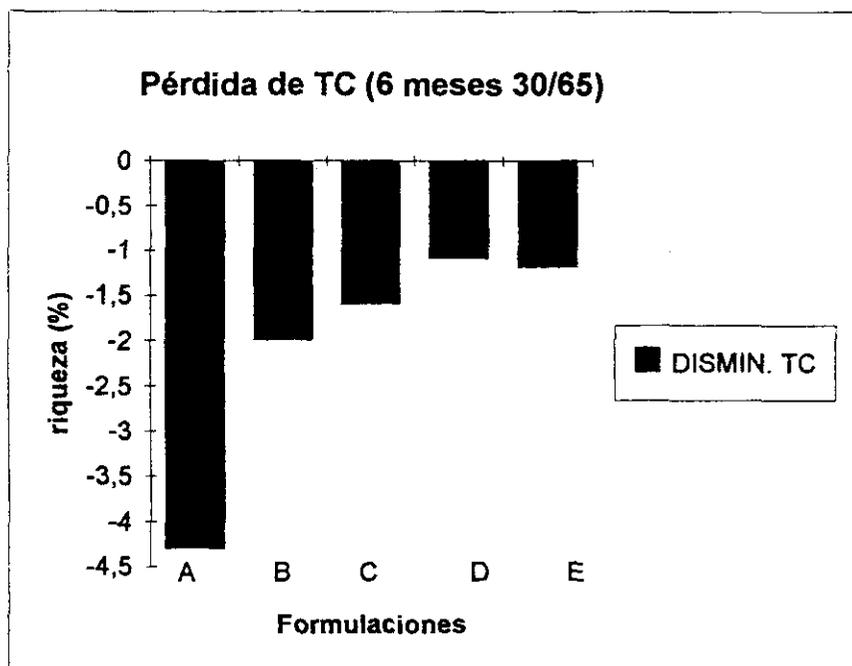
Pérdida de potencia en Formas Farmacéuticas terminadas para las cinco formulaciones (A, B, C, D y E)

FORMULA	DISMIN. TC
A	-3,4
B	-2,9
C	-3,3
D	-4,7
E	-3,2



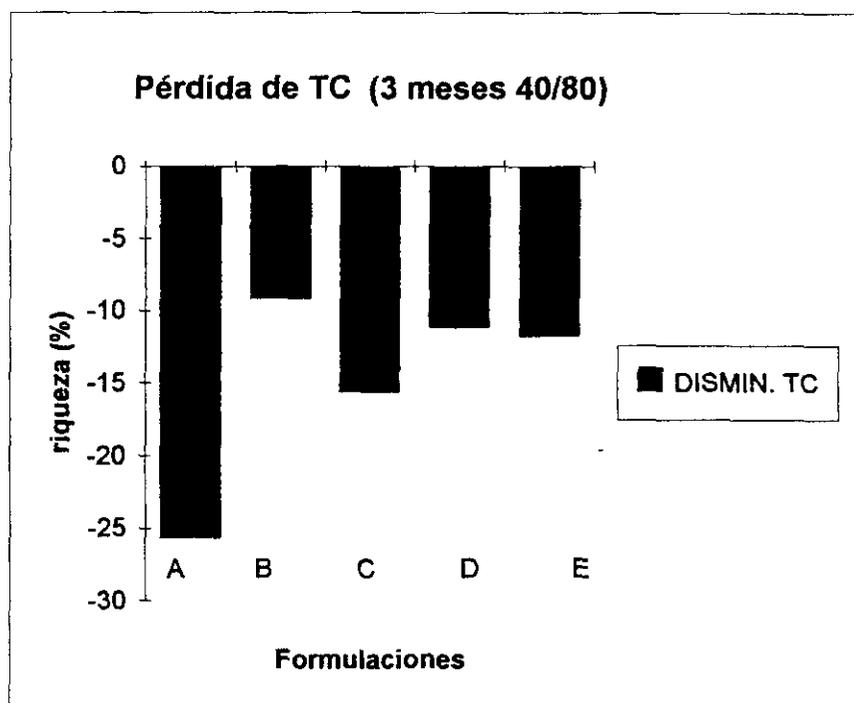
Pérdida de potencia en Formas Farmacéuticas terminadas para las cinco formulaciones (A, B, C, D y E)

FORMULA	DISMIN. TC
A	-4,3
B	-2
C	-1,6
D	-1,1
E	-1,2



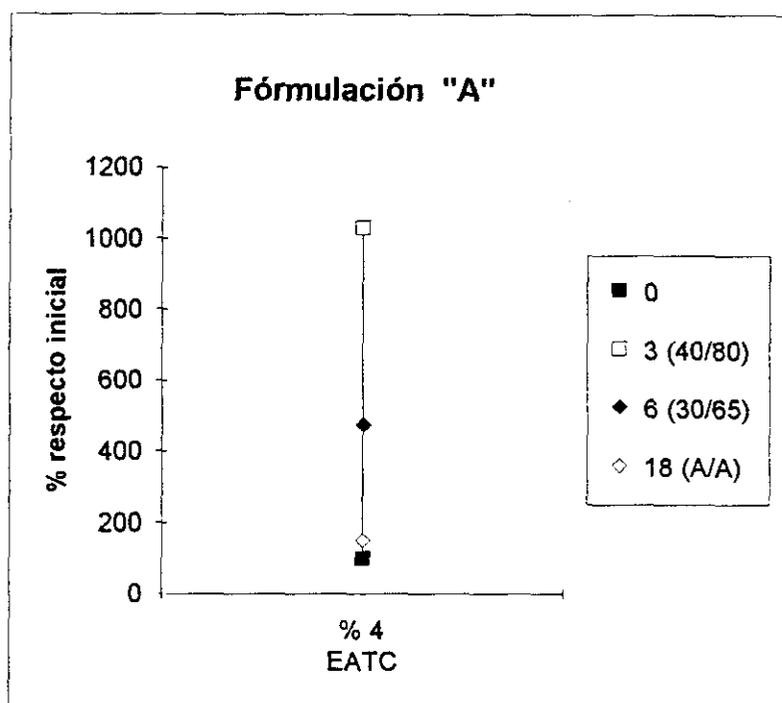
Pérdida de potencia en Formas Farmacéuticas terminadas para las cinco formulaciones (A, B, C, D y E)

