

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN - LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA DE FARMACIA

Monografía para optar al título de Licenciado Químico  
Farmacéutico.

Elaboración de Cápsulas de Amoxicilina Trihidratada de  
575mg que cumplan con los requerimientos de la USP  
XXV.

AUTORES:

- *Bra. Maura Yesenia Granado Briceño.*
- *Br. Stalin Leonardo López Carmona.*

TUTOR:

Msc. MARÍA MERCEDES PACHECO SOLÍS.

León, Marzo 2005



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN - LEÓN**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA DE FARMACIA**

**Monografía para optar al título de Licenciado Químico  
Farmacéutico.**

**Elaboración de Cápsulas de Amoxicilina Trihidratada de  
575mg que cumplan con los requerimientos de la USP  
XXV.**

**AUTORES:**

➤ *Bra. Maura Yesenia Granada Briceño.*

➤ *Br. Stalin Leonardo López Carmona.*

**TUTOR:**

**Msc. MARÍA MERCEDES PACHECO SOLÍS.**

**León, Marzo 2005**



***DEDICATORIA***

***“A NUESTROS PADRES PORQUE FUERON QUINES NOS DIERON LA  
VIDA Y LA OPORTUNIDAD DE REALIZAR ESTO”.***



## **AGRADECIMIENTOS**

- *A Dios nuestro padre celestial, que sin su voluntad nada es posible.*
- *A nuestros padres (Maura de Jesús Briceño y Olga Esperanza Carmona Pineda) y familiares, cuyo apoyo económico y emocional estuvieron presentes a lo largo de todo este arduo camino.*
- *A Gloria Mercedes Peralta Alarcón, Javier Edilberto Rodríguez y María Elena Carmona por su apoyo incondicional.*
- *A nuestros maestros, por habernos enseñado el camino del saber.*
- *A nuestra tutora Lic. María Mercedes Pacheco Solís por guiarnos en la elaboración de este trabajo.*
- *A nuestro asesor Msc. Fernando Baca por sus consejos siempre oportunos.*
- *A todas las personas que contribuyeron de alguna forma en la coronación de nuestras carreras.*



## ÍNDICE

Introducción .....	1
Objetivos.....	3
 <b>MARCO TEÓRICO</b>	
Historia.....	4
Generalidades.....	5
Generalidades de las cápsulas.....	7
Reacciones de degradación de la penicilina .....	12
 <b>ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN</b>	
Farmacofichas.....	13
- Nombre del Principio Activo.....	13
- Estructura Química.....	13
- Nombre Genérico .....	13
- Nombre de Patente .....	13
- Nombre Químico.....	13
- Forma de Presentación Disponible.....	13
- Propiedades Físicas y Físico-Química.....	13
- Propiedades Farmacológicas .....	15
- Mecanismos de resistencia bacteriana.....	18
- Acciones y Usos .....	19
- Reacciones adversas .....	20
- Reacciones no relacionadas con hipersensibilidad o toxicidad.....	25
- Interacciones.....	26
Estabilidad .....	27



## **DISEÑO Y FORMULACIÓN**

- Selección de la forma de administración.....	28
- Selección de los auxiliares de formulación .....	28
- Método de preparación.....	28
- Especificaciones del producto .....	28
- Condiciones de almacenamiento .....	28

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Operacionalización de las variables.....	29
--	----

## **CÁLCULOS Y PROCEDIMIENTOS**

Elaboración de cápsulas.....	30
Análisis del producto terminado .....	32

## **RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Análisis de materia prima .....	34
Elaboración de cápsulas.....	35
Fórmula cuali-cuantitativa .....	37
Análisis del producto terminado .....	38
Flujograma de proceso.....	43

## **MATERIAL Y EQUIPO.....**

44

## **CONCLUSIONES .....**

47

## **RECOMENDACIONES .....**

48

## **ANEXOS.....**

49

## **BIBLIOGRAFÍA .....**

58



## INTRODUCCIÓN

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos son productos útiles que se recetan frecuentemente y comparten una estructura y un mecanismo de acción comunes, es decir, la inhibición de la síntesis de la pared de peptidoglucano de la bacteria. Entre sus clases importantes se encuentran la amoxicilina, ampicilina y otros medicamentos con un espectro más amplio contra microorganismos gram negativos.

La resistencia bacteriana a los  $\beta$ -lactámicos sigue en aumento con un ritmo impresionante. Entre los mecanismos de resistencia están no solamente la producción de  $\beta$ -lactamasa que destruye a los antibióticos, sino también alteraciones en las proteínas que se ligan a penicilina, lo mismo que disminuciones de la penetración activa del antibiótico a la célula y la salida de la misma. Esto se debe en parte a que muchas personas no pueden comprar el tratamiento completo, lo que aumenta el riesgo a desarrollar la resistencia.

Las penicilinas constituyen uno de los grupos de antibióticos de mayor importancia. Desde que fue posible contar con la primera penicilina, han surgido otros antimicrobianos, pero sigue siendo uno de los más importantes y de mayor uso y se siguen sintetizando nuevos derivados del núcleo penicílico básico. Muchos de ellos tienen ventajas peculiares y por tal razón, los miembros de este grupo constituyen los fármacos más indicados contra un gran número de enfermedades infecciosas.

En los países en vías de desarrollo, como el nuestro, las enfermedades infecciosas son un mal que afecta a un porcentaje alto de la población que los habita, por esto, es muy importante que la industria farmacéutica nacional tenga la capacidad para producir antibióticos efectivos y de bajo costo, que puedan ayudar a controlar de una manera adecuada las patologías infecciosas que se padecen. Actualmente, el Laboratorio Mauricio Díaz Müller de la UNAN-León de nuestra ciudad no tiene la capacidad física para producir este tipo de fármacos en sus instalaciones.



En particular, la amoxicilina es un medicamento muy usado por nuestra población , además, ésta se encuentra incluida en la lista básica de medicamentos de Nicaragua, aunque muchas veces no está disponible en las farmacias públicas debido a la crisis económica que atraviesa el país, por lo que deben adquirir el medicamento en farmacias privadas.

Por estas razones, y aun sabiendo que existen limitaciones físicas y de equipo en el laboratorio citado, creemos que es muy importante que éste cuente con las fórmulas y métodos necesarios para la elaboración de antimicrobianos eficaces, seguros y asequibles que beneficien a la población de manera directa. Siendo la amoxicilina en cápsulas un producto de rápida producción que tiene una gran demanda en la población, decidimos diseñar y elaborar una fórmula cuali-cuantitativa que le permita al laboratorio, en un futuro, producir este medicamento y poderlo comercializar sin problemas.



## **OBJETIVO GENERAL**

- Elaborar cápsulas de Amoxicilina trihidratada de 575mg.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Estudiar las principales características del principio activo para elegir los excipientes adecuados en su formulación.
- Realizar ensayos de uniformidad de peso y contenido y ajustar a los requerimientos de la USP XXV



## MARCO TEÓRICO

### HISTORIA

En 1928, mientras estudiaba una variante de estafilococos en el laboratorio del St. Mary's Hospital en Londres, Alexander Fleming observó que un moho que contaminaba uno de sus cultivos producía lisis de las bacterias que estaban junto a él. El caldo en que crecía el moho mostraba inhibición extraordinaria de muchos microorganismos. El moho en cuestión pertenecía al género *Penicillium*, razón por la cual Fleming dio el nombre de Penicilina a la sustancia antibacteriana. Diez años después, la penicilina fue obtenida como compuesto terapéutico sistémico en una investigación concertada por un grupo de investigadores de la Oxford University, encabezados por Florey, Chain y Abrahan. En mayo de 1940 se contaba ya con el material en bruto y este produjo efectos terapéuticos impresionantes cuando se administró por vía parenteral a ratones con infecciones estreptocócicas experimentales. A pesar de enormes obstáculos en su producción en el laboratorio, hacia 1941 se había acumulado suficiente penicilina para realizar estudios terapéuticos en varios pacientes extraordinariamente graves por infecciones estafilocócicas y estreptocócicas resistente a todos los demás tratamientos. En esta fase, la penicilina amorfa en bruto, tenía una pureza del 10% solamente y se necesitaban casi 100 litros del caldo en que había proliferado el moho para obtener suficiente antibiótico para tratar a un paciente durante 24h. En Estados Unidos, pronto se inició un programa vasto de investigación. En 1942, se pudo contar con 122 millones de unidades de penicilina y los primeros estudios en seres humanos se realizaron en la Yale University y la Mayo Clinic con resultados extraordinarios.

El método de fermentación profunda, para la biosíntesis de la penicilina, constituyó un progreso importantísimo en su producción a gran escala. Al principio solo se producían unos cuantos cientos de millones de unidades; hacia 1950, la cantidad fabricada aumentó a más de 200 trillones de unidades (casi 150 toneladas) a una fracción del costo de las primeras unidades.



## GENERALIDADES

La estructura básica de las penicilinas, incluye un anillo de tiazolidina unido a otro anillo  $\beta$ -lactámico que esta unido a la cadena lateral (R). El propio núcleo de penicilina es el elemento estructural fundamental de actividad biológica; la transformación metabólica de la alteración química de esta parte de la molécula hace que se pierda toda acción bacteriana importante. La cadena lateral es la que rige muchas de las características antibacterianas y farmacológicas de un tipo particular de penicilina.

Se han producido penicilinas naturales con base en la composición química del método de fermentación utilizado en el cultivo de *Penicillium*.

El descubrimiento de que el ácido G-aminopenicilánico podía obtenerse de cultivos de *P. chrysogenum* de los que se eliminaban los precursores de cadenas laterales, permitió obtener penicilina semisintética. Pueden agregarse cadenas laterales que modifican la sensibilidad de los compuestos resultantes a enzimas inactivadoras ( $\beta$ -lactamasas) y que cambian la actividad antimicrobiana y las propiedades farmacológicas del producto. El ácido G-aminopenicilánico actualmente se produce en gran cantidad con el auxilio de un amidasa de *P. chrysogenum*, dicha enzima rompe la unión peptídica que une la cadena lateral de penicilina al ácido G-aminopenicilánico.

La amoxicilina es una penicilina semisintética sensible a la penicilasa, guarda parentesco clínico y farmacológico cercano con la ampicilina; es estable en ácido y ha sido formulado para consumo oral. Su absorción por vías gastrointestinales es más rápida y completa que la de la ampicilina, la cual constituye la principal diferencia entre uno y otro productos. El espectro antimicrobiano de la amoxicilina en el fondo es idéntico al de la ampicilina con la excepción importante de que aquella al parecer es menos eficaz que la segunda contra la shigelosis. La absorción gastrointestinal de la amoxicilina se ve poco afectada por la presencia de alimentos.



**Clasificación de la Amoxicilina (Según su espectro de actividad antimicrobiana)**

1. Penicilina G y V: eficaz contra cocos gram positivos. Fácil hidrólisis por penicilasas.
2. Meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina: son resistentes a las penicilasas.
3. Ampicilina, Amoxicilina y otros.
4. Carbenicilina, indanil carbenicilina y ticarcilina.
5. Mezlocilina, azlocilina y piperacilina.



## **CÁPSULAS:**

Se designa con el nombre de cápsulas a los glóbulos huecos de forma ovoide, esférico o cilíndrico donde la cavidad se llena de una sustancia medicamentosa y en la cual la cubierta es susceptible de reblandecerse, romperse o disolverse en el tubo digestivo.

Las sustancias que componen la pared de las cápsulas no deben ser atacadas por los principios activos, con los que entran en contacto y no contener principios tóxicos o irritantes.

El componente más importante de la cubierta es gelatina. Se distinguen dos tipos principales de cápsulas:

1. Las cápsulas propiamente dichas llamadas cápsulas blandas, de paredes relativamente espesas; destinadas sobre todo a contener sustancias líquidas.
2. Las cápsulas duras por encaje que se presenta generalmente bajo la forma de dos semicápsulas de diámetro ligeramente diferente, encajan la una sobre la otra, se utilizan sobre todo para administrar mezclas pulverulentas.

**Fabricación y Llenado de las Cápsulas Duras:** El receptáculo de las cápsulas duras se compone de dos cápsulas cilíndricas, que encajan exactamente la una sobre la otra.

Las dos semicápsulas son muy delgadas y perfectamente calibradas (a 1/40 de mm aproximadamente) y no pueden, consiguientemente, fabricarse de una manera mecánica y a una gran escala. En el caso de las cápsulas duras la fabricación del receptáculo y el llenado no se hacen simultáneamente como el caso de la cápsula blanda. Los fabricantes de receptáculos especializados proveen a los laboratorios farmacéuticos de cápsulas vacías en 8 calibres diferentes, en donde el contenido va de 1,40ml a 0,12ml (000,00,0,1,2,3,4 y 5).



