



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

DISEÑO DE FORMULACIÓN Y PROCEDIMIENTO PARA LA
ELABORACIÓN DE TABLETAS DE AMOXICILINA

ASTUDILLO PERALTA CORINA DAYANA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

DISEÑO DE FORMULACIÓN Y PROCEDIMIENTO PARA LA
ELABORACIÓN DE TABLETAS DE AMOXICILINA

ASTUDILLO PERALTA CORINA DAYANA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

DISEÑO DE FORMULACIÓN Y PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE
TABLETAS DE AMOXICILINA

ASTUDILLO PERALTA CORINA DAYANA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

JARAMILLO JARAMILLO GLADYS CARMITA

MACHALA, 20 DE SEPTIEMBRE DE 2021

MACHALA
20 de septiembre de 2021

Diseño de formulación y procedimiento para la elaboración de tabletas de amoxicilina

por Corina Dayana Astudillo Peralta

Fecha de entrega: 28-jul-2021 05:31p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1625194270

Nombre del archivo: ASTUDILLO_PERALTA_CORINA_DAYANA_PT-170521_EC.pdf (349.66K)

Total de palabras: 4342

Total de caracteres: 25107

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, ASTUDILLO PERALTA CORINA DAYANA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Diseño de formulación y procedimiento para la elaboración de tabletas de amoxicilina, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 20 de septiembre de 2021

Corina Astudillo

ASTUDILLO PERALTA CORINA DAYANA
0704438068

RESUMEN

Mediante revisión bibliográfica, se constató que la amoxicilina es inestable frente a humedad, temperatura y luz. Por ello, se planteó la elaboración de tabletas recubiertas para proteger al principio activo de reacciones de degradación. Los excipientes seleccionados para la formulación fueron la celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de silicio. Es así que, se propone utilizar la compresión directa así como también un recubrimiento *film coating* para elaborar y garantizar su estabilidad. Para evaluar la calidad de tabletas de amoxicilina se plantea realizar ensayos de peso, dureza, friabilidad, grosor, desintegración, uniformidad de contenido del principio activo mediante HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia). Del mismo modo, se propone realizar un estudio de la disolución in vitro y estabilidad acelerada de las tabletas de amoxicilina para proponer el tiempo de vida útil.

Palabras claves: amoxicilina, tableta, recubrimiento, estabilidad

ABSTRACT

By bibliographic review, it was found that amoxicillin is unstable against moisture, temperature and light. Therefore, the elaboration of coated tablets was raised to protect the active principle of degradation reactions. For this reason, the excipients selected for the formulation were microcrystalline cellulose, sodium croscarmellose, magnesium stearate, silicon dioxide. Accordingly, it is proposed to use direct compression as well as a film coating to elaborate and ensure its stability. To evaluate the quality of amoxicillin tablets, it is proposed to carry out weight tests, hardness, friability, thickness, disintegration, content uniformity of the active ingredient by HPLC. In the same way, it is proposed to conduct a study of the in vitro dissolution and accelerated stability of the amoxicillin tablets to propose a useful life time.

Keywords: amoxicillin, tablet, coating, stability

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVO GENERAL	7
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
MARCO TEÓRICO	8
Amoxicilina	8
Propiedades físicas y químicas	8
Estabilidad de la amoxicilina	8
Propiedades farmacológicas	8
Propiedades toxicológicas	9
Tabletas	9
Tabletas recubiertas	9
Recubrimiento	10
Excipientes	10
Compresión directa	10
Control de calidad de tabletas	10
RESOLUCIÓN DEL PROBLEMA	11
CONCLUSIÓN	15
BIBLIOGRAFÍA	16
ANEXOS	24

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas de la amoxicilina	24
Tabla 2. Excipientes utilizados en la compresión directa	25
Tabla 3. Principios activos susceptibles a la humedad	26
Tabla 4. Formulación de tabletas de amoxicilina	27
Tabla 5. Condiciones del estudio de estabilidad acelerada a fármacos relativamente estables	28
Tabla 6. Formulación de solución de recubrimiento	28

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Hidrólisis de la amoxicilina en medio ácido y básico	27
Ilustración 2. Esquema de fabricación de tabletas de amoxicilina	30
Ilustración 3. Diagrama de flujo de proceso de recubrimiento en comprimidos	31
Ilustración 4. Diagrama de flujo del proceso de compresión directa	32

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica ha ido evolucionando con el pasar de los años y con ello la indagación de procedimiento de elaboración que mejore la estabilidad y rapidez de respuesta terapéutica. Esto permite disminuir tiempos de fabricación y costos en relación a la manufactura de una forma farmacéutica, sin que se vea afectada la calidad del producto terminado acorde a las normas nacionales e internacionales ^{1,2}.

Las tabletas son una elección frecuente de los pacientes como de la industria farmacéutica debido al bajo costo de manufactura, así como al accesible almacenamiento, administración y dispensación. Como también, a la facilidad de liberar el principio activo una vez modificada el diseño y formulación de la forma farmacéutica ¹.

El químico alemán William Bockedon, en 1843, refrendó el primer sistema que manipulaba matrices y punzones para realizar los primeros comprimidos de bicarbonato de sodio. John Wyeth, dueño de una compañía farmacéutica junto con su hermano fueron los primeros en manejar el término Tableta Comprimida. En 1870 ya se implementaron las máquinas tableteadoras en la industria farmacéutica por Remington y Dunton que actuaban de forma análoga a las actuales ^{3,4}.

Las formas farmacéuticas sólidas entre ellas las tabletas, demuestran una elevada estabilidad química. Esto se debe al bajo contenido de agua en su formulación, así como también el tiempo de caducidad. Eluden incompatibilidades de los principios activos, enmascaran sabores desagradables y regulan la liberación de la sustancia activa ⁵.

La estabilidad es la capacidad que tienen las formas farmacéuticas para conservar las propiedades organolépticas, físicas, químicas y microbiológicas dentro de límites establecidos. Algunas de las causas de inestabilidad de principios activos son la temperatura, humedad, oxígeno, luz e incompatibilidad con excipientes generando inestabilidades. Por ello es importante considerar estos aspectos en la preformulación como formulación y procedimiento de elaboración de una tableta ⁶.

Existen diversos mecanismos de degradación de fármacos, sin embargo, la mayoría sufre reacciones de tipo hidrolíticas y oxidativas. Algunos principios activos capaces de sufrir hidrólisis son el ácido acetilsalicílico, ácido L-ascórbico, amoxicilina, barbitúricos, atropina, benzocaína, cefalosporinas, nitroglicerina, fenacetina, clorpropamida, entre otras ^{7,8}.

