

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



**“ EXTRACCIÓN DE CASEÍNA DEL SUERO LÁCTEO Y ESTUDIO DEL EFECTO  
EN EL TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN DE TABLETAS DE  
DICLOFENAC SODICO”**

TRABAJO DE GRADUACIÓN PRESENTADO POR:  
CARLOS VLADIMIR OSORIO TURCIOS  
CAROLINA GUADALUPE MALDONADO GUEVARA

PARA OPTAR AL GRADO DE:  
LICENCIADO EN QUÍMICA Y FARMACIA

16 DE FEBRERO  
DE 1841

JUNIO DEL 2003

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTROAMÉRICA



**© 2001, DERECHOS RESERVADOS**

Prohibida la reproducción total o parcial de este documento,  
sin la autorización escrita de la Universidad de El Salvador

**SISTEMA BIBLIOTECARIO, UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**RECTORA**

DRA. MARIA ISABEL RODRÍGUEZ

**SECRETARIA GENERAL**

LIC. LIDIA MARGARITA MUÑOZ VELA

**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**DECANA**

LIC. MARIA ISABEL RAMOS DE RODAS

**SECRETARIA**

LIC. ARELY CACERES MAGAÑA

**ASESORES**

DR. MAURICIO RENE LARA ORTIZ

ING. SERGIO ARMANDO MARAVILLA MIRANDA

**JURADO CALIFICADOR**

MPDS. ROCIO RUANO DE SANDOVAL

LIC. MERCEDES ROSSANA BRITO DE GAMEZ

LIC. CORALIA DE LOS ANGELES GONZALEZ DE DIAZ

### **AGRADECIMIENTOS ESPECIALES A:**

- ❖ Dios y la Virgen Maria, por iluminar mi camino, darme salud y fortaleza para luchar por mis ideales.
- ❖ Mis papás, por haberme dado la vida y la oportunidad de realizarme profesionalmente a pesar de tantos sacrificios.
- ❖ Mamá Chila, mi abuelita querida con toda mi alma por su amor y sabios consejo, pero que partió al cielo antes de ver culminada mi carrera.
- ❖ Mis Hermanos, Alex, Willito y René Antonio por crecer conmigo; brindarme su cariño y apoyo durante toda mi vida.
- ❖ Toñito, mi sobrino del alma por llenar mi vida de felicidad en todo momento.
- ❖ Susana, por ser una cuñada super especial.
- ❖ Rubén y Familia, por ser mi mayor ejemplo de superación y perseverancia sin importar las adversidades de la vida.
- ❖ Rosicela, esposo e hijos por demostrarme su aprecio.
- ❖ Mis Tíos René y Lidita, porque durante su estadía aquí en la tierra le dieron alegría a mi vida.
- ❖ Tía Aminta y Familia, por ser siempre un gran apoyo en todo aspecto para mi familia.
- ❖ Marina Teresa mi hermana del alma por brindarme su amistad y apoyo incondicional en cualquier situación de mi vida.

- ❖ Carolina, mi gran hermana por regalarme su amistad y ayuda en todo momento.
- ❖ Elenilson, por ser mi gran amigo, pero sobre todo un excelente cuñado.
- ❖ Familia Huevo Segovia, con mucho amor y respeto por brindarme su incomparable apoyo, consejos y aprecio en todo este tiempo.
- ❖ Familia Matamoros Zelaya, con mucho cariño por toda la amistad y apoyo brindado en los momentos más difíciles.
- ❖ Tía Nenita y Familia, por tenerme siempre en sus oraciones.
- ❖ Mis primos: Saúl, Moncho, Blanqui y Maricela por su sincero cariño y aprecio.
- ❖ Claudia, por ser la mamá de mi sobrinito adorado y una gran amiga.
- ❖ Familias Bracamonte Bruni y Osorio Turcios, por brindarnos su hogar para poder realizar nuestros estudios durante la carrera. Muchas Gracias.
- ❖ Familia Martínez Colato, por su colaboración para la realización de este trabajo de graduación.
- ❖ Mis grandes amigos: Armando, Miguel, Tony, Rodrigo y David, por compartir conmigo momentos buenos y también difíciles.
- ❖ Mis asesores, especialmente al Ingeniero Maravilla por todos los conocimientos brindados para el desarrollo de este trabajo.
- ❖ Carlos, mi compañero de tesis y gran amigo, por su paciencia, comprensión, dedicación y apoyo. Gracias de todo corazón.

**CAROLINA**

## **DEDICATORIA A:**

- ❖ Diosito y la Virgencita, por que sin su bendición nada seria posible.
- ❖ Mis papás, por todo el amor, esfuerzos, dedicación y confianza que me han brindado; este triunfo es de ustedes.
- ❖ Mis hermanos, por que los quiero con toda mi alma.
- ❖ Toñito, por ser mi piojito precioso. Te quiero bebé.
- ❖ Mama chila, como un grato recuerdo porque siempre estará conmigo.
- ❖ Marina Teresa y Familia, por que este triunfo también les pertenece.
- ❖ Carolina y Familia, por ser tan especiales.
- ❖ Familia Zelaya Guevara, por formar parte de mi familia. Los quiero mucho.
- ❖ MEGM, por ser tan importante en mi vida.
- ❖ Todos mis maestros, Familiares y Amigos con mucho cariño.

**CAROLINA**

### **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA:**

- ❖ **A DIOS TODOPODEROSO**, por brindarme vida, salud e inteligencia para poder concluir mi carrera y no darme por vencido durante todo este recorrido.
- ❖ **A MIS VIEJOS**, Trancito y Sara por darme la educación y estar conmigo en los momentos más difíciles y en aquellos momentos que más necesitaba su amor, cariño y comprensión. Muchísimas Gracias por sus consejos.
- ❖ **A MIS HERMANOS**, Alex, Tania y Patty por hacer mi vida mas complicada cuando todos estaban en la casa, muchas gracias por estar ahí y ser en mi vida tres personas que están en mi corazón.
- ❖ **A MIS SOBRINOS** Alejandro y Checha, por darme momentos felices y ser unas personitas muy especiales en mi vida.
- ❖ **A MI NOVIA**, Carolina por estar a mi lado en todos los momentos difíciles de mi carrera y brindarme apoyo, ternura y amor incondicional en todos estos años.
- ❖ **A MIS AMIGOS**, Gama, Jaxi, Guillermo, Tony, El Pájaro, Neto y todos aquellos que han estado conmigo incondicionalmente.
- ❖ **A TODOS LOS DOCENTES**, especialmente a licenciada Maria Emilia, licenciada Milagrito y licenciada Salgado por darme ánimos en aquellos momentos mas difíciles.

- ❖ **A LOS ASESORES Y JURADO CALIFICADOR**, por estar llenos de paciencia, tranquilidad y encaminarnos a ser grandes profesionales y afrontar los futuros retos profesionales.
- ❖ **A LA FAMILIA MATAMOROS ZELAYA**, por darme su apoyo y confianza en todos estos años y permitirme ser uno más de la familia.
- ❖ **A TODOS MIS CUÑADOS**, Erick, Roberto, Alicia, por estar siempre pendiente de mí y por brindarme su apoyo a lo largo de nuestra amistad.
- ❖ **A MI COMPAÑERA DE TESIS, Carolina por su esfuerzo, dedicación y entrega durante el desarrollo de este trabajo,**
- ❖ **A TODOS** los que no menciono pero los llevo en el corazón, muchas gracias por estar conmigo.

**CARLOS OSORIO**



1.2.3.3.	Obtención de Caseína a nivel Industrial .....	17
1.2.4	Pruebas de Identificación de la Caseína Láctea .....	19
1.2.4.1.	Prueba de Biuret .....	19
1.2.4.2.	Reacción de Ácido Clorhídrico...	19
1.2.4.3.	Prueba de Ninhidrina .....	20
1.2.4.4.	Reacción a Sales Metálicas.....	20
1.2.5	Aplicaciones de la Caseína .....	21
1.2.6	Aminoácidos de la caseína en la leche de vaca .....	23
1.3.	Comprimidos o Tabletas .....	25
1.3.1.	Métodos de Tableteo .....	27
1.3.1.1	Método Granulación Seca (Pre-compresión) .....	28
1.3.1.2	Método de Granulación Húmeda .....	28
1.3.1.3	Método de Compresión Directa .....	29
1.3.2.	Formulación de Comprimidos .....	30

1.3.3. Tipos de Comprimidos .....	35
1.3.4. Pruebas de Calidad para Tabletas.....	38
1.3.4.1. Pruebas Oficiales .....	38
1.3.4.2. Pruebas No Oficiales .....	40
1.4. Diclofenac Sódico .....	42
1.4.1. Generalidades .....	42
1.4.2. Monografía Farmacológica del Diclofenac	
Sódico .....	43
1.4.2.1. Propiedades Farmacológicas.....	43
1.4.2.2. Farmacocinética y Metabolismo	44
1.4.2.3. Aplicaciones Terapéuticas.....	45
1.4.2.4. Efectos Tóxicos .....	45

## CAPITULO II

### 2. METODOLOGIA

2.1. Extracción de la Caseína .....	48
2.1.1. Extracción de Caseína de Suero Lácteo.....	49
2.1.2. Extracción de Caseína de Leche	
Descremada .....	50
2.2. Prueba de Identificación para Proteínas.....	51

2.2.1.	Prueba de Biuret .....	51
2.2.2.	Prueba de Ácido Clorhídrico .....	51
2.2.3.	Prueba de Sales Metálicas .....	52
2.2.4.	Prueba de Ninhidrina .....	52
2.3.	Pruebas de Identificación de Carbohidratos .....	52
2.3.1.	Prueba de Antrona .....	53
2.3.2.	Prueba de Molish .....	53
2.4.	Métodos de Análisis para la Caseína .....	53
2.4.1.	Pruebas Fisicoquímicas de Control de Calidad	53
2.4.1.1.	Descripción y Solubilidad .....	54
2.4.1.2.	Residuo por Ignición .....	55
2.4.1.3.	Alcalinidad .....	55
2.4.1.4.	Sustancias Solubles .....	56
2.4.1.5.	Perdida por Secado .....	56
2.4.1.6.	Grasas .....	57
2.4.1.7.	Espectro de Absorción de la Caseína	58
2.4.2.	Control de Calidad Microbiológico de la Caseína	58
2.4.2.1.	Recuento Total de Aeróbios	
	Mesófilos .....	58
2.4.2.2.	Identificación de Salmonella Sp	59

2.4.2.3.	Identificación de Escherichia coli	59
2.5.	Preformulación y Preparación de Tabletas de Diclofenac Sódico .....	60
2.5.1.	Función de cada Materia Prima .....	61
2.5.2.	Preformulaciones Generales .....	63
2.5.3.	Técnica de Tableteado utilizado para la compactación de las tabletas .....	64
2.5.4.	Cantidades de Materias Primas para cada una de las seis Preformulaciones .....	66
2.6.	Controles en Proceso y para Producto Terminado.....	70
2.6.1	Controles en Proceso .....	70
2.6.1.1	Descripción de Características Organolépticas .....	70
2.6.1.2	Dureza .....	70
2.6.1.3	Variación de Peso .....	70
2.6.2	Controles de Producto Terminado .....	71
2.6.2.1	Diámetro y Espesor .....	71
2.6.2.2	Friabilidad .....	71

2.6.2.3	Desintegración para tabletas de Diclofenac Sódico con cubierta entérica .....	73
---------	-------------------------------------------------------------------------------------	----

### CAPITULO III

#### 3. RESULTADOS

3.1.	Extracción de Caseína .....	76
3.2.	Pruebas de Identificación de Caseína .....	78
3.2.1.	Identificación de Proteínas .....	79
3.2.2.	Identificación de Carbohidratos .....	79
3.3.	Pruebas Físicoquímicas de Control de Calidad de Caseína .....	80
3.4.	Control de Calidad Microbiológico de la Caseína.....	83
3.4.1.	Recuento Total de Aerobios Mesófilos .....	83
3.4.1.1.	Muestra 1. Caseína Pura .....	83
3.4.1.2.	Muestra 2. Caseína Extraída del suero lácteo .....	84
3.4.2.	Identificación de Salmonella sp. ....	85
3.4.3.	Identificación de Escherichia coli .....	85
3.5.	Controles en Proceso de Tabletadas Elaboradas para Preformulaciones de la 1 a la 6 .....	86

3.5.1. Características Organolépticas .....	86
3.5.2. Control de Dureza .....	87
3.5.2.1. Graficas Representativas de los controles de Dureza para cada una de las preformulaciones	89
3.5.3. Control de Peso .....	92
3.5.3.1. Graficas Representativas de los controles de Peso en gramos para cada una de las seis preformulaciones	94
3.6 Control de calidad fisicoquímico para producto terminado de preformulaciones de la 1 a la 6 .....	97
3.6.1 Resultados de la Prueba de Desintegración	97
3.6.1.1 Graficas de Desintegración de cada una de las Preformulaciones Elaboradas para tabletas de Diclofenac Sodico .....	101
3.6.2 Friabilidades de las tabletas elaboradas para las preformulaciones de la 1 al 6 .....	105
3.7 Análisis de Resultados .....	108
3.7.1 Extracción y Pruebas de Calidad de la Caseína	108

3.7.2 Control Microbiológico de la Caseína .....	109
3.7.3 Preparación y Preformulación de Tabletas	110
3.7.4 Controles en Proceso .....	111
3.7.5 Controles de Calidad Fisicoquímicos para producto terminado .....	112

#### **CAPITULO IV**

CONCLUSIONES .....	115
--------------------	-----

#### **CAPITULO V**

RECOMENDACIONES .....	122
-----------------------	-----

#### **BIBLIOGRAFIA**

#### **ANEXOS**

<b>INDICE DE TABLAS</b>		Nº de Pagina
TABLA 1.	Cantidades en porcentaje por 100 mL de leche ingeridos	4
TABLA 2.	Composición Porcentual del Suero Lácteo .....	9
TABLA 3.	Composición Química de la Caseína .....	15
TABLA 4.	Propiedades Físicas de la Caseína Seca .....	23
TABLA 5.	Composición Cuantitativa de Aminoácidos presentes en la Caseína .....	24
TABLA 6.	Cuadro Resumen de cantidades de materia prima en cada preformulación, mas 5% de excedente .....	63
TABLA 7.	Técnica de tableteado utilizada para la fabricación de las preformulaciones 1 - 6 .....	64
TABLA 8.	Porcentajes y pesos de cada uno de los componentes de la Preformula 1 .....	66
TABLA 9.	Porcentajes y Pesos de cada uno de los Componentes de la Preformula 2 .....	67
TABLA 10.	Porcentajes y Pesos de cada uno de los Componentes de la Preformula 3 .....	67

TABLA 11.	Porcentajes y Pesos de cada uno de los Componentes de la Preformula 4 .....	68
TABLA 12.	Porcentajes y Pesos de cada uno de los Componentes de la Preformula 5 .....	68
TABLA 13.	Porcentajes y Pesos de cada uno de los Componentes de la Preformula 6 .....	69
TABLA 14.	Resultados de la Identificación de Proteínas .....	79
TABLA 15.	Resultados de Identificación de Carbohidratos	79
TABLA 16.	Resultados de Control de Calidad de la Caseína Pura (Muestra 1) .....	80
TABLA 17.	Resultados de Control de Calidad de la Caseína Extraída de suero lácteo (Muestra 2) .....	81
TABLA 18.	Resultados de Control de Calidad de la Caseína extraída de la leche descremada (Muestra 3) .....	82
TABLA 19.	Resultados de Recuento Total para la Caseína Pura (Muestra 1) .....	83
TABLA 20.	Resultados de Recuento Total para la Caseína Extraída de suero lácteo (Muestra 2) .....	84
TABLA 21.	Resultados de Identificación de patógenos .....	85

TABLA 22.	Características Organolépticas de Tabletas elaboradas en las Preformulaciones de la 1 a la 6 .....	86
TABLA 23.	Valores de la Dureza en Kg/f obtenidos de los controles en proceso en la fabricación de las tabletas para cada preformulación .....	87
TABLA 24.	Valores promedios del peso en gramos, obtenidos de los controles en proceso en la fabricación de las tabletas de cada preformulación .....	92
TABLA 25.	Tiempos de Desintegración en minutos de cada uno de los Ensayos en la Preformulación 1 .....	97
TABLA 26.	Tiempos de Desintegración en minutos de cada uno de los Ensayos en la Preformulación 2.....	98
TABLA 27.	Tiempos de Desintegración en minutos de cada uno de los Ensayos en la Preformulación 3 .....	98
TABLA 28.	Tiempos de Desintegración en minutos de cada uno de los Ensayos en la Preformulación 4 .....	99
TABLA 29.	Tiempos de Desintegración en minutos de cada uno de los Ensayos en la Preformulación 5 .....	99
TABLA 30.	Tiempos de Desintegración en minutos de cada uno de los Ensayos en la Preformulación 6 .....	100
TABLA 31.	Resumen de Tiempos promedios de Desintegración de las preformulaciones 1 al 6 .....	100

