

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN - LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE FARMACIA**



**TEMA:
ELABORACIÓN DE TABLETAS DE ATENOLOL DE 100 mg EN EL
LABORATORIO MAURICIO DÍAZ MÜLLER**

**MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO
DE LICENCIADO QUÍMICO - FARMACÉUTICO**

AUTORES:

**Br. Norma Alejandra Thobourne Tapia
Br. Yolanda Agustina Pineda Rizo
Br. Heykel Emilio Salazar Darce**

TUTOR:

Msc. María Mercedes Pacheco Solís.

ASESOR:

Lic. Elena Balladares Cuadra.

10 de Mayo del 2006



DEDICATORIA

Dedico este trabajo primeramente a DIOS mi Señor, sin él no hubiese sido posible terminarlo.

A mi Papá, que de una u otra forma me apoyó en todo momento; de igual manera mis hermanas que han sido como mis segundas madres por ellas estoy donde estoy.

A mis amigas de curso que siempre estuvieron conmigo en las buenas y en las malas.

A todos mis maestros que a lo largo de mi carrera me enseñaron y transmitieron sus conocimientos.

Heykel Emilio Salazar Darce



DEDICATORIA

Dedico este trabajo a DIOS principalmente por ser mi guía y llenarme de fuerza para adquirir los conocimientos necesarios a lo largo de todos estos años y de esta manera haber logrado una de mis grandes metas como es culminar mi carrera.

A mi Madre Fátima Tapia Lacayo, por brindarme su apoyo y que gracias a su esfuerzo logró darme toda la ayuda necesaria para terminar mis estudios.

A mi Mamita Norma de Tapia y a mi Tía María Lourdes Tapia por estar siempre al pendiente de mi y ofrecerme su ayuda incondicional en todo momento y siempre deseándome lo mejor.

Norma Alejandra Thobourne Tapia



DEDICATORIA

Este trabajo monográfico lo dedico primeramente a DIOS por su gran amor y misericordia que ha tenido para conmigo, gracias por tu bendición sobre mi labor y por tu orientación en todo mi caminar. Te amo, oh DIOS, fortaleza mía.

A mis Padres Sr. Clemente Pineda y Sra. Yolanda Rizo de Pineda por la fortaleza que DIOS les ha dado, lo cual permitió mi formación, gracias por el amor y apoyo que me han brindado.

A mi Abuelita Agustina Cruz, por sus oraciones. Te quiero mucho.

Yolanda Pineda Rizo.



AGRADECIMIENTO

A DIOS padre por estar siempre a nuestro lado y guiarnos en todo momento a lo largo de la realización de este trabajo.

A nuestros Padres por brindarnos su apoyo y cariño, motivándonos a salir adelante

A nuestra Tutora y Decana de la Facultad de Ciencias Químicas Msc. María Mercedes Pacheco Solis, por orientarnos en la elaboración de nuestro trabajo Monográfico.

A la Lic Elena Balladares Cuadra por dedicarnos parte de su tiempo y ayudarnos a aclarar nuestras dudas.

A los Lics Ramiro Armas y Ronald Canales por su apoyo y tiempo dedicado en el momento de la elaboración de las tabletas. Muchas gracias.

A todo el Dpto. de Tecnología Farmacéutica por apoyarnos en el desarrollo de nuestro trabajo

A todo el personal del Lab Mauricio Díaz por su buena atención en el momento de la elaboración de los comprimidos.

A todos nuestros queridos Profesores por ser nuestros amigos educadores a lo largo de nuestra carrera. Mil gracias.

A nuestros amigos por estar siempre a nuestro lado aconsejándonos dándonos fuerzas para poder continuar.



INTRODUCCIÓN

La preparación y formulación de los medicamentos se consideró durante muchos años como un arte, y su estudio como disciplina estaba constituido por una gran cantidad de conocimientos empíricos y descriptivos que se han transformado, en la actualidad, en un conjunto de nociones de alto rigor científico y acelerado desarrollo.

El proceso de transformación de principio activo en medicamento implica la incorporación de sustancias auxiliares, denominadas excipientes y de una serie de procesos complejos, que a su vez pueden estar constituidos por muchas operaciones unitarias, así mismo, es necesario considerar varios factores, como la forma farmacéutica, la buena apariencia, la estabilidad del principio activo (sirve de criterio para la selección de auxiliares), la descripción del método de preparación, las especificaciones a cumplir, el tipo de envase y condiciones de almacenamiento.

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de gránulos o mezclas de polvos de uno o varios principios activos con adición de excipientes.

El Atenolol es un bloqueante β -adrenérgico que se indica para el tratamiento crónico de la angina de pecho, hipertensión arterial e infarto del miocardio. Disminuye la presión arterial elevada por un mecanismo todavía no totalmente establecido.

La hipertensión arterial es probablemente el problema de salud pública más importante. Es una enfermedad frecuente, asintomática, fácil de detectar, y casi siempre sencilla de tratar; consiste en una elevación sostenida de la presión arterial sistólica y/o diastólica.

Es por esta razón que proponemos diseñar y elaborar comprimidos de Atenolol de 100 mg que cumpla con las especificaciones establecidas en La Farmacopea, para lograr una buena calidad, bajo costo y que brinde una mayor accesibilidad a la población. El mismo será propuesto para futura comercialización por parte del Laboratorio Mauricio Díaz Müller.



OBJETIVOS

Objetivo General:

- ✚ Elaborar tabletas de Atenolol de 100 mg que reúnan las características de aceptabilidad y cumplan con las especificaciones establecidas en La Farmacopea.

Objetivos Específicos:

- ✚ Caracterizar tabletas de Atenolol ya existentes en el mercado para utilizarlas como muestras de referencia.
- ✚ Diseñar una fórmula cuali-cuantitativa de tabletas de Atenolol de 100 mg.
- ✚ Realizar los controles mecánicos, biofarmacéuticos y posológicos necesarios según las especificaciones establecidas en la Farmacopea USP XXVIII.



MARCO TEORICO

Desde tiempos remotos, el hombre se ha preocupado por buscar solución para sus problemas de salud. El avance de la tecnología le ha permitido al ser humano descubrir nuevos compuestos derivados de otros ya existentes como es el caso del Atenolol, bloqueante β -adrenérgico utilizado para el tratamiento del dolor anginoso e irregularidades del ritmo cardiaco.

Según la hipótesis de Ahlquist plantea que los efectos de las catecolaminas son mediadas por activación de receptores α – adrenérgicos y β – adrenérgicos distintos, lo que brindó el ímpetu inicial para la síntesis y valoración farmacológica de los compuestos de bloqueo β -adrenérgico. El primer agente selectivo de esta clase fue el Dicloroisoproterenol, sin embargo este compuesto es un agonista parcial, una propiedad que se consideró impedía su aplicación clínica segura.

James Black y colaboradores emprendieron a finales del decenio de 1950 un programa para crear otros fármacos de esta clase. Aunque la utilidad de su primer antagonista, el Pronetalol, se vio limitada por la producción de tumores tímicos en el ratón, apareció posteriormente el Propanolol.

El Propanolol tiene igual afinidad por los receptores β_1 y β_2 , por tanto, es un antagonista β - adrenérgico no selectivo. Los compuestos como Metoprolol y Atenolol tienen cierta afinidad mayor por los receptores β_1 que por los β_2 , éstos son ejemplos de antagonistas β_1 - selectivos, aunque la selectividad no es absoluta. El Atenolol actualmente es, en el área cardiovascular, uno de los β - bloqueantes más prescritos en todo el mundo.



Comprimidos:

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenida por compresión mecánica de gránulos o mezclas de polvos de uno o varios principios activos con adición de excipientes.