Por esta razón, se selecciona la amoxicilina, considerando su degradación en presencia de agua ⁹, que nos permite resolver el problema planteado en el reactivo práctico que se describe a continuación.

REACTIVO PRÁCTICO

Diseño de elaboración de una forma farmacéutica sólida: Tabletas con principio activo que se descompone en presencia de agua.

OBJETIVO GENERAL

Diseñar una formulación de tabletas de amoxicilina y el procedimiento para su elaboración, considerando las propiedades físico-químicas del principio activo, garantizando una forma terminada de calidad y eficaz.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diseñar una formulación para elaborar tabletas de amoxicilina eficaces y seguras declarando el principio activo y excipientes establecidos por normativas oficiales.
- Establecer procedimiento de elaboración para tabletas de amoxicilina considerando las propiedades físicoquímicas y estabilidad de sus componentes para obtener un producto estable en el tiempo de vida útil.
- Definir métodos y especificaciones para evaluar la calidad y estabilidad de tabletas de amoxicilina.
- Establecer un plan de estudio de estabilidad para proponer tiempo de vida útil.

MARCO TEÓRICO

Amoxicilina

La amoxicilina es un antibiótico betalactámico perteneciente al grupo de penicilinas semisintéticas. Es usado frente a patologías infecciosas debido a su actividad bacteriostática¹⁰.

Propiedades físicas y químicas

Es un polvo cristalino blanco, inodoro, poco soluble en metanol y agua pero insoluble éter, hexano, acetonitrilo, tetracloruro de carbono, acetato de etilo y cloroformo¹¹. Las propiedades fisicoquímicas se describen en la Tabla 1 (Ver Anexos).

Estabilidad de la amoxicilina

La amoxicilina es inestable frente a la humedad ya que tiende a degradarse mediante el proceso de hidrólisis. Este principio activo en medio alcalino se hidroliza a ácido peniciloico tras la apertura del anillo lactámico, para luego sufrir descarboxilación y formar ácido penilioco. En medio ácido se descompone en ácido amoxicillin penicilánico y otros productos¹².

Es fotosensible debido a la interacción entre el principio activo y la exposición a luz solar en especial al espectro de luz ultravioleta. También esta molécula de amoxicilina se degrada frente a temperaturas mayores a 30 °C, por lo tanto, tiende a perder el 50% de la actividad antimicrobiana¹³.

Propiedades farmacológicas

La amoxicilina es un antibiótico derivado de la aminopenicilina, posee una mayor biodisponibilidad por vía oral y es sintetizado a partir de sustancias naturales así como también está relacionado estructuralmente a la ampicilina. La amoxicilina tiene una moderada actividad contra bacterias grampositivas pero muy limitada para gram negativos, sin embargo, su acción antibacteriana se encuentra limitada frente a betalactamasas^{14,15}.

Es parte de la Clase II del sistema de clasificación biofarmacéutica, ya que presenta una alta permeabilidad pero baja solubilidad¹⁶. La amoxicilina es degradada por el pH ácido del jugo

gástrico tras la hidrólisis del anillo β -lactámico ¹⁷. Inhibe la síntesis de las carboxipeptidasas y mucopeptidasas de la pared celular bacteriana ¹⁸.

La fracción de la dosis del principio activo absorbida es de 39% en el yeyuno y duodeno. Se difunde en los tejidos y líquidos corporales con excepción del líquido cefalorraquídeo y cerebro. La vida media que tiene es de 61,3 min a 2 horas. El volumen de distribución es de 0,26 – 0,46 L/kg. El 60% de la amoxicilina administrada por vía oral es excretada dentro de 6-8 horas a través de la orina ¹⁷⁻¹⁹.

Propiedades toxicológicas

Se han encontrado residuos de amoxicilina en aguas residuales que son perjudiciales para organismos acuáticos. Los productos de hidrólisis de este principio activo contienen compuestos fenólicos que son dañinos para la salud y tienden a acumularse fácilmente en aguas, suelos y organismos vivos ²⁰.

Tabletas

El 70% de medicamentos dispensados son en forma de tabletas, siendo las formas farmacéuticas más comercializadas en el mercado. Estas pueden tener diferentes formas: convexas, redonda, ovoide, etc. Dentro de sus componentes puede tener un principio activo o varios con excipientes ²¹.

Las tabletas pueden variar en su forma, tamaño y peso dependiendo de la cantidad de principio activo así como también de sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas ²¹.

Tabletas recubiertas

Son aquellas que poseen una superficie recubierta con una o varias capas de mezclas de sustancias como resinas naturales o sintéticas, sustancias inactivas, azúcares, plastificantes, gelatina, goma, polímeros, etc. Muestran un núcleo rodeado de una o varias capas continuas, una superficie lisa y pueden ser coloreadas o pulidas ²².

Los comprimidos con cubierta entérica son aquellos que tienen como recubrimiento una capa polimérica muy fina. Estas formas farmacéuticas pasan intactas en el estómago y liberan el principio activo en el intestino previniendo así la degradación dada por los jugos gástricos y la irritación de la mucosa estomacal ²³.

Recubrimiento

Consiste en la aplicación de un material de revestimiento en el núcleo de las tabletas, suelen ser recubiertas por HPMC (hidroximetilpropilcelulosa), resinas, goma de azúcar, etc. Hay diferentes tipos de recubrimiento de tabletas que incluyen el recubrimiento de azúcar, recubrimiento de película y recubrimiento entérico ²⁴.

La finalidad de este procedimiento en la manufactura es modificar la liberación del principio activo, enmascarar olor, color o sabor desagradable pero, sobre todo, proteger al principio activo de la humedad, luz, temperatura para proteger su estabilidad ²⁴.

Excipientes

Los excipientes deben poseer características físicas y mecánicas como la capacidad de fluir, lubricación y cohesividad. Los diluyentes, aglutinantes, adsorbentes, deslizantes ayudan a manipular y comprimir mientras que los disgregantes, humectantes, estabilizantes, colorantes, saborizantes confieren las características físicas y biofarmaceuticas de comprimidos. Los principales excipientes se describen en la Tabla 2 (Ver Anexos) ²⁵.

Compresión directa

Es conocido como compresión directa, al proceso mediante el cual las tabletas son directamente comprimidas, a partir de mezclas de polvos de principios activos y excipientes, lo cual fluye uniformemente hacia la cavidad de la matriz, formando un compacto firme ²⁵.