FORMULA	DISMIN. TC
A	-25,7
B	-9,2
C	-15,7
D	-11,2
E	-11,8



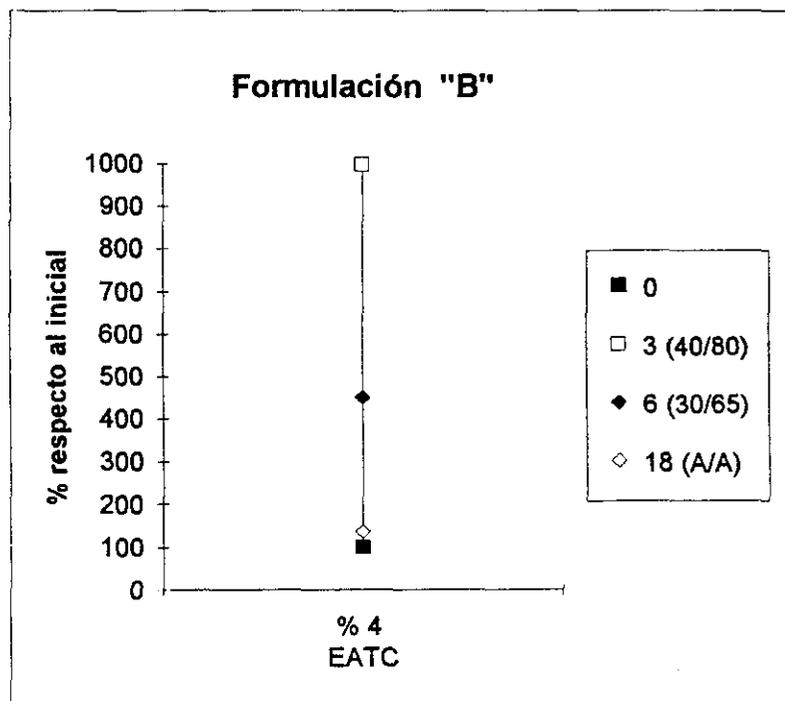
Influencia de las condiciones y tiempo de almacenamiento en el incremento de 4 EATC

ALMACENAMIENTO	% 4 EATC
0	100
3 (40/80)	1031,7
6 (30/65)	474,9
18 (A/A)	150,1

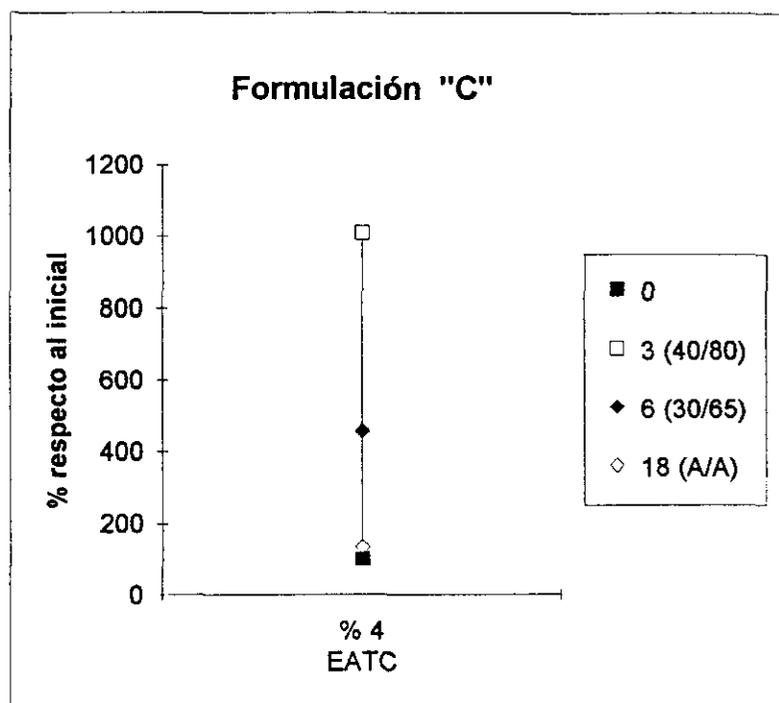


Influencia de las condiciones y tiempo de almacenamiento en el incremento de 4 EATC

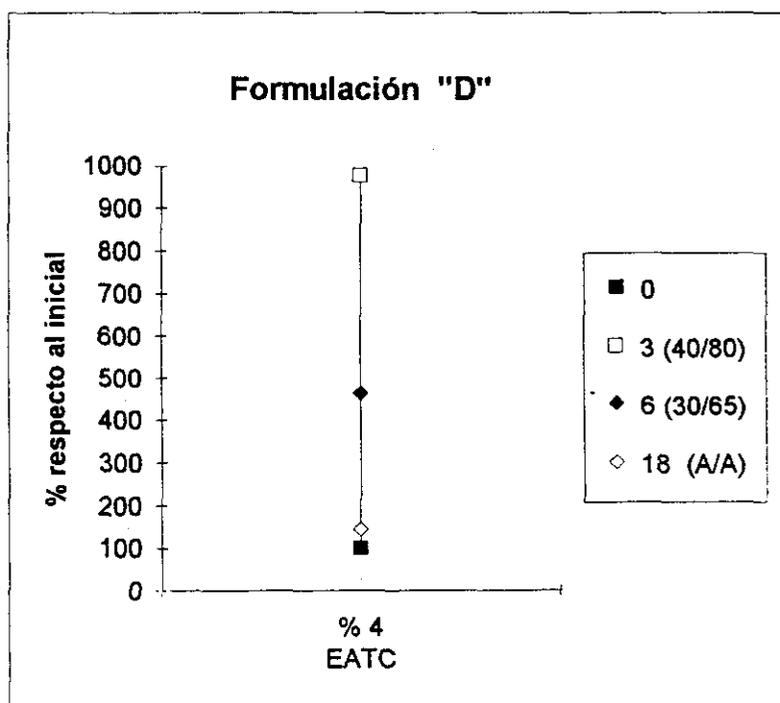
ALMACENAMIENTO	% 4 EATC
0	100
3 (40/80)	996
6 (30/65)	451
18 (A/A)	137