Existen diferentes formas: biconvexas, ovaladas, redondas, ovoides o planas. El tamaño puede ser entre 5 y 17 mm y su peso de 0.1 g. Pueden tener variedad de colores. Entre los diferentes usos de la forma farmacéutica de comprimidos, tenemos:

1. Comprimidos no Recubiertos.
2. Comprimidos Recubiertos:
 - ✚ Con Recubrimiento de azúcar, grageas.
 - ✚ Con Recubrimiento o Cubierta Pelicular.
3. Comprimidos especiales:
 - ✚ Comprimidos que deben tragarse con o sin líquidos, liberando el o los principios activos en un lugar determinado o no del tracto gastrointestinal.
 - ✚ Comprimidos que deben permanecer o disolverse lentamente en la boca o que pueden masticarse.
 - ✚ Comprimidos que deben disolverse previamente a su utilización; como los efervescentes.
 - ✚ Comprimidos sublinguales.
 - ✚ Comprimidos para solución inyectables.
 - ✚ Comprimidos para implantación.
 - ✚ Comprimidos para uso externo.

Ventajas de los comprimidos:

- ✚ Bajo la forma de comprimidos se pueden administrar grandes cantidades de principios activos en un pequeño volumen.



- ✚ Permite la administración de medicamentos en los casos en los que se hace necesario enmascarar el sabor.
- ✚ El principio activo es más estable bajo la forma de comprimidos que la forma líquida.
- ✚ La fabricación industrial de éstos a gran escala permite su producción a un precio relativamente bajo.
- ✚ El modo de preparación (mecánico o industrial) permite obtener una dosificación regular.
- ✚ Se pueden administrar, bajo la forma de comprimidos, principios activos insolubles en agua, es posible aromatizar y revestir.

Inconvenientes de los comprimidos:

- ✚ Se introducen en el organismo sustancias inertes, inútiles, algunas veces nocivas.
- ✚ Se pueden localizar en un punto determinado de la mucosa estomacal, principios activos no disueltos que producen su irritación y algunas veces hasta necrosis de la mucosa.
- ✚ Una mala compresión puede ocasionar que los comprimidos no se disuelvan.
- ✚ No se pueden comprimir aceites esenciales, aceites fijos y productos delicuescentes.

Preparación de comprimidos:

La fabricación de comprimidos se realiza sobre la base de los principios en que se fundamenta la fabricación automática y en las normas de preparación de los polvos adecuados para la compresión, por lo que se debe comprimir en una cámara de compresión formada por la matriz de la máquina. En el método de compresión es necesario contar con sustancias directamente compresibles, las cuales brindarán a los polvos densidad suficiente para deslizarse libremente en el distribuidor de la máquina, llenando irregularmente la matriz para no provocar atrición en la compresión, originando así comprimidos regulares; entre estas sustancias tenemos: Borato de sodio, Bicarbonato de sodio, Bromuro de sodio, Bromuro de potasio, Cloruro de potasio, etc.



Para que la compresión sea eficaz los principios activos van acompañados de una serie de coadyuvantes tales como:

Aglutinantes: Aglutinan los gránulos entre si.

Desintegrantes: Facilitan la desintegración de los comprimidos en el organismo.

Lubricantes: Ayudan al deslizamiento de los polvos en el distribuidor de la máquina y evitan la adherencia de los punzones.

Propiedades esenciales de los comprimidos:

- ✚ Resistencia a la abrasión mecánica.
- ✚ Rápida desintegración y disolución.
- ✚ Garantizar la selección del excipiente.
- ✚ Asegurar que los métodos sean válidos.
- ✚ Cohesión suficiente entre los gránulos.

Compresión:

Es una operación mecánica que consiste en ejercer sobre sustancias secas (materias pulverulentas o gránulos) una fuerte presión destinada a aglomerar las partículas de esas sustancias bajo la forma de comprimido.

En el método de compresión es esencial tomar en cuenta la fuerza de compresión debido a los siguientes inconvenientes:

- ✚ Modificación de los caracteres físicos que repercuten en las características de resistencia mecánica de los comprimidos y su efecto terapéutico.
- ✚ Ruptura de los elementos (partículas de polvo, granulado, etc)
- ✚ Superficie específica de los comprimidos disminuye.
- ✚ La velocidad de desintegración de los comprimidos o la velocidad de disolución de los principios activos es desfavorable.



Operaciones para la obtención de comprimidos:

✚ **Granulación por vía húmeda:** En este proceso se obtienen gránulos como forma farmacéutica definitiva, los cuales se aglutinan con una solución ligante hasta consistencia pastosa para proceder a granular, posteriormente se seca por aporte de aire caliente.

Los granulados ya secos se calibran por medio de tamices con el objetivo de destruir los aglomerados que se puedan producir durante el secado, luego se adicionan los coadyuvantes de la fase externa (lubricante, desintegrante) para finalmente comprimir.

Este procedimiento tiene numerosos inconvenientes como son:

1. El costo elevado de los comprimidos debido al gran número de etapas de Fabricación.
2. Gran número de aparatos usados en las diferentes etapas.
3. Mayor mano de obra.
4. Mayor tiempo de las operaciones (tiempo de secado).

✚ **Granulación por vía seca o precompresión:** En este proceso se mezclan todos los componentes, luego se procede a la compactación o precompresión sin importar el aspecto ni el peso del mismo debido a que se someterán a un proceso de precompresión para granular y finalmente comprimir.

✚ **Compresión directa:** En este proceso se tamizan los componentes, para luego mezclar y finalmente comprimir.

El proceso de compresión directa tiene un número reducido de etapas y el instrumental utilizado es más económico.

Las principales dificultades encontradas en este proceso son:

1. Mal deslizamiento de ciertos polvos.



2. Cohesión suficiente de las partículas de principio activo para obtener un comprimido que resista las abrasiones mecánicas y que liberen rápidamente los medicamentos que encierran.

Principales operaciones en la fabricación de comprimidos.

Granulación húmeda	Precompresión	Compresión directa
1. Mezcla (fase interna)	1. Mezcla de los Componentes.	1. Mezcla de los Componentes.
2. Humedecimiento por Solución aglutinante	2. Compactación.	2. Compresión.
3. Granulación	3. Granulación.	
4. Secado	4. Tamizado.	
5. Tamizado	5. Compresión.	
6. Adición de fase Externa.		
7. Compresión.		

Partes de una máquina de compresión:

Una máquina de comprimir consta de:

- ✚ La matriz, que es una pieza mecánica perforada. Puede tener uno o varios orificios con una sección circular, triangular o de otro tipo.
- ✚ Los punzones (superior e inferior), los cuales ejercen una fuerza axial sobre el granulado o polvo. Son piezas mecánicas de acero inoxidable, casi siempre cilíndricas.
- ✚ El sistema de alimentación que está constituido por una tolva en la que se introduce el granulado o polvo.



Dificultades de la compresión:

✚ **Coronado y Laminado:** Se deben al englobamiento de aire dentro de la tableta. El coronado consiste en la rajadura del borde superior o en el desprendimiento total de la parte superior de las tabletas. El laminado se debe a un mayor englobamiento de aire que hace que las tabletas se presenten con rajaduras o roturas transversales.

✚ **Adhesión y formación de película y picado:** Las tabletas se presentan picadas debido a que el material se adhiere a los punzones por diferentes causas:

1. Granulado húmedo.
2. Deficiente cantidad de lubricante.
3. Empleo de punzones y matrices gastadas, rayadas y oxidadas.
4. Absorción de humedad durante la compresión.

✚ **Trabado:** Esta dificultad puede deberse a defectos del granulado o por causas mecánicas.

El trabado producido por defectos de un granulado puede ser causado por:

1. Exceso de humedad.
2. Lubricante insuficiente.
3. Exceso de partículas finas que causan abrasión.

Si las causas son mecánicas, pueden ser debido a:

1. Colocación incorrecta de los punzones y matrices.
2. Rayadura de los punzones inferiores y matrices.
3. Punzones múltiples muy ajustados.
4. Lubricación inadecuada de los punzones inferiores en las máquinas rotativas.

Doble llenado: Esta dificultad consiste en que la tableteadora se atasca y se detiene, producto de excesiva humedad del granulado o por falta de lubricación del mismo.