Control de calidad de tabletas

Algunas de las pruebas que se le realizan a los comprimidos son: las características organolépticas (color, olor, aspecto, textura), características físicas (dureza, friabilidad), características posológicas (control de peso, uniformidad de dosis), biodisponibilidad (desintegración, disolución *in vitro*), características químicas (identificación y cuantificación de principio activo, productos de degradación y actividad antimicrobiana) ²⁶.

El control de calidad para tabletas recubiertas son: las características organolépticas, identificación y valoración del principio activo, uniformidad de dosis, desintegración, estudio de disolución *in vitro* y estudio de estabilidad ²⁷.

RESOLUCIÓN DEL PROBLEMA

Se describen algunos principios activos que se descomponen mediante el proceso de hidrólisis en la Tabla 3 (Ver Anexos). El principio activo seleccionado fue la amoxicilina debido a la inestabilidad en presencia de agua, calor y luz.

Se puede observar el mecanismo de hidrólisis de la amoxicilina en medio ácido como básico en la Ilustración 1 (Ver Anexos). La amoxicilina, en medio alcalino se degrada tras la apertura del anillo betalactámico en ácido peniciloico para luego sufrir descarboxilación y generar ácido peniloico mientras que en medio ácido se degrada a ácido amoxicililpenicilénico y otros productos ²⁸.

La reacción hidrolítica que se da en enlace amida del anillo β -lactámico por acción de la enzima β -lactamasa, es irreversible, es por ello que se genera la resistencia a antibióticos β -lactámicos ²⁹.

La amoxicilina es extremadamente sensible a la humedad y temperatura (se degrada hasta un 50% a temperaturas mayores a 30 °C) ³⁰. Sufre una degradación de primer orden cinético del mismo modo la curva de solubilidad posee forma de U en función del pH, acrecentando la solubilidad hacia pH ácido y neutro ³¹.

La amoxicilina es catalíticamente degradable por la luz solar ($1\text{kW}/\text{m}^2$). La constante de la tasa de cinética pseudo-primer orden calculada fue 0.21 ± 0.04 1 / h con una vida media entre 3.2 a 7.0 horas ³².

En la Farmacopea Argentina, 7ma edición (2003)³³, la amoxicilina trihidratada ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) es un polvo cristalino blanco inodoro que debe contener entre el 95.0 % - 100.5% de amoxicilina anhidra ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$) cumpliendo las especificaciones plasmadas de dicha farmacopea.

El polvo cristalino de la amoxicilina trihidratada posee propiedades de flujo deficientes, la densidad aparente es baja y el tamaño de partículas es pequeño. Por ello, para mejorar las propiedades de flujo del polvo es necesario utilizar la compactación para formar partículas con mayor propiedad de flujo. Tras conocer las propiedades de este polvo es necesario utilizar excipientes que mejoren las propiedades de fluidez y compactibilidad ³⁴.

En el estudio de Fawaz et al. (2020)³⁵, se evaluó la estabilidad de la amoxicilina utilizando el método HPLC (cromatografía líquida) bajo las directrices de la ICH (International Conference on Harmonisation). La amoxicilina se degrada siguiendo una tendencia lineal junto con elevadas temperaturas. El 90% del principio activo se retuvo a 4 °C durante 7 a 10 horas; de 5,9 – 8,8 horas a temperatura ambiente y de 3,5 – 4,5 horas a 37 °C.

Según el estudio de Jerzsele & Nagy (2009)³⁶, el trihidrato de amoxicilina es estable en un pH ácido, sin embargo, el aumento del pH disminuye su estabilidad.

Se detalla como método de manufactura de las tabletas de amoxicilina, la compresión directa, donde no interviene el agua y temperatura en la Ilustración 2 (Ver Anexos), así como también un proceso de recubrimiento considerando la inestabilidad frente a la humedad, temperatura y luz en la Ilustración 3 (Ver Anexos).

Se propuso una formulación de tabletas de amoxicilina en la Tabla 4 (Ver Anexos), utilizando concentraciones de excipientes, según detalla HandBook (2006)³⁷.

Los excipientes a utilizar fueron: celulosa microcristalina, que es muy utilizado en el método de compresión directa, por tener altas propiedades de compresibilidad, compatibilidad, dilución y fluidez. El estearato de magnesio como lubricante para la reducción de la fricción en el tableteado y el dióxido de silicio coloidal como antiadherente. Mientras que se incluye la croscarmelosa sódica (CCS) para facilitar la desintegración y disolución del principio activo³⁸.

Según el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico, 9na edición (2014)³⁹, las dosis utilizadas para la amoxicilina en caso de ser un sólido oral (polvo) es 250 mg/5 mL o 100 mg/mL mientras que si es comprimido o cápsulas es de 500 mg.

Según el estudio realizado por Tonglairoum et al. (2017)⁴⁰, los desintegrantes permiten la desintegración de tabletas en partículas más pequeñas promoviendo la disolución y absorción del principio activo. La croscarmelosa sódica usada al 2% es eficiente para lograr la desintegración de tabletas.

Según el estudio realizado por Saroha et al. (2013)⁴¹, se utiliza también la celulosa microcristalina como diluyente y la croscarmelosa sódica como superdesintegrante, así como se aplica la compresión directa⁴¹. En este estudio se evidencio que el perfil de liberación del

fármaco en el ensayo de la disolución in vitro fue más alto, en las tabletas con la CCS, logrando obtener tabletas de amoxicilina trihidratada con disolución rápida.

En el estudio de Li et al. (2016)⁴², se utiliza Avicel (celulosa microcristalina) tipo MCC PH 301 como excipiente debido a la capacidad de mejorar el buffer de pulso I, la protección de pellets y evitando la destrucción en el proceso de compresión directa.

Para realizar el recubrimiento de las tabletas de amoxicilina se propone utilizar el método de Machindra et al. (2011)⁴³, donde utiliza HPMC K4M y HMPC K14M como polímeros retardados para que retengan la liberación de la amoxicilina en los jugos gástricos.

En la Tabla 6. (Ver Anexos) se propone utilizar la formulación de solución de recubrimiento *film-coating* del estudio de Iswandana & Lestari (2018)⁴⁴, donde manifiesta que el grosor de la capa de recubrimiento de tabletas es de 10 a 100 μm y las formulaciones establecidas se encuentran dentro de esta especificación.