## INDICE DE GRAFICOS

Nº de Pagina

GRAFICO 1.	Control de Dureza en Tabletas de Preformulación 1	89
GRAFICO 2.	Control de Dureza en Tabletas de Preformulación 2	89
GRAFICO 3.	Control de Dureza en Tabletas de Preformulación 3	90
GRAFICO 4.	Control de Dureza en Tabletas de Preformulación 4	90
GRAFICO 5.	Control de Dureza en Tabletas de Preformulación 5	91
GRAFICO 6.	Control de Dureza en Tabletas de Preformulación 6	91
GRAFICO 7.	Control de Peso en Tabletas de Preformulación 1	94
GRAFICO 8.	Control de Peso en Tabletas de Preformulación 2	94
GRAFICO 9.	Control de Peso en Tabletas de Preformulación 3	95
GRAFICO 10.	Control de Peso en Tabletas de Preformulación 4	95
GRAFICO 11.	Control de Peso en Tabletas de Preformulación 5	96
GRAFICO 12.	Control de Peso en Tabletas de Preformulación 6	96
GRAFICO 13.	Tendencia del Tiempo de Desintegración para la Preformulación 1 .....	101
GRAFICO 14.	Tendencia del Tiempo de Desintegración para la Preformulación 2 .....	102
GRAFICO 15.	Tendencia del Tiempo de Desintegración para la Preformulación 3 .....	102

GRAFICO 16.	Tendencia del Tiempo de Desintegración para la Preformulación 4 .....	103
GRAFICO 17.	Tendencia del Tiempo de Desintegración para la Preformulación 5 .....	103
GRAFICO 18.	Tendencia del Tiempo de Desintegración para la Preformulación 6 .....	104
GRAFICO 19.	Tiempos promedios de Desintegración de tabletas elaboradas .....	104
GRAFICO 20.	Porcentajes promedios de friabilidad para cada una de las preformulaciones .....	107

#### **INDICE DE ESQUEMAS**

ESQUEMA 1.	Dilución para el recuento Total de Aerobios Mesófilos para la Caseína Pura (Muestra 1).....	83
ESQUEMA 2.	Dilución para el recuento Total de Aerobios Mesófilos para la Caseína Extraída (Muestra 2)....	84
ESQUEMA 3.	Dilución para la Identificación de Salmonella sp....	85
ESQUEMA 4.	Dilución para la Identificación de Escherichia coli..	85

#### **INDICE DE FIGURAS**

FIGURA 1.	Composición de la Leche .....	3
FIGURA 2.	Estructura Predominante de la Caseína .....	14

## **INDICE DE ANEXOS**

- ANEXO 1.** ESPECTRO DE ABSORCIÓN UV DE LA CASEÍNA PURA
- ANEXO 2.** ESPECTRO DE ABSORCIÓN UV DE LA CASEÍNA EXTRAÍDA
- ANEXO 3.** FOTOGRAFÍA DE 1 LITRO DE SUERO LÁCTEO UTILIZADO EN LA EXTRACCIÓN DE CASEÍNA
- ANEXO 4.** COMPARACIÓN DE CASEÍNA PURA Y CASEÍNA EXTRAÍDA DEL LACTO SUERO
- ANEXO 5.** FOTOGRAFÍA DE PLACAS CON AGAR SALMONELLA SHIGUELLA
- ANEXO 6.** FOTOGRAFÍA DE PLACAS CON AGAR EMB (IDENTIFICACIÓN DE ESCHERICHIA COLI) MUESTRA PURA
- ANEXO 7.** FOTOGRAFÍA DE PLACAS CON AGAR EMB (IDENTIFICACIÓN DE ESCHERICHIA COLI) MUESTRA EXTRAÍDA
- ANEXO 8.** FOTOGRAFÍA DE TABLETEADORA MANUAL UTILIZADA PARA COMPRIMIR LAS TABLETAS
- ANEXO 9.** FOTOGRAFÍA DE TABLETEADORA AUTOMÁTICA UTILIZADA PARA ELABORAR LOS TABLETONES
- ANEXO 10.** FOTOGRAFÍA DE APARATO DE DESINTEGRACIÓN UTILIZADO EN TODAS LAS FORMULACIONES
- ANEXO 11.** FOTOGRAFÍA DE APARATO DE FRIABILIZACION

**ANEXO 12.** MONOGRAFÍAS DE CONTROL DE CALIDAD PARA LAS MATERIAS PRIMAS, CASEÍNA Y DICLOFENAC SODICO

**ANEXO 13.** APARTADO DISOLUCIÓN USP 24, APARTADO DESINTEGRACIÓN USP 24, APARTADO DESINTEGRACIÓN BP 98, APARTADO DE FRIABILIDAD USP 24, RESIDUO POR IGNICIÓN Y PERDIDA POR SECADO.

**ANEXO 14.** TABLA DE VARIACIÓN DE PESO DE TABLETAS, PRUEBA NO OFICIAL (COLOMBO) Y RELACIONES ENTRE PESOS DE COMPRIMIDOS, DIAMETRO DE PUNZONES Y DUREZA.

**ANEXO 15.** CERTIFICADOS DE CALIDAD DE LAS MATERIAS PRIMAS



**© 2001, DERECHOS RESERVADOS**

Prohibida la reproducción total o parcial de este documento,  
sin la autorización escrita de la Universidad de El Salvador

**SISTEMA BIBLIOTECARIO, UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

## INTRODUCCIÓN

Para el desarrollo de nuevas fórmulas farmacéuticas, es necesario investigar las aplicaciones o propiedades que tendrán sus componentes, siendo estos llamados excipientes o vehículos, dependiendo de la forma farmacéutica. Por dicha razón la mayoría de laboratorios farmacéuticos de nivel mundial, poseen entre su organigrama el departamento de Investigación y Desarrollo; donde, no se proponen solamente nuevos productos o medicamentos a entidades de salud y posteriormente al mercado; sino, que además se realizan investigaciones de materia prima para avanzar tecnológicamente al desarrollo y simplificar la producción de medicamentos para brindar productos de mayor calidad a los pacientes.

Por dicha razón, en el presente trabajo, se ha tratado de utilizar un producto que actualmente no está siendo explotado por ninguna empresa farmacéutica en el ámbito internacional; y que posee una gran facilidad de obtención; siendo éste la caseína láctea, la cual es un subproducto obtenido de residuos industriales de las fábricas que se dedican a la producción de leche y queso; ya que se obtiene a partir del suero lácteo remanente de dichos procesos.

La caseína láctea como tal, es una proteína que según investigadores posee entre sus propiedades, acciones adhesivas para uso industrial y que además es utilizada como suplemento alimenticio y proteico a nivel de competidores de físico constructivismo para el desarrollo de musculatura. También ayuda a la regeneración de paredes gástricas ulceradas o dañadas por diferentes causas; como puede ser la ausencia de alimentos, la acidosis metabólica o simplemente por el consumo frecuente o crónico de medicamentos que poseen entre sus efectos adversos un daño a nivel gastrointestinal, como es el producido por la mayoría de analgésicos potentes que se prescriben para artritis o dolores crónicos y agudos; y entre los cuales se encuentra el Diclofenac Sódico<sup>12, 17</sup>.

Por lo mencionado anteriormente, se estudiaron seis preformulaciones de formas farmacéuticas sólidas (tabletas), que poseen en su composición la dosis recomendada de Diclofenac Sódico, y en las cuales se incorporó caseína como material de relleno (aglutinante), para verificar el efecto que produce en el tiempo de desintegración y evitar así, el uso de la llamada cubierta entérica que provoca una desintegración lenta, prolongada o controlada de la tableta, y que ayude a que la absorción del principio activo sea mayormente eficaz a nivel del intestino.

Cabe aclarar, que la caseína no está siendo utilizada para formar una capa de cubierta entérica, ésta se incluye como un componente más de los excipientes; con esto no solo se aprovechará su poder de adhesión, sino que evitará que las paredes gastrointestinales sufran un daño mayor, ya que al contrario, ayudará a controlar y probablemente mejorar las condiciones en que se encuentren estas paredes; claro, para esto se deberá continuar con un estudio más exhaustivo y detallado del efecto que tendría la caseína *in vitro* y *in vivo*.

## OBJETIVOS

### 1. **Objetivo General.**

Extraer caseína del suero lácteo y determinar su efecto en el tiempo de desintegración de tabletas de Diclofenac Sódico.

### 2. **Objetivos específicos.**

2.1 Efectuar pruebas de identificación y de propiedades fisicoquímicas de la caseína extraída del suero lácteo.

2.2 Elaborar varias preformulaciones de tabletas variando concentraciones de los agentes de cuerpo como la caseína, lactosa y manteniendo la concentración de almidón constante en todas las preformulaciones, para luego aplicarle el método de precompresión.

2.3 Aplicar las pruebas físicas de Dureza, Friabilidad y Desintegración a las tabletas para determinar el efecto causado por la caseína.

2.4 Interpretar los resultados obtenidos en las pruebas de desintegración, dureza y friabilidad de tabletas para determinar el efecto de la caseína en el tiempo de desintegración.

# **CAPITULO I**

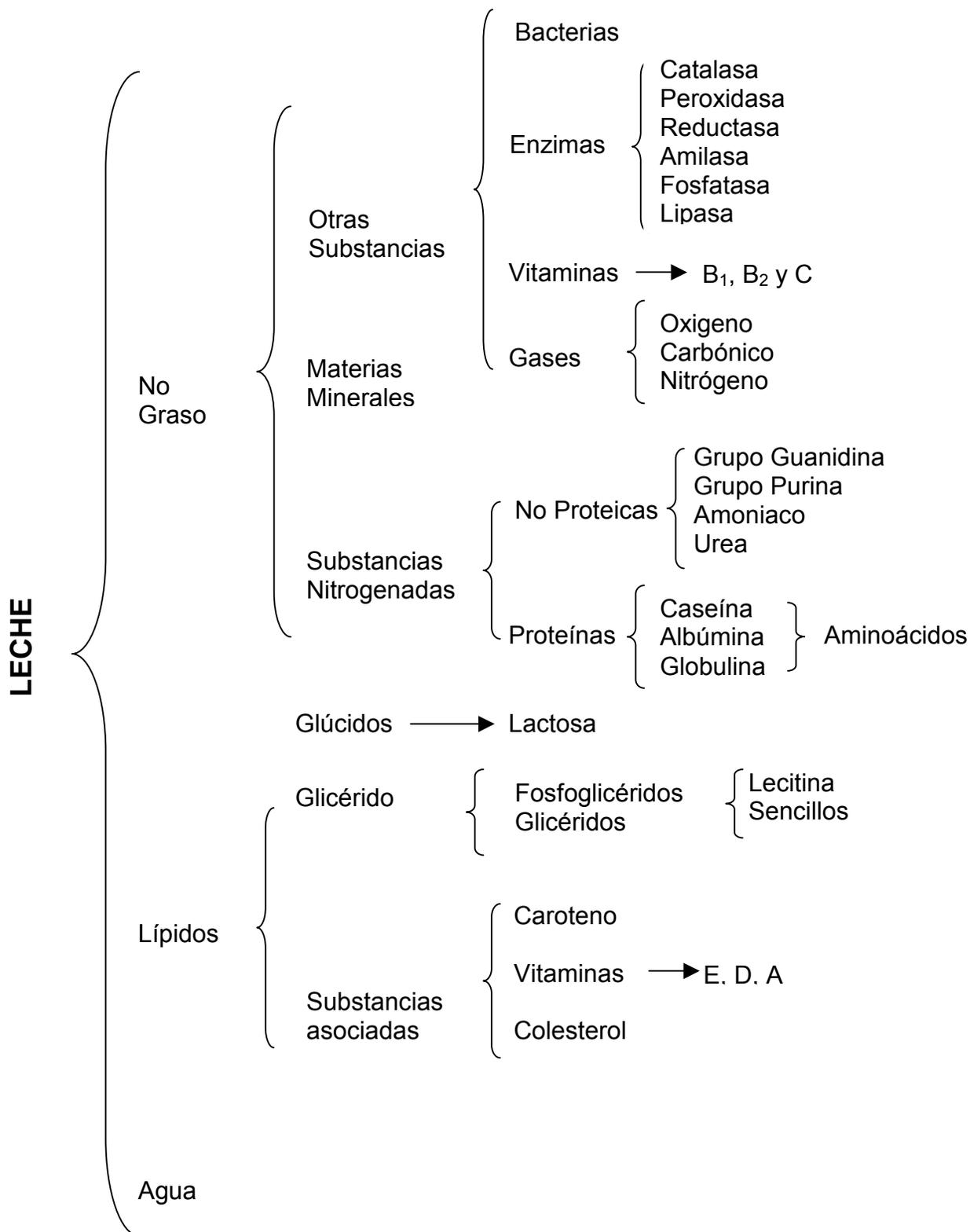
## **MARCO TEORICO**

## 1. **MARCO TEORICO**

La leche es un líquido blanco, suave y pastoso, que durante una temporada después del parto es secretado por determinadas glándulas cutáneas o glándulas mamarias de las hembras de los mamíferos, el cual es el primer alimento indispensable para los recién nacidos, y puede ordeñarse de las ubres que penden de las glándulas mamarias. La leche está compuesta principalmente de agua, grasa, caseína, albúmina, lactosa y sales minerales; junto a estos compuestos principales, la leche contiene además ácido cítrico, materias extractivas nitrogenadas, leucocitos, globulina, lecitina, colessterina, gases, bacterias de diferentes tipos, y, finalmente enzimas que no se manifiestan inmediatamente<sup>10</sup>.

La leche existe desde los tiempos más remotos y siempre ha satisfecho las necesidades nutricionales de la población, esto se debe en gran medida a la gran cantidad de sustancias contenidas internamente en dicha emulsión; entre sus componentes no solo hay sustancias básicas para el organismo, a continuación se detalla una clasificación de la leche<sup>10</sup>:

**FIGURA 1. Composición de la Leche<sup>10</sup>**



Existen varias definiciones de la leche de vaca según el punto de vista que se analice, entre las que están<sup>12</sup>:

- Una emulsión aceite en agua (o/w) con los glóbulos grasos dispersados en la fase continua del suero.
- Una suspensión coloidal de las micelas de caseína, proteínas globulares y partículas de lipoproteínas.
- Una solución de lactosa, proteínas solubles, vitaminas y otros componentes.

La leche humana como la leche de vaca poseen una composición similar variando ciertos porcentajes de sus componentes.

**TABLA 1. Cantidades en porcentaje por 100 ml de leche ingeridos**<sup>29,37</sup>

<b>COMPONENTE</b>	<b>LECHE HUMANA (%)</b>	<b>LECHE DE VACA (%)</b>
Proteínas	1.2	3.3 - 6
Grasas totales	4.1	4.0
Minerales	3.34	4.12
Agua	87.7	87.5
Carbohidratos	7.1	4.8
Fibra	0	0
Vitaminas	68.46	46.35
Colesterol	2.5	1.2

<b>COMPONENTE</b>	<b>LECHE HUMANA (%)</b>	<b>LECHE DE VACA (%)</b>
Sodio	0.15	0.48
Potasio	0.53	0.157
Calcio	0.31	0.120
Fósforo	0.15	0.92
Magnesio	0.4	0.12

En la tabla 1 se puede observar el alto grado de proteínas presentes en la leche de vaca, el cual es optimizado por la industria quesera, en la fabricación de diferentes tipos de queso.

Al igual que en la industria quesera, en la industria lechera los tipos de leche o queso que se producen dependen de los procesos a los que se somete la leche cruda, así tenemos<sup>42</sup>:

- ❖ Leche Ácida
- ❖ Leche Condensada
- ❖ Leche Desechada
- ❖ Leche Homogenizada
- ❖ Leche Pasteurizada
- ❖ Leche Ultra pasteurizada
- ❖ Leche Descremada

En la industria del alimento se han desarrollado diferentes métodos de separación de las proteínas de la leche, especialmente la caseína, ésta debe ser separada partiendo de la leche descremada ya que la grasa presente en la leche cruda interfiere enormemente en la separación de dicha proteína, la cual, es utilizada como suplemento alimenticio para infantes. En todos los procesos modernos desarrollados para la leche por la industria del alimento e industria quesera, el factor común en todos los procesos es el líquido sobrenadante que se produce de la separación de caseína, el cual se obtiene en una relación de 10:1 con respecto al queso y recibe el nombre de suero lácteo o lacto suero<sup>12</sup>.

## **1.1. SUERO LÁCTEO.**

### **1.1.1 DEFINICION**

El suero lácteo es el subproducto líquido resultado de la coagulación y posterior separación de la caseína de la leche, por acción de un agente coagulante como es la renina, obtenida de las paredes estomacales de los terneros; el lacto suero es un subproducto que aun encierra suficiente componentes con valores apreciables, que permiten en muchos casos, utilizarlos industrialmente, con lo que se resuelve un doble problema al conseguir un rendimiento no despreciable de los productos que de él se obtienen y evitar al mismo tiempo la preocupación relacionada a la evacuación del suero de las fábricas, ya que contaminan las aguas

donde se vierten; por lo que generalmente esta prohibido hacerlo y dada la masa del suero que se va reuniendo, puede llegar un momento en que sea mucho más caro tratar de eliminarlo que operar su eficiente industrialización<sup>9,10</sup>.

### 1.1.2 CARACTERISTICAS GENERALES

El suero lácteo por ser un residuo líquido de un producto de origen animal, posee aún volúmenes aprovechables de carbohidratos, proteínas y minerales; los cuales en la actualidad no son utilizados en ningún procesamiento de la industria lechera<sup>10</sup>.

Bajo la industria lechera y quesera existen varios tipos de suero, que varían entre sí en sus componentes, como en sus propiedades, los diferentes tipos de suero se detallan a continuación<sup>9</sup>:

- **Suero de ácido acético:** Se separa cuando se forma el coágulo por adición de ácido acético o cualquier otro ácido.
- **Suero de cuajo:** Se separa del coágulo obtenido por acción de enzimas o pastillas de cuajo.
- **Suero de cloruro cálcico:** Se separa después de la formación del coágulo por incorporación de cloruro cálcico.