Composición general de una tableta

Excipientes:

Las tabletas son formadas por compresión de principios activos en polvo, cristales o gránulos, los cuales se han combinado con materiales inertes o excipientes. Estos son sustancias o asociación de sustancias puras que son inocuas o inertes, que se asocian con un fármaco y que nos permiten obtener una forma farmacéutica. Si estas sustancias son líquidas se llaman vehículos, y si son sólidas o semisólidas son excipientes. Existen una variedad de excipientes los cuales son elegidos de acuerdo a la compatibilidad con el principio activo y tomando en cuenta el tamaño del lote y la velocidad de la máquina. Se recomienda tener una lista de excipientes con los límites o niveles para su uso adecuado.

Entre los excipientes más usados tenemos:

Diluentes: Sirven como material de relleno para que la tableta tenga un peso adecuado, también reducen el contacto entre las sustancias incompatibles. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, solubilidad, capacidad absorbente, alcalinidad y acidez.

Ejemplo:

- ✚ Almidón
- ✚ Lactosa
- ✚ Manitol
- ✚ Sorbitol
- ✚ Fosfato dicálsico
- ✚ Fosfato tricálsico
- ✚ Sucrosa
- ✚ Carbonato de magnesio

Aglutinantes: Son sustancias sólidas que actúan como adhesivos y cohesivos, aumentando la resistencia a la rotura de los comprimidos.



Ejemplo:

- ✚ Goma acacia
- ✚ Goma tragacanto
- ✚ Gelatina
- ✚ Azúcares
- ✚ Alginatos sódicos, derivados de celulosa, etc.
- ✚ Almidón de maíz

Desintegrantes: Se utilizan para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medios de naturaleza acuosa o con fluidos gastrointestinales, a fin de conseguir la liberación del principio activo por medio de la rápida disgregación del comprimido.

Ejemplo:

- ✚ Almidón
- ✚ Celulosa
- ✚ Alginato
- ✚ Almidón químicamente modificado
- ✚ Croscarmelosa sódica

Lubricantes: Ayudan al llenado de la matriz, pueden ser lubricantes, deslizantes, antifricción, antiadherente, éstos evitan la adherencia de los gránulos a los punzones y matrices, facilitando la operación de compresión.

Ejemplo:

- ✚ Estereatos metálicos
- ✚ Talco
- ✚ Ácido estereato
- ✚ Aceite vegetal hidrogenado
- ✚ Polietilenglicol 6000 N.F.
- ✚ Benzoato de sodio
- ✚ Lauril sulfato de sodio.
- ✚ Sílice coloidal



Deslizantes:

- ✚ Talco
- ✚ Almidón de maíz
- ✚ Syloid
- ✚ Aerosil
- ✚ Carbosil

Antiadherentes:

- ✚ Talco
- ✚ Almidón de maíz
- ✚ Carbosil
- ✚ Lauril sulfato de sodio
- ✚ Estearato
- ✚ Syloid

Colorantes: Tienen la finalidad de mejorar el aspecto del comprimido y distinguir un producto de otro. Generalmente son pigmentos sintéticos, algunos son lacas, otros de origen natural. Algunos de ellos son:

- ✚ Amarillos, derivados de la riboflavina
- ✚ Rojos, derivados de eritrosina
- ✚ Azul, derivado de indigotina
- ✚ Anaranjado, derivado de amarillo subset.

Saborizante y Aromatizante: Se utiliza para enmascarar el olor y sabor de la formulación, en comprimidos para disolverse en la boca o masticable. Generalmente se usan aceites esenciales con diferentes aromas. Los más empleados son los derivados de los fenoles: mentol, timol, eugenol. Se utilizan ciertos aldehídos aromáticos; como esencia frutal.



Características de los excipientes:

- ✚ Ser químico ó fisiológicamente inertes.
- ✚ Presentar buena capacidad de compresión.
- ✚ Ser fácilmente digeribles.
- ✚ Ser baratos.
- ✚ Tener sabor tolerable.

Criterios para elegir un excipiente:

- ✚ Solubilidad en agua
- ✚ Poder absorbente
- ✚ Neutralidad (acidez-basicidad)
- ✚ Equilibrio de humedad

Alteraciones de los comprimidos:

A pesar que los comprimidos son formas farmacéuticas muy estables algunos sufren alteraciones tales como:

- ✚ **Oxidaciones:** Se observan coloraciones amarillentas en los comprimidos, debido muchas veces al excipiente.
- ✚ **Hidrólisis:** Esta es causada por el exceso de humedad lo cual provoca el desarrollo de hongos en la superficie de los comprimidos.
- ✚ **Pérdida de los componentes volátiles:** Determinados compuestos de los comprimidos se volatilizan por lo que se recomienda utilizar agentes absorbentes en la preparación, así como el acondicionamiento en frascos impermeables.



Ensayo de los comprimidos:

Los ensayos de tabletas se efectúan como ensayos de calidad para comprobar que la elaboración de las mismas se ajustan a las normas y corresponden a las prescripciones de las farmacopeas, verificando el desarrollo de normas óptimas para su fabricación.

Los ensayos realizados a las tabletas:

✚ **Aspecto externo:** Este ensayo permite comprobar si todas las tabletas presentan la forma indicada en las prescripciones estandarizadas, normalizadas o señaladas en la farmacopea, y que se ajustan a las medidas de tamaño ahí indicadas. Otras comprobaciones conciernen al estado de su superficie, lo que requiere su inspección bajo una lupa.

En el aspecto externo se evalúan:

Olor, textura y sabor.

✚ **Uniformidad de peso.**

Los requerimientos de la farmacopea Europea en lo que se refiere a la variación de peso, se especifica como el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos. Los límites de tolerancia están asociados con unos márgenes preestablecidos de pesos.

El procedimiento es el siguiente: Se pesan individualmente 20 unidades escogidas al azar y se determina la masa media. La masa individual de no más de 2 unidades se puede desviar de la masa media en un porcentaje más elevado que el establecido, pero la masa de ninguna puede desviarse en más del doble de este porcentaje.

Peso promedio	Porcentaje de desviación permitido
130mg o menos	10%
Mas de 130mg hasta 324mg	7.5%
Mas de 324mg	5%



✚ Dureza (resistencia mecánica)

El concepto de estabilidad mecánica designa a las propiedades de las tabletas que pueden ser debidas a su naturaleza física. En particular se refiere a la resistencia que presentan frente a la presión, la tracción, los golpes, la torsión, la rotura, la agitación, la abrasión y la caída.

La caracterización de la estabilidad mecánica es necesaria para poder garantizar que las tabletas permanecerán indemnes ante el efecto que supone su agitación y transporte.

Para comprobar la resistencia de los comprimidos a la presión se ejerce sobre ellos una fuerza diametral mediante ciertos dispositivos denominados durómetros. Generalmente se ensayan 10 muestras y los resultados se reflejan en newton (N).

✚ Friabilidad

Esta prueba evalúa la capacidad de las tabletas a resistir el desgaste, la abrasión o ruptura por rozamiento durante el envase en condiciones de almacenamiento, transporte o manipulación antes de su uso. Se realiza mediante la ayuda de un friabulador el cual consta simplemente de un tambor transparente provisto de láminas dispuestas en la periferia del tambor y accionado por un motor que asegura una velocidad de rotación de 25rpm.

El ensayo consiste en pesar individualmente 10 comprimidos desempolvados y se calcula el peso medio tomando este valor como peso inicial. Se introducen las 10 tabletas en el tambor y se someten a la abrasión por 5 minutos a 20rpm. Finalmente se pesan los comprimidos tomándose como peso final. Se calcula el porcentaje de desgaste aplicando la fórmula siguiente:

$$\% \text{ de friabilidad} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

P_i: peso inicial de los comprimidos

P_f: peso final de los comprimidos



La pérdida debe ser menor del 1 % para garantizar una buena resistencia de los comprimidos.

Desintegración.

La desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aun de sus principios activos. La desintegración completa se define como la condición en la que no queda más que residuos insolubles de la muestra sobre la malla del aparato de prueba, pudiendo quedar una masa suave sin núcleo palpable.