Así como en el estudio de Kumar et al. (2014)⁴⁵, se realizó un recubrimiento por compresión utilizando HPMC (HPMC) 400 Cps, 100 Cps, K4M. La liberación de la amoxicilina trihidratada no se ve afectada a medida que se aumenta el grado de viscosidad de HPMC en el recubrimiento.

En el estudio de Oliveira et al. (2013)⁴⁶, se utiliza al HPMC debido a la alta hinchabilidad, la capacidad de modificar la cinética de liberación del principio activo, así como también la facilidad de acoplamiento a altas cantidades de fármacos e incorporarse en la matriz de comprimidos de liberación controlada mediante compresión directa o granulación.

Para evaluar la calidad de las tabletas de amoxicilina se propone utilizar los métodos del estudio de Subbaiah et al. (2015)⁴⁷, donde los parámetros evaluados fueron el peso, dureza, friabilidad, grosor, desintegración, uniformidad de dispersión de las tabletas.

Para realizar el estudio de disolución in vitro se propone utilizar la técnica de Hoffman et al. (1998)⁴⁸, donde se obtiene la liberación del principio activo al 50% en las primeras 3 horas y se finaliza la liberación a las 8 horas siguiendo las especificaciones de la USP XXI en condiciones in vitro.

En el estudio de Tokumura & Machida (2001)⁴⁹, la estabilidad de la amoxicilina se determinó utilizando dos métodos diferentes, método de UV (absorción ultravioleta) y HPLC

(cromatografía líquida). Se evidenció que el HPLC es el método más acorde para evaluar la estabilidad de amoxicilina en medio ácido obteniendo una degradación de amoxicilina de primer orden cinético así como una vida media de 7,04 horas.

Se propone utilizar el estudio de Tapia & Villafuerte (2004)⁵⁰, donde se evaluó la estabilidad de la amoxicilina mediante el HPLC utilizando ecuaciones de regresión para perfiles de degradación de amoxicilina en soluciones acuosas a pH 1,2-7,4, teniendo en cuenta que la temperatura fue a 22 °C-37 °C y agitación 50 rpm.

Mientras que, para el estudio de las tabletas de amoxicilina, se sugiere una estabilidad acelerada considerando la metodología del Informe 43^a del Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Anexo 5 (2009); el cual establece que se deben tomar los parámetros de la Tabla 5. (Ver Anexos) que son las condiciones para productos que contienen principios activos relativamente estables⁵¹.

En la “Normativa Sanitaria para la Obtención del Registro Sanitario (2016)”, la International Conference Armonization (ICH) manifestó que los estudios de estabilidad deben corresponder a la Zona IV que garantizan el tiempo de vida útil de las tabletas de amoxicilina así como también las condiciones de almacenamiento en Ecuador⁵².

En el estudio de Nagaraju & Kaza (2008)⁵³, se evidenció que la vida útil de estos comprimidos era de 48.2 meses y se recomienda almacenarlos a temperatura de 25 °C.

CONCLUSIÓN

Al término de la presente investigación se concluye que:

- Se diseñó una formulación para elaborar tabletas de amoxicilina eficaces y seguras declarando el principio activo y excipientes establecidos por normativas oficiales.
- Se estableció el procedimiento de elaboración considerando sus propiedades fisicoquímicas y estabilidad de sus componentes.
- Se definen los métodos y especificaciones para evaluar la calidad y estabilidad de tabletas de amoxicilina.
- Se establece un plan de estudio de estabilidad para proponer tiempo de vida útil.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Pinillos M., J.; Lopera G., C. Elaboración de Una Fórmula Farmacéutica a Través de Un Diseño Experimental de Mezclas. *Vitae* **2009**, 16 (53), 338–356.
- (2) Daste, C. Control de Calidad En La Industria Farmacéutica. **2015**.
- (3) Potosme, C.; Reyes, J.; Rodríguez, J. “Elaboración de Comprimidos de Disolución Rápida de Ketotifeno Mg.” **2011**.
- (4) Aguilar, J. Redacción de Un Compendio Analítico Aplicado Al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica a Partir de La Traducción Del Libro: “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets” Tomo I. *Angew. Chemie Int. Ed.* 6(11), 951–952. **2009**.
- (5) Martínez, V. Influencia Del Recubrimiento de Gelatina 260 Bloom USP En El Rango de Disolución de Comprimidos de Acetaminofén. *J. Petrol.* **2013**, 369 (1), 1689–1699.
- (6) Anca Maria Tasici. Evaluación de Estabilidad de Formulación de Comprimidos, 2015.
- (7) Aguilar, À. Estabilidad de Medicamentos. *Norma Of. Mex.* **1993**, 1–72.
- (8) García, C.; Campoverde, J.; Jaramillo, C. Control de Calidad De Los Medicamentos; **2010**; Vol. I.
- (9) Montejo, M. Estudio de Estabilidad Al Estado Sólido Del Clavulanato Potásico y Su Combinación Con Amoxicilina Trihidrato, **2003**.

- (10) Maradiaga, A.; Montoya, E.; Mora, À. “Evaluaciòn de La Calidad Físicoquímica y Del Etiquetado En Càpsulas de Amoxicilina 500 Mg, Que Se Comercializan En La Ciudad de Leòn, Nicaragua.” **2011**.
- (11) Demera, A.; Orozco, M. “Evaluaciòn In Vitro de Liberaciòn de Amoxicilina Incorporada En Cristales Líquidos,” **2019**.
- (12) Gamboa Alfaro, K. M. Vida Útil de Amoxicilina Tabletas 500 Mg Fabricadas En El Laboratorio Farmacéutico IQFARMA. **2017**.
- (13) Velastegui, J. “Validaciòn Del Método Analítico de Valoraciòn de Amoxicilina En Polvo Para Suspensiòn Oral Producido Por Betapharma S.A. Mediante HPLC.,” **2011**. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i0.529>.
- (14) Torres, M.; Santiago, F. Análisis Físicoquímico En Condiciones Normales y de Estabilidad Acelerada de Amoxicilina de Fiabre y Dudosa Procedencia, En El Cercado de Lima, Diciembre de 2012. *J. Petrol.* **2013**, 369 (1), 1689–1699.
- (15) Perdomo, P. Evaluaciòn de La Eficacia Terapèutica Amoxicilina-Claritromicina-Omeprazol vs Metronidazol-Claritromicina-Omeprazol En Pacientes Infeccionados Con *Helicobacter Pylori* Atendidos En La Fundaciòn “La Sonrisa Naranja” Período Junio-Octubre 2015, **2015**.
- (16) Thambavita, D.; Galappaththy, P.; Mannapperuma, U.; Jayakody, L.; Cristofolletti, R.; Abrahamsson, B.; Groot, D. W.; Langguth, P.; Mehta, M.; Parr, A.; Polli, J. E.; Shah, V. P.; Dressman, J. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms : Amoxicillin Trihydrate. *J.*

Pharm. Sci. **2017**, *106* (10), 2930–2945.