Dependiendo de la forma de separación del suero lácteo así será su uso en las diferentes industrias, pero cualquiera que sea el suero obtenido, posee igual cantidad de proteínas con propiedades funcionales y nutritivas muy altas, debido a su contenido en lisina, triptófano y aminoácidos azufrados. El suero lácteo es un líquido abundante en la industria quesera, y está a toda disponibilidad para ser utilizado y que no siga, por el contrario, con la contaminación de las aguas, ya que se dice que<sup>12,21</sup>:

Solo en Europa se producen anualmente 75 millones de toneladas de suero, 27 millones en América del norte y 8 millones de toneladas en otras áreas del mundo, resultando con un total de 110 millones de toneladas, las cuales poseen 6 g/L. de proteínas equivalentes a 660,000 toneladas anuales de proteínas; no existen referencias globales sobre la cantidad de suero que se produce en nuestro país, pero este valor debe ser elevado, ya que somos grandes consumidores de queso; a la vez de que se ha calculado que el efecto contaminante de 1,000 litros de suero es el equivalente del que producirían 400 personas saludables<sup>21</sup>.

La calidad de las proteínas del suero lácteo están relacionadas con 2 de sus propiedades: Las Funcionales y las Nutritivas. Las Funcionales son las que confieren a los alimentos características distintivas de apariencia, textura, sabor, etc.; mientras

que las Nutricionales son las que están determinadas por la composición de aminoácidos y proteínas.

### 1.1.3 COMPOSICIÓN DEL SUERO LÁCTEO

**TABLA 2. Composición porcentual del Suero Lácteo** <sup>20,26</sup>

<b>COMPONENTES</b>	<b>PORCENTAJES (%)</b>
LACTOSA	4.62 – 5.01
PROTEINA	0.82 – 0.95
GRASAS	0.12 – 0.55
CENIZAS	0.37 – 0.65
ACIDOS	0.15 – 0.24
AGUA	92.8 – 93.5

El interés del suero lácteo surge por la composición del mismo, ya que solamente se ha utilizado como suplemento proteico, y que actualmente se podría utilizar en la industria de la salud ya que posee grandes propiedades terapéuticas como son<sup>12</sup>:

- ❖ Estimulante del peristaltismo intestinal
- ❖ Regenera la flora intestinal
- ❖ Estimula y desintoxica el hígado

- ❖ Favorece la eliminación del exceso de líquidos en los tejidos
- ❖ Activa la eliminación de toxinas por los riñones
- ❖ Mejora la asimilación de nutrientes
- ❖ Corrige el medio orgánico.

#### **1.1.4 APLICACIONES DEL SUERO LÁCTEO**

En nuestro país no existe alguna norma que rija la calidad del suero lácteo, por lo que ninguna empresa reutiliza el suero lácteo, por esto se desperdicia gran cantidad de suero en la alimentación de porcinos y absorción de los suelos; pero en países desarrollados se ha aplicado el uso de suero para la fabricación de alimentos, medicamentos y para incorporarlos en el procesamiento de otras industrias<sup>12</sup>.

Las aplicaciones del suero lácteo son grandes, entre las cuales tenemos:

- ❖ Obtención de jarabes dulces
- ❖ Fabricación de suplementos proteicos
- ❖ Fabricación de medicamentos de uso humano
- ❖ Fabricación de medicamentos de uso veterinario
- ❖ Fabricación de alimentos
- ❖ Industria de la panadería
- ❖ Fabricación de dulces y confeti

- ❖ Fabricación de galletas y cereales
- ❖ Utilizado en la producción de material plástico
- ❖ Utilizado como alimento de porcinos (artesanalmente)
- ❖ Fabricación de helados
- ❖ Obtención de lactosa
- ❖ Obtención de ácido acético
- ❖ Obtención de ácido láctico
- ❖ Obtención de alcohol
- ❖ Obtención de acetona
- ❖ Usado en la producción de enzimas microbianas
- ❖ Usado escasamente en la industria del papel<sup>12</sup>.

En general, podemos decir que en El Salvador como en el resto del mundo, el suero lácteo originado por la alta producción de queso posee todavía alto poder nutritivo por lo que es necesario aprovecharlo y optimizarlo en las diferentes industrias, especialmente la farmacéutica, ya que las propiedades de sus componentes, como su calidad, en especial el de la caseína, incrementaría en gran medida las propiedades de los productos terminados.

## **1.2. CASEÍNA**

### **1.2.1 DEFINICION**

Proteína globulinica principal de la leche, producida por precipitación con enzima ácida o renina y el subsiguiente secado del precipitado<sup>11,12</sup>.

### **1.2.2 GENERALIDADES**

Es una sustancia que se caracteriza por su alto peso molecular contenido entre 15,000 y 200,000 g/L.. La gran diferencia entre los pesos moleculares observados se atribuye a la tendencia de la molécula a agregarse a otras moléculas y formar partículas mayores o micelas<sup>12</sup>.

Se precipitan fácilmente de sus soluciones a un pH 4.5 a 4.6 por diversos reactivos especialmente ácidos, así como sales minerales a concentraciones elevadas o bajo la acción de enzimas específicas (renina), por lo que se le ha llamado proteína insoluble<sup>10, 12</sup>.

Tiene carácter fuertemente ácido debido a la abundancia de grupos carboxílicos libres (-COOH) en los grupos aminados y a la presencia de radicales ácidos fuertes en la molécula.

La caseína existe en la leche en forma de caseinato de calcio como partículas diminutas en suspensión. La coagulación con cuajo del caseinato de calcio de la leche tiene lugar en 3 fases:<sup>10</sup>

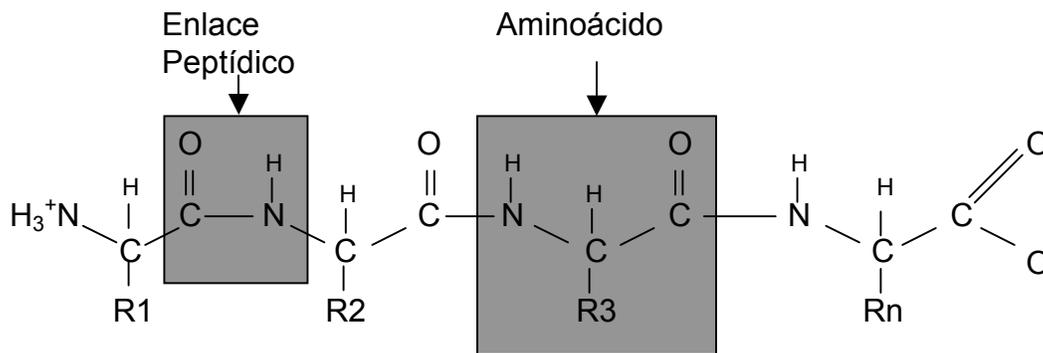
1. La transformación del caseinato de calcio en para-caseinato de calcio no coagulado. Este cambio se efectúa por la acción de la renina.
2. Producción bacteriana de ácido láctico, ácido que pone el calcio en forma de iones.
3. Acción física y química de los iones de calcio sobre el para-caseinato de calcio para dar el coagulo de paracaseinato (cuajada)

La caseína desempeña tres funciones en la preparación del queso que son<sup>10</sup>:

1. Comprime en la cuajada los glóbulos de grasa y las sales en forma de fosfatos y los retiene firmemente durante el proceso de preparación de queso.
2. Retiene el suero y agua en cantidades suficientes para permitir el desarrollo correcto y la maduración del queso.

3. Es el material que produce los sabores característicos cuando el queso madura.

Algunos investigadores denotan la formula de la caseína como  $C_{4400} H_{7000} N_{1100} O_{1400} S_{22} P_{22}$  y describen que en la estructura principal de las proteínas, los aminoácidos están enlazados en cadenas largas, rectas o ramificadas por sus grupos aminos o carboxilos <sup>32</sup>:



**Figura 2. Estructura Predominante de la Caseína** <sup>30</sup>

La clase y disposición de los aminoácidos en la cadena contribuye grandemente a la individualidad de cada proteína, pero aún se desconocen el orden en que se presentan en la cadena los aminoácidos <sup>32</sup>.

La caseína por ser una proteína posee gran peso molecular, se ha podido determinar su composición elemental básica la cual se reporta como <sup>20</sup>:

**TABLA 3. Composición Química de la Caseína<sup>20</sup>**

<b>ELEMENTO</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
CARBONO (C)	52.96 %
HIDRÓGENO (H)	7.05 %
NITRÓGENO (N)	15.65 %
FÓSFORO (P)	0.85 %
AZUFRE (S)	0.72 %
OXIGENO (O)	22.78 %

La elaboración de caseína debe ser lo mas corto posible para producir una caseína de alta calidad, a fin de reducir al mínimo el efecto de las enzimas naturales de la leche. Es conveniente una elaboración que dure menos de 24 horas<sup>20</sup>.

En la preparación de cuajada para hacer el queso partiendo de la leche (proceso antes mencionado), es inevitable que se produzcan pérdidas de proteínas y grasas en el suero lácteo, la cantidad de proteína que se pierde en el suero lácteo oscila entre 100 gramos por 100 kilogramos de leche<sup>20</sup>.

Contiene de 8 – 10 % de humedad en condiciones atmosféricas ordinarias, y puesto que el contenido de humedad depende de la humedad relativa del aire, está

propenso a recuperar dicho contenido cuando se seca o humedece. Las impurezas aumentan su tendencia a absorber agua, se hincha fácilmente cuando se le sumerge en agua, pero los granos no coalescen si no se aplica presión y calor. Posee propiedades de adherencia que le permiten formar películas continuas que se adhieren al vidrio, algunos metales, superficies ásperas o porosas; por lo que es utilizado para fabricar pegamentos<sup>20</sup>.

### **1.2.3 Métodos de Obtención de Caseína**

#### **1.2.3.1 Obtención de Caseína de Forma Artesanal**

La leche extraída de las glándulas mamarias de las vacas se deja reposar hasta la formación o separación de la nata o cremas de la leche, se aplica la enzima renina o pastilla de cuajo molida y se deja reposar por dos horas hasta la formación de coagulo o precipitado, se presiona y se separa manualmente, quedando en el suero lácteo material extraíble como lo son, carbohidratos, minerales, vitaminas y una quinta parte de proteínas<sup>10</sup>.

#### **1.2.3.2. Obtención de Caseína por Ácido Acético**

Se obtiene diluyendo la leche de vaca en 10 veces su volumen de agua y añadiéndose cuidadosamente ácido acético diluido hasta que se produzca un precipitado coposo. El precipitado reunido se lava con agua, se disuelve en solución

de sosa diluida, y se precipita de nuevo con ácido acético. Repetidas veces esta operación, la caseína se lixivia con alcohol y éter para separar la grasa de leche, y por ultimo se deseca al vacío. De este modo resulta un polvo blanco y tenue, muy poco soluble en el agua y más fácilmente soluble en el alcohol caliente<sup>20</sup>.

### **1.2.3.3. Obtención de Caseína a nivel Industrial**

La leche entera se calienta hasta 35°, se acidifica después con un cultivo puro de bacterias de ácido láctico o se deja que se auto acidifique, además, es posible precipitar la caseína añadiendo ácido láctico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético. La clase de ácido empleado no influye en la calidad de la caseína obtenida. En el punto isoeléctrico (pH 4.5) la caseína ácida libre se separa. Después de algunas horas se calienta hasta por lo menos 45°. Se separa la sustancia sólida, se lava cuidadosamente y se deshidrata hasta un porcentaje de agua de un 65 a 68%. A continuación se retira la caseína y se seca hasta un contenido de agua del 10%. Se ha de secar cuidadosamente, para que no tenga un secado excesivo parcial y, con esto, una pérdida en el poder ligante de la parte sobre secada; puesto que las partículas endurecidas ya no son solubles. La caseína refinada y seca se clasifica mediante tamices de malla: 30, 50, 60, 80, 90 y 100<sup>11</sup>.

Para la mayor eficacia y calidad de la caseína a extraer por los diferentes métodos de obtención antes descritos, es necesario la utilización de aparatos precisos, como lo son<sup>10</sup>:

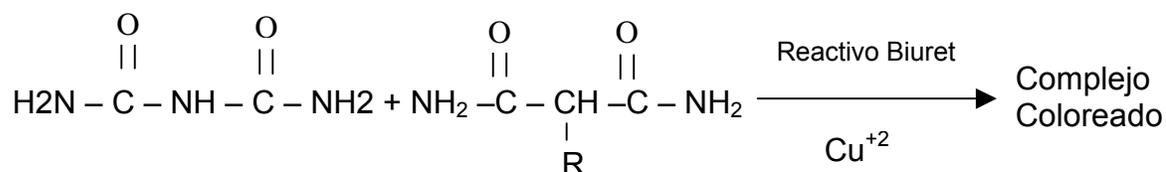
- **Tonel de Madera:** que posea espitas colocadas escalonadamente para la separación del suero.
- **Prensa** para comprimir la caseína precipitada
- **Secador de Lecho Fluido:** El producto a secar se coloca sobre un disco metálico perforado, donde un peine rascador los cambia permanentemente de lugar y mezcla, circulando desde abajo hacia arriba una corriente de aire caliente que arrastra la humedad además de mover las partículas por la acción del paso del aire a velocidad. Con serpentina para vapor para calentar el aire, ventilador centrífugo y removedor de masa a secar con su reductor de velocidad<sup>10</sup>.

## 1.2.4. PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN DE LA CASEÍNA LACTEA

### 1.2.4.1. Prueba de Biuret

El sulfato de cobre alcalino reacciona con compuestos que tengan dos o más enlaces peptídicos proporcionando complejos de color violeta. El color se debe a la formación de un complejo de coordinación entre el  $\text{Cu}^{2+}$  y los grupos  $-\text{C}=\text{O}$  y  $-\text{NH}-$  del enlace peptídico. Este complejo, de color violeta, da un máximo de absorción a 540 nm.

Reacción de Biuret<sup>2,27</sup>:



### 1.2.4.2. Reacción al Ácido Clorhídrico (Desnaturalización de Proteínas)

Desnaturalización supone cualquier proceso capaz de modificar la estructura tridimensional de las proteínas sin ruptura de enlaces covalentes. Suele ser irreversible y se lleva a cabo por diversos medios Físicos, Químicos o Biológicos.

Generalmente, un aumento en la temperatura provoca una disminución en la solubilidad de las proteínas. El calentamiento cuidadoso y gradual

del medio de disolución de las proteínas, puede ser utilizado en el aislamiento de las mismas.

La solubilidad de una proteína es mínima en el punto isoelectrico. La solubilidad puede llegar a aumentar hasta 10 veces a valores de pH del medio distantes  $\pm 1$  unidad respecto del valor del punto isoelectrico.

Los disolventes orgánicos, al disminuir la constante dieléctrica del medio, incrementan las interacciones proteína-proteína promoviendo su precipitación<sup>2</sup>.

#### **1.2.4.3. Prueba de Ninhidrina**

La ninhidrina es un agente oxidante poderoso que reacciona con los  $\alpha$  - aminoácidos entre valores de pH 4-8, originando un compuesto de color púrpura. Los aminoácidos también dan la reacción originando un color amarillo. La elevada sensibilidad de la reacción la convierte en un método útil para la detección de aminoácidos por cromatografía<sup>2</sup>.

#### **1.2.4.4. Reacción a Sales Metálicas.**

La reacción con sales metálicas se basa en el comportamiento de las proteínas como aniones para formar precipitados con dichos elementos metálicos<sup>2, 27</sup>.

**Nota:** Los parámetros de calidad para la caseína láctea se realizaron de acuerdo a las pruebas que menciona la monografía de la caseína láctea en la farmacopea de los Estados Unidos (USP 24). Ver anexo 12.

### 1.2.5. Aplicaciones de la Caseína

Entre las aplicaciones de la caseína se encuentran:

- ❖ **En la Industria del papel:** revestimiento de papel con arcilla y otros pigmentos además de usarse como apresto en la fabricación de papel<sup>20</sup>.
  
- ❖ **En la Industria de pinturas:** Se utiliza por su costo y su facilidad de aplicación ya que las pinturas son oleorresinas estabilizadas con caseína<sup>20</sup>.
  
- ❖ **En la Industria de adhesivos:** se utiliza en la fabricación de pegamentos hidrorresistentes para madera contra chapadas para aeronaves, se utiliza además como adhesivo en la preparación de cemento linóleo, pegamento para cajas de cartón y para marbetes y como aglutinante de corcho aglomerado y de revestimiento de corcholata<sup>20</sup>.

- ❖ **En la Industria del plástico:** especialmente se usa en la fabricación de botones por la facilidad que otorga para teñir, labrar y pulir y no es inflamable<sup>20</sup>.
  
- ❖ **En la Industria de fibras y textiles:** se utiliza como agente emulsivo y estabilizador de emulsiones oleosas para aspersiones de insecticidas, aderezo de cuero, revestimiento de especialidades y diferentes emulsiones industriales<sup>20</sup>.
  
- ❖ **En la Industria Farmacéutica:** Es utilizada como agente emulsivo o estabilizador de emulsiones oleosas para aspersiones de insecticidas, además, puede ser utilizada en hidrolizados de caseína como alimento predigerido para administrarlo por vía oral a personas desnutridas y que padecen trastornos gástricos, es utilizada además en preparados farmacéuticos como vehículo de hierro, yodo, plata, taninos, etc. Cuando se desea que se desprenda poco a poco el medicamento, también tiene aplicaciones en la preparación de emulsiones y cremas cosméticas<sup>12</sup>.