### **Fabricación del Receptáculo:**

-Composición de la Cubierta: La composición de la cápsula vacía es prácticamente la gelatina pura con una débil proporción de agua (12-15% aproximadamente) son eventualmente opacificantes, colorantes y agentes conservadores autorizados.

-Fabricación Propiamente Dicha: La preparación de la masa gelatinosa no presenta nada nuevo en su principio. Las cubiertas o receptáculos se hacen por inmersión, pero con máquinas muy perfeccionadas. Los moldes son de forma cilíndrica redondeados en la extremidad inferior. Se fijan sobre barras. Cada máquina soporta dos cadenas paralelas de barras, una por la tapadera y otro por el fondo, que marcha en continuo las 24 horas.

El ciclo de fabricación es el siguiente:

- En el primer tiempo las barras pasan por arriba del baño de gelatina con las extremidades de los moldes sumergidos en la masa gelatinosa.
- En el segundo tiempo las barras pasan por hornos de secado arreglados a temperaturas del orden de 22°C-27°C. en el transcurso de este recorrido las barras rotan horizontalmente para asegurar una buena repartición de la gelatina en los moldes.
- En el tercer tiempo las semicápsulas se desmoldan con la ayuda de pinzas ajustadas, es decir, cortadas al largo deseado y después tapadas unas con otras; cada una de las dos cadenas proporcionan una semicápsula.
- El ciclo se inicia de nuevo, ya que la fabricación es continua. El rendimiento es del orden de 800.000 por día.
- Esta fabricación se hace en atmósfera perfectamente acondicionada con una humedad relativa del 50% y temperatura de 22°C-27°C.

**Conservación:** Los receptáculos deben conservarse en recipientes herméticos, al abrigo de atmósferas muy secas o muy húmedas. En atmósferas muy secas se vuelven quebradizas y en atmósferas muy húmedas reblandecen y son difíciles de manipular.



### **Llenados de las Cápsulas:**

-Preparación de la Mezcla: Se trata de mezclas de polvos, granulados recubiertas o no. Es muy importante que el polvo o el granulado a repartir presente una buena fluidez para asegurar un llenado a cada tamaño de la cápsula. El grosor de las partículas debe de ser también lo más regular posible. La fluidez puede mejorarse por adición de talco, estearato de magnesio o de polvo de sílice, por ejemplo, y por granulación, como en el caso de los comprimidos, pero en este caso esencialmente por vía seca.

En caso de llenado por enrase, es necesario conocer la densidad aparente del polvo, con el objeto de que el volumen contenido en una cápsula, corresponda exactamente al peso del principio activo previsto. Se puede llegar a obtener una densidad agregando un diluyente inerte (lactosa por ejemplo). Existen tablas de llenado, que después del volumen del polvo a repartir y la cantidad de cápsulas a llenarse, dan el número del receptáculo a utilizar y el volumen total que debe ocupar el polvo después de adicionarle el diluyente.

#### **-Repartición del Principio Activo:**

1. En la pequeña producción se pueden utilizar aparatos manuales más o menos automáticos.

Están constituidos por una placa perforada, destinada a recibir las partes inferiores de los receptáculos, los bordes de estos afloran exactamente a nivel superior de la placa. El llenado se hace enseguida, ya sea por enrase o por compresor-dosificador. Una vez terminada la operación de repartición, un sistema que varía de un aparato a otro, permite remontar ligeramente las semicápsulas llenas para poder colocar la tapadera.

2. En la industria es absolutamente necesario trabajar en condiciones estrictas de humedad y temperatura si se quiere asegurar una gran regularidad de fabricación. Una humedad relativa de 45-50% y una temperatura de 20°C-22°C. Esto es necesario no solo por los receptáculos sino por la fluidez de los polvos por afectarse estos por la humedad.



Existen varios tipos de máquinas industriales para el llenado de las cápsulas. De manera general, las operaciones que se realizan de modo sucesivo son las siguientes:

1. Alimentación de la máquina con los receptáculos vacíos.
2. Abertura de los receptáculos: los receptáculos llegan convenientemente orientados delante de los orificios que no dejan pasar más que la parte de más débil diámetro. Estos se separan de la otra parte por aspiración.
3. Llenado: se pueden citar 5 procedimientos diferentes:
  - a. Enrase: las semi-cápsulas inferiores repartidas sobre los platos que contienen los alvéolos pasan debajo una zapata distribuidora.
  - b. Enrase por Aplaneamiento: es una mejora del anterior, el ajuste de la dosis se hace por arreglo de la marcha de los pistones.
  - c. Tornillo sin fin: cada desplazamiento de un tornillo sin fin colocado en la parte inferior de la reserva de polvo acarrea un volumen determinado del polvo. El volumen vertido en la cápsula en función del ángulo de rotación del tornillo. La adición de diluyente no es necesaria en este caso, pero puede haber interés de adicionar algún lubricante.
  - d. Compresor o dosificador: el principio es el mismo que el utilizado en los aparatos manuales llenados de cápsulas amiláceas.
  - e. Dosificación en Alvéolos: la dosificación del polvo se puede hacer por enrase en los alvéolos de un disco, que girando viene a verter un contenido en las semicápsulas. Una variante consiste en llenar los alvéolos por aspiración del polvo. El llenado en las semicápsulas se hace por ayuda de aire comprimido.
4. Cerrado de las cápsulas.
5. Eyección de las cápsulas llenas fuera de los alvéolos con la ayuda de un pulsor de aire comprimido.



### **Operaciones Anexas:**

-Limpieza: Después del llenado, las partículas de polvo se adhieren a las paredes de las cápsulas. La limpieza se puede hacer, ya sea por aspiración, por insuflación o por cepillado mecánico o manual con telas diversas.

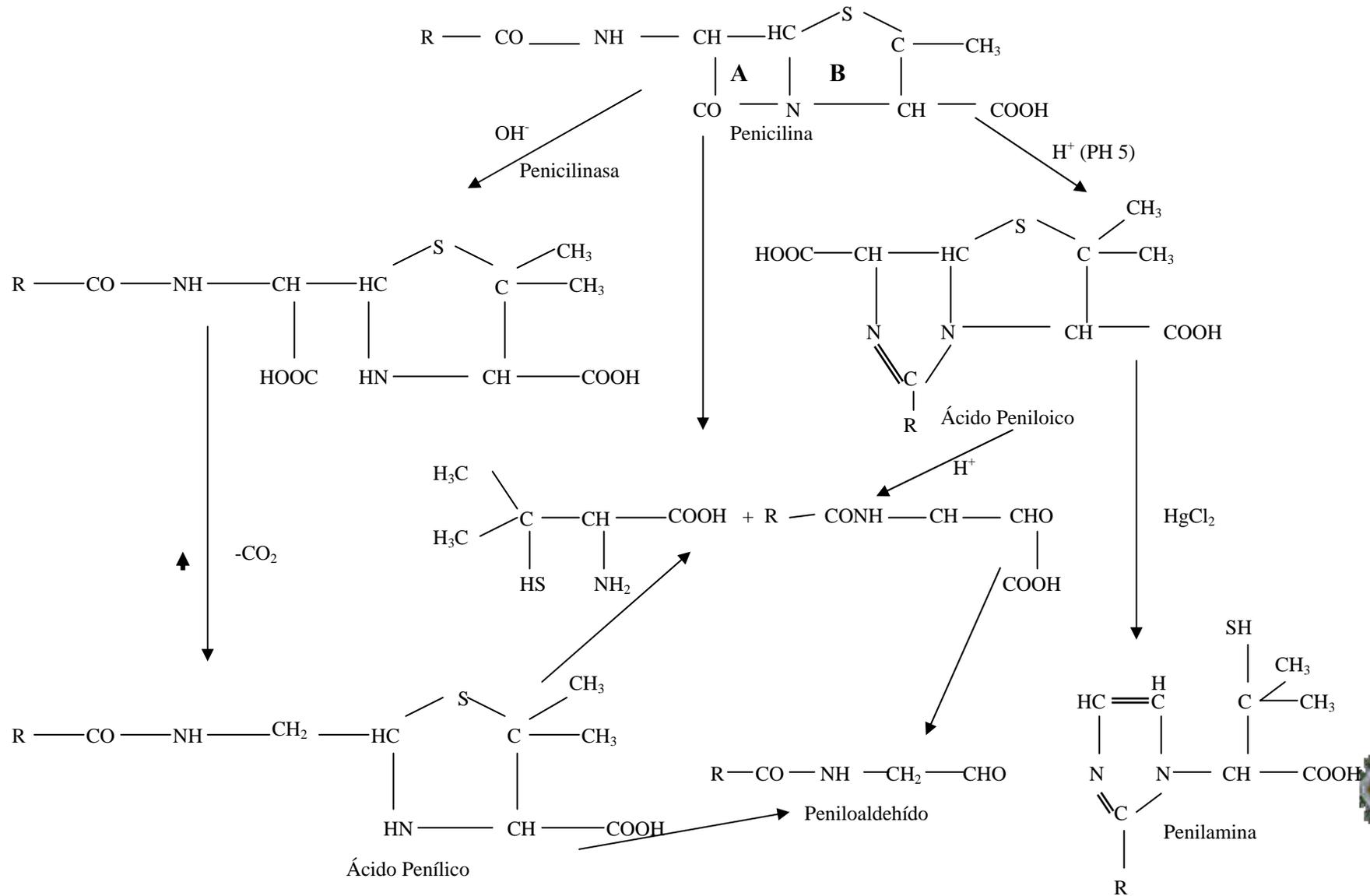
-Sellado: Uno de los inconvenientes del las cápsulas es el de abrirse fácilmente, esto se puede remediar de tres maneras:

- a. Por algunos puntos de soldadura después del llenado.
- b. Aplicando una banda de gelatina en la unión de las dos partes de la cápsula.
- c. Utilizando cápsulas ligeramente modificadas, de manera que se forme un bloqueo después de encajar las 2 partes.

**Acondicionamiento y Conservación:** El acondicionamiento de las cápsulas es similar al de los comprimidos: frascos, tubos, bandas más o menos suaves de alvéolos preformados o no. Para las cápsulas, el acondicionamiento debe ser particularmente hermética a la humedad. De manera general, se conserva al abrigo del calor y de la humedad.

**Ventajas e Inconvenientes de las Cápsulas:** La cápsula blanda conviene para los principios activos o sustancias líquidas, no acuosas, que no reaccionan con la cubierta de gelatina, sobre todo si son de sabor desagradable. Su fabricación es muy delicada y sólo se puede hacer industrialmente. Las cápsulas duras se pueden comparar a los comprimidos, pero presenta el inconveniente de ser más cara que éstos. Sin embargo, una serie de ventajas, hace que se prefiera en ciertos casos:

- a. Formulación más simple.
- b. Un número de coadyuvantes reducido, lo que facilita los controles.
- c. Fabricación en seco.
- d. Liberación frecuentemente más fácil de los principios activos en el tubo digestivo.
- e. Para administrarse a los niños, las cápsulas se pueden abrir y dispersar fácilmente su contenido en los alimentos.
- f. Dentro de la farmacia, se puede llenar fácilmente la cápsula dura.



Reacciones de degradación de las penicilinas



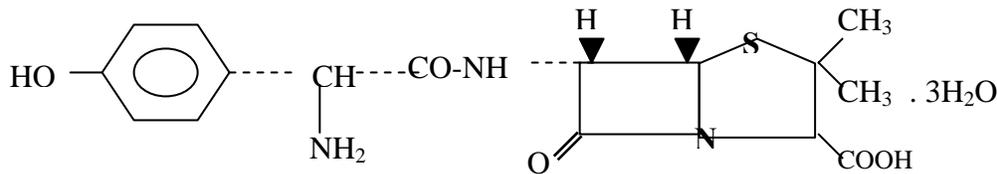


## ESTUDIOS DE PRE-FORMULACIÓN

### Farmacofichas:

\* **Nombre del principio activo:** Amoxicilina Trihidratada.

\* **Estructura química:**



\* **Nombre genérico:** Amoxicilina.

\* **Nombre de patente:** Polimox, Amoxicilina MK, Ospamox, Omoxport, Bactamox, Tupen, Mopen.

\* **Nombre químico:** [2S- [2 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ (5\*)] ] - 4 - Thia - 1 - azabicyclo [ 3.2.0 ] heptano - 2 carboxilic acid, 6 - [ [ amino (4 - hidroxifenil) acetil ] amino ] - 3, 3 - dimethyl - 7 - oxo- , trihidrato; (Varias Mfrs)

\* **Forma de presentación disponible:** cápsulas, polvo base para suspensión, capletas, gotas, sobre.