<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.068>.

- (17) Pizarro, M.; Riquelme, A. Erradicación de Helicobacter Pylori, Consideraciones Clínicas Según La Edad. *Gastroenterol.latinamericano* **2019**, *30* (I), S 18-S 25.
- (18) Nasir, M.; Das, S.; Hasan, S. Simultaneous Determination of Amoxicillin and Chloramphenicol and Their Drug Interaction Study by the Validated UPLC Method. *Integr. Med. Res.* **2015**. <https://doi.org/10.1016/j.jtusci.2015.11.005>.
- (19) Rocha, M. B. S.; De Nucci, G.; Lemos, F. N.; de Albuquerque Lima Babadopulos, R. F.; Rohleder, A. V. P.; Fachine, F. V.; Antunes, N. J.; Mendes, G. D.; do Nascimento, D. F.; de Moraes, M. O.; de Moraes, M. E. A. Impact of Bariatric Surgery on the Pharmacokinetics Parameters of Amoxicillin. *Obes. Surg.* **2019**, *29* (3), 917–927. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3591-3>.
- (20) Franco, L. Tratamiento de Agua Residuales. **2012**, 6–39.
- (21) Santosh Ubhe, T.; Gedam, P. A Brief Overview on Tablet and It's Types. *J. Adv. Pharmacol.* **2020**, *1* (1), 21–31.
- (22) Ferreira, O. Real Farmacopea Española. 2.^a Edición. **2002**, 578–619.
- (23) Gracia Vásquez, S.; Camacho Mora, I.; León, L.; Chávez, M. Formas Farmacéuticas y Su Administración ¿Cuáles No Deben Partirse o Triturarse? *Medigraphic Artemisa* **2006**, *7* (2), 1–30.
- (24) Arora, R.; Rathore, K. S.; Bharakatiya, M. An Overview on Tablet Coating. *Asian J. Pharm. Res. Dev.* **2019**, *7* (4), 89–92.
<https://doi.org/10.22270/ajprd.v7i4.547>.

- (25) Vila Jato, J. L. *Tecnología Farmacèutica Volumen II: Formas Farmacèuticas*; 2001.
- (26) Marchante, P.; Zumbado, H.; González, A.; Alvarez, M.; Hernández, L. *Análisis Químico Farmacéutico Métodos Clásicos Cuantitativos*.
- (27) Moya Mirabal, A. D.; Rodríguez-Leyes, E. A.; Márquez Conde, T.; López Peláez, B.; Díaz Polanco, I. Estudio de Estabilidad de Tabletas Recubiertas de Secnidazol (500 Mg). *Acta Farm. Bonaer.* **2003**, 22 (3), 223–229.
- (28) Escorcía, E.; Florez, E. DEGRADACIÓN DE AMOXICILINA MEDIANTE FOTOCATÁLISIS SOLAR HETEROGÉNEA CON TiO SOPORTADO, 2013.
- (29) Naidoo, K.; Nompuku, P.; Mkalali, S.; Shabangu, K.; Nkabinde, L.; Singh, V. Post-Marketing Stability Surveillance: Amoxicillin. *South African Fam. Pract.* **2006**, 48 (6), 14-14d. <https://doi.org/10.1080/20786204.2006.10873401>.
- (30) Wardrop, J.; Jaber, A. B.; Ayres, J. W. Multiple-Layer Compression-Coated Tablets: Formulation and Humidity Studies of Novel Chewable Amoxicillin/Clavulanate Tablet Formulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1998**, 24 (8), 729–736. <https://doi.org/10.3109/03639049809082720>.
- (31) Castro Gutiérrez, J. A. Evaluación Del Medio de Disolución Sobre Las Cinéticas de Disolución de Comprimidos de Amoxicilina 500 Mg, 2008.
- (32) Timm, A.; Borowska, E.; Majewsky, M.; Merel, S.; Zwiener, C.; Bräse, S.; Horn, H. Photolysis of Four B-lactam Antibiotics under Simulated Environmental Conditions: Degradation, Transformation Products and

- Antibacterial Activity. *Sci. Total Environ.* **2019**, *651*, 1605–1612.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.248>.
- (33) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica. Farmacopea Argentina. 7ma Edición. *Farm. Argentina. 7ma Ed.* **2003**, *II*, 48.
- (34) Groenendaal, W.; Leenderts, E.; Does, T. Trihidrato de Amoxicilina. *Of. ESPAÑOLA Pat. Y MARCAS ESPAÑA* **2007**, 1–23.
- (35) Fawaz, S.; Dixon, B.; Barton, S.; Mohamed, A.; Nabhani-Gebara, S. Suitability of Amoxicillin–Clavulanic Acid for Administration via Prolonged Infusion. *Drug Des. Devel. Ther.* **2020**, *14*, 103–109.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S230459>.
- (36) Jerzsele, Á.; Nagy, G. The Stability of Amoxicillin Trihydrate and Potassium Clavulanate Combination in Aqueous Solutions. *Acta Vet. Hung.* **2009**, *57* (4), 485–493. <https://doi.org/10.1556/AVet.57.2009.4.3>.
- (37) Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Owen, S. C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. *Pharm. Press Am. Pharm. Assoc.* **2006**.
- (38) Jaramillo, A. Evaluación Del Cambio de Formulaciòn y Mejora de Procedimiento de Fabricaciòn de Tabletas de Hioscina-N-Butil Bromuro de 10 Mg, **2012**.
- (39) MSP. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico; **2014**.
- (40) Tonglairoum, P.; Ngawhirunpat, T.; Akkaramongkolporn, P.; Opanasopit, P.; Nattapulwat, N. Effect of Particle Size and Diluent Type on Critical Parameters

for Disintegration of Tablets Containing Croscarmellose Sodium as a Disintegrant. *Trop. J. Pharm. Res. June* **2017**, *16* (6), 1215–1221.