En nuestro país existe una elevada producción de suero lácteo, el cual es un producto de desecho que contiene porcentajes de ciertos componentes elementales,

entre ellos la caseína, cuyas propiedades físicas, químicas y microbiológicas son óptimas para utilizarla en la industria farmacéutica, como son<sup>14, 15</sup>:

**TABLA 4. Propiedades Físicas de la Caseína Seca**

<b>PROPIEDADES FÍSICAS</b>	<b>ESPECIFICACION</b>
<b>COLOR</b>	BLANCO A CREMA
<b>SABOR Y AROMA</b>	LIMPIO Y SUAVE
<b>TEXTURA</b>	POLVO FLUIDO GRANULAR
<b>DENSIDAD</b>	1.29 g/mL SOLIDO
<b>SOLUBILIDAD</b>	Soluble en: Amoniaco, Soluciones de Hidróxidos Alcalinos. Insoluble en Agua, Alcohol y Éter

#### **1.2.6. AMINOÁCIDOS EN LA CASEÍNA DE LA LECHE DE VACA**

La caseína se considera una fuente importante de proteína, aunque más importante por su composición de aminoácidos, ya que presenta aminoácidos esenciales (\*) que el cuerpo humano no produce. Su composición de aminoácidos se detalla en la tabla 5<sup>10</sup>:

**TABLA 5. Composición cuantitativa de Aminoácidos presentes en la caseína**

<b>Aminoácidos</b>	<b>Porcentajes sustancia seca (%)</b>
Ácido aspártico	7.10
Ácido glutámico	22.40
Alanina	3.00
Arginina (*)	4.10
Cistina	0.34
Fenilalanina (*)	5.00
Glicina	2.70
Histidina (*)	3.10
Isoleucina (*)	6.10
Leucina (*)	9.20
Lisina (*)	8.20
Metionina (*)	2.80
Prolina	11.30
Serina	6.30
Tirosina	6.30
Treonina (*)	4.90
Triptofano (*)	1.70
Valina (*)	7.20

(\*) AMINOÁCIDOS ESENCIALES

El porcentaje de caseína presente en el suero lácteo puede ser extraído por un método determinado, ser analizado y comprobar su grado de calidad.

### **1.3. COMPRIMIDOS O TABLETAS**

Son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos adicionados en una fórmula compleja de excipientes; los cuales se mezclan para obtener por medio de compresión uniforme de partículas o moldeo, una forma sólida<sup>17</sup>.

Poseen muchas ventajas; en tabletas la posología es inequívoca, versátil y razonablemente exacta; cada una contiene la cantidad de fármaco(s) que indica la información; diversos fármacos, drogas vegetales y aditivos poseen caracteres peculiares, y, algunas veces ofensivos a los sentidos del consumidor, en los comprimidos es fácil enmascarar su olor o sabor, atenuar o anular su color ya sea utilizando técnicas de recubrimiento, microencápsulación, compresión en multicapa, etc., incluso por medio de saborizantes, esencias y colorantes pueden hacerse atractivos al consumidor, su formato, carácter compacto y tamaño reducido, hacen de estas más fácil su administración por vía oral, otra ventaja que presentan es que por ser comprimidos poseen una forma posológica de muy bajo contenido acuoso y por ser los de menor posibilidad de separación de materiales reactivos entre sí,

constituye la forma de menos incompatibilidades; la estabilidad es superior a la de las formas líquidas, con lo que las fechas de vencimiento para el caso de fármacos perecederos serán mas lejanas<sup>17</sup>.

Sin embargo tienen algunas limitaciones, como lo son: los lactantes y pacientes en estado de coma, no los pueden ingerir, aunque, queda como único recurso el diluirlos en líquidos, pero esta técnica perjudica la exactitud posológica. Son de manufactura compleja, los comprimidos exigen muchas horas hombre y equipo, por consiguiente se encuentran reiteradamente sujetos a la incidencia del error humano, en consecuencia deben multiplicarse los controles de calidad para reducir al mínimo estos errores; para poder ejercer su efecto terapéutico los comprimidos deben disgregarse en los fluidos entéricos y luego los fármacos activos que los componen, disolverse en los mismos para que entonces se produzca la transferencia por medio de la absorción al plasma sanguíneo y así realizar el efecto terapéutico para lo cual se está administrando<sup>17</sup>.

Entre todas las tabletas existen comprimidos de biodisponibilidad programada; liberan gradualmente los fármacos que contienen. Tales comprimidos se clasifican como de liberación gradual, prolongada, de depósito, de acción prolongada, retardada, sostenida, etc<sup>17</sup>.

La diversidad de formas de comprimidos denotan las variaciones en composición, el uso, el sitio de aplicación, de técnica de manufactura, etc<sup>17</sup>.

### 1.3.1 MÉTODOS DE TABLETEO<sup>17</sup>.

Existen tres procesos principales de fabricación de tabletas comprimidas:

- Granulación Seca
- Granulación Húmeda
- Compresión Directa

La elección del mejor proceso de tableteado estará basada en las propiedades del principio activo, su concentración y los costos de operación. En general, en el desarrollo de una forma farmacéutica de tabletas, tanto la granulación por vía húmeda como la compresión directa, son incluidas en el estudio; sin embargo, la granulación húmeda puede ser obviada en los siguientes casos<sup>8,17</sup>:

- Cuando el principio activo es sensible al calor y la humedad (como es el caso del Diclofenac Sódico)
- Cuando la remoción del solvente es difícil,
- Cuando el costo del proceso no es satisfactorio.

La compresión directa no es adecuada cuando el principio activo está en altas concentraciones o tiene escasas propiedades de flujo y cohesión.

#### **1.3.1.1. MÉTODO DE GRANULACIÓN SECA (PRECOMPRESION)**

Se puede obtener el granulado, comprimiendo el polvo directamente en las máquinas compresoras obteniéndose tabletas imperfectas (tabletones), las cuales posteriormente son triturados en un granulador para obtener gránulos de tamaño uniforme<sup>8,17</sup>.

Estos gránulos son lubricados con un material adecuado para evitar que se adhieran a los punzones y a las matrices en el momento de obtener los comprimidos finales<sup>8,17</sup>.

#### **1.3.1.2. MÉTODO DE GRANULACIÓN HÚMEDA**

Método en el cual los polvos son convertidos a gránulos con propiedades cohesivas y un adecuado flujo para obtener una buena tableta; un líquido, usualmente agua es incorporado a los polvos para formar una masa húmeda, la cual es procesada a una forma granular y luego secado<sup>8,17</sup>.

En general el flujo de las operaciones para el proceso húmedo es el siguiente:

- Tamizado de los polvos secos,
- Mezclado en seco,
- Humectación,
- Tamización de los gránulos secos,
- Adición del lubricante y desintegrante,
- Compresión.

Raramente los polvos adquieren suficientes propiedades cohesivas solo con la adición de agua u otro líquido, como para formar gránulos con la dureza adecuada después del secado. Se requiere la incorporación de un aglutinante para unir o reunir las partículas de los polvos<sup>8,17</sup>.

Los aglutinantes comúnmente usados son polímeros naturales o gomas sintéticas solubles en agua. Con principios activos sensibles al agua se emplean líquidos anhidros mezclados con solventes en el que el aglutinante sea soluble<sup>8,17</sup>.

### **1.3.1.3 METODO DE COMPRESIÓN DIRECTA**

El método de tableteo por compresión directa requiere de un excipiente ligante, el cual debe poseer buenas propiedades cohesivas en la forma seca y ser

capaz de incorporar otros materiales para dar una compactación fuerte con una presión baja de la máquina. En este método la compresibilidad es un término, algunas veces, usado para describir la capacidad ligante de los excipientes en la compresión directa<sup>8,17</sup>.

Una vez que una formulación ha sido desarrollada, es importante mantener bajo control, las propiedades de la misma, de tal forma que la uniformidad física y calidad de compresión del ligante pueda ser asegurada<sup>8,17</sup>.

### 1.3.2. FORMULACION DE COMPRIMIDOS.

La composición química de una mezcla para tabletas puede ser:

- **Principio Activo:** Sustancia o componente cuya función es realizar una actividad terapéutica, dependiendo de la estabilidad de este así se define el método de fabricación de las tabletas, generalmente se utilizan del 0.5 al 7 %, aunque pueden ser utilizados en mayor cantidad de acuerdo a lo que rotulará la tableta.<sup>17</sup>
- **Diluyentes o excipientes:** Sustancia inertes utilizadas principalmente cuando el principio activo está en pequeñas cantidades; se agregan para aumentar el

volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño práctico para la compresión. Existen diluyentes solubles como la Lactosa, Sacarosa, Manitol, etc.. Además se encuentran los insolubles entre los que tenemos los Almidones, Caolín, etc<sup>17</sup>. generalmente son utilizados de 25 a 60 %.

- **Aglutinantes:** Agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo, asegurando que estos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos de la dureza y el tamaño deseados. Estos se clasifican en:

Granulantes por Humectación: Se utilizan cuando uno de los componentes es soluble en el líquido de humectación, actúan alrededor de cada partícula de polvo uniéndola.

Granulantes por Aglutinación: Utilizado para recubrir cada granulo, se usan soluciones de macromoléculas como lo son gelatinas (10 – 20 %), almidón (2 al 10 %) y Polivinilpirrolidona<sup>17</sup>.

- **Desintegrantes:** Sustancia o mezcla de ellas, agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración. Los componentes activos deben liberarse de la matriz del comprimido, tan eficientemente como sea posible, para

permitir su rápida desintegración y disolución. Ejemplos: Almidones, Alginas, Polímeros con enlaces cruzados. Se utilizan del 5 al 15 % dependiendo de la rapidez del efecto que se quiera<sup>17</sup>.

- **Lubricantes:** Cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de los comprimidos. Evitan la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido. Ejemplos: Estearato de Magnesio, Estearato de Calcio, Talco; se utilizan de 0.1 al 5 %<sup>17</sup>.

- **Deslizantes:** Sustancias que mejoran las características del flujo de una mezcla de polvos, evitan el rozamiento entre metal - metal y metal - tabletas. Se agregan en el estado seco, justo antes de la compresión; durante el paso de lubricación.

Los deslizantes se diferencian según sus propiedades como: reguladores de flujo o deslizantes, antiadherentes y lubricantes.

Con respecto al caso específico de los reguladores de flujo, su uso se hace casi imprescindible en la compresión directa. Suelen presentar un tamaño de

partícula pequeño y de forma esférica, siendo clasificados según su mecanismo de acción, en dos tipos: los que hacen las superficies de las partículas del polvo más regulares y aquellos que forman una capa protectora sobre las partículas, oponiéndose a la fricción durante el flujo. Ejemplo: Almidón de Maíz, Talco, Estearato de Magnesio, Benzoato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, etc. Se utilizan del 1 al 3 %<sup>17, 43</sup>.

- **Antiadherente:** Utilizados para evitar que la tableta se adhiera al punzón inferior o superior o a las paredes de la matriz; entre estos tenemos: Talco, Almidón de Maíz, Estearato de Calcio, Estearato de Aluminio. Utilizados generalmente del 1 al 3 %<sup>17, 43</sup>.
  
- **Correctivos:** Estos pueden ser<sup>17</sup>:
  - Colorantes: su función es mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica, todos los colorantes utilizados deben ser listados por la FDA. Se clasifican en:  
Hidrosolubles: Son aquellos que se incorporan en los aglutinantes de acuerdo al método de fabricación de las tabletas.

Pigmentos: Son los que se incorporan junto con los diluyentes en una mezcladora a altas revoluciones por minutos, deben de colocarse en seco para que realicen su efecto.

- Saborizantes: Pueden conferir un mejor sabor al preparado sin afectar marcadamente las características físicas de la granulación de los comprimidos, entre los que están sacarosa, glicerina, manitol, etc.

No todos los componentes mencionados son necesarios para fabricar las tabletas, algunos pueden realizar más de una función. La selección del diluyente y otros excipientes dependerá de las propiedades físicas y químicas del principio activo, del proceso de compresión ó de las propiedades finales de la tableta<sup>17</sup>.

La mayoría de los comprimidos consisten de uno o más ingredientes activos, diluyentes, aglutinantes (depende del método de compresión seleccionada), desintegrantes y lubricantes; pueden llevar también colorantes autorizados o lacas (colorantes absorbidos en contacto con hidróxidos de aluminio) saborizantes y edulcorantes<sup>17</sup>.

Los diluyentes se agregan cuando la cantidad de ingredientes activos es pequeña o se dificulta la compresión, además cuando el principio activo posee características especiales<sup>17</sup>.

### 1.3.3. TIPOS DE COMPRIMIDOS

Forma medicamentosa sólida, generalmente discoidea y obtenida por compresión por medio de aparatos especiales, compuesta por polvos medicamentosos y un excipiente que facilita su preparación.

Los comprimidos destinados a la administración oral pueden clasificarse en:

- ❖ **Comprimidos no recubiertos:** Obtenidos por simple compresión. Están compuestos por el fármaco y los excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes)<sup>17, 44, 45</sup>.
  
- ❖ **Comprimidos de capas múltiples:** obtenidos por múltiples compresiones con lo que se obtienen varios núcleos superpuestos, con distinta compactación en cada uno de ellos. Este tipo de comprimidos se utiliza bien para administrar dos o más fármacos incompatibles entre sí, o bien para obtener una acción más prolongada de uno de ellos. Otras veces, se pretende administrar un solo fármaco, pero compactados en núcleos concéntricos de diferente velocidad de liberación<sup>17, 44, 45</sup>.
  
- ❖ **Comprimidos recubiertos o grageas:** El recubrimiento puede ser de azúcar o de un polímero que se rompe al llegar al estómago. Sirven para proteger al

fármaco de la humedad y del aire, así como para enmascarar sabores y olores desagradables<sup>17, 44, 45</sup>.

- ❖ **Comprimidos con cubierta gastrorresistente o entérica:** Resisten las secreciones ácidas del estómago, disgregándose finalmente en el intestino delgado. Se emplean para proteger fármacos que se alteran por los jugos gástricos o para proteger a la mucosa gástrica de fármacos irritantes<sup>17, 44, 45</sup>.
  
- ❖ **Comprimidos de liberación controlada:** Son sistemas que ejercen un control sobre la liberación del principio activo en el organismo, bien de tipo *espacial* controlando el lugar de liberación, o *temporal* (se pretende liberar el fármaco al organismo de una forma planificada y a una velocidad controlada). Existen diversos sistemas que permiten la liberación temporal controlada del fármaco, el más popular es el llamado sistema OROS o “Microbomba osmótica”. Este sistema está constituido por un reservorio que contiene el fármaco, formado por un núcleo sólido con capacidad osmótica. Rodeando el reservorio existe una membrana semipermeable que permite el paso del agua procedente del exterior del sistema.

Cuando el comprimido entra en contacto con el jugo gastrointestinal, la penetración del agua produce la disolución del núcleo osmótico y la salida del medicamento por un orificio o zona de liberación. El tamaño del poro de la membrana semipermeable va a condicionar la mayor o menor entrada de agua y, por tanto, la velocidad de liberación del principio activo<sup>17, 44, 45</sup>.

- ❖ **Comprimidos efervescentes:** Se obtienen por compresión de un granulado de sales efervescentes, generalmente un ácido (ácido cítrico) y un álcali (bicarbonato sódico). Estas sustancias, en contacto con el agua, originan anhídrido carbónico que va descomponiendo la masa del comprimido y liberando el principio activo. Se suele emplear para administrar analgésicos (aspirina efervescente), preparados antigripales y sales de calcio y potasio<sup>17, 44, 45</sup>.
  
- ❖ **Comprimidos bucales:** Son comprimidos destinados a disolverse íntegramente en la boca, con objeto de ejercer una acción local sobre la mucosa. Se administran así fármacos antifúngicos (anfotericina B), antisépticos (clorhexidina), antiinflamatorios (succinato de hidrocortisona) o sialagogos (clorato potásico)<sup>17, 44, 45</sup>.

### 1.3.4. PRUEBAS DE CALIDAD PARA TABLETAS

Para que las tabletas que se fabrican puedan ser comercializadas en los diferentes mercados mundiales, es necesario que cumplan con pruebas de calidad, para esto los diferentes laboratorios farmacéuticos se basan en:

- ❖ **Pruebas oficiales**

- ❖ **Pruebas No Oficiales**

**1.3.4.1 PRUEBAS OFICIALES:** Las pruebas que manda la Farmacopea de los Estados Unidos edición 24 para tabletas generalmente son:

- ❖ **Identificación:** Prueba para determinar la presencia e identificación del principio activo. Viene indicada en cada monografía en particular dependiendo del tipo de principio activo.
  
- ❖ **Desintegración:** Proceso por el cual el comprimido se disgrega en unidades menores cuando entra en contacto con un líquido perteneciente al área para la cual esta destinado (estómago o intestino). La velocidad con que se realiza la desintegración depende de la naturaleza del principio activo y de la finalidad terapéutica buscada. El principio activo se desintegra en gránulos, y éstos a su vez se disgregan en partículas de polvos que los forman. Se mide el tiempo que tarda para que se de dicha desintegración, corresponde al apartado <701> de USP 24 (ver anexo 13)

- ❖ **Disolución:** Prueba in vitro que se utiliza para medir la cantidad de tiempo necesario para que un porcentaje dado del principio activo del comprimido pase a la solución bajo un conjunto de condiciones específicas, esta prueba se utiliza como un parámetro para determinar la absorción y la disponibilidad fisiológica del principio activo en estado disuelto; para ello se cuantifica el principio activo disuelto bajo estas condiciones. Corresponde al apartado <711> de USP 24 (ver anexo 13).