\* **Propiedades físicas y físico-químicas:**

- Características organolépticas:
  - Olor: Inodoro
  - Sabor: Amargo
  - Color: Polvo Blanco Microcristalino
- Solubilidad: 1g es soluble en 370 ml de agua ó 2000 ml de alcohol. Es soluble a 20°C en 400 partes de agua, 1000 partes de alcohol, 200 partes de metanol; muy poco soluble en éter, cloroformo, aceites finos y tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>). Se disuelven en soluciones diluidas de hidróxidos ácidos o alcalinos. Un gramo es soluble en 370ml de agua o 2000ml de alcohol.



- Peso Molecular: Forma anhidra: 365.3 g/l, forma trihidratada: 419.45 g/l.
- Almacenamiento: deben ser almacenadas en contenedores sin aire a una temperatura que no exceda los 25°C, debido a que la alta humedad y temperatura cercana a 37°C afectan adversamente la estabilidad.

Envase primario: frasco con 21 cápsulas cada uno y sílica gel para proteger de la humedad. Envase secundario: caja de cartón conteniendo 1 frasco.

- Preparación: por acilación de ácido G-aminopenicilánico con D- (-) -2 (p-hidroxifenil) glicina. Consistente en amoxicilina trihidratada en polvo, puede ser mezclada con un diluyente inerte y empacada en una cápsula dura. La cápsula puede ser coloreada.
- Identificación: pruebas:
  - Mezcle 2mg de amoxicilina con 2mg de la sal sódica de ácido cromotrópico y 2ml de ácido sulfúrico y sumerja en un líquido compatible a 150°C por 4 minutos. La solución muestra poco color al principio, luego cambia de amarillo a violeta y finalmente carboniza (distinción de otras penicilinas)
  - Mezcle cerca de 10mg de polvo con 1ml de agua y adicione 2ml de una mezcla conteniendo 2ml de una solución de cupri-tartrato potásico y 6ml de agua; un color rojo purpúreo se produce inmediatamente.
  - Disuelva 2 gotas de anilina en una mezcla de 1ml de ácido clorhídrico y 3ml de agua, enfríe en hielo, y agregue 200mg de nitrato de sodio disuelto en 1ml de agua. Agregue esta mezcla, a modo de gota, a una solución fría conteniendo 10mg de la muestra en 2ml de una solución de hidróxido de sodio; la solución se vuelve rojo intenso y un abundante precipitado café oscuro es producido.



- Absorción ultravioleta: en celda de 1cm de espesor

### ABSORCIÓN UV

Medio	Longitud de onda(nm)	Absortividad específica
HCl 0.1N	230	225
HCl 0.1N	272	26
NaOH 0.1N	247	286
NaOH 0.1N	291	62

#### \* Propiedades farmacológicas:

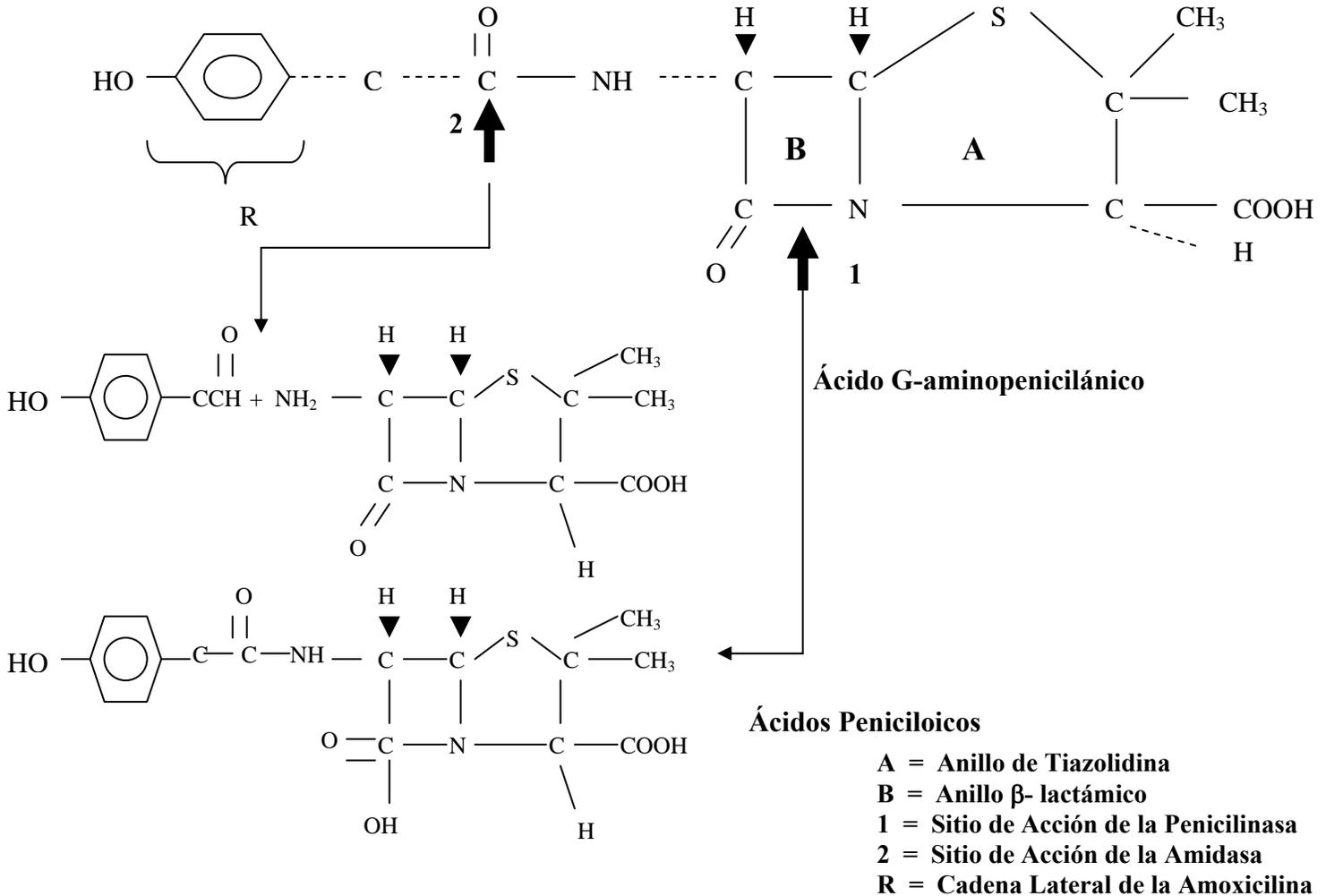
-Mecanismo de Acción de las Penicilinas: Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos destruyen bacterias sensibles. Las paredes de las bacterias son esenciales para su proliferación y desarrollo normales. El peptidoglucano es un componente heterogéneo polimérico de la pared bacteriana que le da su estabilidad mecánica rígida, gracias a su estructura en forma de entramado con innumerables entrecruzamientos.

En microorganismos gram positivos, la pared tiene 50 a 100 moléculas de espesor, pero en las bacterias gram negativas solo es de una a dos moléculas.



**Estructura de la Amoxicilina y los Productos de sus Hidrólisis**

**AMOXICILINA ANHIDRA**



Este enlace se rompe al ser atacado por moléculas de H<sub>2</sub>O; ácidos, bases o nucleófilos; ya que son susceptibles al ataque nucleofílico en el carbono carboxílico 2. El primer tipo de descomposición que sufre la amoxicilina es el rompimiento del enlace amídico por hidrólisis, ocurriendo una degradación más rápida mientras mayor sea la concentración de agua. Soluciones buffer de la sal sódica son estables a pH 5.8 y soluciones buffer de citrato son estables a pH 6.5.



La biosíntesis del peptidoglucano incluye unas 30 enzimas bacterianas y pueden considerarse en tres etapas: la primera, que es la formación del precursor uridindifosfato (UDP) – acetilmuramil- pentapéptido o nucleótido de Park. En las reacciones de la segunda fase, se unen UDP-acetilmuramil-pentapéptido y UDP-acetilglucosamina (con liberación de nucleótidos de uridina) para formar un polímero largo. La tercera etapa y final se logra por una reacción de transpeptidación fuera de la membrana celular, esto lo hace la transpeptidasa. Es precisamente esta última etapa de la síntesis de peptidoglucano, la que inhiben los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. La transpeptidasa probablemente es acilada por la penicilina, es decir, al parecer se forma la enzima peniciloil,  $-\text{CO} - \text{N}$  del anillo  $\beta$ -lactámico.

Las proteínas ligadoras de penicilinas (PBP) se encuentran en diferentes números en todas las bacterias, realizan la síntesis de peptidoglucanos (las que llevan transpeptidasas) y otras en la misma bacteria incluyen las necesarias para conservar la forma bacilar del microorganismo y para la formación de tabiques en la fase divisoria. La inhibición de las transpeptidasas hace que se formen esferoplastos y surja la lisis rápida. Sin embargo, la inhibición de las actividades de otras PBP puede generar lisis más tardía (PBP2) o la producción de formas filamentosas largas del microorganismo (PBP3).

La letalidad de las penicilinas para bacterias parece comprender mecanismos tanto líticos como no líticos. La alteración del equilibrio entre la unión de peptidoglucano mediado por PBP y la actividad de hidrolasa de mureína, por la penicilina da por resultado autólisis. La destrucción no lítica por penicilina puede comprender proteínas parecidas a holina en la membrana celular bacteriana que colapsan el potencial de membrana.



**-Mecanismos de Resistencia Bacteriana:**

- El microorganismo puede mostrar resistencia intrínseca por diferencias estructurales en las PBP que son los objetivos o blancos de tales fármacos. Estas diferencias estructurales se pueden dar por la generación del PBP de alto peso molecular y con menor afinidad por el antibiótico, estos PBP se adquieren por recombinación homóloga entre los genes de PBP en diferentes especies bacterianas.
- Por la incapacidad del compuesto para penetrar en su sitio de acción o por sistemas de flujo de salida dependientes de energía para bombear el antibiótico hacia fuera de la bacteria.
- La destrucción de los antibióticos por enzimas que producen las bacterias.  
Las  $\beta$ -lactamasas son capaces de inactivar a algunos antibióticos de esta categoría y pueden aparecer en grandes cantidades. En términos generales, las bacterias gram positivas generan una gran cantidad de  $\beta$ -lactamasas secretadas en forma extracelular. Gran parte de estas enzimas son penicilinas. En bacterias gram negativas, las  $\beta$ -lactamasas aparecen en cantidades relativamente pequeñas pero están situadas en el espacio periplásmico entre las membranas interna y externa de la bacteria, razón por la que éstas  $\beta$ -lactamasas se hallan situadas estratégicamente para brindar protección máxima al microorganismo.

Otros factores que influyen en la actividad de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos:

- El número de bacterias (población bacteriana) y la duración de la infección influyen en la actividad de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Los fármacos pueden tener una potencia miles de veces mayor cuando se les somete a prueba contra una cifra importante en un cultivo denso.
- La concentración mayor de microorganismos relativamente resistentes, en una gran población de ellos.
- La cantidad de  $\beta$ -lactamasa producida.



- La fase de crecimiento del cultivo: los antibiótico  $\beta$ -lactámicos muestran mayor actividad contra bacterias en la fase logarítmica de proliferación y tienen poco efecto en los gérmenes patógenos en la fase estacionaria, momento en que no se necesita sintetizar componentes de la pared bacteriana.
- La intensidad y duración de la penicilinoterapia necesaria para eliminar o curar infecciones experimentales en animales aumenta con la duración de la infección.
- La presencia de proteínas y otros constituyentes de pus, el pH bajo o la reducida presión de oxígeno no disminuyen en grado apreciable la capacidad de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos para destruir bacterias. Aun así los patógenos que sobreviven en el interior de células viables del huésped quedan protegidos de la acción de los antibióticos mencionados.