- (41) Saroha, K.; Kumar, G.; Paul, Y. Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Amoxicillin Trihydrate Using Synthetic Superdisintegrants. *Int. J. Pharma Bio Sci.* **2013**, *4* (1), 254–262.
- (42) Li, J.; Chai, H.; Li, Y.; Chai, X.; Zhao, Y.; Zhao, Y.; Tao, T.; Xiang, X. A Three-Pulse Release Tablet for Amoxicillin: Preparation, Pharmacokinetic Study and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *PLoS One* **2016**, *11* (8), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160260>.
- (43) Machindra Patil, D.; Ashok Pathade, P.; Ashok Bairagi, V. Design and Evaluation of Bilayer Floating Tablets of Amoxicillin Trihydrate. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* **2011**, *2* (2), 366–372.
- (44) Iswandana, R.; Lestari, D. A. T.; Sutriyo. Combination of HPMC and PEG 400 as a Taste Masking Agent of Film-Coated Tablets Containing Momordica Charantia Linn. Extract. *Int. J. Appl. Pharm.* **2018**, *10* (3), 8–12. <https://doi.org/10.22159/ijap.2018v10i3.24025>.
- (45) Kumar, R.; Ms, A.; Khan, M. S.; Moin, A.; DV, G. Formulation and Evaluation of Two-Pulse Drug Delivery System of Amoxicillin Trihydrate. *Trop. J. Pharm. Res.* **2014**, *13* (October), 1593–1600. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v13i10.4>.
- (46) Oliveira, P. R.; Mendes, C.; Klein, L.; Da Silva Sangoi, M.; Bernardi, L. S.; Silva, M. A. S. Formulation Development and Stability Studies of Norfloxacin

Extended-Release Matrix Tablets. *Biomed Res. Int.* **2013**.

<https://doi.org/10.1155/2013/716736>.

- (47) Subbaiah, S.; Rathnam, G.; Ubaidulla, U.; Karuna, D. Formulation of Fast Disintegrating Amoxicillin and Potassium Clavulanate Tablets : In-Vitro Evaluation and Stability Studies. *Acta Biomed. Sci.* **2015**, 2 (1), 23–31.
- (48) Hoffman, A.; Danenberg, H. D.; Katzhendler, I.; Shuval, R.; Gilhar, D.; Friedman, M. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Rationales for the Development of an Oral Controlled-Release Amoxicillin Dosage Form. *J. Control. Release* **1998**, 54 (1), 29–37.
[https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(97\)00165-X](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(97)00165-X).
- (49) Tokumura, T.; Machida, Y. UV Absorption Method Should Not Be Applied for Determining Amoxycillin in Acidic Dissolution Test Medium. *Int. J. Pharm.* **2001**, 228 (1–2), 1–4. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00837-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00837-7).
- (50) Tapia-Albarran, M.; Villafuerte-Robles, L. Assay of Amoxicillin Sustained Release from Matrix Tablets Containing Different Proportions of Carbopol 971P NF. *Int. J. Pharm.* **2004**, 273 (1–2), 121–127.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.12.019>.
- (51) OMS. Comité de Expertos de La OMS En Especificaciones Para Las Preparaciones Farmacéuticas. *Ginebra.* **2009**.
- (52) ARCSA. Normativa Sanitaria Para La Obtencion Del Registro Sanitario. **2016**, 26.

- (53) Nagaraju, R.; Kaza, R. Stability Evaluation of Amoxicillin and Potassium Clavulanate Tablets USP by Accelerated Studies. *Turkish J. Pharm. Sci.* **2008**, *5* (3), 201–214.
- (54) De Marco, B.; Hisano Natori, J.; Fanelli, S.; Gandolpho, E.; Nunes, H. Characteristics , Properties and Analytical Methods of Amoxicillin : A Review with Green Approach. *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2017**, *47* (3), 267–277.
<https://doi.org/10.1080/10408347.2017.1281097>.
- (55) Vargas, G.; Obaya, A.; Miranda, R.; Gòmez, R. HIDRÒLISIS BÀSICA DEL ÀCIDO ACETILSALICÌLICO EN MEDIO NO AMORTIGUADO: UN EXPERIMENTO DE LABORATORIO CON UN ACERCAMIENTO VERDE. *Av. en Ciencias e Ing.* **2017**, *8*, 47–58.
- (56) Fang, Z. Mètodos Analiticos Para La Determinaciòn de Vitamina C En Alimentos, **2017**.
- (57) Rivas de Lopez, L. del C. Estabilidad de Medicamentos: Breves Consideraciones Generales y Estudio Particular de Algunas Drogas Constituyentes de Medicamentos. *Acta Farm. Bonaer.* **1983**, *2* (1), 37–45.
- (58) Cutipa Choque, D. T. “Determinaciòn Del Tiempo de Vida Útil de Amoxicilina En Càpsulas de 500 Mg, Mediante Un Estudio de Estabilidad Acelerada,” **2014**.
- (59) Gennaro, A. *Remington Farmacia*; **2000**.

ANEXOS

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas de la amoxicilina

Estructura Química	
Nomenclatura IUPAC	(2S, 5R, 6R) -6 – [[(2R) -2-amino-2- (4-hidroxifenil) acetil] amino] -3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] ácido heptano-2-carboxílico
Fórmula molecular	$C_{16}H_{19}N_3O_5S$
Características organolépticas	Es un polvo cristalino blanco e inodoro ¹¹ .
Solubilidad	Baja solubilidad en agua, etanol y metanol; insoluble en benceno, cloroformo, éter dietílico, acetonitrilo mientras que alta solubilidad en hidróxido alcalino ⁵² .
Peso molecular	365,404 g/mol
pH	3.5 – 6

Densidad	<0,43 g/mL
Punto de fusión	194 °C
Constante de disociación	pKa 2,4; 7,4; 9,6

Fuente:^{11, 52} Autoría propia.