**NOTA:** Dependiendo del producto que se trate se le realiza la prueba de disolución, desintegración ó ambas.

- ❖ **Friabilidad:** Indica la pérdida en el peso de las tabletas que se produce al ser sometidas a movimientos bruscos como lo son el transporte de éstas, entre otras. Corresponde al apartado <1216> de USP 24 (ver anexo 13)

- ❖ **Uniformidad de Dosis Unitaria:**

Existen dos métodos, dependiendo del tipo de tableta se aplica uno u otro:

**Variación de Peso:** Para tabletas sin cubierta que rotulen 50 mg o mas de principio activo.

**Uniformidad de Contenido:** Utilizada para tabletas con cubierta, o tabletas que rotulan menos de 50 mg de principio activo, Corresponde al apartado <905> de la USP 24.

- ❖ **Ensayo:** Prueba utilizada para determinar y cuantificar el contenido del principio activo en las tabletas, la forma de cómo se realiza se indica en cada monografía en particular dependiendo del principio activo.

En la farmacopea de los Estados Unidos edición 24, solo aparece la monografía del diclofenac sódico tabletas con cubierta para liberación prolongada, siendo las pruebas que ahí aparecen: Empaque y Almacenamiento, Identificación, Liberación del Activo, Uniformidad de Dosis Unitaria, Pureza Cromatográfica y Ensayo.

#### 1.3.4.2 PRUEBAS NO OFICIALES:

Estas pruebas son utilizadas únicamente para aquellas tabletas que en su fabricación no ha sido contemplada el uso de una cubierta.

- ❖ **Características Organolépticas:** Pruebas que no requieren el uso de ningún aparato o equipo específico, entre estas tenemos:

**Color:** Determina la homogeneidad de la distribución de los excipientes y colorantes , si han sido incorporados.

**Olor:** Determina la presencia o ausencia de algún olor en la tableta

**Apariencia:** Sirve para determinar los acabados de las tabletas fabricadas, como lo son los bordes, superficie, distribución de excipientes, porosidad, etc<sup>6</sup>.

- ❖ **Dimensiones: Diámetro y Espesor:** se realizan para verificar las dimensiones de las tabletas con ayuda de un aparato llamado escalímetro<sup>6</sup>.
- ❖ **Dureza:** Determina la cantidad de Kg/f que se aplica a los polvos para obtener la compresión necesaria para que la tableta se desintegre en el lugar adecuado, además que no sufra alteraciones durante su traslado o su almacenamiento<sup>6</sup>.
- ❖ **Variación de Peso:** Determina la habilidad del proceso que está determinada por la fluidez de la mezcla al momento del llenado de la matriz de la tableteadora; se verifica la fluctuación de los pesos durante dicho proceso, los cuales deben estar dentro de un rango establecido dependiendo del peso promedio<sup>6</sup>.

## **1.4 DICLOFENAC SODICO**

### **1.4.1 GENERALIDADES**

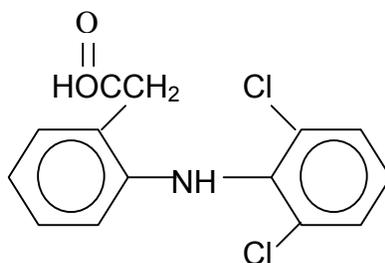
Entre la gran mayoría de grupos de principios activos utilizados en la industria farmacéutica para uso terapéutico, están las drogas analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias que no producen adicción; estas drogas actúan sobre la fiebre, dolor e inflamación, y son llamados drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINE). De la gran cantidad de AINE que se conocen está, el Diclofenac Sódico, el cual se usa como analgésico, sobre todo en la artritis, ya que al igual que todos los AINE actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas por bloqueo de la enzima ciclooxigenasa (COX)<sup>17</sup>.

Estos principios activos denominados AINE interfieren también en la filtración glomerular y en la extracción de sodio en la orina, al igual que en la retención de líquidos, hiperpotasemia, oliguria y anuria; pero el efecto secundario por el que su uso disminuye grandemente es por la producción de úlceras pépticas. Por esta razón es que la industria farmacéutica al producir productos sólidos (tabletas con este Principio Activo) las recubren con una capa ácido resistente, suficientemente fuerte para que proteja a las paredes estomacales, pero no tanto, para que se desintegre en el fluido intestinal, especialmente los productos que se administran para artritis reumatoidea aguda y crónica, ya que es un tratamiento prolongado<sup>17</sup>.

Por ser un principio activo derivado del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino] bencenoacético con potencia analgésica, antipirética y antiinflamatoria, perteneciente al grupo de los AINE, utilizado por sus propiedades para tratamientos prolongados de artritis reumatoidea, este producto son tabletas que se comercializan con cubierta enterica para prolongar su tiempo de desintegración, disolución y posterior absorción<sup>17</sup>.

#### 1.4.2. MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA DEL DICLOFENAC SODICO

El diclofenac es un antiinflamatorio que ha sido aprobado por diferentes usos en Estados Unidos. Los detalles de sus características farmacológicas se comentan en un symposium (1986), y en una revisión de Liauw y colaboradores (Lewis y Furst 1987). La estructura del compuesto es<sup>17</sup>:



##### 1.4.2.1. Propiedades Farmacológicas

El Diclofenac posee actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es

sustancialmente mayor que la de la indometacina, el naproxeno y otros medicamentos. Además disminuye las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre, en leucocitos, talvez al modificar la liberación o captación de dicho ácido graso<sup>17</sup>.

#### **1.4.2.2. Farmacocinética y Metabolismo**

Después de ingerido el diclofenac se absorbe de forma rápida y completa, y en plasma se alcanzan concentraciones máximas en términos de dos a tres horas. La administración simultanea con los alimentos torna lento el ritmo de absorción, pero no la magnitud de la misma. Se advierte un notable efecto de primer paso, de tal manera que a escala sistémico se detecta solo el 50 % del fármaco, aproximadamente. El producto se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%) y su vida media en plasma es de una a dos horas. Se acumula en el líquido sinovial después de su ingestión, lo cual explica la duración del efecto terapéutico que es considerablemente más largo que su vida media plasmática. El Diclofenac se metaboliza en el hígado por acción de la isozima de la subfamilia CYP2C del citocromo P450 para 4-hidroxiciclofenac que es el metabolito principal y otras formas hidroxiladas, después de la glucuronidación y sulfación, los metabolitos se excretan en orina (65%) y en bilis (35 %)<sup>17</sup>.

#### **1.4.2.3. Aplicaciones Terapéuticas**

El diclofenac sódico es aprobado en Estados Unidos para el tratamiento sintomático a largo plazo de artritis reumatoidea, osteoartritis y espondilitis anquilosante. La dosis diaria corriente contra dichas enfermedades es de 100 a 200 mg en varias fracciones. Puede ser útil también por breves lapsos en lesiones músculo esqueléticas agudas, hombros con dolor agudos (tendinitis bicipital y bursitis subdeitoidea), dolor postoperatorio y dismenorrea. En Europa, se distribuye un preparado que combina 50 mg de diclofenac en tabletas con cubierta entérica y misoprostol, análogo de la prostaglandina E<sub>1</sub> (200 ug ); se busca conservar la eficacia del diclofenac y, al mismo tiempo, que disminuya la frecuencia de úlceras y erosiones de vías gastrointestinales. Los datos iniciales sugieren que no se pierde la eficacia del diclofenac y se reduce su toxicidad con el empleo de la mezcla mencionada. Además, se cuenta con una solución oftálmica del fármaco para tratar la inflamación postoperatoria después de extracción de cataratas<sup>17</sup>.

#### **1.4.2.4. Efectos Tóxicos**

El diclofenac produce efectos adversos en 20 % de los pacientes y, en promedio, 2 % de ellos interrumpen su uso como consecuencia de dicha situación. Los efectos en vías gastrointestinales son los más habituales; se han observado hemorragias, úlceras ó perforación de la pared intestinal. En 15 % de los enfermos

hay incremento de las actividades aminotransferasa hepática en plasma; aunque casi siempre el aumento es moderado, las cifras pueden ser de más de tres tantos en un porcentaje pequeño de pacientes, a menudo los que reciben el fármaco para combatir la osteoartritis. Los incrementos de la cifra de aminotransferasa suelen ser reversibles y solo en contadas ocasiones se acompañan de manifestaciones clínicas de hepatopatía. En las primeras 8 semanas de proporcionar diclofenac hay que evaluar las actividades de la aminotransferasa e interrumpir el uso del fármaco si persisten cifras anormales o si surgen nuevos signos o síntomas. Otras respuestas adversas a él incluyen efectos en sistema nervioso central, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas, retención de líquidos y edemas y, en pocas ocasiones trastornos de la función renal. No se recomienda usarlo en niños, ni en mujeres que amamantan o embarazadas<sup>17</sup>.

## **CAPITULO II**

## **METODOLOGIA**

## **2. METODOLOGIA**

### **2.1 Extracción de la Caseína**

Para la extracción de caseína se utilizó suero lácteo de origen animal, obtenido de procesos artesanales como lo es la elaboración de queso en el municipio de Santa María, jurisdicción de Usulután.

Al momento de extraer la caseína que se empleó en las preformulaciones fabricadas, se utilizaron volúmenes considerablemente grandes de suero lácteo (85,000 mL de suero lácteo, volumen estimado para extraer una cantidad de 500 gramos de caseína) y de leche descremada (5,000 mL de leche como pruebas pilotos de extracción de caseína), ya que de la segunda se separa industrialmente y en grandes cantidades; por el contrario, del suero lácteo se espera obtener una mínima cantidad de producto utilizando grandes cantidades de suero<sup>11</sup>.

Bibliográficamente se menciona que la caseína sobrante en cada 1,000 mL de suero lácteo es aproximadamente 6 g, aunque, en los procesos de extracción se obtuvieron 4.2 g por litro de suero; para determinar el volumen de suero lácteo utilizado para la extracción de 500 g de caseína que se utilizaron para las preformulaciones, se calcularon aproximadamente 85 litros de suero, que se acidificaron a pH 4.5 con ácido acético aproximadamente 2,000 mL al 10 % (v/v)<sup>11</sup>

### 2.1.1 Extracción de Caseína del Suero Lácteo<sup>11</sup>

- ❖ Calentar 10 L de suero lácteo hasta 45°
- ❖ Agitar fuertemente con agitador de vidrio grueso para separar la proteína
- ❖ Ajustar pH a aproximadamente de 4.5 con ácido acético al 10 % (v/v), utilizando papel indicador universal merck
- ❖ Separar por medio de filtración al vacío el líquido y el producto precipitado
- ❖ Lavar el producto obtenido con aproximadamente 250 mL de agua destilada
- ❖ Lavar el producto con 100 mL de alcohol etílico para separar la grasa del precipitado
- ❖ Secar en estufa a 105° C por dos horas
- ❖ Pulverizar el producto obtenido
- ❖ Lavar nuevamente con 125 mL de agua destilada y 50 alcohol etílico
- ❖ Filtrar al vacío con ayuda de papel whatman No 42
- ❖ Dejar secar en estufa a 105° C por dos horas
- ❖ Colocar en desecador por 45 minutos
- ❖ Pulverizar y tamizar el polvo obtenido

### 2.1.2 Extracción de Caseína de Leche Descremada<sup>11</sup>

- ❖ Calentar 1 L de leche descremada hasta una temperatura de 35° C
- ❖ Agregar ácido acético 10% (v/v) hasta obtener pH aproximado de 4.5
- ❖ Agitar fuertemente con agitador de vidrio por 3 minutos
- ❖ Dejar reposar la leche por 2-3 horas para que precipite la caseína
- ❖ Decantar el líquido sobrenadante hasta tener solamente un 10 % del suero
- ❖ Filtrar al vacío con ayuda de papel whatman No 42 (para separación de la caseína del líquido sobrenadante)
- ❖ Lavar con agua destilada, aproximadamente con 50 mL
- ❖ Lavar con alcohol etílico, aproximadamente con 35mL
- ❖ Secar en estufa a 105° C por dos horas
- ❖ Pulverizar la caseína hasta homogenización de partículas
- ❖ Lavar nuevamente con agua destilada y alcohol etílico, utilizando los mismos volúmenes
- ❖ Secar en estufa a 105° C por dos horas
- ❖ Colocar en desecador por 45 minutos
- ❖ Pulverizar y tamizar en tamiz 1.6 mesh el polvo obtenido

## 2.2 Pruebas de Identificación para Proteínas<sup>18</sup>

No existen pruebas de identificación específicas para caseína, pero, por ser una proteína esta debe cumplir con todas las pruebas indicadas para las mismas: **Prueba de Biuret, Reacción al Ácido Clorhídrico, Prueba de Ninhidrina, Reacción con Sales Metálicas.**

### 2.2.1 Prueba de BIURET<sup>18</sup>

- ❖ Disolver 0.5 gramos de caseína en un tubo de ensayo, agregar 5 mL de una solución concentrada de Hidróxido de Sodio al 10%
- ❖ Agitar mecánicamente hasta disolución completa
- ❖ Añadir 2 gotas de solución de sulfato de cobre al 2%
- ❖ Agitar mecánica y suavemente hasta formación de coloración violeta

### 2.2.2 Prueba de Ácido Clorhídrico (Desnaturalización de Proteínas)<sup>18</sup>

- ❖ Disolver 0.5 gramos de caseína en 5 mL de ácido clorhídrico concentrado
- ❖ Agitar el tubo de ensayo de forma mecánica y suavemente
- ❖ El desarrollo de una coloración violeta indica presencia de proteínas

### 2.2.3 Prueba con Sales Metálicas<sup>18</sup>

- ❖ Disolver 0.5 gramos de caseína en 5 mL de agua destilada
- ❖ Agregar solución de sulfato de cobre al 2 % y agitar el tubo de ensayo mecánica y suavemente
- ❖ El precipitado color rojo indica presencia de proteínas.

### 2.2.4 Prueba de Ninhidrina<sup>18</sup>

- ❖ Poner 0.5 g de la caseína en un tubo de ensayo y disolverlo en 5 mL de agua.
- ❖ Añadir 4-5 gotas de la solución de ninhidrina al 2 % al tubo y agitar con suavidad.
- ❖ Calentar durante 2 minutos en baño de agua a 100°
- ❖ El desarrollo de una coloración violeta indica presencia de proteínas.

## 2.3 Pruebas de Identificación de Carbohidratos<sup>18</sup>

Por la naturaleza de la extracción de la caseína, es necesario realizar pruebas de identificación de carbohidratos (Lactosa) remanente del proceso de extracción de la caseína láctea.

### 2.3.1 Prueba de Antrona<sup>18</sup>

- ❖ Agregar a 5 ml de agua destilada, 0.5 gramos de caseína
- ❖ Agitar fuertemente por 1 minuto
- ❖ Agregar 0.5 mL del reactivo de antrona al 0.2 % en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado por las paredes, se obtiene un anillo de color azul a verde.
- ❖ Si no hay coloración, agitar y calentar por 10 minutos

### 2.3.2 Prueba de Molish<sup>18</sup>

- ❖ Agregar a 5 mL de agua destilada, 0.5 gramos de caseína
- ❖ Agitar fuertemente por 1 minuto
- ❖ Agregar 4 gotas del reactivo de molish (0.1 gramos de alfa naftol en 10 mL de etanol)
- ❖ Agregar 1.5 mL de ácido sulfúrico concentrado por las paredes del tubo, se obtiene un anillo de color violeta

## 2.4 Métodos de Análisis para Caseína

### 2.4.1 Pruebas Fisicoquímicas de Control de Calidad<sup>19</sup>

Se realizaron pruebas de calidad para la muestra de caseína pura y de caseína extraída del lacto suero basándose en la monografía de la caseína de la Farmacopea de los Estados Unidos edición 24 (ver anexo 12)

### 2.4.1.1 Descripción y Solubilidad<sup>19</sup>

- ❖ Colocar un gramo de caseína en un vidrio de reloj y observar características físicas que presenta la caseína láctea.
- ❖ Verificar la solubilidad en las soluciones de amoníaco e Hidróxido de sodio, y la poca solubilidad o insolubilidad en el agua, alcohol y éter, de acuerdo a los datos proporcionados por la USP 24 para la caseína, y verificado en la tabla de solubilidades de la misma USP.