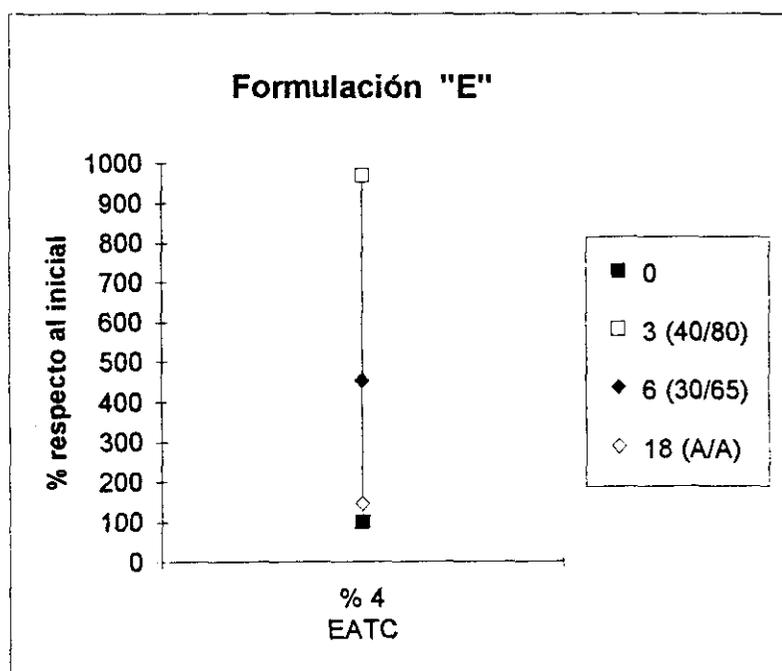
ALMACENAMIENTO	% 4 EATC
0	100
3 (40/80)	1008,7
6 (30/65)	456,8
18 (A/A)	136



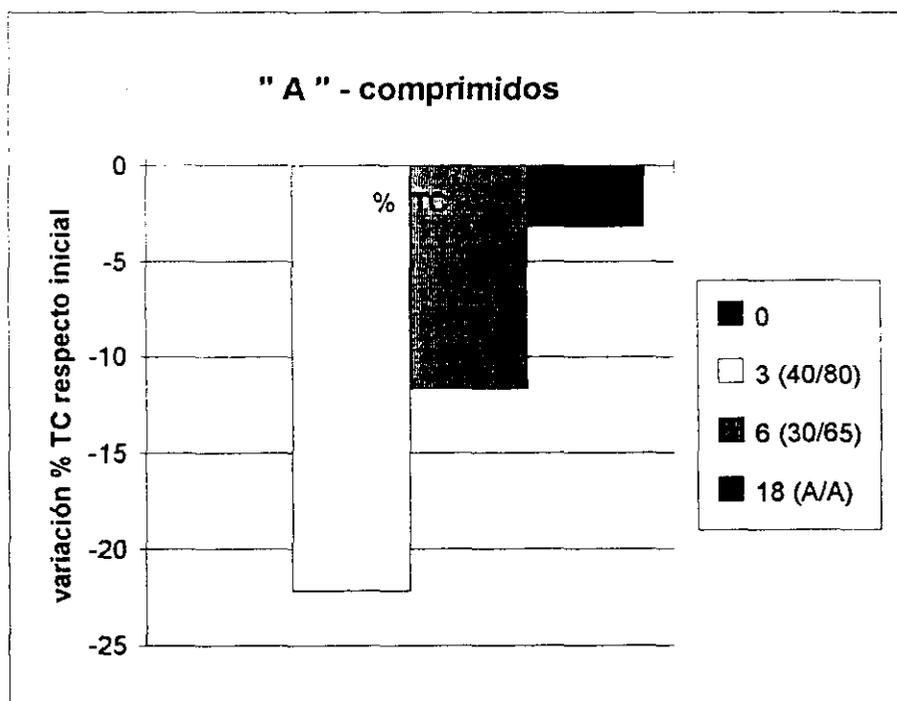
ALMACENAMIENTO	% 4 EATC
0	100
3 (40/80)	977,8
6 (30/65)	464
18 (A/A)	145,3



ALMACENAMIENTO	% 4 EATC
0	100
3 (40/80)	969
6 (30/65)	453,7
18 (A/A)	146,6

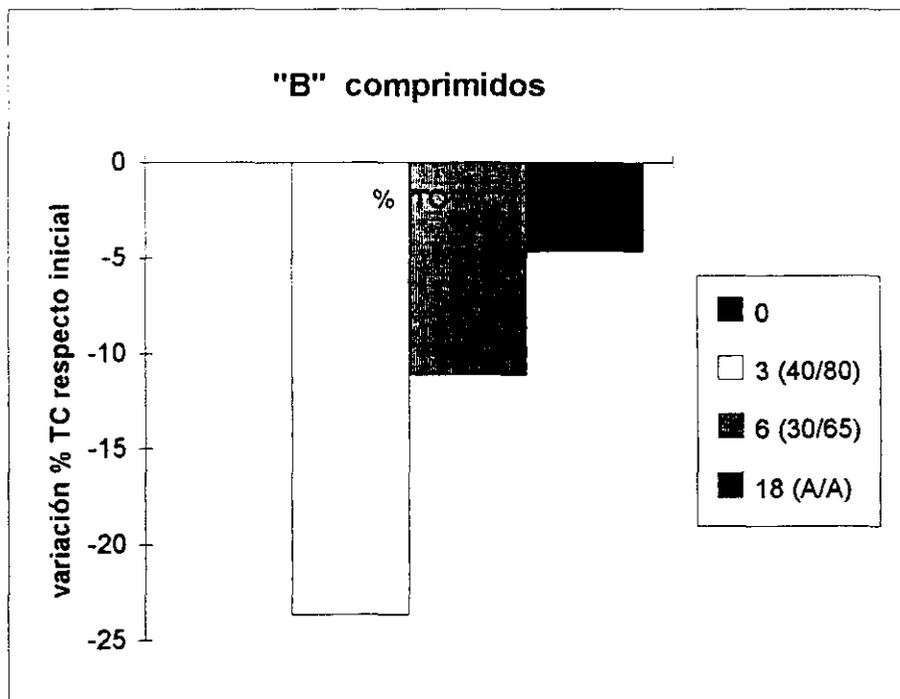


Disminución del contenido en TC (expresado en %) en función del tiempo y las condiciones de almacenamiento