**-Acciones y Usos de la amoxicilina y otros antibióticos relacionados:**

La Amoxicilina es una penicilina semisintética con resistencia ácida y un espectro antibacterial similar a la ampicilina. Esta es, de cualquier modo, mejor absorbida después de una administración oral, los niveles de sangre son aproximadamente dos veces más alto que el obtenido con dosis similares de ampicilina. Más de la mitad de la dosis es excretada en orina después de 6 horas de administración. La dosis usual es equivalente a 250mg de Amoxicilina para adultos, 62.5mg para niños mayores de 1 año, o 125mg de 1 a 10 años, todas tres veces al día. La dosis puede ser doblada en infecciones severas. 1.2 gramos de Amoxicilina trihidratada es aproximadamente a 1 gramo de Amoxicilina anhidra. La ampicilina y Amoxicilina son activas contra *S. Pyogenes* y muchas cepas de *S. Pneumoniae* y *H. influenzae*, las principales bacterias patógenas de vías respiratorias superiores. Los fármacos son eficaces contra sinusitis, otitis media, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y epiglotitis causada por cepas sensibles de estos microorganismos. La Amoxicilina es el más activo de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos contra *S. Pneumoniae* tanto sensible como resistente a penicilina. Con base en la prevalencia cada vez mayor de resistencia neumocócica a



la penicilina, se recomienda aumento de la dosis de Amoxicilina por vía oral (desde 40-45mg/kg hasta 80 a 90 mg/kg al día) para el tratamiento empírico de otitis media aguda en niños. El *H. influenzae* resistente a ampicilina puede ser un problema en muchas áreas. La adición de un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa (Amoxicilina-clavulanato o ampicilina-sulbactam) extiende el espectro a *H. influenzae* y *Enterobacteriaceae* productores de  $\beta$ -lactamasa. La faringitis bacteriana debiera tratarse con penicilinas G o V, puesto que *S. pyogenes* es el patógeno principal.

Infecciones de Vías Urinarias: Casi todas las infecciones no complicadas de las vías mencionadas son causadas por *Enterobacteriaceae* y la especie más común es *E. coli*; la ampicilina suele ser un compuesto eficaz aunque se ha vuelto cada vez más común la resistencia a ella. Actualmente la resistencia en este tipo de infecciones a la amoxicilina es muy elevada por lo que no se recomienda su uso.

#### **-Reacciones Adversas a las Penicilinas**

Reacciones de Hipersensibilidad: Con mucho, las respuestas de hipersensibilidad son los efectos adversos más comunes que surgen con las penicilinas y ellas quizás sean el punto de partida más frecuente de alergia a medicamentos. Las reacciones alérgicas complican 0.7 a 4% de los periodos de tratamiento. No hay datos convincentes de que una penicilina difiera del grupo de ellas respecto a su capacidad de producir reacciones alérgicas verdaderas. En orden aproximado de frecuencia decreciente, las manifestaciones de alergia a las penicilinas incluyen erupción maculopapular, erupción urticariana, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia. La incidencia global de dichas reacciones a las penicilinas varía de 0.7% a 10% en diferentes estudios.

Las reacciones de hipersensibilidad a veces aparecen con cualquier presentación de la penicilina y la alergia a uno de los miembros de este grupo expone a la persona a un peligro mayor de reaccionar a otro. Por otra parte, la manifestación de



un efecto adverso no necesariamente denota que reaparezcan en exposiciones o contactos ulteriores con el fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad pueden surgir en ausencia de un contacto previo del medicamento; quizás se originen por la exposición involuntaria a la penicilina en el entorno (por ejemplo alimentos de origen animal con el antibiótico o por el hongo penicilinógeno). La eliminación del antibiótico casi siempre hace que desaparezcan a muy breve plazo las manifestaciones alérgicas pero llegan a persistir una o dos semanas, o más, después de interrumpirlo. En algunos casos, la reacción es leve y desaparece incluso si se continúa el uso de la penicilina; en otros, obliga a suspender inmediatamente el tratamiento con el antibiótico. En unos cuantos sujetos se necesita prohibir el empleo futuro de la penicilina por el peligro de muerte y hay que señalar tal precaución al enfermo. Cabe destacar que después de la ingestión de dosis minúsculas del antibiótico o cutirreacciones con cantidades pequeñísimas, han surgido crisis letales de anafilaxia.

Las penicilinas y sus productos de degradación actúan como haptenos después de su reacción covalente con proteínas. El producto intermediario antigénico más importante de la penicilina es la fracción peniciloil que se forma al abrirse el anillo  $\beta$ -lactámico, y se le considera como el determinante mayor (predominante) de la alergia a las penicilinas. Además, hay determinantes menores de la alergia a las penicilinas e incluyen la molécula intacta y el peniciloato. Los productos anteriores se forman in vivo y también están en las soluciones de penicilina preparadas. Los términos determinantes mayor y menor denotan la frecuencia con que los anticuerpos contra dichos haptenos parecen formarse, mas no describen la intensidad de la reacción potencial. De hecho, las reacciones anafilácticas a la penicilina por lo general están mediadas por anticuerpos IgE contra los determinantes menores.



Los anticuerpos contra penicilinas se detectan en casi todos los pacientes que han recibido el fármaco y en muchos que nunca han estado expuestos voluntariamente a él. El tratamiento reciente con el antibiótico induce un incremento en el calor de anticuerpos con especificidad de determinante mayor, y propiedades dermosensibilizantes. La incidencia de reactores positivos cutáneos es tres o cuatro veces mayor en personas atópicas que en las que no lo son. Los estudios clínicos inmunitarios sugieren que las reacciones alérgicas inmediatas son mediadas por anticuerpos dermosensibilizantes o de tipo IgE, por lo común de especificidad por determinantes menores. Las reacciones urticarianas aceleradas y tardías regularmente son mediadas por anticuerpos dermosensibilizantes con especificidad de determinante mayor. El síndrome de artralgia recurrente al parecer depende de la presencia de anticuerpos dermosensibilizantes de especificidades por determinantes menores. Algunas reacciones maculopapulares y eritematosas pueden deberse a complejos antígeno-anticuerpo tóxicos de anticuerpos IgM específicos de determinante mayor. Las reacciones urticarianas aceleradas y tardías a la penicilina termina a veces en forma espontánea por la aparición de anticuerpos bloqueadores.

Las erupciones cutáneas de todos los tipos pueden ser causadas por alergia a la penicilina. A veces surgen erupciones escarlatiniforme, morbiliforme, urticariana, vesicular y bulosa. Las lesiones purpúricas son poco comunes y casi siempre son consecuencia de vasculitis; en muy contadas ocasiones se observa púrpura trombocitopénica. Otra complicación infrecuente es la púrpura de Henoch-Schonlein con ataque renal. A veces se observa dermatitis por contacto en farmacéuticos, enfermeras y médicos que preparan soluciones de penicilina. Se ha sabido también de casos de reacciones farmacológicas fijas. Las respuestas más intensas que afectan piel son la dermatitis exfoliativa y el eritema multiforme exudativo de tipo eritematopapular o vesiculobuloso; ambas lesiones pueden ser muy intensas y de distribución atípica y constituyen el síndrome característico de Stevens-Johnson. La incidencia de erupciones cutáneas al parecer alcanza su



máximo después del uso de ampicilina y es en promedio de 9%; las erupciones surgen luego de administrar dicho antibiótico en casi todos los enfermos con mononucleosis infecciosa. Cuando se administran juntos alopurinol y ampicilina también aumenta la incidencia de erupciones. Las dermo-erupciones inducidas por ampicilinas en pacientes mencionados pueden causar una reacción tóxica y no una alergia verdadera. Las reacciones cutáneas positivas a los determinantes mayor y menor de la sensibilización por penicilina pueden no observarse. La erupción tal vez desaparezca incluso mientras persiste la administración de los antibióticos.

Las reacciones de hipersensibilidad más grave producidas por las penicilinas son angioedema y anafilaxia. El primero es un edema intenso de labios, cara, lengua y tejidos periorbitarios a menudo acompañado de sibilancias asmáticas y “pápulas gigantes” después de administración local, oral y sistemática de penicilinas de diversos tipos.

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides agudas inducidas por diversos preparados de penicilina constituyen el peligro inmediato de mayor importancia en relación con su empleo. Entre todos los fármacos, las penicilinas muy a menudo han ocasionado este tipo de efecto adverso. A cualquier edad surgen reacciones anafilactoides y según se cree, su incidencia es de 0.004 a 0.04% en individuos tratados con penicilinas. En promedio, 0.001% de sujetos tratados con dichos medicamentos fallecen por anafilaxia. En Estados Unidos se ha calculado que se producen como mínimo 300 muertes cada año por esta complicación del tratamiento. En promedio, 70% estuvo en contacto con penicilina en fechas anteriores y de ese grupo, 33% reaccionó a ella en una ocasión previa. Muy a menudo ha surgido anafilaxia después de ingestión del fármaco e incluso ha aparecido por la instalación intradérmica de una cantidad minúscula con fines de prueba para detectar hipersensibilidad. La intensidad de los cuadros clínicos varía. El más impresionante es el de hipotensión repentina y profunda, con muerte rápida.



En otros casos, los episodios anafilácticos han incluido broncoconstricción con asma intenso; dolor abdominal, náusea y vómito; debilidad extrema e hipotensión arterial o diarrea y dermoerupciones purpúritas.

La enfermedad del suero varía desde un cuadro con febrícula, erupción y leucopenia, hasta artralgia o artritis intensas, púrpura, linfadenopatía, esplenomegalia, cambios psíquicos, anormalidades electrocardiográficas que sugieren miocarditis, edema generalizado, albuminuria y hematuria. Es mediada por anticuerpos de tipo IgG y suele aparecer después de continuar una semana o más la administración de penicilina; sin embargo, puede ser tardía y ocurrir una o dos semanas después de interrumpir el uso del antibiótico. La enfermedad del suero causada por penicilina persiste a veces una semana o más.

La vasculitis cutánea o de otros órganos puede depender de hipersensibilidad a la penicilina. La reacción de Coombs a menudo se vuelve positiva durante la administración duradera de una penicilina o una cefalosporina, pero la anemia hemolítica es infrecuente. Tal vez haya neutropenia reversible. No se sabe si es verdaderamente una reacción de hipersensibilidad y se ha observado con todas las penicilinas e incluso en 30% de los sujetos tratados con 8 a 12 g de nafcilina por más de 21 días. Se detiene la maduración de la médula ósea.

La fiebre puede ser el único signo de una reacción de hipersensibilidad a las penicilinas y alcanzar valores altos, ser constante, remitente o intermitente; a veces se acompaña de escalofríos. La reacción febril suele desaparecer en términos de 24 a 36 h de concluir la administración del fármaco, pero llega a persistir varios días.

La eosinofilia es acompañante ocasional de otras reacciones alérgicas a la penicilinas y se ha dicho que la causa es con mayor frecuencia la meticilina. Se ha observado hematuria, albuminuria, piuria, cilindros de células renales y de otro tipo



en orina, incremento de la creatinina sérica e incluso oliguria. La biopsia muestra un infiltrado mononuclear con eosinofilia y daño tubular. En el espacio intersticial, se detecta IgG. La reacción mencionada suele ser reversible.

**Reacciones no Relacionadas con Hipersensibilidad o Toxicidad:** Cualquiera que sea la vía por la cual se administra el fármaco (es más notable cuando se ingiere), la penicilina cambia la composición de la microflora al eliminar microorganismos sensibles. El fenómeno comentado casi nunca tiene trascendencia clínica y poco después de interrumpir el uso del antibiótico se restablece la microflora normal. En algunas personas, debido a los cambios en la flora, se presentan infecciones sobreañadidas. Después de la administración de penicilinas orales, y con menor frecuencia las de tipo parenteral, se ha observado colitis pseudomembranosa por proliferación excesiva y producción de una toxina por parte de *C. difficile*.

Las reacciones alérgicas al tratamiento con penicilinas se deben a la producción de proteínas extrañas al organismo, que presentan un carácter antigénico. Las penicilinas son capaces de acilar las proteínas plasmáticas, y la peniciloilproteína resultante es el antígeno que da lugar a la biosíntesis del correspondiente anticuerpo. Una pequeña fracción de la población (en los Estados Unidos, se ha estimado entre un 6 y un 8%) muestra síntomas de respuesta alérgica, que pueden ser ligeros o graves. Si se presenta este tipo de síntomas tras el tratamiento con penicilina, es posible administrar una inyección de penicilinasasa, que provoca la destrucción del antibiótico, por conversión en ácido peniciloico.

La resistencia a las penicilinas puede originarse en una falta de absorción del antibiótico por parte del microorganismo, o bien a la producción de penicilinasasa. En la mayor parte de los casos estudiados, parece que la resistencia se debe más a la falta de absorción que a la síntesis de penicilinasas. De hecho, a concentraciones elevadas, las penicilinas inhiben el crecimiento de muchas bacterias gram negativas y microbacterias, de modo que si fuese posible alcanzar niveles plasmáticos de 100



µg de bencilpenicilina, este antibiótico resultaría eficaz en la mayoría de las infecciones por gram negativos.