<b>Criterio de Solubilidad</b>		
1 g de soluto	< 1 mL	Muy Soluble
	1 - 10 mL	Libremente Soluble
	10 - 30 mL	Soluble
	30 - 100 mL	Parcialmente Soluble
	100 - 1000 mL	Ligeramente Soluble
	1000 - 10000 mL	Muy Ligeramente Soluble
	10000 mL o mas	Prácticamente Insoluble o Insoluble

<b>Solubilidad de la Caseína</b>		
0.025 gramos de caseína en:	265 mL de agua	Prácticamente Insoluble
	250 mL de Alcohol	Prácticamente Insoluble
	275 mL de Eter	Prácticamente Insoluble
	6 mL de Solución de Amoníaco	Soluble
	4.5 mL Solución de NaOH	Soluble

#### 2.4.1.2 Residuo por Ignición<sup>19</sup>

- ❖ Tarar un crisol en mufla a 800° por una hora
- ❖ Exponer crisol por 5 minutos al aire
- ❖ Colocar el crisol en desecador por 45 minutos
- ❖ Pesar crisol en balanza analítica y adicionar un gramo de caseína
- ❖ Exponer al calor por medio de un mechero fisher, hasta que la muestra se carbonice completamente,
- ❖ Dejar enfriar y agregar 1 mL de ácido sulfúrico concentrado
- ❖ Exponer al mechero fisher nuevamente hasta que no desprenda humo blanco
- ❖ Colocar en mufla a 800° por 2 horas
- ❖ Colocar en desecador hasta que se enfríe el crisol
- ❖ Pesar el crisol con muestra quemada en balanza analítica
- ❖ El resultado no debe pesar mas del 1 % del peso original

**Nota:** Toda el proceso de carbonización de la muestra en la prueba de residuo por Ignición debe realizarse en cámara de extracción.

#### 2.4.1.3 Alcalinidad<sup>19</sup>

- ❖ Colocar un gramo de caseína en un beacker de 50 mL y agregar 20 mL de agua destilada

- ❖ Agitar fuertemente por medio de un agitador de vidrio por 10 minutos
- ❖ Filtrar en embudo de vidrio y papel whatman No 40
- ❖ El filtrado no es alcalino al papel litmus rojo

#### **2.4.1.4 Sustancias Solubles<sup>19</sup>**

- ❖ Colocar el filtrado de la prueba de alcalinidad en una cápsula de porcelana previamente tarada
- ❖ Evaporar el filtrado de la prueba de alcalinidad
- ❖ Secar a 105° C por 45 minutos
- ❖ Colocar cápsula de porcelana en desecador por un tiempo de 30 minutos hasta enfriamiento
- ❖ El peso del residuo no debe ser mayor de 0.1 %

#### **2.4.1.5 Perdida por Secado<sup>19</sup>**

- ❖ Colocar cápsula de porcelana en estufa a 105° por 30 minutos
- ❖ Enfriar cápsula de porcelana en desecador por 30 minutos
- ❖ Pesar cápsula de porcelana en balanza analítica
- ❖ Pesar un gramo de caseína en la cápsula de porcelana previamente tarada
- ❖ Colocar cápsula de porcelana en la estufa a 105° C por una hora

- ❖ Enfriar en desecador por 20 minutos
- ❖ Pesar en balanza analítica; el peso del residuo no debe ser menor del 10 % de su peso original

#### 2.4.1.6 **Grasas**<sup>19</sup>

- ❖ Colocar cápsula de porcelana en estufa a 105° por una hora
- ❖ Colocar cápsula de porcelana en desecador por 30 minutos
- ❖ Pesar cápsula de porcelana en balanza analítica
- ❖ Pesar un gramo de caseína en la cápsula de porcelana previamente tarada
- ❖ Disolver el gramo de caseína en una mezcla de 10 mL de agua y 5 mL de solución alcohólica de amoníaco TS
- ❖ Agitar mecánicamente, agregando 2 porciones de 29 mL de hexano, agitando suavemente después de cada adición
- ❖ Evaporar el hexano a temperatura baja
- ❖ Secar a 80°, poner en desecador por 30 minutos para enfriar la cápsula de porcelana.
- ❖ Pesar el residuo; este no debe exceder de 5 mg o el 0.5 % del peso original

#### 2.4.1.7. Espectro de Absorción de la Caseína<sup>4</sup>

Presenta absorción ultravioleta a una longitud de onda ( $\lambda$ ) 210 – 300 nm, el espectro de absorción se muestra en el anexo 1 y 2.

- ❖ Disolver 100 mg de caseína (Pura y Extraída del suero lácteo) en hidróxido de sodio 0.1 N
- ❖ Agitar fuertemente hasta disolución
- ❖ Aforar a 100.0 mL con Hidróxido de sodio 0.1 N (10  $\mu$ g/mL)
- ❖ Leer la solución anterior en espectro de absorción UV-Visible en la región ( $\lambda$ ) de 210 a 300 nm

**NOTA:** Debido a que la monografía de la caseína en la Farmacopea de los Estados Unidos no presenta ninguna prueba de identificación de la misma, se tomó de Clarke's Isolation and Identification of Drugs.

#### 2.4.2 Control de Calidad Microbiológico de la Caseína<sup>18</sup>

##### 2.4.2.1 Recuento total de Aerobios Mesófilos<sup>18</sup>

- ❖ Pesar 1 g de caseína en condiciones asépticas.
- ❖ Agregar 9 mL de buffer fosfato pH 7.2 estéril y agitar (dilución 1:10).
- ❖ De la dilución anterior medir 1 mL y añadirlos a 9 mL de buffer fosfato pH 7.2 estéril, agitar (1:100). De la misma forma realizar la dilución 1:1000.

- ❖ Medir 1 mL de cada dilución y colocarlo en placas de petri estériles (2 placas por cada dilución).
- ❖ Añadir a cada placa 20 mL de Agar Estándar.
- ❖ Mezclar, dejar solidificar e incubar las placas a 37° C por 24-48 horas.
- ❖ Hacer conteo de las colonias, que debe ser menor o igual a 100 UFC/g.

#### **2.4.2.2 Identificación de Salmonella sp.**<sup>18</sup>

- ❖ Pesar 1 g de caseína y suspenderlo en 10 mL de caldo tetrionato.
- ❖ Mezclar e incubar el tubo de ensayo a 37° C por 24-48 horas.
- ❖ Inocular del tubo anterior, por medio de estrías, en placa con Agar Salmonella-Shiguelia (hacerlo por duplicado).
- ❖ Incubar las placas por 24 horas a 37° C.
- ❖ La presencia de Salmonella sp. debe ser negativa. (ver anexo 5)

#### **2.4.2.3 Identificación de Escherichia coli.**<sup>18</sup>

- ❖ Tomar 1 g de caseína y suspenderla en 9 mL de caldo lactosado en 2 tubos de ensayo con campana Durham
- ❖ Incubar a 37° C por 24-48 horas.
- ❖ A partir del caldo lactosado inocular por medio de estrías en 2 placas con Agar MacConkey.

- ❖ Incubar a 37° C por 24-48 horas.
- ❖ La presencia de *Escherichia coli* debe ser negativa. En caso de crecimiento de colonias sospechosas, sembrar por medio de estrías en una placa con Agar EMB.
- ❖ Incubar estas placas a 37° C por 24 horas, las colonias de *Escherichia coli* presentan un brillo verde metálico característico, con el cual se comprueba su presencia. (ver anexo 6 y 7)

**NOTA:** Las pruebas de identificación de proteínas y control de calidad a excepción del espectro de absorción, se realizaron con 3 muestras, provenientes de suero lácteo, leche descremada y caseína pura comercial, el análisis microbiológico y el espectro de absorción solamente se realizó con la muestra de caseína pura y caseína extraída del suero lácteo.

## **2.5 Preformulación y Preparación de Tabletas de Diclofenac Sódico**

Tomando en cuenta las propiedades de adherencia de la caseína extraída se fabricaron tabletas de Diclofenac Sódico, donde la caseína se utilizará como material de relleno o sustancia diluyente en combinación con otras sustancias que permitirán una mayor unión o adherencia de todos los componentes de la tableta; esto se realizará con el fin de evitar que la tableta se desintegre en el estómago (ya que el

Diclofenac Sódico daña las paredes estomacales) y llegue hasta el intestino donde se realizaría la respectiva desintegración y la liberación del principio activo para su posterior disolución y absorción.

Por lo anterior, se estudió el efecto de la caseína en el tiempo de desintegración, de tal manera que se prolongue sin el uso de una cubierta entérica que proteja el núcleo; evitando que dicho producto dañe las paredes estomacales.

### 2.5.1 Función de Cada Materia Prima

Diclofenac sódico	-----	Principio Activo (Analgésico, Antipirético, Antiinflamatorio) 0.5 – 7 %
Almidón seco	-----	Desintegrante 1 – 3 %
Talco	-----	Deslizante 1 – 3 %
Estearato de Magnesio	-----	Antiadherente 1 – 3 %
Almidón	-----	Aglutinante 10 – 30 %
Lactosa	-----	Material de relleno 25 – 60 %
Caseína	-----	Material de relleno 25 – 60 %

$$\text{No de Tabletas} = \frac{\text{Cantidad de Principio Activo}}{\text{Rotula de Principio Activo}} = \frac{16.67 \text{ g}}{0.050 \text{ g}} = 333 \text{ Tabletas}$$

$$\text{Peso de la Tableta} = \frac{\text{gramos de mezcla}}{\text{No de Tabletas}} = \frac{100 \text{ g}}{333} = 0.3003 \text{ g/Tab}$$

**Variación de Peso**<sup>6</sup> =  $\overline{P}_{20} \pm 5\%$  que corresponde a  $\pm 0.015 \text{ g}$

$$\begin{array}{l} 0.3003 \text{ g} \longrightarrow 100 \% \\ X \longrightarrow 5 \% \end{array}$$

$$X = \pm 0.0150 \text{ g}$$

Máximo:  $0.3003 \text{ g} + 0.0150 \text{ g} = \mathbf{0.3153 \text{ g}}$

Promedio:  $\mathbf{0.3003 \text{ g}}$

Mínimo:  $0.3003 \text{ g} - 0.0150 \text{ g} = \mathbf{0.2853 \text{ g}}$

**NOTA:** La tabla para determinar el porcentaje de la variación de peso de las tabletas se encuentra en el anexo 14.

**No de punzón: 9.** Se utilizó este punzón por la poca cantidad y variedad de tamaños de punzones con los que cuenta el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de El Salvador

**NOTA:** La tabla que indica el tamaño de punzón a utilizar en el proceso de tableteo de acuerdo al peso de la tableta se encuentra en el anexo 14.

## 2.5.2. PREFORMULACIONES GENERALES

Las cantidades utilizadas para cada una de las preformulaciones realizadas, son las que se reflejan en la tabla 6.

**TABLA 6. CUADRO RESUMEN DE CANTIDADES DE MATERIA PRIMA EN CADA PREFORMULACION MAS 5% DE EXCEDENTE**

Materia Prima	Porcentaje	Prefórmula 1	Prefórmula 2	Prefórmula 3	Prefórmula 4	Prefórmula 5	Prefórmula 6
<b>Diclofenac Sódico</b>	16.67 %	17.50 g					
<b>Almidón Seco</b>	8.0 %	8.40 g					
<b>Talco</b>	1.5 %	1.58 g					
<b>Estearato de Magnesio</b>	1.5 %	1.58 g					
<b>Almidón</b>	30.5%	32.03 g					
<b>Lactosa</b>	41.83 %	43.92 g	-----	35.14 g	26.35 g	17.57 g	8.78 g
<b>Caseína extraída de suero lácteo</b>		-----	43.92 g	8.78 g	17.57 g	26.35 g	35.14 g

### 2.5.3 Técnica de Tableteado utilizada para la compactación de las tabletas

**TABLA 7. Técnica de Tableteado Utilizada para la fabricación de las preformulaciones 1-6.**

<b>Descripción de la Actividad</b>	<b>Tiempo en Minutos</b>
Limpieza y sanitización del área de trabajo	20
Requisición de materia prima, material y equipo	10
Pulverizar y pesar materia prima: Diclofenac Sódico, almidón, lactosa y/o caseína extraída del suero lácteo. Realizar controles.	15
Mezclar en relación 1:1 las materias primas: Diclofenac Sódico, almidón, lactosa y/o caseína extraída del suero lácteo. Realizar controles.	10
Comprimir en tableteadora ERWEKA Monopunzón automática, la mezcla anteriormente elaborada, utilizando punzón 12, con una dureza de 6 Kg/f para facilitar la ruptura de las tabletas en la fragmentación. Realizar controles.	20
Fragmentar los tabletones obtenidos dando pequeños golpes con ayuda de un pistilo y luego pasar por un tamiz de 1.6 (mesh) hasta uniformizar el tamaño del granulado. Realizar controles.	15
Pesar el granulado y basándose en éste calcular la cantidad de desintegrantes y lubricantes. Realizar controles.	10

Mezclar suavemente el granulado incorporando desintegrantes y lubricantes. Realizar controles.	5
Comprimir el granulado en tableteadora ERWEKA monopunzón manual, utilizando un punzón # 9. Realizar controles en proceso: Dureza y Peso, extrayendo muestras cada dos minutos.	40
Realizar controles en producto terminado de las muestras extraídas: Dimensiones, Friabilidad y Desintegración.	40
Envasar y almacenar el producto terminado	10
Limpiar los equipos utilizados en las compresiones	15
Limpieza y sanitización del área utilizada	20
<b>TOTAL</b>	<b>230</b>

#### **2.5.4 CANTIDADES DE MATERIA PRIMA PARA CADA UNA DE LAS SEIS PREFORMULACIONES**

A continuación se presentan los valores de los componentes para cada preformulación de tableta de diclofenac sódico con peso de 300 mg cada una y que rotulan de principio activo 50 mg. Se incluyen las preformulaciones que poseen en su composición un combinado de Caseína y Lactosa o uno de estos componentes..

**TABLA 8. Porcentajes y Pesos de cada uno de los componentes de la Prefórmula 1**

<b>Materia Prima</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>100 g</b>	<b>200 g</b>
<b>Diclofenac Sódico</b>	16.67 %	17.50 g	35.0 g
<b>Almidón Seco</b>	8.0 %	8.40 g	10.92 g
<b>Talco</b>	1.5 %	1.58 g	2.043 g
<b>Estearato de Magnesio</b>	1.5 %	1.58 g	2.043 g
<b>Almidón</b>	30.5%	32.03 g	64.06 g
<b>Lactosa</b>	41.83 %	43.92 g	87.87 g

**TABLA 9. Porcentajes y Pesos de cada uno de los componentes de la Prefórmula 2.**

<b>Materia Prima</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>100 g</b>	<b>200 g</b>
<b>Diclofenac Sódico</b>	16.67 %	17.50 g	35.0 g
<b>Almidón Seco</b>	8.0 %	8.40 g	12.48 g
<b>Talco</b>	1.5 %	1.58 g	2.34 g
<b>Estearato de Magnesio</b>	1.5 %	1.58 g	2.34 g
<b>Almidón</b>	30.5%	32.03 g	64.06 g
<b>Caseína extraída del suero lácteo</b>	41.83 %	43.92 g	87.84 g

**TABLA 10. Porcentajes y Pesos de cada uno de los componentes de la Prefórmula 3.**

<b>Materia Prima</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>100 g</b>	<b>200 g</b>
<b>Diclofenac Sódico</b>	16.67 %	17.50 g	35.0 g
<b>Almidón Seco</b>	8.0 %	8.40 g	11.49 g
<b>Talco</b>	1.5 %	1.58 g	2.15 g
<b>Estearato de Magnesio</b>	1.5 %	1.58 g	2.15 g
<b>Almidón</b>	30.5%	32.03 g	64.06 g
<b>Lactosa</b>	33.5 %	35.14 g	70.28 g
<b>Caseína extraída del suero lácteo</b>	8.35 %	8.78 g	17.56 g

**TABLA 11. Porcentajes y Pesos de cada uno de los componentes de la Prefórmula 4.**

<b>Materia Prima</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>100 g</b>	<b>200 g</b>
<b>Diclofenac Sódico</b>	16.67 %	17.50 g	35.0 g
<b>Almidón Seco</b>	8.0 %	8.40 g	12.45 g
<b>Talco</b>	1.5 %	1.58 g	2.334 g
<b>Estearato de Magnesio</b>	1.5 %	1.58 g	2.334 g
<b>Almidón</b>	30.5%	32.03 g	64.06 g
<b>Lactosa</b>	25.1 %	26.35 g	52.70 g
<b>Caseína extraída del suero lácteo</b>	16.73 %	17.57 g	35.14 g

**TABLA 12. Porcentajes y Pesos de cada uno de los componentes de la Prefórmula 5.**

<b>Materia Prima</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>100 g</b>	<b>200 g</b>
<b>Diclofenac Sódico</b>	16.67 %	17.50 g	35.0 g
<b>Almidón Seco</b>	8.0 %	8.40 g	11.82 g
<b>Talco</b>	1.5 %	1.58 g	2.322 g
<b>Estearato de Magnesio</b>	1.5 %	1.58 g	2.322 g
<b>Almidón</b>	30.5%	32.03 g	64.06 g
<b>Lactosa</b>	16.73 %	17.57 g	35.14 g
<b>Caseína extraída del suero lácteo</b>	25.1 %	26.35 g	52.70 g

**TABLA 13. Porcentajes y Pesos de cada uno de los componentes de la Prefórmula 6.**

<b>Materia Prima</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>100 g</b>	<b>200 g</b>
<b>Diclofenac Sódico</b>	16.67 %	17.50 g	35.0 g
<b>Almidón Seco</b>	8.0 %	8.40 g	12.77 g
<b>Talco</b>	1.5 %	1.58 g	2.39 g
<b>Estearato de Magnesio</b>	1.5 %	1.58 g	2.39 g
<b>Almidón</b>	30.5%	32.03 g	64.06 g
<b>Lactosa</b>	8.35 %	8.78 g	17.56 g
<b>Caseína extraída de suero lácteo</b>	33.5 %	35.14 g	70.28 g

## **2.6. Controles en Proceso y para Producto Terminado**

### **2.6.1 Controles en Proceso**

#### **2.6.1.1 Descripción de Características Organolépticas<sup>6</sup>**

- ❖ Tomar 20 tabletas de cada formulación
- ❖ Describir color, olor, homogeneidad y acabados

#### **2.6.1.2 Dureza<sup>6</sup>**

- ❖ Tomar 20 tabletas de cada formulación
- ❖ Colocar 1 por 1 de las tabletas en el durómetro
- ❖ Medir los kgf necesarios para al completo rompimiento de las tabletas.