Esta prueba se realiza en un aparato de desintegración, el cual está compuesto de un cestillo que contiene 6 tubos de vidrio, dispuestos en forma vertical. En cada tubo se coloca un comprimido y sobre él un disco de plástico, cuya misión es ejercer una ligera presión que ayuda a simular el contacto del comprimido con la mucosa e impide que éste flote en el momento del descenso del cestillo; generalmente el solvente utilizado es agua a $37^{\circ} \text{C} \pm 1^{\circ} \text{C}$ o bien el líquido especificado en la monografía respectiva. El aparato se pone en movimiento oscilante vertical y desplazamientos (ascendentes y descendentes), los cuales simulan a los movimientos peristálticos por un tiempo determinado. Todas las tabletas deben de desintegrarse completamente, si no sucede así con una o dos de las muestras, repetir la prueba con 12 tabletas; de un total de 18 tabletas ensayadas cuando menos 16 deben desintegrarse completamente. El tiempo máximo de disgregación se suele fijar en 15 minutos para comprimidos ordinarios y 60 minutos para los recubiertos.

Estudio de preformulación:

Fármaco ficha:

-  **Nombre del principio activo:** Atenolol
-  **Estructura química:** $\text{C}_{14} \text{H}_{22} \text{N}_2 \text{O}_3$
-  **PM:** 266,34
-  **Nombre genérico:** Atenolol
-  **Nombre de la patente:** Tenormin, Laboratorio ASTRAZENECA
-  **Nombre químico:** 4-(2-Hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) phenylacetamide
-  **Presentación:** Tabletadas de 25mg, 50mg y 100mg y solución inyectable 0.5 mg/ml .



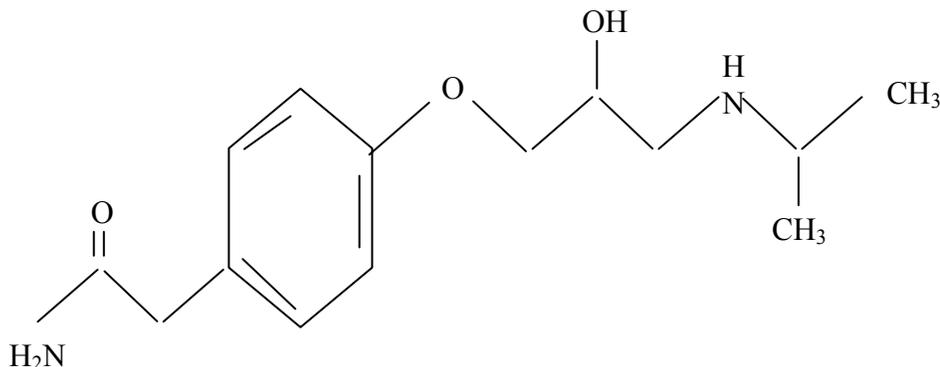
- ✚ **Propiedades organolépticas:** Cristales blancos o polvo cristalino e inodoro.
- ✚ **Características Físico-químicas:** Polvo cristalino, sensible a la luz.
 - **pKa:** 9.6 a 24°C
 - **punto de fusión:** 152-155°C
 - **Coefficiente de partición:** octanol/agua 0.23
 - **Solubilidad:** Bastante soluble en agua, soluble en alcohol anhidro; poco soluble en diclorometano; prácticamente insoluble en éter.
 - **Almacenamiento:** Mantener por debajo de 40° C (104° F), preferiblemente entre 15 y 30° C (59 y 86° F), en envases bien cerrados, a menos que el fabricante lo especifique de otra manera. Proteger de la luz.
 - **Estabilidad:** La estructura química de Atenolol puede sufrir reacciones de degradación de tipo óxido-reducción debido a la presencia de grupos hidroxilo y amino. Como polvo y en tabletas fue reportado a permanecer estable y sin cambio en su aspecto después del almacenamiento en 50% o 60% de humedad relativa y 45° C a 50° C por 7 días.
 - **Grupos funcionales:**
 1. Fenilo
 2. Cetona
 3. Amida
 4. Amina
 5. Isopropilo
 6. Hidroxilo
 7. propoxi

**Relación Estructura - Actividad:**

Los compuestos que actúan como bloqueadores de un receptor sólo necesitan poseer aquellos requisitos estructurales que imparten afinidad por el mismo y no actividad intrínseca.

La elevada solubilidad de algunos β -bloqueantes constituyó un gran problema ya que penetraba en el tejido nervioso y ejercía un efecto cardiodepresivo sumado a su bloqueo β . Estas observaciones condujeron a la clasificación de receptores β en los subgrupos β_1 y β_2 , siendo el primero capaz de estimular el tejido cardíaco y la lipólisis y el β_2 exaltaba la broncodilatación y la relajación del músculo liso vascular.

El Atenolol al igual que el resto de antagonistas selectivos β_1 es un compuesto que se caracteriza principalmente por la sustitución en para, en lugar de la sustitución en orto, en la serie de las fenoxipropanolaminas, confiriéndole así su actividad farmacológica principal.





Propiedades farmacológicas:

Acción antihipertensora: El Atenolol puede reducir la presión arterial por bloqueo del receptor adrenérgico, disminuyendo por tanto el gasto cardíaco al reducir el flujo simpático desde el Sistema Nervioso Central y suprimiendo la liberación de renina. En dosis bajas, el Atenolol como el Metoprolol, inhibe selectivamente a los receptores cardíacos β_1 , tiene poco efecto sobre los receptores β_2 , en el músculo liso bronquial y vascular.

Acción antianginosa: El Atenolol ayuda para tratar la angina crónica estable disminuyendo la contractilidad del miocardio y la frecuencia cardíaca y reduciendo así el consumo de oxígeno del miocardio.

Farmacocinética:

Absorción: Se absorbe de manera incompleta (casi 50%), pero la mayor parte de la fracción llega a la circulación general; suele ocurrir un efecto máximo en 2 a 4 horas. Su efecto antihipertensor persiste unas 24 horas.

Distribución: Se distribuye en la leche materna, en la mayor parte de los tejidos y líquidos exceptuando el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. Es poco liposoluble, atraviesa la barrera placentaria; está unido a las proteínas en aproximadamente 5 a 15%.

Metabolismo: Experimenta un pequeño o nulo metabolismo hepático.

Excreción: Aproximadamente 40 a 50% de una dosis dada se excreta sin cambios en la orina; el resto se excreta en las heces como el fármaco sin cambios y metabolitos.

Mecanismo de acción: Su acción no está plenamente dilucidada. Los β - bloqueantes disminuyen la fuerza contráctil del miocardio, así como la frecuencia cardíaca, por lo que inicialmente reducen el gasto cardíaco. Ello pone en marcha un reflejo, mediante barorreceptores, que tiende a incrementar las resistencias vasculares periféricas, a pesar de lo cual la presión arterial desciende.



Estos cambios precoces son más evidentes en los β - bloqueantes desprovistos de actividad simpaticomimética intrínseca. Cuando la administración se mantiene durante períodos prolongados, persiste la acción hipotensora y bradicardizante.

Indicación y posología:

El Atenolol se utiliza en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio y en el tratamiento de profiláctico de la migraña.

Hipertensión: La dosis inicial de Atenolol es de 50 mg al día pudiendo ser acompañada de terapia antidiurética. El efecto se produce entre 1 y 2 semanas después de la administración. Si no se consigue una respuesta óptima, la dosis debe incrementarse a 100 mg en una toma única al día. Dosis por encima de 100 mg al día no produce incremento del efecto antihipertensivo.

Angina de pecho: La dosis inicial es de 50 mg al día. Si no se consigue una respuesta óptima en el plazo de una semana, la dosis debe incrementarse a 100 mg en una dosis única diaria. Algunos pacientes requieren una dosis de 200 mg una vez al día para conseguir el efecto óptimo. La eficacia antianginosa no se ve incrementada al aumentar esta dosis. El tratamiento se suspenderá de forma gradual advirtiéndole al paciente de limitar su actividad física al mínimo.