Tabla 2. Excipientes utilizados en la compresión directa

Excipientes		
Diluyentes	Compresión Directa	Avicel, Almidón modificado (Carboximetil almidón, almidón acetilado, almidón fosfilado), lactosa anhidra, lactosa monohidratada
	Compresión Húmeda	Lactosa, Sucrosa, Dextrosa, Manitol,
Aglutinantes	hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, celulosa en polvo, gelatina, goma acacia	
Lubricantes	Estearato de magnesio, talco, laurilsulfato de sodio, cloruro de sodio, lauril sulfato de sodio, ácido esteárico,	
Disgregantes	croscarmelosa sódica, crospovidona, pirrolidonas, almidón 1500, almidón sódico,	

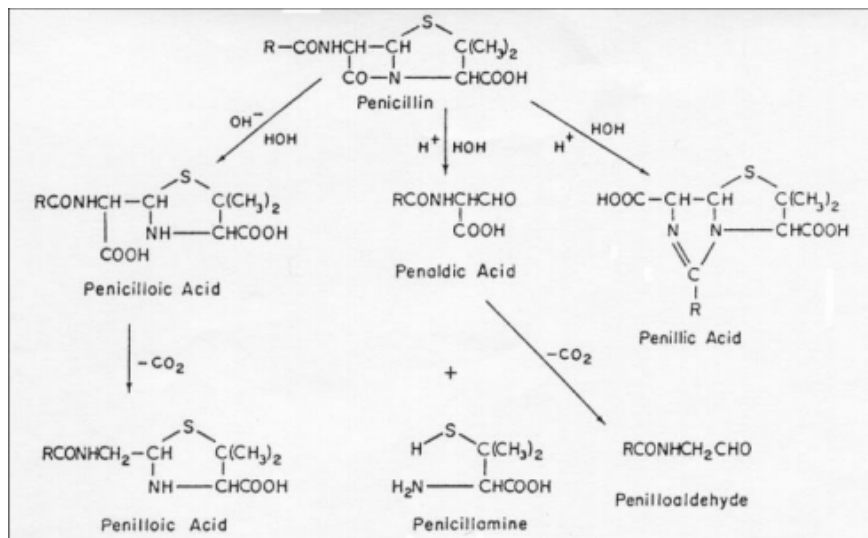
Fuente:³⁷ Autoría propia.

Tabla 3. Principios activos susceptibles a la humedad

Fármaco	Estabilidad o Sensibilidad
Ácido acetilsalicílico	Sufre reacciones de hidrólisis en medios acuosos, por la presencia de éster en su estructura química ⁵³ .
Ácido L-ascórbico	La vitamina C es inestable por la facilidad en la que sufre reacciones hidrolíticas en disoluciones neutras o alcalinas. Por otra parte, la temperatura también puede degradarla ⁵⁴ .
Penicilinas y cefalosporinas	Sufren reacciones hidrolíticas dando como producto la ruptura del anillo β -lactámico ⁵⁵ .
Amoxicilina	Sufre degradación por hidrólisis en el anillo β -lactámico. Sin embargo, la temperatura y pH son otras vías de degradación ⁵⁶ .
Atropina	La hidrólisis se da en la función éster y depende del pH de la solución. En un pH 3 es catalizado por ión hidrógeno mientras que en pH 5 es catalizada por ión hidróxido ⁵⁷ .

Fuente:^{53,54,55,56,57} Autoría propia.

Ilustración 1. Hidrólisis de la amoxicilina en medio ácido y básico



Fuente:⁹

Tabla 4. Formulación de tabletas de amoxicilina

Principio activo	Cantidad (mg)	(%)	Función
Amoxicilina	500	62.5	Principio activo
Excipientes			
Celulosa Microcristalina	220	27.5	Diluyente
Croscarmelosa sódica	40	5	Desintegrante
Estearato de Magnesio	36	4.5	Lubricante
Dióxido de Silicio	4	0.5	Lubricante

Total	800 mg	100 %
-------	--------	-------

Fuente: Autoría propia.

Tabla 5. Condiciones del estudio de estabilidad acelerada a fármacos relativamente estables

Temperatura de almacenamiento (°C)	Humedad relativa	Duración de los estudios
Zona IV -Para zonas climáticas cálidas o el mercado mundial:		
40±2	75±5	6
Zona II-Para zonas climáticas templadas y subtropicales:		
40±2	75±5	3

Fuente: ⁵¹

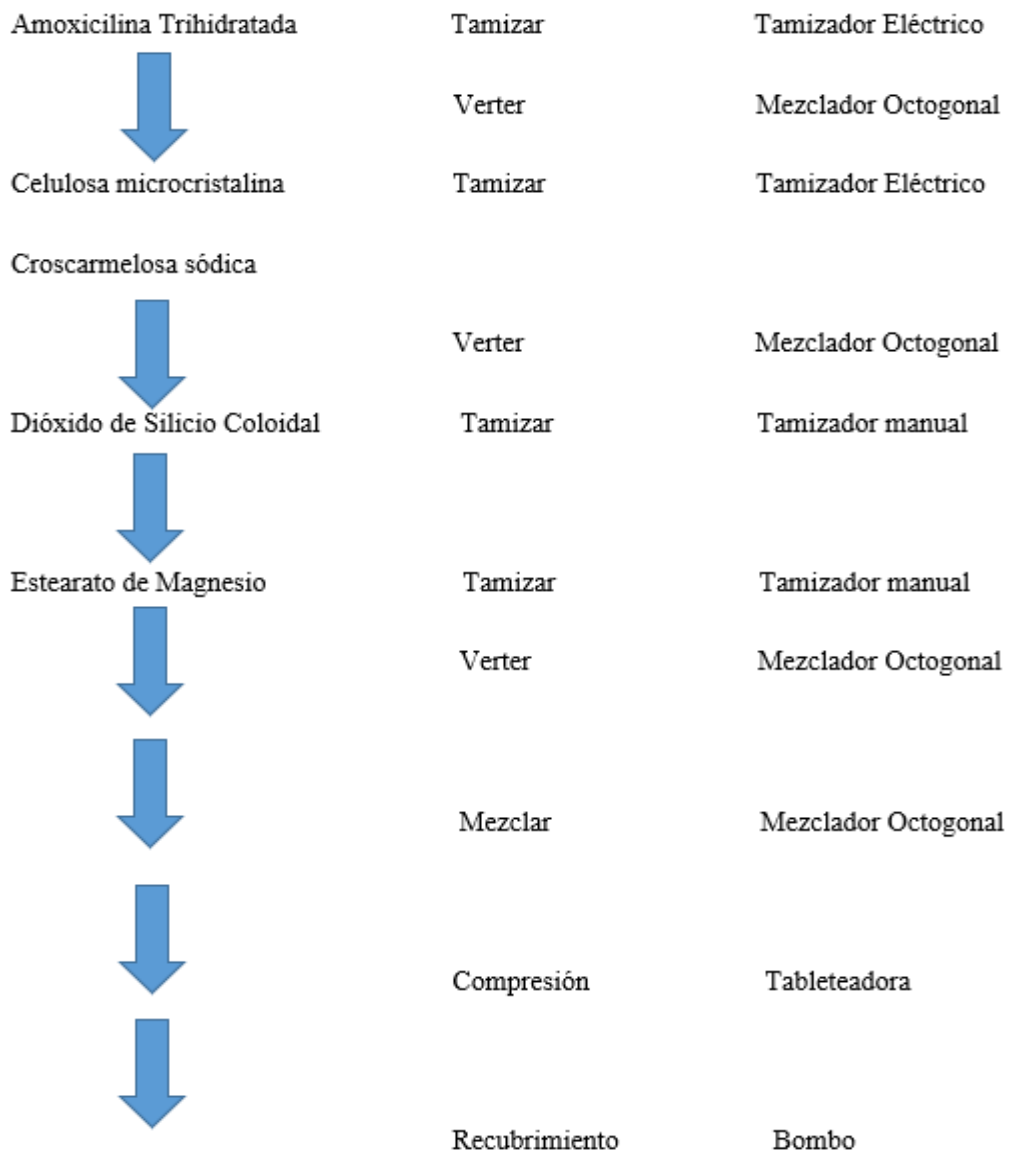
Tabla 6. Formulación de solución de recubrimiento