**NOTA:** De acuerdo a dureza de las tabletas de diclofenac sódico comerciales de 9 a 12 Kgf, las tabletas preparadas deberán poseer el mismo rango de dureza.

#### **2.6.1.3 Variación de Peso<sup>6</sup>**

- ❖ Tomar 20 tabletas a los 10 minutos de empezado el proceso de tableteo de cada preformulación
- ❖ Tomar 20 tabletas a la mitad del proceso de tableteo para cada una de las preformulaciones
- ❖ Tomar 20 tabletas al final del proceso de producción de tabletas para cada una de las preformulaciones.

- ❖ Pesar las 20 tabletas de cada serie de muestreo, determinar el peso promedio de las tabletas.

El Resultado no debe sobrepasar el 105 % de peso promedio de las tabletas y no debe ser menor del 95 % ( $\overline{P}_{20} \pm 5\%$ ) del peso de la tableta. (ver anexo 14)

**NOTA:** Por la poca cantidad de mezcla utilizada en cada preformulación, el muestreo para determinar la variación de peso se realizó cada dos minutos para cada una de las preformulaciones desde el inicio hasta el final del proceso.

## 2.6.2 Controles de Producto terminado

### 2.6.2.1 Dimensiones: Diámetro y Espesor<sup>6</sup>

- ❖ Tomar 20 tabletas de cada Preformulación y determinar diámetro y espesor de cada una, utilizando el escalímetro para realizar la prueba. Calcular el promedio de diámetro y espesor.
- ❖ Los resultados deben ser  $\pm 2\%$  del diámetro promedio y de  $\pm 10\%$  del espesor promedio.

### 2.6.2.2 Friabilidad<sup>19</sup>

La friabilidad se realizó en un tambor de 30 cm de diámetro o de caída libre.

- ❖ Encender el equipo
- ❖ Verificar la limpieza del friabilizador

- ❖ Pesar muestra para realizar la prueba; la cantidad de tabletas a pesar depende de las siguientes condiciones:
  - ✓ Si el peso de la tableta es menor de 650 mg tomar una muestra de 20 tabletas.
  - ✓ Si el peso de la tableta es mayor de 650 mg tomar una muestra de 10 tabletas
- ❖ Tomar y colocar en balanza analítica las 20 tabletas juntas y determinar el peso de las 20 tabletas libres de polvo (Pi)
- ❖ Colocar las tabletas dentro del tambor, taparlo y asegurarlo
- ❖ Programar el tiempo de rotación de 4 minutos a 25 rpm
- ❖ El equipo se detiene automáticamente al completar el tiempo; sacar las tabletas cuidadosamente del tambor y pesarlas (Pf)
- ❖ Repetir el procedimiento una vez mas

**NOTA:** El porcentaje de friabilidad debe ser menor de 0.8 %, para el desarrollo de nuevas formulas. (<1216> USP 24 )

### 2.6.2.3 Desintegración para Tabletas de Diclofenac Sódico con Cubierta Enterica<sup>3</sup>

Para tabletas con cubierta entérica:

- ❖ Colocar 1 tableta en cada tubo de la canasta del desintegrador
- ❖ Colocar en el equipo un beacker de 1,000 ml conteniendo ácido clorhídrico 0.1 M a 37° C (simulando el liquido gástrico).
- ❖ Suspender la canasta con las tabletas en el beacker de 1,000 ml que contiene ácido clorhídrico 0.1 M
- ❖ Encender el equipo por 2 horas sin colocar los discos y con movimientos verticales
- ❖ Al termino de las 2 horas levantar la canasta del beacker con ácido clorhídrico 0.1 M
- ❖ Ninguna tableta debe mostrar signos de desintegración
- ❖ Reemplazar el ácido clorhídrico 0.1 M del beacker de 1000 ml por buffer fosfato pH 6.8 a 37° C (para simular el fluido intestinal)
- ❖ Adicionar un disco a cada tubo conteniendo una tableta
- ❖ Encender el equipo por 60 minutos más
- ❖ Al termino de 1 hora las 6 tabletas deben haberse desintegrado (ver anexo 13)

**Nota:** La prueba de Desintegración se realizó de acuerdo a la Farmacopea Británica edición 98 (BP 98), ya que en esta prueba los medios utilizados son más fáciles de adquirir (HCl 0.1 M y Buffer Fosfato 6.8), y de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos los medios utilizados son fluido gástrico simulado y fluido intestinal simulado, lo que vuelve mas difícil su uso. Además el tiempo que se mantiene las muestras en medio ácido según la BP es de dos horas, razón por la cual se determinaría si la caseína causa un efecto en el tiempo de desintegración de las tabletas en medio ácido y posteriormente una hora en medio básico.

La prueba de disolución para estas preformulaciones no se realizó ya que la monografía de tabletas de diclofenac sódico en la Farmacopea de los Estados Unidos corresponde únicamente a tabletas que poseen una cubierta para liberación prolongada del activo, y las presentes preformulaciones no presentan dicha cubierta ya que la intención es sustituir la cubierta de las tabletas por el efecto adherente que pueda producir la caseína en la composición de las diferentes preformulaciones.

Las pruebas adicionales que se mencionan en la monografía de estas tabletas, como lo son: Identificación, Pureza Cromatografica, no se realizaron por falta de equipo o material con el cual no cuentan las instalaciones de los Laboratorios de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

## **CAPITULO III**

## **RESULTADOS**

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 EXTRACCIÓN DE CASEINA

Al comparar los resultados entre ambos productos (caseína de suero lácteo y caseína proveniente de la leche descremada) se obtienen datos realmente distantes, ya que en el suero lácteo se encuentra aproximadamente 6 gramos de caseína por litro de suero utilizado, mientras que en la leche descremada se obtienen aproximadamente 60 gramos de caseína por litro.

La caseína extraída del suero lácteo (que es la utilizada en el proceso de fabricación de las tabletas), poseía entre sus características organolépticas: Color Amarillento, partículas sólidas extrañas suspendidas y Olor característico a productos lácteos.

#### Cálculos para suero utilizado:

1 litro de suero lácteo     $\longrightarrow$  6 g de caseína

X                                 $\longrightarrow$  500 g de caseína

X= 85 litros de suero utilizados para la extracción de caseína láctea

De 85 Litros de suero lácteo se extrajeron 500 gramos de caseína Láctea

Para la extracción de caseína es necesario llevar a pH 4.5 el suero lácteo; para esto fue necesario la utilización de 22 ml de ácido acético al 10 % por cada litro de suero lácteo.

### **Cálculos para leche descremada utilizada:**

1 litro de leche descremada      —————> 60 g de caseína

5 litros de leche descremada      —————>            X

X= 300g de caseína extraída de la leche descremada utilizadas únicamente para comparación de porcentajes de rendimiento entre el suero lácteo y la leche descremada.

### **El porcentaje de rendimiento de obtención de la caseína.**

#### **Para el Suero Lácteo:**

Durante la extracción de caseína del suero lácteo, se extrajeron 4.2 g de esta proteína, contrastando con los 6 gramos teóricos de caseína que se tendrían que extraer del suero.

$$\% \text{ de Rendimiento} = \frac{\text{Peso real}}{\text{Peso teórico}} = \frac{4.2}{6} \times 100 = 70 \% \text{ de rendimiento}$$

El porcentaje de rendimiento durante la extracción fue del 70 %, debido probablemente a la pérdida que se obtiene durante la filtración.

**Para la leche descremada:**

Durante la extracción de caseína de la leche descremada, se extrajeron 50.82 g de esta proteína, contrastando con los 60 gramos teóricos de caseína que bibliográficamente se extraen de la leche descremada.

$$\% \text{ de Rendimiento} = \frac{\text{Peso real}}{\text{Peso teórico}} = \frac{50.82}{60} \times 100 = 84.7 \% \text{ de rendimiento}$$

El porcentaje de rendimiento es mayor al compararlo con el suero lácteo.

**3.2. PRUEBAS DE IDENTIFICACION DE CASEINA**

No existen pruebas específicas para la identificación de caseína, pero ya que es una proteína, se le realizaron pruebas de identificación generales para las mismas. Además de la identificación de proteínas del producto obtenido, fue necesario la identificación de carbohidratos (lactosa) en la caseína extraída, ya que esto servirá para determinar la calidad del proceso de extracción de la misma.

Estas pruebas se realizaron con 3 muestras:

**Muestra 1: Caseína Pura**

**Muestra 2. Caseína Extraída del suero lácteo**

**Muestra 3: Caseína extraída de la leche descremada** (excepto espectro de absorción Ultravioleta y control de calidad microbiológico, ya que no son significativos los resultados de la leche descremada en el presente trabajo)

### 3.2.1 IDENTIFICACION DE PROTEINAS

**TABLA 14. Resultados de la Identificación de Proteínas**

<b>PRUEBA</b>	<b>MUESTRA 1</b>	<b>MUESTRA 2</b>	<b>MUESTRA 3</b>	<b>ESPECIFICACION</b>
<b>ÁCIDO CLORHIDRICO CONCENTRADO</b>	+	+	+	Coloración violácea
<b>SALES METALICAS</b>	+	+	+	Precipitado color rojo
<b>BIURET</b>	+	+	+	Coloración violeta
<b>NINHIDRINA</b>	+	+	+	Coloración violeta a temperatura alta

### 3.2.2 IDENTIFICACION DE CARBOHIDRATOS

**TABLA15. Resultados de la Identificación de Carbohidratos**

<b>PRUEBA</b>	<b>MUESTRA 1</b>	<b>MUESTRA 2</b>	<b>MUESTRA 3</b>	<b>ESPECIFICACION</b>
<b>ANTRONA</b>	-	+	+	Formación de anillo verde
<b>MOLISH</b>	-	+	+	Formación de anillo violeta

### 3.3 PRUEBAS FISICOQUÍMICAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LA CASEINA

#### MUESTRA 1. CASEINA PURA

**TABLA 16. Resultados de Control de Calidad de la Caseína Pura (Muestra 1)**

<b>PRUEBA</b>	<b>ESPECIFICACIONES (USP 24)</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>DESCRIPCIÓN Y SOLUBILIDAD</b>	Polvo granular blanco o ligeramente amarillo, sin olor, insoluble en agua y otros solventes neutros, disolución rápida por amoníaco o soluciones de hidróxidos alcalinos	CONFORME
<b>RESIDUO POR IGNICION</b>	El Residuo no debe pesar mas de 20 mg (1.0 %)	Residuo pesó 0.5 % CONFORME
<b>PERDIDA POR SECADO</b>	La perdida no debe ser mas del 10 % del peso original	Residuo pesó 5 % CONFORME
<b>GRASAS</b>	El peso del residuo no debe exceder 5 mg (0.5 %)	Residuo peso 0.3 % CONFORME
<b>SUSTANCIAS SOLUBLES</b>	El residuo no debe pesar mas de 1 mg (0.1 %)	Residuo pesó 0.01 % CONFORME
<b>ALCALINIDAD</b>	El filtrado no es alcalino al papel litmus rojo	CONFORME
<b>ESPECTRO DE ABSORCIÓN UV<sup>4</sup></b>	Posee absorción de 210 a 300 ( $\lambda$ ) UV. UV: Ultravioleta $\lambda$ : Longitud de Onda	CONFORME

**MUESTRA 2. CASEINA EXTRAIDA DEL SUERO LACTEO**

**TABLA 17. Resultados de Control de Calidad de la Caseína Extraída del Suero Lácteo (Muestra 2)**

<b>PRUEBA</b>	<b>ESPECIFICACIONES (USP 24)</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>DESCRIPCIÓN Y SOLUBILIDAD</b>	Polvo granular blanco o ligeramente amarillo, sin olor,; insoluble en agua y otros solventes neutros, disolución rápida por amoniaco o soluciones de hidróxidos alcalinos	CONFORME
<b>RESIDUO POR IGNICION</b>	El Residuo no debe pesar mas de 20 mg (1.0 %)	Residuo pesó 0.2 % CONFORME
<b>PERDIDA POR SECADO</b>	La perdida no debe ser mas del 10 % del peso original	Residuo pesó 6 % CONFORME
<b>GRASAS</b>	El peso del residuo no debe exceder 5 mg (0.5 %)	Residuo peso 0.4 % CONFORME
<b>SUSTANCIAS SOLUBLES</b>	El residuo no debe pesar mas de 1 mg (0.1 %)	Residuo pesó 0.07 % CONFORME
<b>ALCALINIDAD</b>	El filtrado no es alcalino al papel litmus rojo	CONFORME
<b>ESPECTRO DE ABSORCIÓN UV<sup>4</sup></b>	Posee absorción de 210 a 300 ( $\lambda$ ) UV. UV: Ultravioleta $\lambda$ : Longitud de Onda	CONFORME

**MUESTRA 3. CASEÍNA EXTRAIDA DE LA LECHE DESCREMADA****TABLA 18. Resultados de Control de Calidad de la Caseína Extraída de la Leche  
Descremada (Muestra 3)**

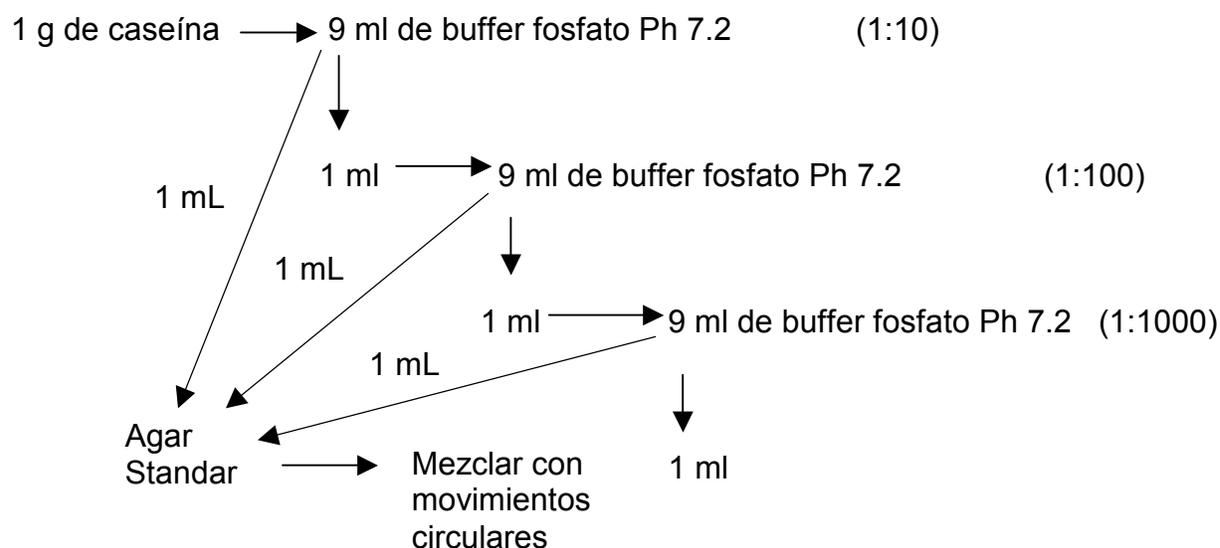
<b>PRUEBA</b>	<b>ESPECIFICACIONES (USP 24)</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>DESCRIPCIÓN Y SOLUBILIDAD</b>	Polvo granular blanco o ligeramente amarillo, sin olor,; insoluble en agua y otros solventes neutros, disolución rápida por amoniaco o soluciones de hidróxidos alcalinos	CONFORME
<b>RESIDUO POR IGNICION</b>	El Residuo no debe pesar mas de 20 mg (1.0 %)	Residuo pesó 1.2 % NO CONFORME
<b>PERDIDA POR SECADO</b>	La perdida no debe ser mas del 10 % del peso original	Residuo pesó 10% NO CONFORME
<b>GRASAS</b>	El peso del residuo no debe exceder 5 mg (0.5 %)	Residuo peso 0.4 % CONFORME
<b>SUSTANCIAS SOLUBLES</b>	El residuo no debe pesar mas de 1 mg (0.1 %)	Residuo pesó 0.19 % NO CONFORME
<b>ALCALINIDAD</b>	El filtrado no es alcalino al papel litmus rojo	CONFORME
<b>ESPECTRO DE ABSORCIÓN UV</b>	No se realizó	-----