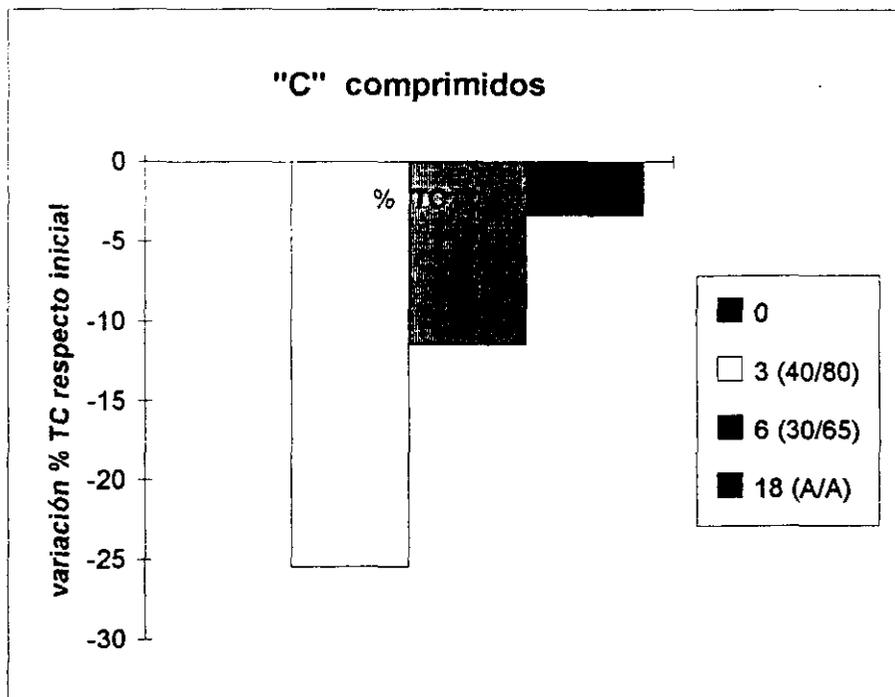
ALMACENAMIENTO	% TC
0	0
3 (40/80)	-22,2
6 (30/65)	-11,7
18 (A/A)	-3,2

Disminución del contenido en TC (expresado en %) en función del tiempo y las condiciones de almacenamiento



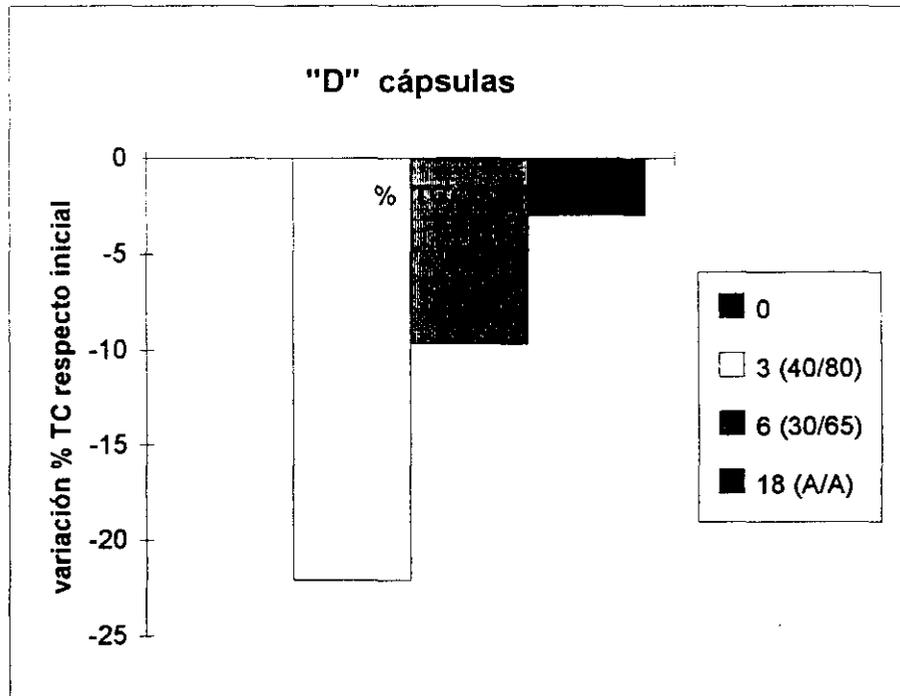
ALMACENAMIENTO	% TC
0	0
3 (40/80)	-23,7
6 (30/65)	-11,2
18 (A/A)	-4,7

Disminución del contenido en TC (expresado en %) en función del tiempo y las condiciones de almacenamiento



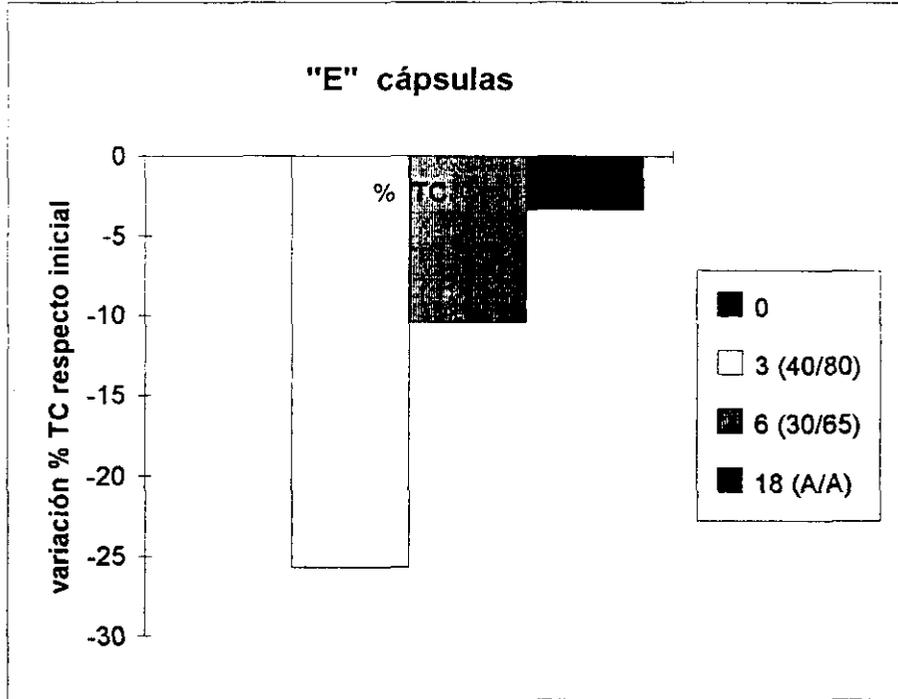
ALMACENAMIENTO	% TC
0	0
3 (40/80)	-25,5
6 (30/65)	-11,5
18 (A/A)	-3,4

Disminución del contenido en TC (expresado en %) en función del tiempo y las condiciones de almacenamiento