Infarto agudo de miocardio: En los pacientes que se encuentre indicado el tratamiento β -bloqueante intravenoso y dentro de las 12 horas siguientes a la iniciación del dolor torácico, se administrará inmediatamente de 5 a 10 mg de Atenolol en inyección intravenosa lenta (1 mg/minuto) seguidos de 50 mg por vía oral aproximadamente 10 minutos después, siempre que no haya aparecido ningún efecto indeseado con la dosis intravenosa. Posteriormente, a las 12 horas de la dosis intravenosa, se administrará 50 mg por vía oral y al cabo de otras 12 horas, 100 mg por vía oral; esta será la dosis diaria. Si la bradicardia o la hipotensión requieren tratamiento y ocurre cualquier otro efecto no deseado relacionado con Atenolol, se suspenderá la administración. En el caso del paciente que hayan sufrido el infarto agudo de miocardio hace días, se recomienda como profilaxis a largo plazo una dosis oral de Atenolol de 100 mg/día.



En la profilaxis de la migraña cabe utilizar una dosis de 50 a 100 mg/día. Debido a que el atenolol se elimina fundamentalmente por excreción urinaria, la posología debe ajustarse en casos de insuficiencia renal. Puede ser necesario iniciar el tratamiento con dosis bajas, de 25 mg/día. Los pacientes sometidos a hemodiálisis recibirán una dosis de 25 ó 50 mg de atenolol después de cada diálisis.

No existe experiencia de uso pediátrico de Atenolol y, por tanto, no debe ser utilizado en niños. En geriatría la dosis requerida puede ser reducida, especialmente, en pacientes con función renal alterada.

Contraindicaciones:

El Atenolol está contraindicado en los siguientes casos: hipersensibilidad o alergia a atenolol o a cualquiera de los componentes del producto, bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca manifiesta.

El Atenolol no debe emplearse en pacientes con insuficiencia cardíaca no tratada, pero puede utilizarse con cuidado cuando la insuficiencia haya sido controlada. Si durante el tratamiento aparece insuficiencia cardíaca congestiva, puede suspenderse temporalmente el tratamiento hasta dominar la insuficiencia.

En pacientes bajo tratamiento con digital o diuréticos, se administrará Atenolol de forma controlada, ya que puede retrasar la conducción aurículo-ventricular. Al igual que ocurre con otros betabloqueantes, no debe suspenderse bruscamente el tratamiento en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca. En el caso de que se presente bradicardia excesiva atribuible al fármaco, deberá reducirse la dosis y, si fuese necesario, suspenderse.

En pacientes con enfermedades crónicas obstructivas de las vías respiratorias se administrará con extremo cuidado, ya que puede dar lugar a un broncoespasmo. En pacientes asmáticos puede provocar un aumento en la resistencia de las vías aéreas.



Por lo general, este broncoespasmo puede anularse e incluso invertirse con broncodilatadores como Salbutamol, Isoprenalina o Terbutalina.

En pacientes diabéticos se tendrá presente que los beta-bloqueantes pueden enmascarar la taquicardia, uno de los primeros síntomas de una reacción hipoglucémica. Por la misma razón, podría enmascarar las primeras manifestaciones de hipertiroidismo.

Reacciones adversas:

- ✚ Bradicardia
- ✚ Hipotensión postural
- ✚ Mareo
- ✚ Vértigo
- ✚ Cansancio
- ✚ Fatiga
- ✚ Letargo
- ✚ Depresión
- ✚ Diarrea
- ✚ Náuseas
- ✚ Disnea

Embarazo y lactancia:

El Atenolol atraviesa la barrera placentaria, habiéndose detectado en el cordón umbilical, por lo que puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de Atenolol durante el segundo trimestre de embarazo se ha asociado con el nacimiento de niños con un tamaño inferior al correspondiente a su edad gestacional. No se han llevado a cabo estudios sobre la utilización de Atenolol durante el primer trimestre de embarazo, por lo que la posibilidad de daño fetal no ha sido excluida. Si se utiliza Atenolol durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento, debe valorarse el riesgo potencial para el feto. No se debe administrar a mujeres en período



de lactancia ya que puede producir una bradicardia selectiva en los lactantes, especialmente en prematuros y lactantes con función renal alterada.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

El Atenolol no se debe administrar antes de los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento con cada uno de los fármacos que se indican a continuación:

Verapamil y Bepridil: La administración concomitante puede producir bradicardia, bloqueo cardíaco y aumento de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo.

Antiarrítmicos: La Amiodarona añadida a los β -bloqueante puede ocasionar una severa bradicardia y paro sinusal. La Amiodarona prolonga el período refractario y disminuye el automatismo sinusal; este medicamento se debe usar con precaución en pacientes tratados con Atenolol especialmente en pacientes propensos a bradicardia, bloqueo aurículo ventricular y disfunción sinusal. El uso concomitante de β -bloqueante con quinidina ha mostrado ser aditivo en lo que se refiere a la frecuencia cardíaca. El Atenolol reduce de forma significativa el aclaramiento de la disopiramida y, por lo tanto, puede ocasionar un efecto aditivo depresor del miocardio. La Reserpina y otros alcaloides de la Rauwolfia pueden tener efectos aditivos con los efectos de Atenolol, acentuando la hipotensión ortostática.

Si se instaura un tratamiento conjunto con Clonidina, no deberá suspenderse ésta hasta varios días después de finalizar el tratamiento con Atenolol ya que la suspensión brusca de la primera puede precipitar aumentos importantes en la presión arterial.

En todos los tratamientos conjuntos, se debe tener en cuenta la posibilidad de potenciación del efecto bradicardizante.

Los efectos antihipertensivos del Atenolol son aditivos con los de otros antihipertensivos, por lo que puede ser necesario reajuste de las dosis cuando se instaura un tratamiento concomitante.

Los β -bloqueantes ejercen una serie de efectos sobre el metabolismo de la glucosa. Los β -bloqueantes pueden prolongar la hipoglucemia interfiriendo la gluconeogénesis o pueden promover la hiperglucemia inhibiendo la secreción de insulina y la sensibilidad tisular hacia



la insulina. Dado que la secreción de insulina está mediatizada por los receptores β_2 , los β -bloqueantes, sobre todo los no selectivos, pueden antagonizar los efectos de las sulfonilureas. Los efectos sobre la sensibilidad a la insulina pueden, de igual manera, reducir la efectividad de la Metformina como antidiabético oral. Por otra parte los β -bloqueantes pueden enmascarar los efectos cardíacos de la hipoglicemia. Los β -bloqueantes selectivos como el Acebutolol, Atenolol, Metoprolol, o Penbutolol, antagonizan los receptores β_2 menos que los agentes no selectivos y ocasionan menos problemas sobre la regulación de la glucosa, aunque siguen interfiriendo con los efectos cardíacos de la hipoglucemia.

Los anestésicos generales pueden potenciar los efectos hipotensores de los β -bloqueantes y ocasionar una prolongada hipotensión. Los pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general con anestésicos que tengan efectos inotrópicos negativos, deberán ser vigilados cuidadosamente para evitar insuficiencia cardíaca; se han comunicado casos de severa hipotensión y dificultades en restaurar el ritmo cardíaco después de la cirugía en pacientes tratados con β -bloqueantes.

Los AINES pueden reducir los efectos antihipertensivos de los β -bloqueantes; los pacientes tratados con atenolol para reducir la hipertensión deberán ser vigilados por si se produjera una disminución del efecto antihipertensivo.



MATERIAL Y MÉTODO

Este trabajo monográfico es un estudio de desarrollo tecnológico que consiste en formular y elaborar tabletas de Atenolol que reúnan las características y especificaciones de la Farmacopea para futura comercialización por el Laboratorio Mauricio Díaz Müller.

Para definir los patrones de referencia de nuestra formulación decidimos caracterizar tabletas de Atenolol de un laboratorio Nacional ya existentes en el comercio que sirvan de referencia para nuestra formulación.

Se seleccionaron los excipientes adecuados para la formulación de tabletas de Atenolol de 100mg y se escogió el método de compresión por granulación vía húmeda para su elaboración.

Una vez obtenido nuestro producto, se procedió a realizar los controles mecánicos para comprobar si cumple con las especificaciones obtenidas por las muestras de referencia de la Farmacopea.