Aunque parece que la producción de proteínas antígenas es una consecuencia inevitable del tratamiento con penicilinas, no todos los individuos son capaces de formar los correspondientes anticuerpos. Existe también una pequeña fracción de personas que adquieren la alergia a la penicilina durante el tratamiento con dicho antibiótico. El grado en que las distintas penicilinas pueden originar reacciones cruzadas es aun objeto de discusión, aunque, en general aquellas personas que adquieren sensibilidad frente a un derivado de penicilina, lo serán también a otros, incluso en un primer ensayo.

### INTERACCIONES DE LA AMOXICILINA

Amoxicilina interactuando con:

Medicamento	Efecto	Manejo
<u>Alopurinol.</u>	Mayor riesgo de presentar erupción por amoxicilina	Indicar al paciente la posibilidad de presentar erupción.
<u>Anticonceptivos orales combinados.</u>	Disminución de la efectividad de los anticonceptivos	Utilizar otro método anticonceptivo.
<u>Gentamicina.</u>	Pérdida de la eficacia de los aminoglucósidos	Vigilar eficacia de aminoglucósidos.
<u>Metotrexato.</u>	Toxicidad por metotrexato	Evitar su combinación; en caso contrario reducir la dosis de metotrexato y mantener vigilado al paciente por posibles efectos como leucopenia, trombocitopenia y úlceras cutáneas.



**-Estabilidad:** Las  $\beta$ -lactamasas presentes en numerosos microorganismos resistentes a la penicilina provocan la apertura del anillo  $\beta$ -lactámico; los ácidos peniciloicos resultantes carecen casi por completo de actividad antimicrobiana. Durante una infección, el aumento en una cepa de microorganismos resistentes a la penicilina puede crear un problema terapéutico de difícil solución, por lo que uno de los objetivos principales en los programas de investigación destinados a la preparación de nuevas penicilinas consiste en encontrar compuestos resistentes a la acción de las  $\beta$ -lactamasas. El otro objetivo es la síntesis de nuevas penicilinas que cumplan las características siguientes:

- Resistencia frente a los ácidos
- Baja capacidad de unión a las proteínas séricas
- Actividad específica elevada
- Actividad frente a gérmenes tanto grampositivos como gramnegativos
- Menores reacciones alérgicas en los pacientes sensibles
- Niveles plasmáticos elevados tras la administración oral



## DISEÑO Y FORMULACIÓN

- **Selección de la forma de administración:** cápsulas de 575mg de amoxicilina trihidratada equivalente a 500mg de amoxicilina anhidra.
- **Selección de auxiliares de formulación:** se usaron lactosa y estearato de magnesio ya que son adecuados en el caso de la Amoxicilina según la monografía consultada.
- **Selección del método de preparación:** el método de preparación es por vía seca, donde se pesan los componentes, se mezclan y se encapsulan.
- **Especificación del producto:**
  - Uniformidad de contenido: amoxicilina en cápsula contiene el equivalente a no menos de 90% y no más del 120% de lo declarado sobre  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ .
  - Uniformidad de peso: se realiza a 20 cápsulas, se calcula el contenido de polvo individual, para productos con peso superior a 300mg, por lo menos 18 de los pesos deben estar dentro del  $\pm 7.5\%$  del peso teórico, y los restantes deben incluirse en el  $\pm 15\%$ .
  - Disolución: debe diluirse al menos el 80% en 60 minutos.
  - Desintegración: debe desintegrarse en menos de 30 minutos.
  - Tamaño del receptáculo: N°00 (capacidad 0.95ml).
  - Color del receptáculo: rojo y rosado.
  - Propiedades organolépticas: polvo blanco o casi blanco. Olor a penicilinas descritas como del tipo sulfuroso. Sabor amargo.
- **Condiciones de almacenamiento:** deben ser almacenadas en contenedores sin aire a una temperatura que no exceda los  $25^{\circ}C$ , debido a que la alta humedad y temperatura cercana a  $37^{\circ}C$  afectan adversamente la estabilidad.



**MATERIAL Y MÉTODO:**

- **Tipo de Estudio:** es un estudio de desarrollo tecnológico que tiene por objetivo la elaboración de cápsulas de amoxicilina trihidratada de 575 mg que cumplan con los ensayos de uniformidad de peso y contenido establecidos por la USP XXV.

Para la elaboración de cápsulas se calculó la densidad aparente de la materia prima a fin de determinar el número de la cápsula y poder establecer la composición de la misma garantizando la uniformidad de contenido.

Las especificaciones que se establecieron para este estudio son las siguientes:

**Tabla No. 1**

**Operacionalización de las variables:**

<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>INDICADORES</b>
<b>Uniformidad de peso</b>	<b>Grado de repetibilidad que hay en el peso de polvo de una cápsula a otra con respecto al peso medio de todo el lote.</b>	<b>+/- 7.5%</b>
<b>Uniformidad de contenido</b>	<b>Grado de repetibilidad que hay de la cantidad de principio activo de una cápsula a otra con respecto a la cantidad dosificada.</b>	<b>90-120%</b>

\* Para comprobar la calidad de las cápsulas elaboradas se comparan con los resultados de cápsulas de un laboratorio nacional y otro extranjero.



## CÁLCULOS Y PROCEDIMIENTOS:

### 1. Elaboración de cápsulas

**a) Inspección de la materia prima:** Este ensayo fue realizado al principio activo calculando el grado de pureza de éste por espectrofotometría UV.

$$A = E; bc$$

A: Absorbancia.

E; : absortividad específica.

b: espesor de la celda (1cm).

c : concentración de la muestra.

**\*Preparación del blanco:** NaOH 0.1N

$$\frac{1N}{0.1N} = \frac{40g/l}{X}$$

$$X = 4g/l$$

Pesar 4 gramos de NaOH, disolver en agua destilada y aforar a 1000ml en un balón fondo plano aforado.

**\*Preparación de la muestra:** para una Absorbancia teórica de 0.4 en NaOH 0.1N a 247nm

$$A = E; b.c$$

$$C = \frac{0.4}{(286)(1cm)} = 1.398 \times 10^{-3} g/100ml = 13.98 \mu g/ml$$

$$\frac{10 \text{ mg}}{100ml} \times \frac{15 \text{ ml}}{100ml} = 0.15 \text{ mg/ml} = 15 \mu g/ml$$

$$A_T = (0.0015g/100ml)(1cm)(286)$$

$$A_T = 0.429 \quad \text{Absorbancia teórica}$$

$$\frac{575mg \text{ amox. trihidratada}}{X} = \frac{500mg \text{ amox. anhidra}}{10mg}$$

$$X = 11.5mg$$



Pesar 11.5mg de amoxicilina trihidratada llevar a un balón de 100ml aforado y llenar hasta la marca con NaOH 0.1N.

Tomar 15 ml de esta solución y llevar a un balón de 100 ml aforado y llenar hasta la marca un NaOH 0.1N.

**\* Preparación del patrón:**

Pesar 11.5 mg de amoxicilina trihidratada y llevar a 100 ml con NaOH 0.1N.

Tomar 15 ml de esta solución y aforar a 100 ml en un balón aforado fondo plano con NaOH 0.1N.

Realizar espectrofotometría UV a 247 nm de longitud de onda.

**b) Fabricación del Lote Piloto:**

- Calcular la densidad aparente de cada componente:
  - Pesar 10g del componente deseado.
  - Tamizar.
  - Introducir el polvo en una probeta de 50ml y compactarlo dando golpes a la probeta resultando el volumen compactado ( $V_c$ ).
  - Aplicar los datos a la fórmula  $\delta a = \frac{\text{peso}}{V_c}$
- Calcular el volumen que ocupa un componente en la fórmula (V).
$$V = \frac{\text{Pesoxcápsula}}{\delta a}$$
- Elegir el receptáculo adecuado según el volumen de principio activo.
- Calcular la cantidad por lote multiplicando el peso del componente en cada cápsula por 50 (No se pudo hacer un lote mayor por falta de materia prima).



- Pesar los componentes previamente tamizados de manera individual.
- Mezclar en bolsas plásticas de 5lbs.
- Encapsular con máquina semimanual.( ver foto en anexos)
- Limpiar las cápsulas y guardar en recipientes oscuros para protegerlas de la luz, con sobre de sílica gel para proteger de la humedad.

**2. Análisis del Producto Terminado:** Se le realizaron análisis de uniformidad de peso y contenido al lote piloto y a dos productos del mercado, uno de laboratorio extranjero y otro de laboratorio nacional.

**a) Ensayo de uniformidad de peso:**

- Pesar individualmente 20 cápsulas y anotar los pesos individualizados (P).
- Abrir los receptáculos y extraer el polvo completamente.
- Pesar los receptáculos vacíos y anotar los pesos individualizados (P’).
- Calcular la cantidad de polvo por cápsula (C) mediante la fórmula  $P-P'=C$ .
- Calcular el promedio de cantidad de polvo por cápsula  $(\bar{C})$
- Determinar los límites inferior y superior con  $\bar{C} \pm 7.5\%$
- Analizar los resultados comparando con lo requerido por la USP XXV.
- Hacer reajustes en la fórmula de ser necesario.

**b) Uniformidad de contenido:**

**Muestras:**

- Pesar el contenido de 30 cápsulas y calcular el promedio del peso de polvo en las 30 cápsulas  $(\bar{C})$
- Calcular la relación de polvo con amoxicilina anhidra.
- Mezclar el polvo en un mortero y pilón.
- Peso medio:

$$(\bar{C}) = \frac{\sum \text{pesos}}{30}$$



- Cantidad de polvo para 10mg de amoxicilina anhidra

$$(\bar{X}) = \frac{\bar{C} \times 10mg}{500mg}$$

- Pesar la cantidad de polvo  $X$  y aforar a 100ml con NaOH 0.1N en un balón aforado de 100ml. Agitar bien.
- Calcular la concentración final ( $y$ )

$$\frac{X}{100ml} \times \frac{15ml}{100ml} \times 1000 = Y (mcg/ml)$$

- Calcular la absorbancia teórica ( $A_T$ )  
 $A_T = E \cdot b \cdot c$ , donde “c” es “y” en g/100mL.
- Leer en el espectrofotómetro y anotar los resultados.

**Patrón:**

- Pesar 11.5mg de amoxicilina trihidratada.
- Diluir en NaOH 0.1N y aforar a 100mL.
- Tomar 15ml y llevar a 100ml con NaOH 0.1N.
- Leer en el espectrofotómetro.



## RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS:

**I. Análisis de Materia Prima:** La materia prima se encuentra en óptimas condiciones para su utilización en la elaboración de cápsulas ya que con un grado de pureza de 94.99% se encuentra dentro del rango establecido por la USP XXV que es de 90% a 120%.

A los excipientes no se les realizó este ensayo por falta de recursos, de cualquier manera, los excipientes fueron proporcionados por el laboratorio Mauricio Díaz Müller, por tanto creemos que son de calidad certificada.

### 1. Ensayo a Patrón:

Cantidad pesada de polvo: 11.385mg

575mg amoxicilina trihidratada = 500mg amoxicilina anhidra

11.385mg X

Cantidad contenida de amoxicilina anhidra: 9.9mg

$$\begin{aligned} \text{Concentración: } & \frac{9.9}{100} \times \frac{15}{100} \times 1000 = 14.85 \text{mcg} / \text{mL} \\ & = 0.001485 \text{g} / 100 \text{mL} \end{aligned}$$

Absorbancia Teórica:  $A_T = (0.001485 \text{g} / 100 \text{mL})(1 \text{cm})(286)$

$$A_T = 0.4247$$

Absorbancia Real: 0.4208

$$\begin{aligned} \text{Porcentaje de Pureza: } & \frac{0.4247}{0.4208} \times 100\% \\ & X = 99.08\% \end{aligned}$$



## 2. Ensayo Muestra:

Cantidad pesada: 11.3mg amoxicilina trihidratada

575mg amoxicilina trihidratada = 500mg amoxicilina anhidra

11.3mg X

X=9.83mg de amoxicilina anhidra

$$\begin{aligned} \text{Concentración: } \frac{9.83\text{mg}}{100} \times \frac{15\text{ml}}{100} \times 1000 &= 14.745\text{mcg} / \text{mL} \\ &= 0.0014745\text{g}/100\text{mL} \end{aligned}$$

Absorbancia Teórica:  $A_T = (0.0014745\text{g}/100\text{mL})(1\text{cm})(286)$

$$A_T = 0.421707$$

Absorbancia Real: 0.4006

$$\begin{aligned} \text{Porcentaje de Pureza: } \frac{0.421707}{0.4006} \times 100\% & \\ X = 94.99\% & \end{aligned}$$

## II. Elaboración de las Cápsulas

El método elegido para su fabricación fue por vía seca utilizando una maquina semimanual para su llenado.