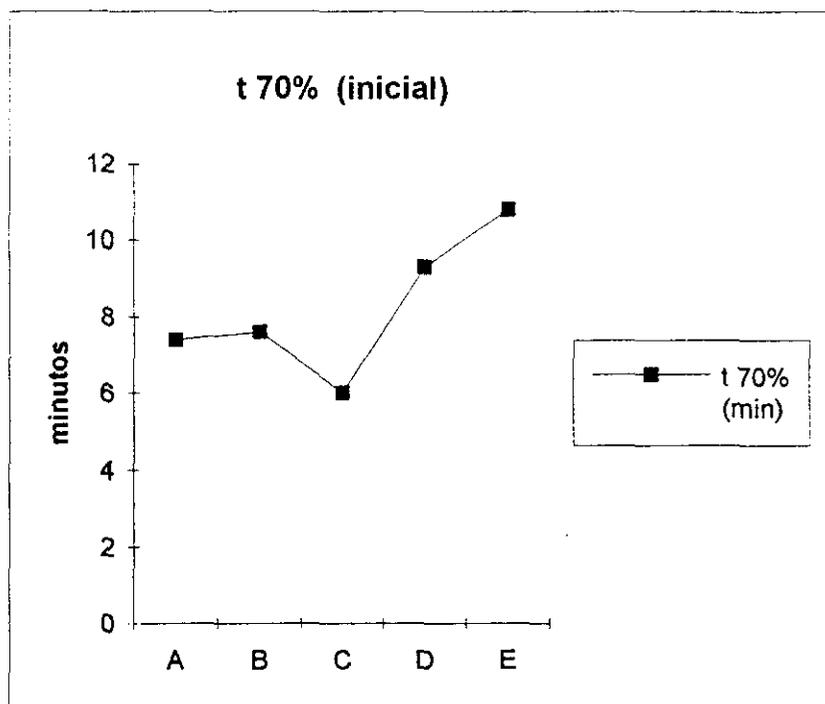


ALMACENAMIENTO	% TC
0	0
3 (40/80)	-22,1
6 (30/65)	-9,7
18 (A/A)	-3

Disminución del contenido en TC (expresado en %) en función del tiempo y las condiciones de almacenamiento

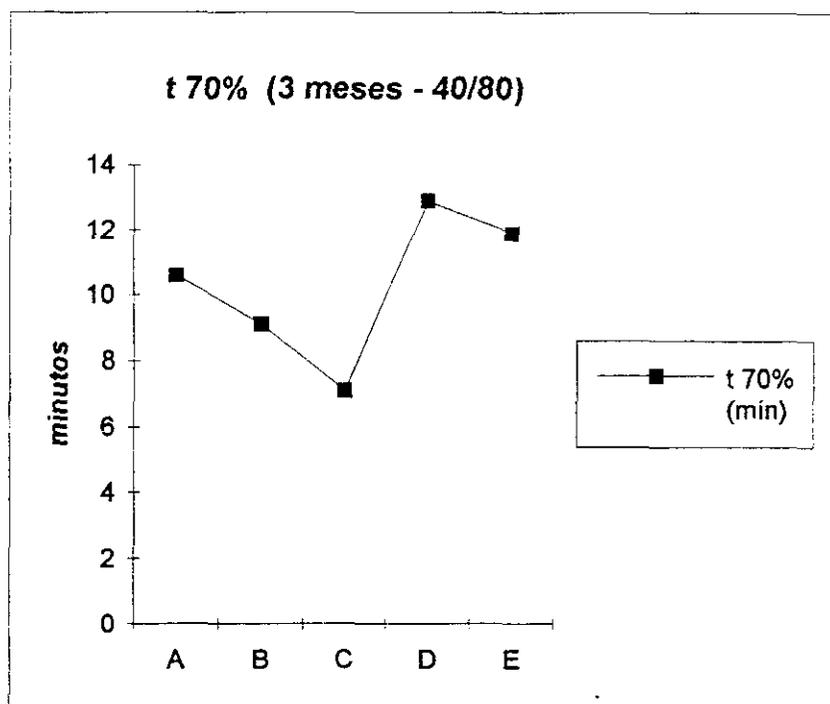


ALMACENAMIENTO	% TC
0	0
3 (40/80)	-25,7
6 (30/65)	-10,5
18 (A/A)	-3,4



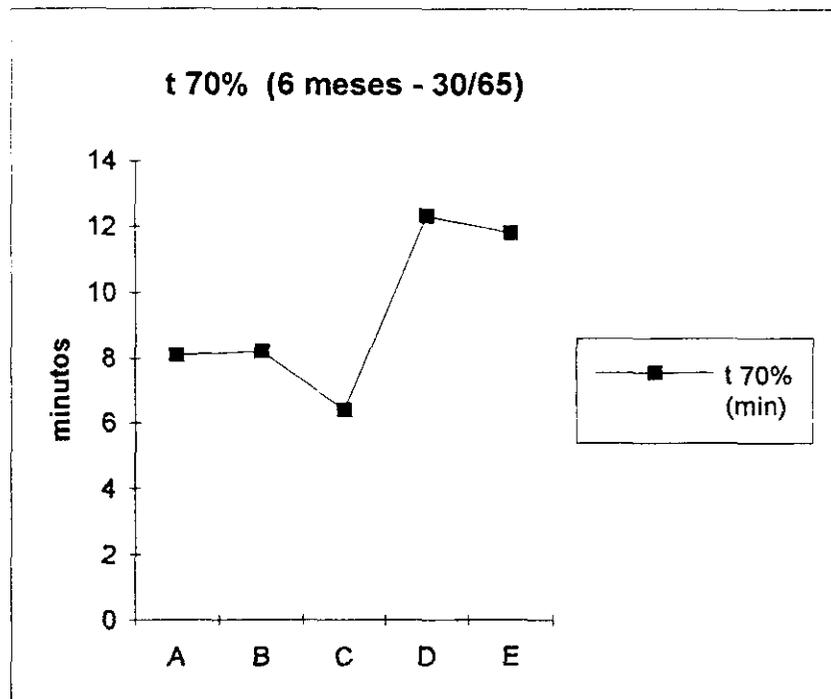
FORMULA	t 70% (min)
A	7,4
B	7,6
C	6
D	9,3
E	10,8

Influencia de la Formulación y la Forma Farmacéutica en el tiempo de disolución 70 % (t 70%)