Componentes	Formulación A (%)	Formulación B (%)	Formulación C (%)
HPMC	5	5	5
PEG 400	0.8	1	1.2
Glicerina	1.5	1.5	1.5
Sunset yellow	0.05	0.05	0.05

Agua destilada cs.p	100	100	100
---------------------	-----	-----	-----

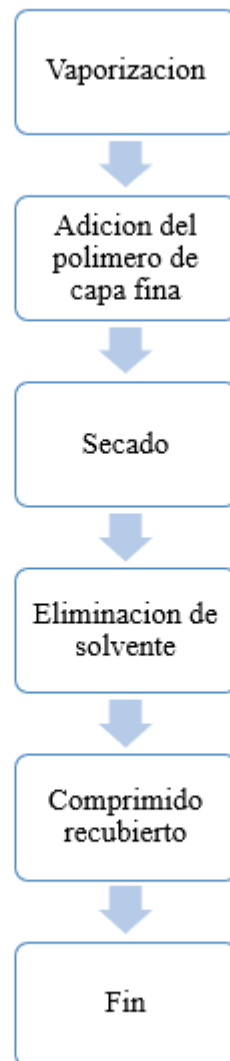
Fuente:⁴⁴

Ilustración 2. Esquema de fabricación de tabletas de amoxicilina



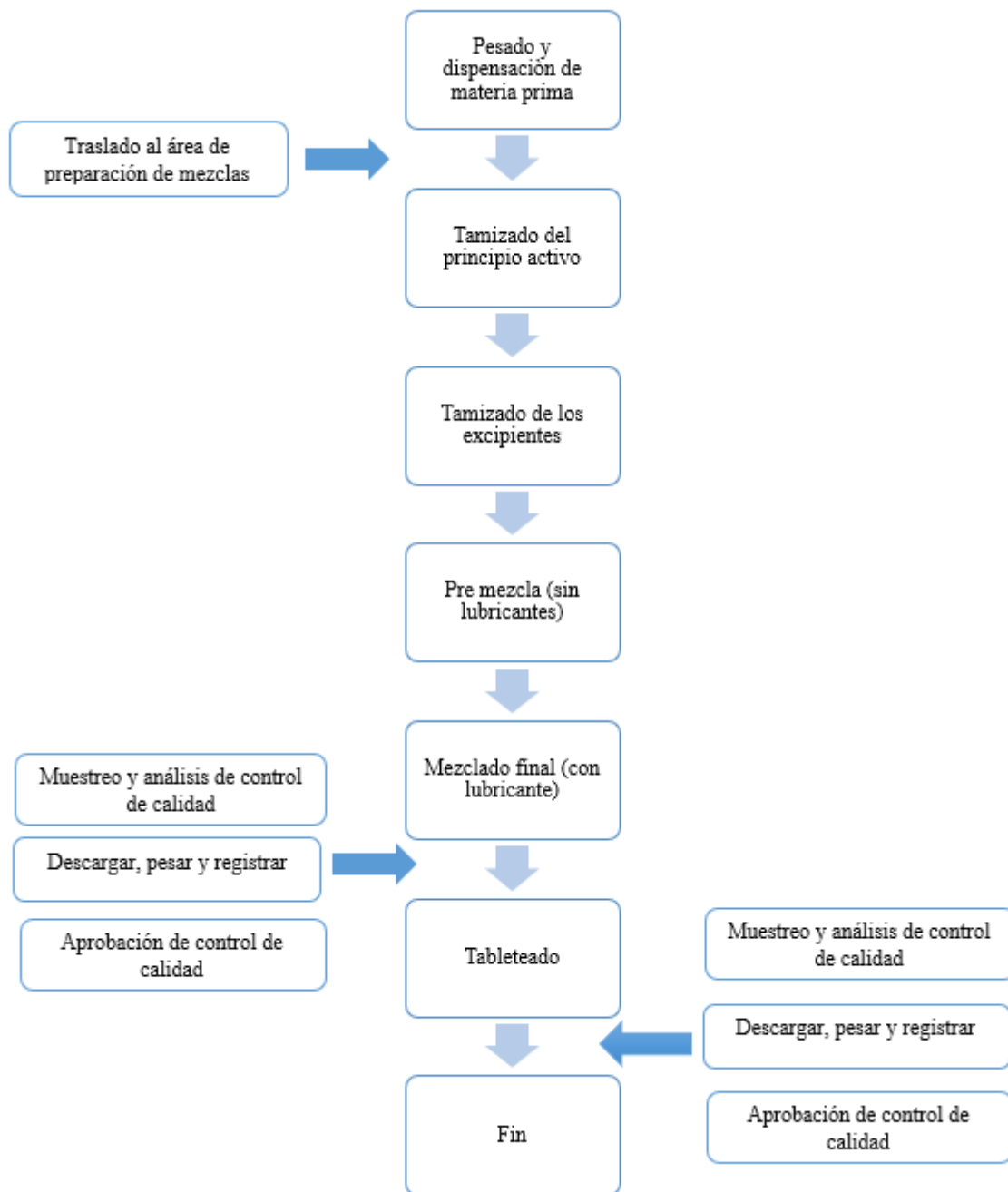
Fuente: Autoría propia

Ilustración 3. Diagrama de flujo de proceso de recubrimiento en comprimidos



Fuente: Autoría propia.

Ilustración 4. Diagrama de flujo del proceso de compresión directa



Fuente: Autoría propia.