### 1. Amoxicilina Trihidratada

$$\delta a = \frac{10\text{g}}{14.3\text{ml}} = 0.6993\text{g} / \text{ml}$$

Dosis terapéutica de amoxicilina es de 500mg (equivalente a 575mg de amoxicilina trihidratada).

Volumen que ocupa en cápsula:

$$V_c = \frac{0.575\text{g}}{0.6993\text{g} / \text{ml}} = 0.8222\text{ml}$$



Según el volumen que ocupa el principio activo, el receptáculo adecuado es el “00”, ya que posee un volumen de 0.95ml y el número “0” es de 0.65ml.

Cantidad por lote:  $0.575g \times 50 = 28.75g$

**2. Estearato de Magnesio:** Se usa una concentración del 2%

$$\delta a = \frac{10g}{21ml} = 0.47619g/ml$$

usado al 2% en el receptáculo "00" (0.95ml)

$$0.95ml \quad 100\%$$

$$X \quad 2\%$$

$$X = 0.019ml$$

$$0.47619g \quad 1ml$$

$$X \quad 0.019ml$$

$$X = 0.00905g \text{ por cápsula}$$

$$\text{cantidad por lote : } 0.00905g \times 50 = 0.4525g$$

**3. Lactosa:**

$$\delta a = \frac{10g}{22ml} = 0.9091g/ml$$

$$\text{Volumen ocupado en cápsula "00": } 0.95ml - 0.8222ml - 0.019ml = 0.1088ml$$

$$0.9091g \quad 1ml$$

$$X \quad 0.1088ml$$

$$X = 0.099g \text{ por cápsula}$$

$$\text{Cantidad por lote: } 0.099g \times 50 = 4.95g \text{ por lote}$$

Se obtuvieron un total de 50 cápsulas llenas.



En base al cálculo de las densidades aparentes de la materia prima seleccionada para la elaboración de las cápsulas se estableció la fórmula cuali-cuantitativa detallada a continuación

**Tabla No. 2**  
**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Nombre del componente	Función en fórmula	$\delta_a$ (g/ml)	Cantidad por cápsula (g)	Cantidad por lote (g)	Porcentaje en fórmula*	Volumen que ocupa por receptáculo (ml)
<b>Amoxicilina trihidratada</b>	<b>Principio activo</b>	<b>0.6993</b>	<b>0.575</b>	<b>28.75</b>	<b>86.54%</b>	<b>0.8222</b>
<b>Estearato de magnesio</b>	<b>Lubricante-deslizante</b>	<b>0.47619</b>	<b>0.00905</b>	<b>0.4525</b>	<b>2%</b>	<b>0.019</b>
<b>Lactosa</b>	<b>Diluyente</b>	<b>0.9091</b>	<b>0.099</b>	<b>4.95</b>	<b>11.46%</b>	<b>0.1088</b>
<b>Totales</b>	<b>-----</b>	<b>-----</b>	<b>0.683</b>	<b>34.1525</b>	<b>100%</b>	<b>0.95</b>

**\*Porcentaje en fórmula:** se calculó con el volumen ocupado en el receptáculo, donde 0.95ml es el 100%



### III. Análisis del Producto Terminado:

#### 1. Ensayo de Uniformidad de Peso:

Se aplicó este ensayo a 20 cápsulas del lote piloto así como a cápsulas de amoxicilina trihidratada de 575mg de un laboratorio nacional y uno extranjero donde ambos productos así como el nuestro cumplen con las especificaciones de la USP XXV.

**Tabla No. 3**  
**Datos Obtenidos en el Ensayo de Uniformidad de Peso**

Cápsula	Laboratorio Nacional mg			Laboratorio Extranjero mg			Lote Piloto mg		
	P	P'	C	P	P'	C	P	P'	C
1	799.8	98.9	700.9	697.7	106.5	591.2	802.3	138.7	663.6
2	793.9	100.2	693.7	686.9	106.8	580.1	797.8	133.7	664.1
3	765.4	94.1	671.3	667	106.3	560.7	795.8	137.5	658.3
4	783.4	96.1	687.3	680	105.8	574.2	805.1	134.8	670.3
5	768.5	100.1	658.4	685.4	100.9	584.5	799.7	113.9	685.3
6	774.1	95.6	678.5	694.5	101.7	592.8	801.2	110.4	690.8
7	783.9	93.8	690.1	666.5	99.8	566.7	789.8	119.5	680.3
8	791.4	98.9	692.5	672.7	103.8	568.9	801.8	126	675.8
9	793.3	92.7	700.6	691	105.7	585.3	804.5	127.8	676.7
10	781.6	94.8	686.8	669.9	100	569.9	800.8	119.6	681.2
11	770.2	91.7	678.5	678	102.4	575.6	810	119.2	690.8
12	767.7	93.8	673.9	681.3	102.7	578.6	795.4	119.7	675.7
13	790.6	90.7	699.9	694.4	104.3	590.1	801.23	142.8	658.4
14	791	90.9	700.1	696.2	103.8	592.4	801.7	130.8	670.9
15	778.5	92.7	685.8	692.4	105.7	586.7	788.7	120	668.7
16	792.4	94.8	697.6	690.7	103.8	586.9	796.6	115.9	680.7
17	781.8	99.7	682.1	686.6	102.3	584.3	795.8	110	685.8
18	771.7	96.9	674.8	678.8	101.9	576.9	797.9	122.2	675.7
19	762.4	101.6	660.8	685.2	106.1	579.1	803.3	121.5	681.8
20	781.8	98.7	683.1	695.3	107	588.3	791.9	116.1	675.8

Datos obtenidos en el análisis de la uniformidad de peso de las cápsulas. P: peso de las cápsulas llenas; P': peso de los receptáculos vacíos; C: contenido de polvo por receptáculo.



**a) Lote Piloto:** 
$$\bar{C} = \frac{\sum C}{20} = 675.5367$$

- Límites: Superior: 
$$\begin{array}{r} 675.5367 \quad 100\% \\ X \quad 107.5\% \\ X = 726.20mg \end{array}$$

Inferior: 
$$\begin{array}{r} 675.5367 \quad 100\% \\ X \quad 92.5\% \\ X = 624.87mg \end{array}$$

- Rango de datos de lote piloto: 658.3mg - 690.8mg

**b) Cápsulas de Laboratorio Nacional:**

$$\bar{C} = \frac{\sum C}{20} = 685.33$$

- Límites: Superior: 
$$\begin{array}{r} 685.33 \quad 100\% \\ X \quad 107.5\% \\ X = 736.7297mg \end{array}$$

Inferior: 
$$\begin{array}{r} 685.33 \quad 100\% \\ X \quad 92.5\% \\ X = 633.93mg \end{array}$$

- Rango de datos de laboratorio nacional: 660.8mg – 700.9mg



**c) Cápsulas de Laboratorio Extranjero:**

$$\bar{C} = \frac{\sum C}{20} = 580.667mg$$

Límites: Superior:

$$\begin{aligned} 580.667 & 100\% \\ X & 107.5\% \\ X = 624.217mg \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Inferior:} & 580.667 & 100\% \\ & X & 92.5\% \\ & X = 537.1169mg \end{aligned}$$

- Rango de datos de laboratorio Extranjero: 560.7mg – 592.8mg

**2. Ensayo de Uniformidad de Contenido:** Los resultados de este ensayo fueron satisfactorios ya que el porcentaje de principio activo para 30 cápsulas de cada laboratorio así como las nuestras estuvieron dentro del 90% a 120% siendo estos de 116.83% para nuestras cápsulas, 115.027% para el laboratorio extranjero y de 111.25% para el laboratorio nacional.

**a) Lote piloto:** Aceptable de 90 al 120%

**Peso medio:**

$$\frac{20266.101mg}{30} = 675.5367mg$$

675.5367mg 500mg amoxicilina anhidra

$$X \qquad \qquad \qquad 10mg$$

X = 13.51mg de polvo contienen 10mg de amoxicilina anhidra  
se pesaron 0.0136g de polvo

13.51mg polvo  $\Leftrightarrow$  10mg amoxicilina anhidra

$$13.6mg \qquad \qquad \qquad X$$

$$X = 10.0667mg$$

$$\begin{aligned} \frac{10.0667mg}{100ml} \times \frac{15ml}{100ml} \times 1000 \\ = 15.1mcg / ml \end{aligned}$$

$$A_T = (286)(1cm)(0.00151g / 100ml)$$

$$A_T = 0.43186$$



- Absorción Real: 0.5045
- Porcentaje: 116.83%

$$\frac{17420.01mg}{30} = 580.667mg$$

**Laboratorio** 580.667mg 500mg amoxicilina anhidra

**Extranjero:** X 10mg

Aceptable de X = 11.61mg de polvo contienen 10mg de amoxicilina anhidra 90 a 120% se pesaron 0.0118g de polvo

**Peso Medio:** 13.61mg polvo 10mg amoxicilina anhidra

11.8mg X

$$X = 10.1636mg$$

$$\frac{10.1636mg}{100ml} \times \frac{15ml}{100ml} \times 1000 = 15.2454mcg/ml$$

$$= 0.0015245g/100ml$$

$$A_T = (286)(1cm)(0.0015245g/100ml)$$

$$A_T = 0.436007$$

- Absorción Real: 0.5015
- Porcentaje: 115.027%



**Laboratorio Nacional:**

- Peso Medio:**

$$\frac{20559.9mg}{30} = 685.33mg$$

685.33mg    500mg amoxicilina anhidra

$$X \qquad \qquad \qquad 10mg$$

X = 13.7066mg de polvo contienen 10mg de amoxicilina anhidra  
se pesaron 0.0140g de polvo

13.7066mg polvo    10mg amoxicilina anhidra

$$14mg \qquad \qquad \qquad X$$

$$X = 10.214057mg$$

$$\frac{10.214057mg}{100ml} \times \frac{15ml}{100ml} \times 1000 = 15.32mcg / ml$$

$$= 0.001532g / 100ml$$

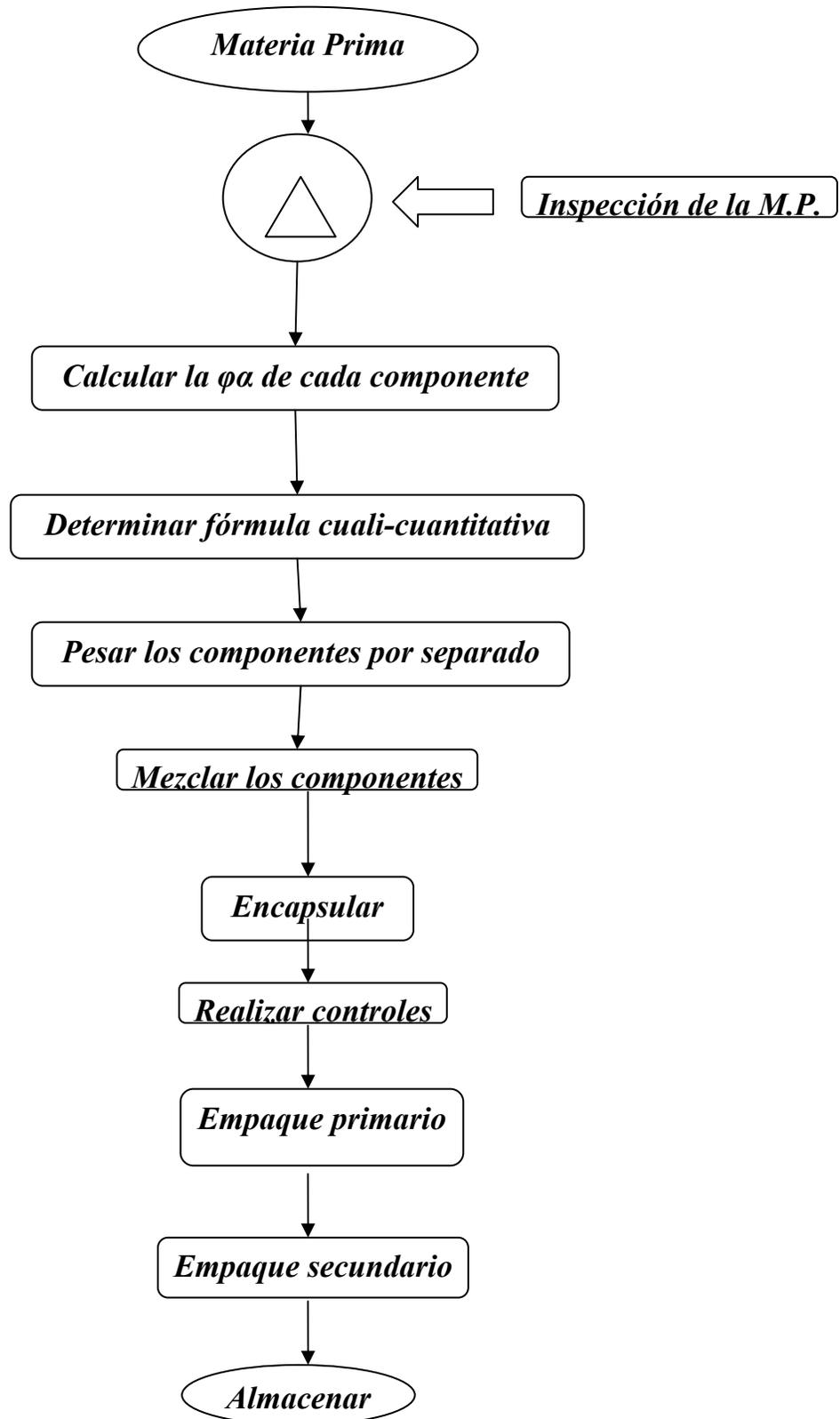
$$A_r = (286)(1cm)(0.001532g / 100ml)$$

$$A_r = 0.438152$$

- Absorción Real: 0.4879
- Porcentaje: 111.35%



**FLUJOGRAMA DE PROCESO**





## MATERIAL Y EQUIPO

### 1. Para Producción de Lote Piloto

- **Bolsa de 5 Libras:** Se utilizó para contener los componentes de la fórmula por separados y para realizar la mezcla de los mismos. Cada una se identificará conteniendo la siguiente etiqueta:

Nombre: _____
% en Fórmula: _____
Cantidad (gramos): _____
Función en Fórmula: _____
Orden a Agrupar: _____
Precauciones de Manejo: _____

- **Espátula:** Se utilizó para manipular los componentes en polvo al momento de la pesada y encapsulado.  
Largo: 7 ¼" (18.4cm)
- **Probeta:** Se utilizó para medir el volumen compactado de los componentes en polvo de la fórmula y así calcular la densidad aparente de los mismos.
  - **Tipo:** Pirex Brand certificada clase A con escala métrica simple.
  - **Capacidad:** 50ml
  - **Escala:** 0.2ml
  - **Tolerancia:** ASTM:  $\pm 0.17$ ml
  - **Altura Aproximada:** 192mm
  - **Número de Esquina 3062 -25**
- **Tamiz:** Útil para obtener un granulado homogéneo de la mezcla y de cada componente.



- **Beaker:** Útil para contener los componentes de la fórmula al momento de ser pesados.
  - **Tipo:** Pirex de borosilicato.
  - **Capacidad:** 250ml
  - **Escala:** Métrica doble graduada, para indicar el contenido aproximado
  - **Rango Graduado:** 25ml – 200 ml
  - **Intervalo de Graduación:** 25 ml
  - **Esquineado Número:** 1000-250
  
- **Amoxicilina Trihidratada:** Principio activo
- **Estearato de Magnesio:** Se usa en concentración del 2 al 10% como agente deslizante.
- **Lactosa:** Útil como material de relleno de las cápsulas.
- **Pana:** De plástico limpia y seca, se usó para recibir el material durante el tamizado.
- **Papel Foil:** Útil como recipiente para pesar los componentes.
- **Calculadora:** Útil para realizar los cálculos pertinentes.
- **Receptáculos:** Se utilizaron los números 00 con una capacidad de 0.95ml
- **Embudo:** Se utilizó para introducir los 10g de cada componente en la probeta y calcular el volumen compactado.
- **Gabacha, Guantes, Gorro, Nasobuco y Botas Quirúrgicas:** Para trabajar en el laboratorio y obtener buenas condiciones de higiene y las más adecuadas que el recinto nos permitiese.
- **Espacio Físico Cerrado:** Debe ser lo más higiénico posible para la elaboración del producto.
- **Mesa de Trabajo:** Útil para la manipulación y la elaboración.
- **Balanza:** Se utilizó la serie OHAUS Adventurer TM.
  - **ITEM N°:** AR3130
  - **Máxima Capacidad:** 310g
  - **Readability:** 0.001g



- **SN:** 43351203260403P
- **Power Requerimiento:** 8-14.5V 50/60 Hz  
6VA, or 9.5 – 20V=6W  
OHAUS Corp. PineBrook, NJ.
- **Encapsuladora:** semi-manual con capacidad para 60 receptáculos.

## 2. Para la Evaluación de las Cápsulas Elaboradas

- **Balón aforado fondo plano de 100ml:** Se utilizó para hacer diluciones.
- **Pipeta aforada de 15ml:** Para medir la cantidad necesaria en las diluciones.
- **Balón aforado fondo plano de 1000ml:** Para preparar la solución del medio en que se diluyó el polvo a evaluar.
- **Balanza Analítica Certificada:** Se utilizó para pesar la cantidad de componentes que se requería para el análisis del producto.
  - **SER:** 13506973
  - **AC Adapter:** DC 12v 0.3<sup>a</sup>
  - **Certificada A&D company, limited. AND**
- **Agua Destilada:** Se usó como diluyente para el NaOH y para lavar cristalería.
- **NaOH:** Como medio para el polvo en estudio.
- **Espátula:** Se utilizó para manipular el polvo durante la pesada.
- **Beaker de 250ml:** Se usó como recipiente de contención inespecífico.
- **Espectrofotómetro:** Para cuantificar la amoxicilina.
  - **Tipo:** HP 8453
  - **Wty:** WABX
  - **Model:** XA51133
  - **Prod:** 03986A ABA
  - **S/N:** US72558321
- **Papel Foil:** Como recipiente para pesar los componentes en la balanza.



## CONCLUSIONES

- ✓ *Se estableció la fórmula cuali-cuantitativa de cápsulas de amoxicilina trihidratada de 575 mg que cumplen con las especificaciones de uniformidad de peso y contenido establecido en la USP XXV.*



## RECOMENDACIONES

- ✓ *A los interesados en usar esta fórmula, es muy importante realizar los demás ensayos recomendados por la USPXXV ya que estos proporcionan información vital para su uso.*
  
- ✓ *Posteriormente realizar ensayos de estabilidad del producto debido a que esto permitirá conocer las condiciones más favorables para el manejo y almacenamiento del producto.*
  
- ✓ *A la industria farmacéutica nacional, especialmente al Laboratorio Mauricio Díaz Müller, la construcción de una planta para la elaboración de productos antimicrobianos por las razones antes planteadas.*



# ANEXOS



## GLOSARIO

**Área Limpia:** Es el área en la que son debidamente controladas el número de partículas, gérmenes, humedad y temperatura. Los controles son ajustados por cada condición particular.

**Componente:** Cualquier ingrediente activo o inactivo usado en la manufactura de un producto farmacéutico.

**Acciones Correctivas:** Toma de medidas preliminares para eliminar o minimizar la repetición de problemas. Se supone la reparación, reclasificación o el descarte de materiales no conformes.

**Buenas Practicas de Laboratorio:** Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que la calidad e integridad de los datos generados por un laboratorio son confiables, precisos y exactos.

**Calibración:** Proceso mediante el cual se establece si el desempeño de un equipo satisface las especificaciones definidas. Para la ejecución de este proceso se deben usar materiales de referencia certificados.

**Contaminación del Área:** Presencia de elementos físicos, químicos o microbiológicos en cantidad no adecuada para la seguridad del producto que se esta fabricando.

**Contenido:** Cantidad de componentes que intervienen y constituyen una forma farmacéutica.

**Control de Calidad:** Sistema planificado de actividades cuyo propósito es el de asegurar un producto de calidad, el cual incluye, todas las medidas requeridas para asegurar la



producción de lotes uniformes de medicamentos que cumplen con las especificaciones establecidas de identidad, potencia, pureza y otras características.

**Criterio de Aceptación:** Conjunto de reglas que establecen los niveles de calidad aceptable o inaceptable, para la aceptación o rechazo de un lote de producto farmacéutico o cualquiera de sus componentes.

**Empaque/Envase/Primario:** Recipiente o envase dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada.

**Empaque/Envase/Secundario:** Envase definitivo de distribución y comercialización o material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario que contiene al medicamento en su forma definitiva.

**Especificaciones:** Descripción de los requerimientos que deben ser satisfechos por el material de inicio de empaque, los productos intermediarios a granel y terminados. Dichos requerimientos incluyen ciertas propiedades físicas y químicas y de ser posible, biológicos.

**Estabilidad:** Aptitud de un principio o de un medicamento o producto farmacéutico de mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas en relación a su identidad, concentración o potencia, calidad, pureza y apariencia física.

**Excipiente:** Sustancia que en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica tiene actividad farmacológica nula. Se usa a fin de dotar a dicha forma farmacéutica de aquellas características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptación y facilidad de administración. Auxiliar empleado para dar una forma o consistencia adecuada a una preparación.

**Farmacopea:** Conjunto o colección de normas sobre principios activos, productos farmacéuticos auxiliares, productos medicinales y métodos analíticos recomendados con el



objeto de constatar si estas cumplen las normas y que han sido publicadas o reconocidas por la autoridad sanitaria competente.

**Fabricación:** Conjunto de operaciones que intervienen en la producción de un producto farmacéutico.

**Forma Farmacéutica:** Producto medicinal que ha sido procesado hasta llegar a una forma en la dosis requerida que garantiza el efecto esperado por la vía de administración indicada.

**Fórmula Maestra:** Establece los materiales y las cantidades respectivas que serán usadas en la fabricación de un producto farmacéutico, incluye además una descripción de las operaciones de fabricación y de los detalles de los controles específicos que se emplearan durante el proceso.

**Formulación:** Diseño de la fórmula y los procedimientos para fabricar una forma farmacéutica dosificada.

**Garantía de Calidad:** Sistema planificado de actividades cuyo propósito es asegurar que el programa de control de calidad sea realmente efectivo; incluye el cumplimiento de las buenas prácticas de manufacturas y las buenas prácticas de laboratorio.

**Lote:** Cantidad de medicamento que se produce en un ciclo de fabricación. La característica esencial de un lote de fabricación es su homogeneidad.

**Materias Primas:** Todas las sustancias (principios activos y excipientes) que se emplean para la fabricación de productos farmacéuticos.

**Medicamentos:** Sustancia o mezcla de sustancias fabricadas, recomendadas para el tratamiento el alivio, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, de un estado físico



anormal o el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre o los animales.

**Medicamento Esencial** Sustancia que se utiliza para la atención en salud, seleccionada de acuerdo a las enfermedades más comunes en un país y que satisface las necesidades de la mayor parte de la población, bajo los siguientes criterios: eficacia, relación beneficio/riesgo favorable, relación beneficio/costo favorable.

**Monografía:** Descripción científico-técnico de un principio activo, un producto farmacéutico auxiliar a una forma farmacéutica dosificada.

**Muestra de Retención:** Son las muestras respectivas de cada lote de producto, materia prima, material de envase y empaques destinadas por un periodo de tiempo establecido, para cualquier referencia futura o ensayo eventual que se necesite.

**Muestras Respectivas** Porción finita seleccionada de una cantidad mayor de producto terminado o de cualquiera de sus componentes. La selección de la muestra se realiza de acuerdo a un plan de muestreo que asegura que la muestra representa la totalidad del material muestreado.

**Norma:** Documento técnico normativo fundamental en el que se establece un conjunto de reglas, disposiciones y requerimientos para un objeto de normalización específico, cuyo cumplimiento es obligatorio para los organismos empresas y entidades vinculadas en el.

**Número de Lote:** Identificación en número y/o letras del medicamento que permite identificar el lote al que este pertenece.

**Orden de Producto/Registro de Producción:** Documento que autoriza y registra la fabricación de uno o más lotes de un producto farmacéutico de acuerdo con todas y cada una de las instrucciones contenidas en la fórmula maestra.



**Planta Farmacéutica:** Edificio o grupo de edificios que formando una misma unidad geográfica y administrativa alojan los grupos de trabajo ubicados en las siguientes áreas: científica y técnicas, productora y de servicio.

**Potencia:** Actividad terapéutica del producto farmacéutico tal como es indicada para pruebas apropiadas de laboratorio o por datos clínicos controlados y desarrollados en forma adecuada.

**Porcentaje de Rendimiento Teórico:** Relación expresada en porcentaje entre el rendimiento real y el rendimiento teórico en la misma etapa del proceso de fabricación del producto farmacéutico.