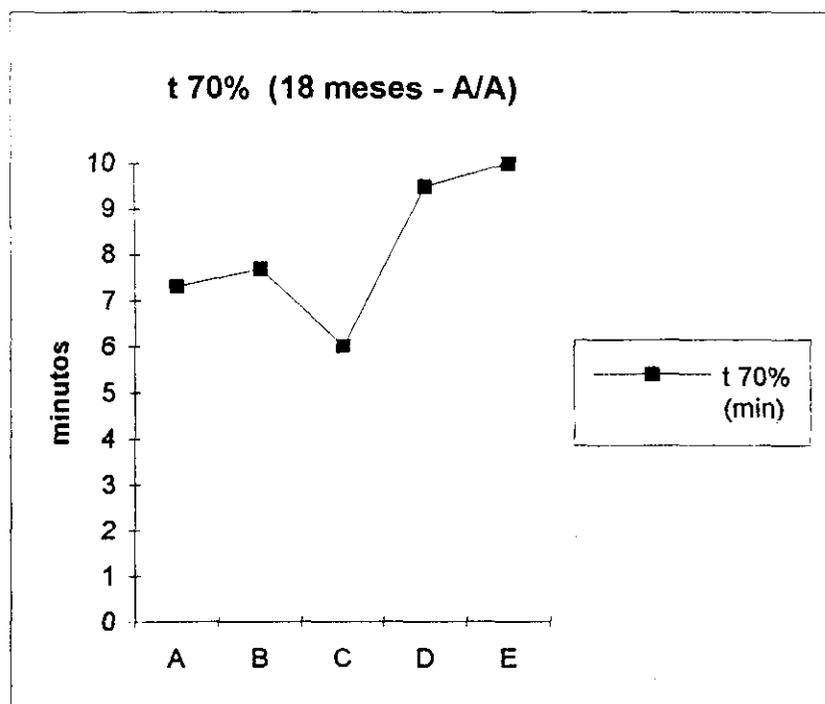


<i>FORMULA</i>	<i>t 70% (min)</i>
A	10,6
B	9,1
C	7,1
D	12,9
E	11,9

Influencia de la Formulación y la Forma Farmacéutica en el tiempo de disolución 70 % (t 70%)



FORMULA	t 70% (min)
A	8,1
B	8,2
C	6,4
D	12,3
E	11,8



FORMULA	t 70% (min)
A	7,3
B	7,7
C	6
D	9,5
E	10

V. CONCLUSIONES

1. Los valores más adecuados obtenidos en tiempo de disgregación y velocidad de disolución a diferentes pH originados por el hidróxido de aluminio, empleado en nuestro estudio, los presentan los comprimidos formulados con LHPC.

2. En la representación gráfica de los tiempos de disolución $t_{50\%}$ y $t_{70\%}$ en función de la variación de pH se observan claramente tres gráficas diferentes con tiempos que van de mayor a menor para cada valor de pH según este orden:

- ♦ Tetraciclina HCl / LDP (1/2)
- ♦ Tetraciclina HCl / CLPS (1/2)
- ♦ Tetraciclina HCl / LHPC (1/2)

3. Existe un aumento del tiempo de disolución al incrementarse el pH como consecuencia de la presencia hidróxido de aluminio en el medio. Correspondiendo los mayores valores a los pH 7 y 9.

4. La formulación "C" tiene como ventaja frente a la "B" el no necesitar la adición de lubricantes durante el proceso de compresión. Las proporciones de los dos excipientes de compresión directa en "C" son adecuadas desde el punto de vista del proceso integral de compresión.

5. En todos los casos la adición de metafosfato sódico al 1 % del peso total para las dos Formas Farmacéuticas estudiadas, acelera el proceso de disolución.

6. El contenido de 4 - EAT en todas las formulaciones ensayadas se mantiene en niveles inferiores al 1 % (respecto al contenido en Tetraciclina) al final de los estudios de estabilidad en condiciones standard de T^a y H.R.

7. Bajo las condiciones extremas de almacenamiento (40 °C / 80 % HR) se demuestra que las fórmulas propuestas "B" (comprimidos) y "E" (cápsulas) se comportan de forma muy parecida en lo referente a disminución de potencia y aumento de 4-EAT, siendo las mejores de las cinco analizadas.

8. Todas las formulaciones estudiadas mantienen niveles superiores al 90% de contenido en principio activo, tras 18 meses de almacenamiento en condiciones Ambiente / Ambiente (A/A).

9. Mientras que en condiciones extremas (40 °C / 80 % H.R. / 3 meses) hay variaciones irregulares en tiempo de disgregación, disolución 50 % y 70 %; estos parámetros farmacotécnicos permanecen prácticamente inalterados tras 18 meses A/A.

10. Al término del periodo de almacenamiento standard los contenidos en Tetraciclina y su producto de degradación (4 - EAT) son muy similares en las cápsulas y comprimidos analizados, independientemente del material de acondicionamiento (frasco de vidrio III o tubo de polipropileno).

VI. BIBLIOGRAFIA

- (1) Penttila, O. y col. - Effect of zinc sulphate on the absorption of tetracycline and doxycycline in man. - Eur. J. Clin. Pharmacol.(9) 1975.
- (2) Scheiner, J., and Altemeier, W.A. - Experimental study of factors inhibiting absorption and effective therapeutic levels of declomycin. - Surg. Gynecol. Obstet.(114) 1962.
- (3) Rosenblatt, J.E., y col. - Comparison of in vitro activity and clinical pharmacology of doxycycline with other tetracyclines. - Antimicrob. Agents Chemother (6) 1966.
- (4) Mattila, M.J. y col. - Interference of iron preparations and milk with the absorption of tetracyclines. - Excerpta Medica Int. Cong. Ser. (254) 1971.
- (5) Waisbren, B.A., and Hueckel, J.S. - Reduced absorption of Aureomycin caused by aluminium hydroxide gel (Amphojel). - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (73) 1950.
- (6) Scheiner J. et al. - Experimental Study of factors inhibiting absorption and effective therapeutic levels of declomycin. - Surg. Gynecol. Obstet. 1962; 114:9.
- (7) Anon. - Risk of drug interaction may exist in 1 of 13 prescriptions. - Medical News. JAMA.
- (8) Chin T.F. et al. - Drug diffusion and bioavailability: Tetracycline metallic chelation. - Am. J. Hosp. Pharm. 1975; 32:625.
- (9) Nouvonen P.J. - Interactions with the absorption of Tetracycline Drugs. 1976; 11:45. (10) Farmacopea Europea 2ª Ed. (Ph.E. 2ª Ed.).
- (11) Jones T.M. - The influence of physical characteristics of capsules. - Pharm. Ind. (39) 1977.
- (12) Stamm A. - Choix des excipients pour formes orales solides. - Labo. Pharma. Probl. Tech. (26) 1978.
- (13) Jones T.M. et Pilpel N. - Some physical properties of lactose and magnesia. - J. Pharm. Pharmacol. (17) 1965.
- (14) Kāneiwa N. et Ikekawa A. - Influence of particle size on the physicochemical propeties of pharmaceutical powders. - Chem. Pharm. Bul.(16) 1988