Las variables analizadas fueron:

1- Pruebas mecánicas.

🚦 Dureza

🚦 Friabilidad

2- Pruebas posológicas.

🚦 Uniformidad de peso

3- Pruebas biofarmacéutica.

🚦 Desintegración



Operacionalización de variable

VARIABLES	CONCEPTO	MÉTODO	INDICADOR
Dureza	Es la resistencia que presentan las tabletas frente a la presión, la tracción, los golpes, la torsión, la rotura, agitación y abrasión para permanecer indemnes.	Colocar la tableta en la matriz del durómetro, regular hasta que la tableta quede entre el punzón y la matriz, encender hasta rotura de la tableta	45 – 55 N
Friabilidad	Es el desgaste de las partículas que se desprenden de la tableta por el efecto de sobrecarga mecánica que representa este ensayo.	Colocar 10 tabletas previamente pesadas en el disco del friabulador, seleccionar la velocidad adecuada y dejar girar por 5 minutos a 25 rpm y posteriormente pesar las mismas.	< de 1 %
Uniformidad de peso	Se especifica como el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos, el cual debe ajustarse a los límites de tolerancia según la Farmacopea.	Se pesan 10 tabletas y se obtiene la media y deben ajustarse a los límites de tolerancia establecidos.	± 5%
Desintegración	Es la condición en la que no queda más que residuos insolubles de la muestra sobre la malla del aparato de prueba, quedando una masa suave sin núcleo.	Colocar las tabletas dentro de los tubos de ensayo que contiene el desintegrador, llenar de agua 37°C un beacker de 500 ml, colocarlo bajo el cestillo, encender y tomar el tiempo de desintegración.	≤15 min.



Equipo y material usado en la elaboración de tabletas de Atenolol

Tableteadora rotativa de 16 punzones.

Marca: Stokes

Modelo: 900-512-21

Serie: E-9732

Voltaje: 220v

Ciclaje: 60c/segundo

Ubicación: Área de sólidos # 1 (sección de comprimidos)

Tipo de material: Acero inoxidable

Fuente energética: Energía eléctrica.

Balanza Analítica.

Marca: Sartorius

Voltaje: 110v

Ciclaje: 60 Hz

Ubicación: Área de sólidos

Utilización: Medir pesos pequeños

Requerimientos: Energía eléctrica.

Friabulador

Marca: Erweka

Modelo: TA.3R

Serie: 48360

Voltaje: 110v

Ciclaje: 60 Hz

Ubicación: Área de sólidos # 1

Utilización: Para determinar el desgaste de las tabletas

Fabricación: Plástico duro transparente.



 **Durómetro**

Marca: Erweka 6M BH

Modelo: TB-24

Serie: 63757

Voltaje: 110v

Ciclaje: 60 Hz

Ubicación: Área de sólidos # 1

Utilización: Para determinar la resistencia de las tabletas

Fabricación: Metal

Requerimientos: Energía eléctrica

 **Desintegrador**

Marca: Erweka

Modelo: 2TZ

Serie: 48535

Voltaje: 110v

Ciclaje: 60c/segundo

Utilización: Área de sólidos # 1

Utilización: Determinación del tiempo de desintegración de la tableta.

Fabricación: Plástico duro transparente

Requerimiento: Energía eléctrica

 **Deshumecedor**

Marca: White-westinghouse

Modelo: MDH25HW1

Serie: IN913580

Voltaje: 115v

Ciclaje: 60 Hz

Ubicación: Área de sólidos # 1

Utilización: Absorción de la humedad

Fabricación: Metal



- ✚ Espátula
- ✚ Pana plástica
- ✚ Cucharas Plásticas
- ✚ Tamiz
- ✚ Bolsas de 1,3 y 5 Lbs.
- ✚ Guantes, boquillas
- ✚ Gorros, gabacha



Selección del Método de preparación:

Para la elaboración de las tabletas de Atenolol 100mg seleccionamos el método de compresión por granulación vía húmeda tomando en cuenta las características físico-químicas del principio activo (Atenolol) y garantizando el proceso de fabricación, permitiendo una uniformidad en el contenido de los comprimidos.

Procedimiento de Elaboración de la fórmula Cualitativa-Cuantitativa.

1. Inspección de materia prima, se realiza con el propósito de verificar el cumplimiento de los criterios de calidad de la misma, para obtener óptimos comprimidos.
2. Antes de iniciar el proceso se debe realizar la limpieza del equipo y del local, para evitar cualquier tipo de contaminación durante las operaciones.
3. Pesar exactamente cada uno de los componentes de la fórmula definida.
4. Tamizar cada uno de los componentes de la formulación.
5. Mezclar Atenolol, carbonato de magnesio, avicel pH 102, almidón glicolato de sodio y lauril sulfato de sodio en una bolsa plástica con movimientos rotatorios por 5 minutos.
6. Preparar una pasta de almidón de maíz al 10 %.
7. Humectar la mezcla anterior (del paso 5) con la pasta de almidón de maíz al 10%.
8. Granular, pasando por una malla N° 10.
9. Secar en horno a 40° C como máximo por un espacio de 8 horas.
10. Granular el polvo seco en malla N° 10.
11. Mezclar el granulado con Cab-(O)-sil y estearato de magnesio en bolsa plástica con movimientos rotatorios por 5 minutos.
12. Comprimir en máquinas con troquel o punzón N° 10.



ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO TERMINADO

- ✚ **Aspecto:** Tabletas redondas.
- ✚ **Color:** Blanco.
- ✚ **Sabor:** Característico.
- ✚ **Olor:** Característico.
- ✚ **Dureza:** 45-55 N
- ✚ **Friabilidad:** < 1%
- ✚ **Uniformidad de peso:** 357mg \pm 5%. Peso máximo 375mg
Peso mínimo 339mg
- ✚ **Desintegración:** \leq 15 minutos



RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS MECÁNICOS

En este cuadro se representan los ensayos realizados a la muestra de referencia de comprimidos de Atenolol 100mg de un Laboratorio Nacional.

Cuadro # 1

Ensayos	Especificaciones	Resultados
Descripción	Tabletas redondas, color blanco, superficie y bordes lisos, y olor característico.	Aplica
Dureza	45 N – 55 N	74 N
Friabilidad	< 1%	0.13 %
Uniformidad de peso	340mg ± 5%	341mg
Desintegración	≤ 15 minutos	5 minutos

Como se puede observar estas tabletas presentan una dureza mayor a la establecida garantizando la integridad física, pero que no afecta el tiempo de desintegración de las mismas ,ya que es de cinco minutos lo que hace suponer que tendrá un tiempo de disolución acorde al establecido por la Farmacopea.



Al realizar el primer piloto de tabletas de Atenolol utilizando la siguiente fórmula:

Atenolol	100mg
Carbonato de magnesio	112.7mg
Avicel pH 102	112.7mg
Almidón de maíz	14.02mg
Cab – (o) – Sil	1.75mg
Estearato de magnesio	1.75mg
Almidón glicolato de sodio	14mg

En este cuadro se presentan los resultados obtenidos de la formulación anterior:

Cuadro # 2

Ensayos	Especificaciones	Resultados
		Lote 02036
Descripción	Tabletas redondas, color blanco, superficie y bordes lisos, sabor y olor característico.	Aplica
Dureza	45 N – 55 N	44 N
Friabilidad	< 1%	0.010%
Uniformidad de peso	357mg ± 5%	354mg
Desintegración	≤ 15 minutos	17 minutos

La mayoría de los resultados obtenidos con esta formulación cumplen con las especificaciones de la literatura, excepto el ensayo de desintegración el cual se sobrepasó del tiempo propuesto; es por esto que decidimos realizar ajustes en la formulación, incorporando un excipiente más como es el lauril sulfato de sodio el cual actúa como agente humectante disminuyendo la tensión interfacial, lo que va a permitir que al entrar en contacto con el medio de desintegración (agua a 37 °C) provoque una mayor humectación, permitiendo que sus excipientes se expandan y de esta forma favorezcan su desintegración.