**Principio Activo/Ingrediente Activo:** Sustancia o mezcla de sustancias dotadas de efectos farmacológicos específicos o que sin poseer actividad, al ser administrados al organismo la adquieren, como es el caso de los profármacos.

**Procedimientos Patrones de Operación:** Procedimiento escrito que contiene las instrucciones detalladas necesarias para realizar una tarea relacionada con la manufactura y control de los productos medicinales, tanto de carácter general (Ej: limpieza) como específico (operación de un determinado equipo). Estos deben ser cumplidos rigurosamente.

**Producto Terminado:** Producto farmacéutico que ha pasado por todas las etapas de fabricación, rotulación y empaque.

**Rechazo:** Es la prohibición de un uso o distribución de cualquier componente de la fórmula y empaque, material en proceso, producto semielaborado o producto terminado por no cumplir algunas de las especificaciones previamente establecidas.



**Rendimiento Real:** Cantidad en peso, volumen o unidades que se obtienen al final de un proceso de fabricación de un producto farmacéutico.

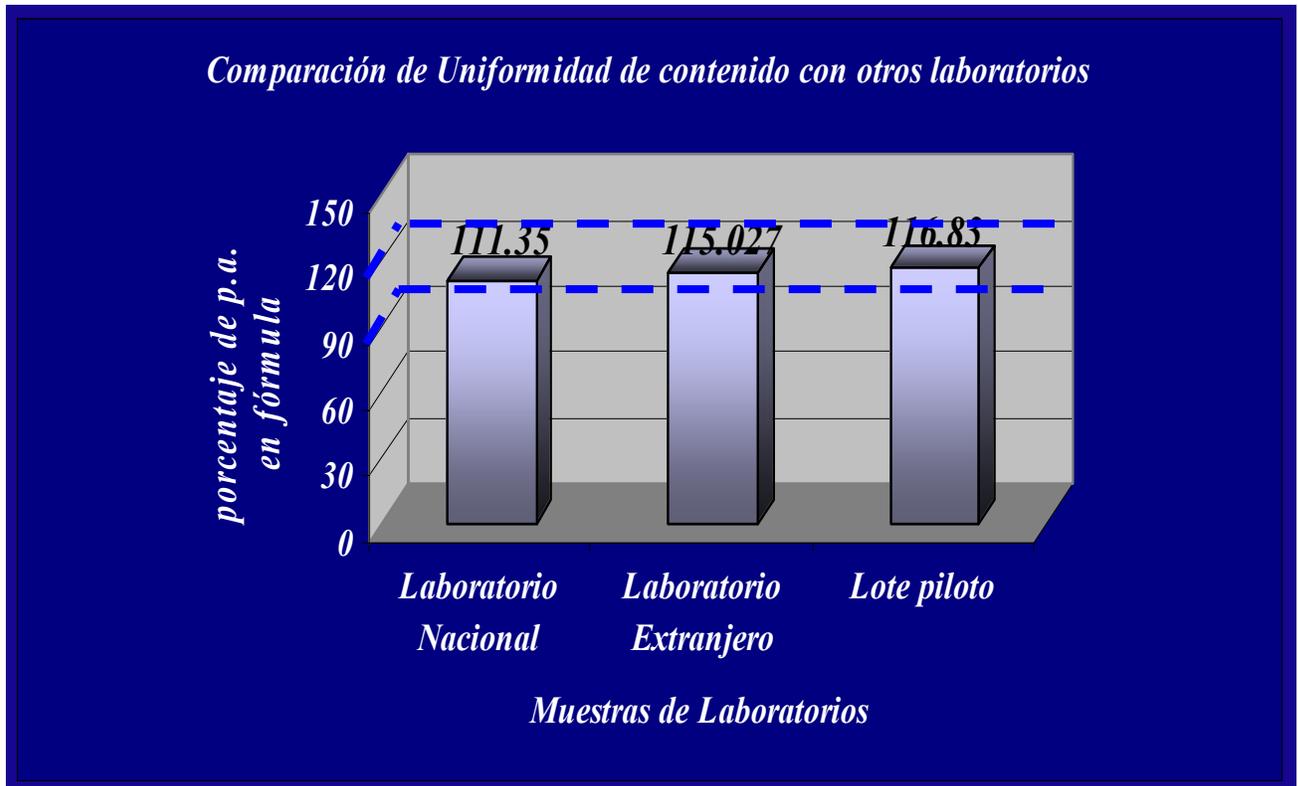
**Rendimiento Teórico:** Cantidad en peso, volumen o unidades que se expresan se esperan obtener al final de un proceso de fabricación.

**Validación:** Comprobación y verificación de la efectividad y reproducibilidad de una técnica, de una operación y su metodología de control.



Gráfico 1

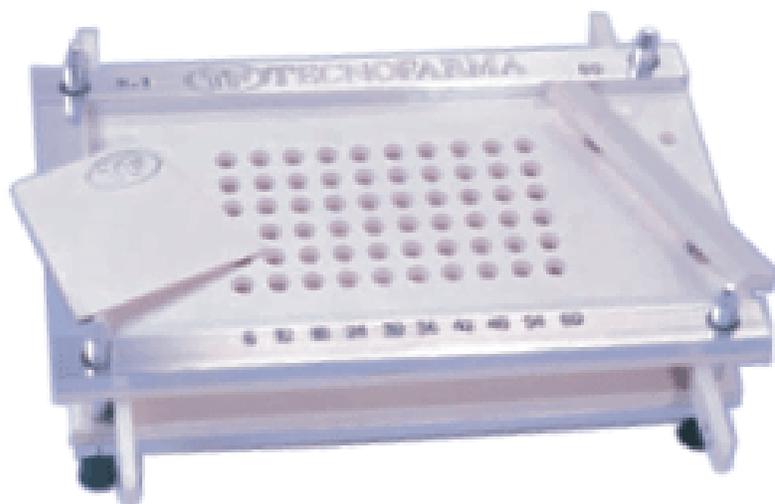
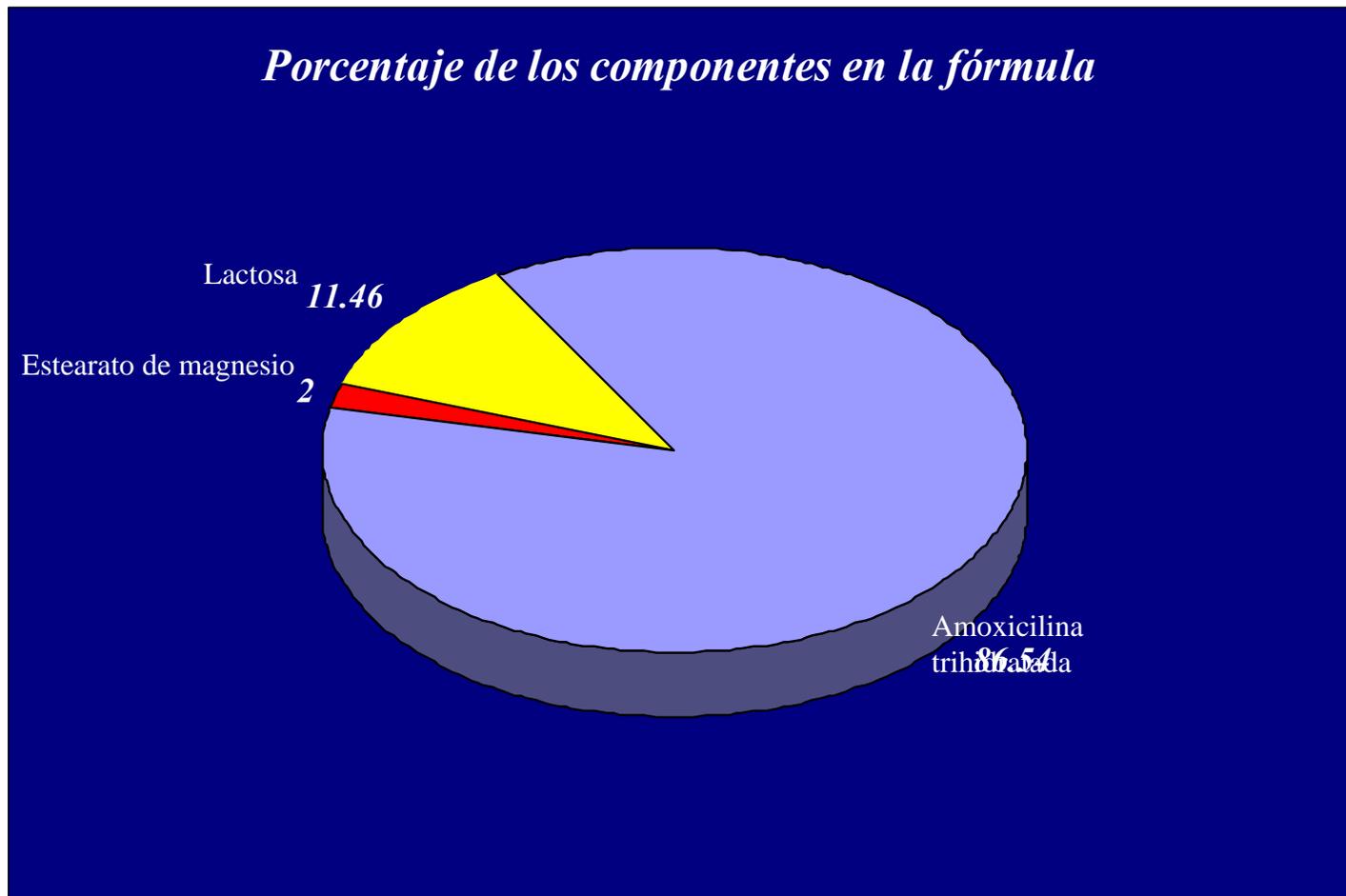
# ✓ Uniformidad de contenido:



— . . — Límites de uniformidad de contenido establecidos por la USP XXV



Gráfico 2



Encapsuladora utilizada en el proceso



## BIBLIOGRAFÍA

- ✓ Práctica de Manufactura: Folleto. Maria Elena Colino Sacaza
- ✓ México 1997 Pág. 3-10
  
- ✓ Goodman Gilman A. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. C 45, sec VIII: Quimioterapia de las enfermedades microbianas. McGraw Hill. 10<sup>ma</sup> Edición. v II. p 1207-1212, 1214, 1220-1224. USA 2001.
  
- ✓ Reynolds EF.J. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. Amoxicillin thihydrate. Royal Pharmaceutical Society. Ed 31<sup>th</sup> . p 171, 172.
  
- ✓ United States Pharmacopeias Convention. The Official Compendia of Standards. Amoxicillin. Inc. 12601 Twimbrook, Rockville. p 133, 134. 2002.
  
- ✓ The Pharmaceutical Press. The Pharmaceutical CODEX. Amoxicillin Trihydrate. p 37-38. London.
  
- ✓ Gennaro A.R. Remington. The Science And Practice of Pharmacy. Antiinfecciosos Amoxicilin. Capsules. Chairman of the Editorial Board Editor. Mack Publishing company. v II. p 1283. Pennsylvania, Easton 18042. 1995.
  
- ✓ Laboratorios BIOCHEMIE. Prospecto de Ospamox. Gesellschaft m. b. H, Austria, Viena 1235 Wien, Brunner Strasse 59.
  
- ✓ Foye W.O. Principios de Química Farmacéutica. Capítulo 32: Antibióticos. Editorial Reverté, S.A. v II. p 802-806. España, Barcelona. 1984.



- ✓ Fonseca M.A. y Cuadra E.B. Tecnología Farmacéutica de formas sólidas. C V: Cápsulas. Consejo Nacional de la Educación Superior. p 90, 94-97, 99, 100. Nicaragua, Managua.
- ✓ Calero Montoya, PhD; Lastre J. L, PhD; Frutos P, PhD; Ballesteros P, PhD; Torrado J. J, PhD; Torrado S, PhD. Elaboración de Caplets de Amoxicilina Especificaciones de los componentes. Pág. 26, 34, 39, 40, 44, 47. Madrid, España, Mayo.
- ✓ Fisher Scientific. Fisher Catalog 98/99P. Litho in U.S.A. Pág 73, 165, 478, 1633. U.S.A 1998.
- ✓ Fonseca M.A. Clase Sobre Cápsulas. Controles a las Cápsulas. Miércoles 17/09/03. Aula 114 de 2-4PM.
- ✓ Clarke's Isolation and Identification of Drougs. The Pharmaceutical Press. 2<sup>nd</sup> Ed. P 348-349.