- (15) Jones T.M. - Effect of glidant addition on the flowability of bulk particulate solids. - J. Soc. Cosmet. Chem. (21) 1970.
- (16) Fassihi A. R. et Kanfer I. - Effect of compressibility and powder flow properties on tablet weight variation. - Drug Dev. Ind. Pharm. (12) 1986
- (17) Gillard J., Toure P. et Rolland M. - Détermination de l'énergie d'agrégation de diluants pour compression directe. - Phar. Ac. Hel. (51)1976
- (18) Alderborn G. - Studies on direct compression of tablets IV. - Ac. Pharm. Suec. (19) 1982.
- (19) Vromans H. y col. - Studies on tableting properties of lactose. Part I. - Act. Pharm. Suec. 1985 (22).
- (20) De Boer A.H. y col. - Studies on tableting properties of lactose. Part. III. - Pharm. Weekbl. (8) 1986.
- (21) Alpar O. y col. - The compression properties of lactose. - J. Pharm. Pharmacol. (22) 1970.
- (22) Bolhuis G.K. y col. - Comparative evaluation of excipients for direct compression, I. - Pharm. Weekbl. (108) 1973.
- (23) Concheiro A. y col. - Problématique des excipients pour compression directe. - S.T.P. Pharma. 3 (11) 1987.
- (24) U.S.P. XXI 1985.
- (25) De Blaey C.J. et Polderman J. - Measurement of the work involved in tablet compression. - Farm. Aikak. (80) 1971.
- (26) Delacourte-T A. y col. - Formulation des comprimés à l'aide d'une chaîne d'extensiométrie I. J. Pharm. Belg. (29) 1974.
- (27) HO R. y col. - Flow studies on directly compressible tablet vehicles. - Drug Dev. Ind. Pharm. (3) 1977.
- (28) Pilpel N. et Walton C.A. - The effect of particle size and shape on the flow and failure properties of procaine penicilin powders. - J. Pharm. Pharmacol. (26) 1974.
- (29) Reyss-B F. y col. - Etude de quelques excipients de compression directe. Caractérisation technologique. - S.T.P. Pharma. (1) 1985.

- (30) K. A. Khan, D.J. Rooke, J. Pharm. - Pharmacol (28) 1976.
- (31) S.T. Horhota y col. - J. Pharm. Sci. (65) 1976.
- (32) M.H. Rubinstein, M.C. Blane, Pharm. - Acta Helv.(52) 1977.
- (33) Palmieri y col. - Ind. Pharm. (9) 1983.
- (34) DOS 2255263 (1974) BASF AG.
- (35) H.U. Schenck y col. - J. Pharm. Sci. (68) 1979.
- (36) DAC (Deutscher arzneimittel codex).
- (37) A.A. Kassem y col. - Pharm. Ind. (41) 1979.
- (38) T. Hosono y col. - Chem. Pharm. Bull. (27) 1979
- (39) J. Pharm. Sci. (69) 1980.
- (40) J.A. Plaizier. - J. Pharm. Sci. (69) 1980,
(70) 1981.
- (41) E. Gafitanu y col. - Farmacia (32) 1984.
- (42) D. Guttmann, T. Higuchi. - J.Am. Pharm. Assoc. Sci. (45) 1956.
- (43) K.H. Frömmling y col. - J. Pharm. Sci. (70) 1981
- (44) V. Bühler. - US-Pharmacopeial Forum, May-June 1984.
- (45) J. Breinlich. - Pharm. Ztg. (118) 1973.
- (46) L.J. Frauenfelder. - J. of the A.O.A.C. (57) 1974.
- (47) E. Parera, R. Salazar. - P^a & Ind. Farmac.(9) 1977.
- (48) Armstrong, N.A.; Griffiths, R.V. - The effectsof moisture on the flow properties and compresion of phemacetin, paracetamol, and dextrose monohidrato. - Pharm. Acta. Helv. (45,692) 1970.
- (49) AUGSBURGER, L.L.; Shangram, R.F. - Effect of glidants in tableting. - J. Ph. Sc. (55,418) 1966.
- (50) Pilpel, N. - Cohesive pharmaceutical powder.
- Advances in pharmaceutical Sciences (III).
- Academie Press. London 1971.
- (51) L. Lachman, H. Liebsman, J. Kanig. - The theory and Practice of Industrial Pharmacy. (184) 1986.
- (52) Gold, G.; etal. - J. Pharm. Sci. (55:1291) 1966
- (53) Stockman, J.D.; Fogtaman EG eds. - "Particle Size Analysis". - Ann Arbor Science Publishers, 1977.
- (54) Marks, A.M. and Sciawa J.J. - J. Pharm. Sci. (57:497) 1968.