Teniendo en cuenta las características físico-químicas de nuestro principio activo y buscando la mejor compatibilidad con los excipientes y para cumplir con las especificaciones establecidas en la farmacopea presentamos la siguiente fórmula:

Cuadro # 3.

Fórmula cuali-cuantitativa

Componente	Función	Cantidad	Porcentaje
Atenolol	Principio activo	100mg	28.00%
Carbonato de magnesio	Diluyente	112.75mg	31.58%
Avicel pH 102	Diluyente	112.75mg	31.58%
Almidón de maíz	Aglutinante	14mg	3.92%
Cab – (o) – Sil	Lubricante	1.75mg	0.5%
Estearato de magnesio	Lubricante	1.75mg	0.5%
Almidón glicolato de sodio	Desintegrante	7mg	1.96%
Lauril sulfato de sodio	Humectante	7mg	1.96%
Total		357mg	100%

Procedimiento

1. Inspección de materia prima.
2. Limpieza del equipo y del local.
3. Pesar de materia prima.
4. Tamizar todos los componentes.
5. Mezclar el Atenolol, carbonato de magnesio, Avicel pH 102, almidón, glicolato de sodio y lauril sulfato de sodio en una bolsa plástica con movimientos rotatorios por 5 minutos.
6. Preparar una pasta de almidón de maíz al 10%.
7. Humectar la mezcla (del paso5) con la pasta de almidón de maíz al 10%.
8. Granular pasando por una malla # 10.
9. Secar en horno a 40°C como máximo por 8 horas.
10. Granular el polvo seco en malla # 10.
11. Mezclar el granulado con Cab – (o) – Sil y estearato de magnesio en bolsa plástica con movimientos rotatorios por 5 minutos.
12. Comprimir en máquina con troquel o punzón # 10.



En este cuadro representamos los ensayos físicos realizados a los tres pilotos de tabletas de Atenolol de 100mg.

Cuadro # 4

Ensayos	Especificaciones	Resultados		
		Lote 09036	Lote 23036	Lote 07046
Descripción	Tabletas redondas, color blanco, superficie y bordes lisos, sabor y olor característico.	Aplica	Aplica	Aplica
Dureza	45 N – 55 N	52	53	54
Friabilidad	< 1%	0.15%	0.16%	0.17%
Uniformidad de peso	357mg ± 5%	348mg	353mg	358mg
Desintegración	≤ 15 minutos	10min	10min	9min

Aquí se refleja cada uno de los resultados de los parámetros mecánicos realizados a los pilotos de tabletas de Atenolol 100 mg; observándose que hubo una pequeña variabilidad no significativa entre ellos, lo que demuestra que hay reproducibilidad. Los tres lotes cumplen con las especificaciones establecidas en la literatura; siendo el piloto tres del lote 07046 el que presentó un mejor resultado dando una desintegración de 9 minutos y con respecto a la uniformidad de peso es el que se aproxima más al valor establecido.

Cabe mencionar que la incorporación del lauril sulfato de sodio el cual actúa como agente humectante en nuestra formulación fue de mucha importancia ya que favoreció el tiempo de desintegración de las tabletas de Atenolol de 100mg.



En este cuadro comparamos los resultados de las tabletas de Atenolol 100mg elaborados en el laboratorio Mauricio Díaz Müller y las de referencia.

Cuadro # 5

Ensayos	Especificaciones	Resultados			
		Referencia	Lote 09036	Lote 23036	Lote 07046
Dureza	45N – 55N	74N	52N	53N	54N
Friabilidad	< 1%	0.13%	0.15%	0.16%	0.17%
Desintegración	≤ 15 min	5min	10min	10min	9min

Se observan los valores de la referencia y los pilotos, donde la dureza de la referencia es mucho mayor en comparación a los pilotos, los cuales se encuentran dentro del rango de la literatura para comprimidos de pesos mayores a los 300mg.

Los resultados obtenidos en el ensayo de friabilidad de las tabletas de referencia de los pilotos fueron muy similares a pesar de la variación en la dureza.

En cuanto a la desintegración, la bibliografía expresa que debe ser ≤ 15 min obteniendo para los tres pilotos valores que se encuentran dentro del tiempo establecido por lo que pensamos que no afectará la biodisponibilidad de las tabletas; la referencia obtuvo un tiempo de desintegración de cinco minutos, posiblemente esta variación es causada por la diferencia en la composición de la fórmula cuali-cuantitativa, el equipo y el método de preparación.

Cabe destacar que en este cuadro no se representan los valores del ensayo de uniformidad de peso de la referencia y los pilotos, debido a las variaciones cuantitativas existentes en las fórmulas.



CONCLUSIONES

Se logró caracterizar las tabletas de Atenolol 100 mg de un Laboratorio Nacional mediante la realización de ensayos mecánicos, los cuales se encuentran dentro de los valores referidos en la Literatura.

Se diseñó la fórmula cuali-cuantitativa de tabletas de Atenolol 100 mg elaboradas mediante el método de compresión por granulación vía húmeda obteniendo comprimidos que cumplen con las especificaciones mecánicas, posológicas y biofarmacéuticas definidas en la bibliografía de referencia.



RECOMENDACIONES

Seguir analizando y ensayando la fórmula cuali-cuantitativa propuesta en este trabajo para verificar su reproducibilidad y obtener resultados óptimos.

Realizar los ensayos químicos correspondientes como es la prueba de Disolución para el análisis de los comprimidos y de esta manera identificar si estos cumplen con los valores expresados en la literatura y asegurando su biodisponibilidad en el organismo.

Al Laboratorio Mauricio Díaz Müller que considere la posibilidad de utilizar esta fórmula para una futura comercialización ampliando su línea de medicamentos y supliendo la demanda de salud de la población con dichas patologías.



BIBLIOGRAFIA

- ✚ Balladares E., M. Fonseca. Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas Comprimidos. Consejo Nacional de Educación Superior. Editorial Pueblo y educación de la República de Cuba. Pág. 1 - 40

- ✚ Martindale. Guía compleja de consulta farmacoterapéutica. Primera Edición. Pharma editores. Pag. 1113 y 1114.

- ✚ Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario nacional. USP 28/NF21. Edición anual en español 2006. compendio de normas oficiales.

- ✚ Wade Ainley And Weller J. Paul. Handbook of pharmaceutical excipient. American pharmaceutical Association Washington. Segunda Edición 1994. pág. 274-277, 280-281, 84, 424, 448, 462, 482

- ✚ Goodman y Gilman . Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Mc. Grau-Hill interamericana. Décima Edición. Vol I. México. Pág. 258 y 265.

- ✚ Foye O. W. principios de química farmacéutica, Tomo I, Editorial Reverte, S.A. España 1984. pág. 404 – 406.

- ✚ Información de medicamentos. Tomo I. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. 8th edición 1988. pág 454, 458.

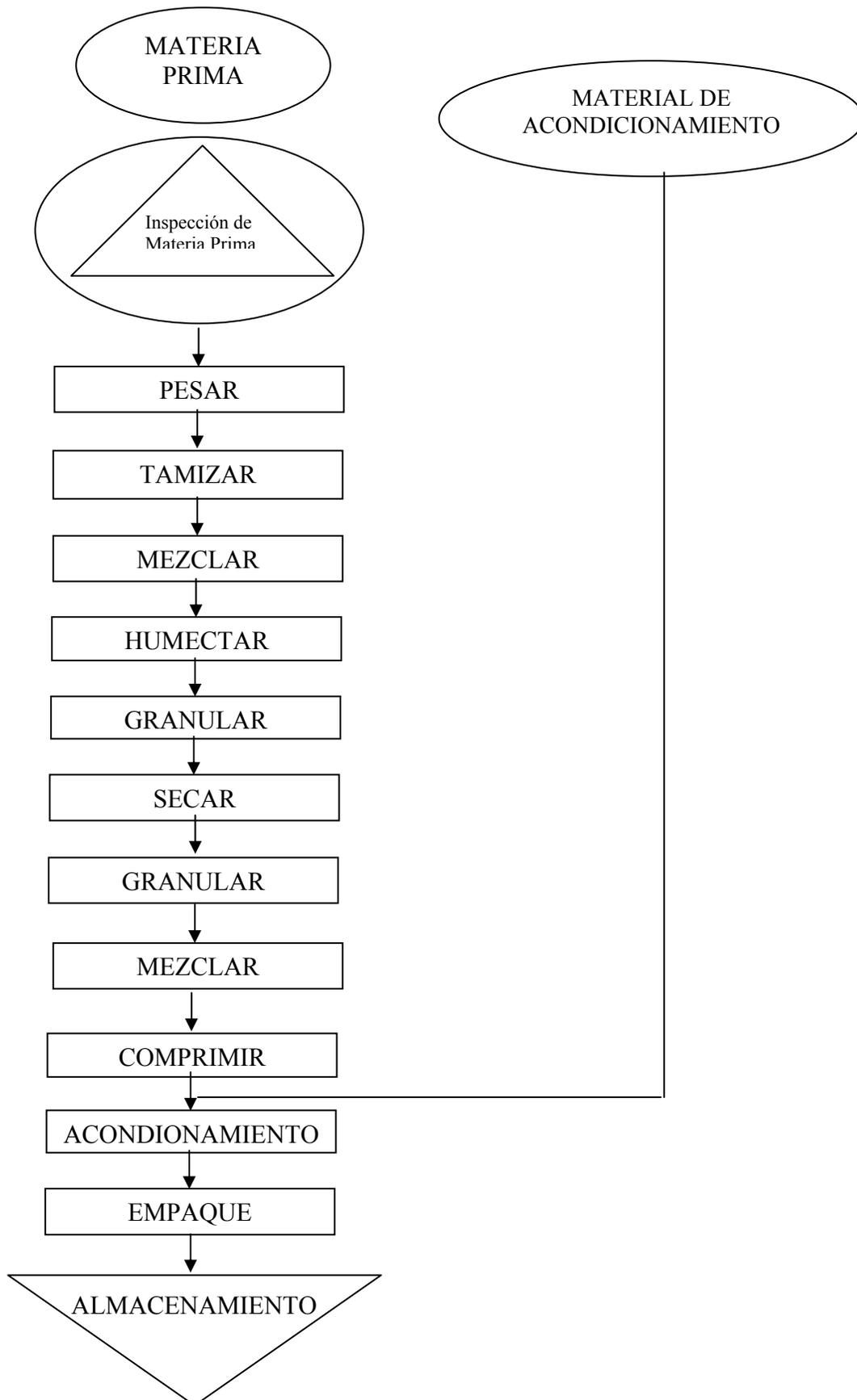
- ✚ Vila Jato José Luís. Tecnología Farmacéutica. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Editorial síntesis. Volumen I. Pág. 27-70.



Anexos



FLUJOGRAMA DE PROCESO





Carbonato de Magnesio

Descripción:

Es un polvo blanco, tiene un ligero sabor terroso, es oloroso y tiene la capacidad de absorber olores.

Aplicación en Formulaciones Farmacéuticas o Tecnología:

El carbonato de magnesio es usado principalmente como un diluyente en tabletas en compresión directa en concentraciones mayores de 45 % p/p. Es también usado para absorber líquidos, tales como sabores, en procesos de tableteado. Es usado adicionalmente como un aditivo de alimentos y terapéuticamente como un antiácido.

Usos:

	Concentración (%)
Absorbente de líquidos en tableteados	0.5 – 1.0
Excipientes de tabletas	≤ 45



Avicel

Descripción:

La Celulosa Microcristalina o Avicel es un polvo cristalino, inodoro, insípido y se encuentra compuesto de partículas porosas, comercialmente variable en diferentes tamaños de partículas las cuales tienen variables propiedades y aplicaciones.

Aplicación en Formulaciones Farmacéuticas o Tecnología:

La Celulosa Microcristalina es muy usada en procedimientos farmacéuticos, como diluyente en tabletas orales, donde esta es usada en ambas granulaciones como son húmeda y compresión directa, se utiliza como diluyente y algunas veces como lubricantes y desintegrantes; por sus propiedades que hacen que se utilicen en el tableteado.

La Celulosa Microcristalina es también usada en cosméticos y productos alimenticios.

Usos:

	Concentración (%)
Absorbente	20 – 90
Antiadherente	5 – 20
Desintegrando de tabletas	5 – 15
Diluyente de tabletas	20 – 90



Almidón

Descripción:

El Almidón es inodoro y sin sabor, fino, polvo blanco de muy pequeñas esferas, gránulos ovoides cuyo tamaño y forma son característicos para cada uno de las variedades botánicas.

Aplicación en Formulaciones Farmacéuticas y Tecnología:

El Almidón es generalmente usado como un excipiente en formulaciones de sólidos donde este es utilizado como aglutinante, diluyente y desintegrante, para facilitar mezclas o procesos de mezclado en operaciones de manufactura.

El Almidón es también usado en seco como relleno en formulación de cápsulas; actualmente es también usado en polvos para la absorbancia y como un protector en pomadas aplicadas a la piel.

Usos:

	Concentración (%)
Formulaciones de tabletas	5 – 25 p/p
Desintegrante	3 – 15 w/w



Almidón Glicolato de Sodio

Descripción:

El Almidón Glicolato de Sodio es un polvo blanco, inodoro, sin sabor, fluye libremente y se presenta en ovulos o gránulos espirales, tiene un diámetro aproximado de 30 – 100 nm y otras un poco mas pequeñas con un rango de 10 – 35 nm de diámetro.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas y Tecnología:

El Almidón Glicolato de Sodio es usado en formulaciones Farmacéuticas de tabletas y cápsulas como un desintegrante, generalmente es usado en preparaciones de tabletas por compresión directa o procesos de granulación húmeda.

La desintegración ocurre por rápida recepción de agua seguida de una rápida y anormal hinchazón.

Usos:

Como desintegrantes la concentración usual empleada en una formulación es entre 2 – 8 %, con la óptima concentración acerca del 4 %, aunque en muchos casos el 2 % es suficiente.



Estearato de Magnesio

Descripción:

El Estearato de Magnesio es un polvo fino, blanco, de baja densidad y volumen tendiendo a desvanecerse, posee olor característico. El polvo es grasiento al tocar y se adhiere en la piel.

Aplicación en Formulaciones Farmacéuticas y Tecnología:

El Estearato de Magnesio es ampliamente usado en cosméticos, comidas y formulaciones farmacéuticas. Este es primeramente usado como lubricante en tabletas manufacturadas y cápsulas.

Usos:

	Concentración (%)
Lubricante	0.25 – 5.0



Lauril Sulfato de Sodio

Descripción:

El Lauril Sulfato de sodio consiste de cristales blancos o crema a amarillo claro, descamado o polvo, sabor amargo y un débil olor de sustancias grasosas.

Aplicación en Formulaciones Farmacéuticas y Tecnología:

El Lauril Sulfato de Sodio, surfactante aniónico empleado en un rango amplio de formulaciones Farmacéuticas nonparenteral y cosméticos. Este es un detergente y agente humectante efectivo en ambos, alcalino y condiciones ácidas.

Usos:

	Concentración (%)
Agente humectante	1 – 2
Detergente en medicaciones de shampoo	≈ 10
Lubricante	1 – 2
Aplicaciones en limpieza de piel	1
Aniónico emulsificante	0.5 – 2.5



Cab- O-sil

Descripción:

Polvo blanco, amorfo, ligero, suelto, sin olor y sin sabor.

Aplicación en Formulaciones Farmacéuticas y Tecnología:

El Cab- O –sil es muy usado en Farmacia, cosméticos y productos alimenticios. Se usa para estabilizar emulsiones y también como espesante y agente suspensor en geles y preparaciones semisólidas.

Se utiliza como un desintegrante de tabletas y como un agente absorbente dispersante para líquidos en polvos o supositorios.

Usos:

	Concentración (%)
Aerosoles	0.5 – 2
Estabilizador de emulsiones	1 – 5
Lubricante	0.1 – 0.5
Agente suspensor	2 – 10