- (55) Pitkin, C and Carstonssen, J. - J. Pharm. Sci. (62:1215) 1973.
- (56) Kaye, B.H. - Chemical Analysis: Direct characterization of Fine Particles. Vol 61. - John Wiley and Sons, New York, 1981.
- (57) Van Campen L.; Amidon G.L.; Zografi G. - J. Pharm. Sci. (72:1381) 1983.
- (58) Walt R.C. - CRC Handbook of Chemistry and Physics 55 th Ed. - CRC P. Clevel. p. E-46 1974.
- (59) Matthews, B.A.; Matsumota, S; and Shibata, M.
- Drug Dev Commun. (1:303) 1974,75.
- (60) Bogdausky, F.M. - J. Pharm. Sci. (64:323) 1975
- (61) Goodhart, F.M.; Everhand, M.E.; Diekeins, D.A.
- J. Pharm. Sci. (53:338) 1964.
- (62) Hiestand, E.N. - Paper presented at the International Conference on Powder Technology and Pharmacy. - Basel, Switzerland 1975.
- (63) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. - Lieberman, Lachman. Vol 2. Decker 1981.
- (64) Remington. - Farmacia. - 15 Ed. E.M. Panamericana.
- (65) N. Piot, L. Martin, C. Dauphaut, A. Cuiné.
- 4^{ème} Congrès Internat. Technol. Pharmac. - Paris Junio 1986.
- (66) E. Lencions; C. Colombini. - Bollet. Chimico Farmaceutico 115 440:446 . 1976.
- (67) White, G. - U.S. Patent 4, 148, 157. 1979
- (68) Brook, D.B.; Marshall K.J. - J. Pharm. Sci. (62:297) 1973.
- (69) Lieberman & Lachman. - Pharm. Dos. Forms: Tablets. Vol.2. - Decker 1981.
- (70) David S.T.; Augsburg L.L. - J. Pharm. Sci.; 63, 933; 1974.
- (71) Bavitz J. y col. - J. Ph. Sci.; 62, 1520; 1973.
- (72) Newton J.M.; Stanley P. - J. Pharm. Sci.; 29:41; 1977.
- (73) Shafer, E.G.E.; Wollish, E.G.; Eugel, C.E.
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed, 45:114; 1956.
- (74) J.L. Gómez-Amoza; R. Martínez-Pacheco. - C.I.F. nº 6, 217:224; 1987.
- (75) Rue P.J.; Seager H.; Ryder J.; Burt I. - Int. Pharm. Tech. Prod. Mfr.; 1,2; 1980.

- (76) Graf E.; Ghanem A.H.; Mahmoud H. - Pharm. Ind. 36, 46; 1984.
- (77) Graf E.; Ghanem A.H.; Mahmoud H. - Pharm. Ind. 44, 317; 1982.
- (78) Gold G.; Duvall R.N. y col. - J. Pharm. Sci. 60:922; 1971.
- (79) Graf E.; Ghanem A.H.; Saki A.; Mahmoud H.
- Pharm. Ind. 43, 576; 1981.
- (80) Marks A.M.; Schiarra J.J. - J. Pharm. Sci. 57, (3); 497 - 504; 1968.
- (81) Sanroma J.L.; Córdoba M. Memoria Grado de Licenciatura. U.C.M.
Madrid - 1991.
- (82) Morrison A.B. y Campbell J.A. - J. Pharm. Sci. 54, 1; 1965.
- (83) Gibaldi M. - "The Theory and Pract. of Indust. Pharmacy". - Lachman L.
2ª Ed.; Filadelfia 1970.
- (84) Smarbrick J.L. - "Currents Concepts in the Pharmaceutical Sciences". -
Filadelfia 1970.
- (85) Barr W.H. - "Currents Concepts in the Pharmaceutical Sciences". -
Filadelfia 1973.
- (86) Miller, Down, Yates y Millar. - J. Pharm. Sci. 15, 55; 1980.
- (87) Lowtental. - J. Pharm. Sci. 61, 1695; 1972.
- (88) Higuchi T. - J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. 42, 149; 1953.
- (89) Aïache J.M. y col. - Galénica 2 . Biofarmacia.
- Ed. Technique et documentation 1978.
- (90) Tawashi R., Bisailon S. - Pharm. Acta. Helv., 48; 1973.
- (91) Le Goff P. - Les méthodes du Génie chimique. - Cours de Génie
chimique. - Nancy, 1974.
- (92) Delonca y col.- Gal. 2 Biofarm. 1978.
- (93) British Pharmacopea, 1988.
- (94) Remington Pharm. Sci.- FARMACIA.
- (95) Eatwell y col.- The New Palgrave vol 4. Macmillan Press Limited -
1988.
- (96) Bouvier A. y col. - D. Matemat. Preses Universitaires de France - 1984.
- (97) Berger J. - Statistical Decision Theory and Bayesian Analysis - N.Y.
1985.
- (98) Lieberman, Lachman. - Pharm. Dos. Forms: Tablets. - Vol. 1, Tema 3,
Pág. 147.

- (99) Manual de interacciones medicamentosas.
- Consejo de Coleg. Of. Farmacéuticos - Madrid.
- (100) Extrapharmacopea . Martindale - (28) (1) pag.1223
- (101) Handbook of Chemistry and Physics 65 th Ed. (1984 - 85) Pag. E -42 / F-6.
- (102) Drug. Development Ind. Pharm., 12:1219. Carstesen and Rhodes (1986).
- (103) Drug Develop. Ind. Pharmac. 14:1785 . Cartesen,J and Rhodes, C (1988).
- (104) The theory and practice of industrial Pharmacy, 2nd ed. Lachman and Lieberman (1976).
- (105) Stability testing of drug products. Oeser,W ;W Grim p 151 - 158. (1987)
- (106) Packaging and Product Stability - Expediting review process stability issues. Schultz, C. (1988)
- (107) Dosage reproducibility of inhalation metering aerosol drug dose delivery system. Sharmach, R.E. St. Louis -(1981).
- (108) Stability testing of drug products . Stewart, A.G. Ed. W. Grim p. 131 - 139 (1987).
- (109) Stability system . Scientific software, Irvine, California (1987)
- (110) Modern Pharmaceutics. G. F. Banker and Rhodes Ed. Dekker (1979)
- (111) Putting excipients on the international trade agenda . Lewis I. Cohen. Pharmaceutical Technology Europe . Jan (1994).
- (112) Specifications for conventional tablets and capsule dosage forms. J.S-Loran . Pharm. Tech. In. Sep. (1993).
- (113) PASG questionnaire on issues relating to specifications included in product licence / NDA applications. M. Bowker (1992).
- (114) Modern Pharmaceutics. Capsules dosage form. Ed. Dekker 441 - 479. (1991).
- (115) Formulating Pharmaceuticals using expert systems R.C. Rowe. Pharm. Tech. International Sep (1993)

- (116) Functionality testing of excipients materials. H.G. Brittain. Pharm Tech. Int. Sep (1993).
- (117) Analytical profile of drug substances and excipients. H. Brittain. (1993)
- (118) Preformulation studies . J.A. Stead. S.T.P.Pharma -6 (1990).
- (119) Accelerating dissolution rates of benzothiadiazines. A.M.E. y H.A. Sayed, A. Rahaman , Ibrahim STP pharma . Mar- (1989).
- (120) Intérêt des analyses factorielles et des plans d'experiences pour l'étude, l'optimisation et la validation des procédés. P. Wehrlé, Nobelis, Cuiné et Stamm. S.T.P. Pharma Jan-Fev (1992).