### 3.4 CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO DE LA CASEINA

#### 3.4.1 RECuento TOTAL DE AEROBIOS MESOFILOS<sup>18</sup>

##### 3.4.1.1. MUESTRA 1. CASEINA PURA

**Esquema 1. Esquema de Dilución para el recuento Total de Mesófilos para la Caseína Pura. (Muestra 1)**



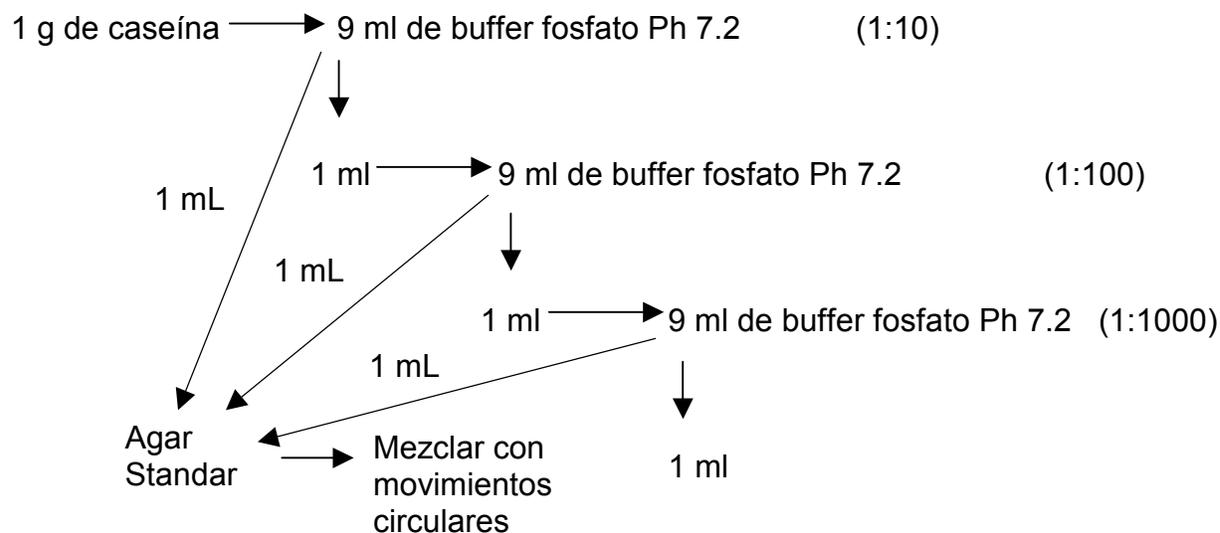
Incubada la placa con agar estándar colocar en un contómetro y realizar el conteo visual de las unidades formadoras de colonia (UFC)

**TABLA 19. Resultados de Recuento Total para la Caseína Pura (Muestra 1)**

DILUCION	DUPLICADO 1	DUPLICADO 2	RESULTADO
1:10	10 UFC	15 UFC	CONFORME
1:100	5 UFC	6 UFC	CONFORME
1:1000	6 UFC	2 UFC	CONFORME

### 3.4.1.2. MUESTRA 2, CASEINA EXTRAIDA DEL SUERO LACTEO

#### Esquema 2. Esquema de Dilución para el recuento Total de Mesófilos para la Caseína Extraída. (Muestra 2)



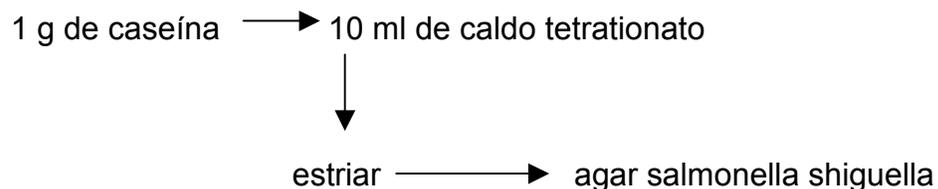
Incubada la placa con agar estándar colocar en un contómetro y realizar el conteo visual de las unidades formadoras de colonia (UFC)

**TABLA 20. Resultados de Recuento Total para la Caseína Extraída (Muestra 2)**

DILUCION	DUPLICADO 1	DUPLICADO 2	RESULTADO
<b>1:10</b>	90 UFC	90 UFC	CONFORME
<b>1:100</b>	20 UFC	25 UFC	CONFORME
<b>1:1000</b>	6 UFC	0 UFC	CONFORME

### 3.4.2 IDENTIFICACION DE SALMONELLA

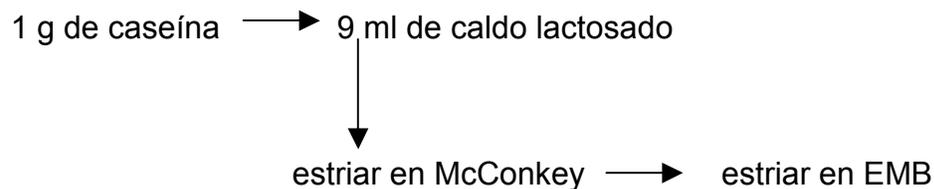
#### ESQUEMA 3. Esquema de Dilución para la Identificación de Salmonella sp.



El resultado en ambas muestras es negativo, ver anexo 5

### 3.4.3 IDENTIFICACION DE ESCHERICHIA COLI

#### ESQUEMA 4. Esquema de Dilución para la Identificación de Escherichia coli.



El resultado en ambas muestras es negativo, ver anexos 6 Y 7

**TABLA 21. Resultados de identificación de microorganismos patógenos**

Muestra	Salmonella sp	E. coli
Caseína Pura	Ausencia	Ausencia
Caseína Extraída del suero	Ausencia	Ausencia

### 3.5. CONTROLES EN PROCESO DE TABLETAS ELABORADAS PARA PREFORMULACIONES 1 – 6

#### 3.5.1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS.

**TABLA 22. Características organolépticas de tabletas elaboradas en las  
preformulaciones 1 a 6.**

<b>Característica</b>	<b>Prefórmula 1</b>	<b>Prefórmula 2</b>	<b>Prefórmula 3</b>	<b>Prefórmula 4</b>	<b>Prefórmula 5</b>	<b>Prefórmula 6</b>
<b>Color</b>	Blanca	Blanco - crema	Blanca	Blanca	Blanco - crema	Blanco - crema
<b>Olor</b>	Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
<b>Apariencia</b>	Uniforme	moteada	moteada	moteada	moteada	moteada

### 3.5.2. CONTROL DE DUREZA

**TABLA 23. Valores de la Dureza en Kg/f obtenidos de los controles en proceso en la fabricación de las tabletas para cada preformulación.**

Tiempo (Min.)	No Tab	Prefórmula 1	Prefórmula 2	Prefórmula 3	Prefórmula 4	Prefórmula 5	Prefórmula 6
2	1	12.0	3.5	12.5	7.5	9.0	8.0
4	2	10.5	4.0	11.0	7.0	9.5	8.5
6	3	10.0	3.5	10.5	9.5	9.0	7.0
8	4	9.5	5.0	11.5	9.5	9.5	8.5
10	5	10.5	5.0	12.0	10.5	10.0	8.5
12	6	10.5	5.5	9.0	9.5	10.0	7.0
14	7	9.0	5.0	7.5	8.5	9.5	8.0
16	8	9.0	6.5	7.0	9.0	11.5	7.5
18	9	8.0	4.0	9.5	8.0	10.0	9.0
20	10	9.0	4.5	9.5	9.0	9.5	9.0
22	11	10.5	5.0	11.5	8.5	9.5	9.8
24	12	10.0	7.0	10.5	8.0	9.0	9.5
26	13	8.0	6.0	10.0	8.0	10.0	9.0
28	14	8.5	6.5	11.5	8.5	11.5	9.0
30	15	10.0	4.0	9.0	6.0	10.0	9.0

Continuación.....

<b>Tiempo (Min.)</b>	<b>No Tab</b>	<b>Prefórmula 1</b>	<b>Prefórmula 2</b>	<b>Prefórmula 3</b>	<b>Prefórmula 4</b>	<b>Prefórmula 5</b>	<b>Prefórmula 6</b>
32	16	10.0	4.0	9.5	7.0	8.0	8.5
34	17	11.0	2.5	9.0	5.0	8.0	7.0
36	18	11.0	2.5	10.0	7.0	8.5	7.5
38	19	10.0	3.0	11.0	5.0	10.0	9.0
40	20	11.0	3.0	9.0	7.0	9.0	9.5
42	21	10.0	3.5	9.5	7.5	9.5	8.0
44	22	8.0	4.0	10.5	9.0	9.5	8.0
46	23	9.0	3.5	12.0	7.5	9.5	8.5
48	24	8.5	2.5	11.5	8.0	8.0	8.5
50	25	12.0	4.0	9.0	5.0	11.0	9.0
52	26	12.0		8.5	6.0	11.0	9.0
54	27	12.0		11.0	7.0	10.5	9.5
56	28	10.0		9.0	7.5	10.5	7.0
58	29	10.0		7.5	5.0	9.5	7.5
60	30	9.5		12.0	4.5	10.5	7.5
62	31	9.5		11.0	5.0	9.5	8.5

### 3.5.2.1 GRAFICOS REPRESENTATIVOS DE LOS CONTROLES DE LA DUREZA PARA CADA UNA DE LAS PREFORMULACIONES

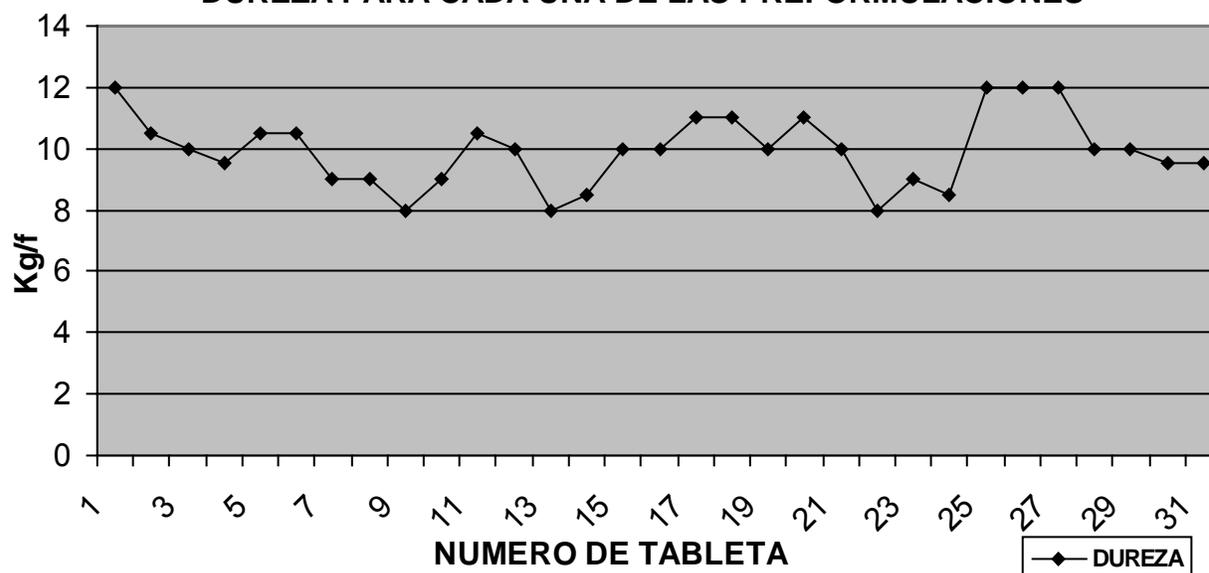


GRAFICO 1. Control de Dureza en las Tabletas de la Preformulación 1.

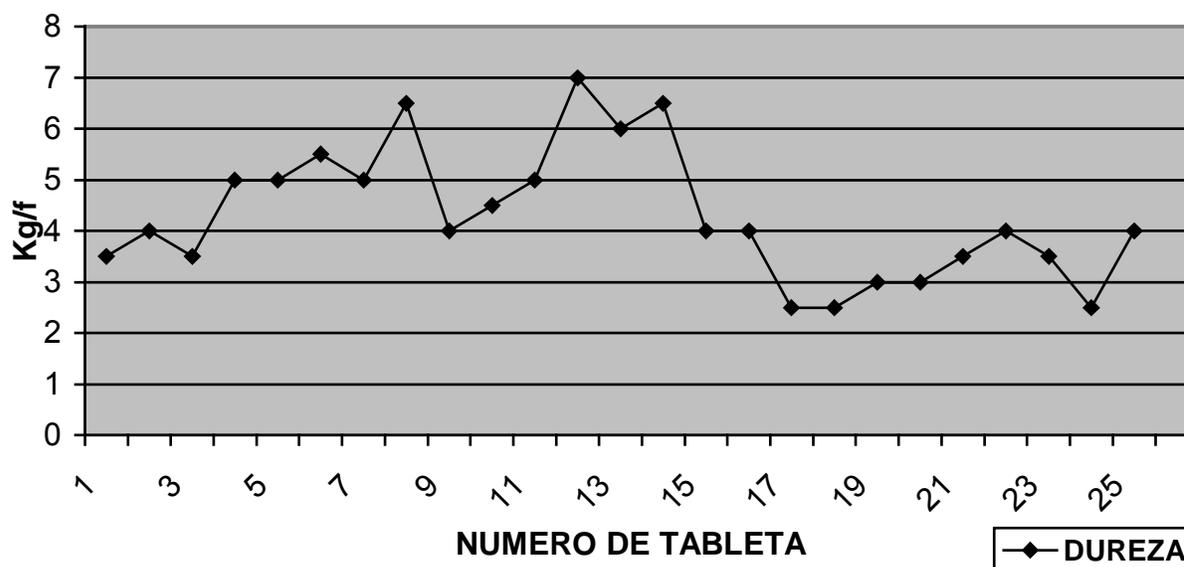
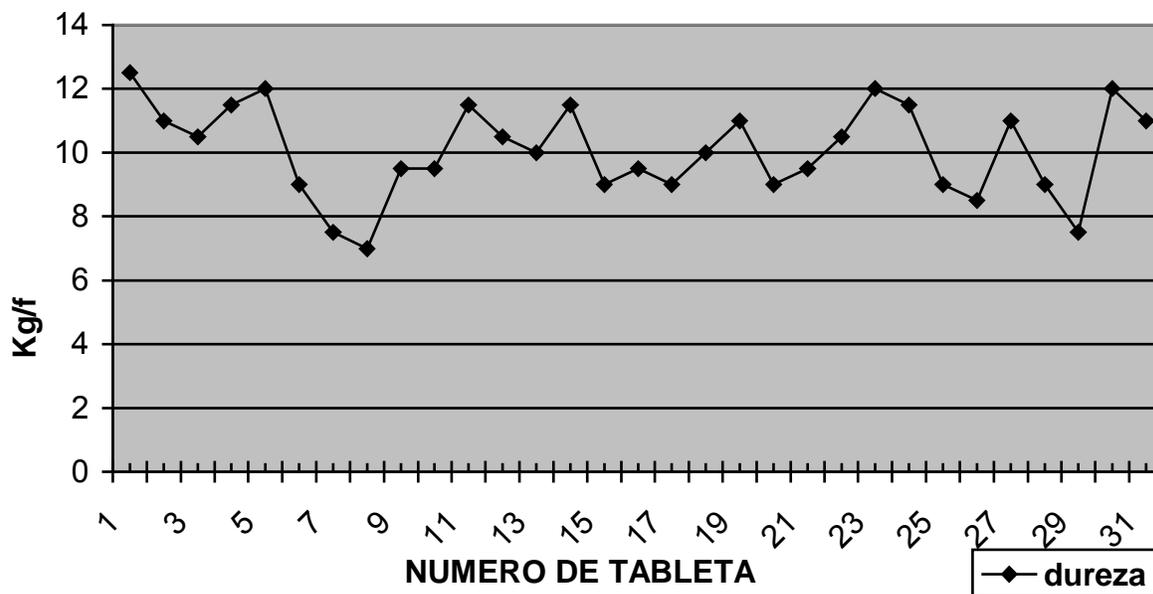
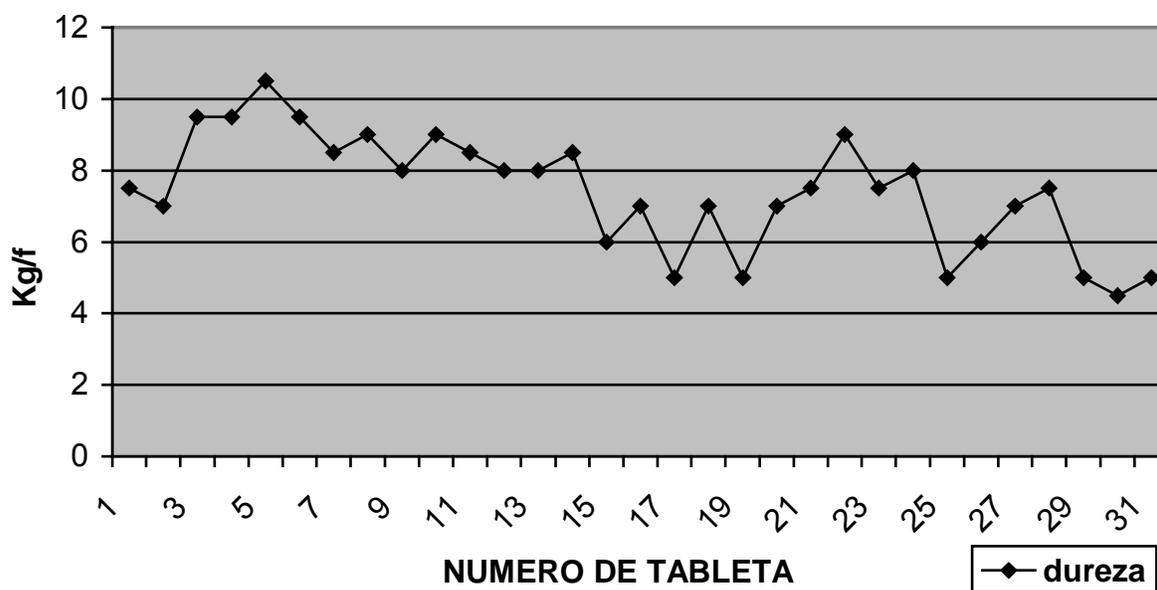


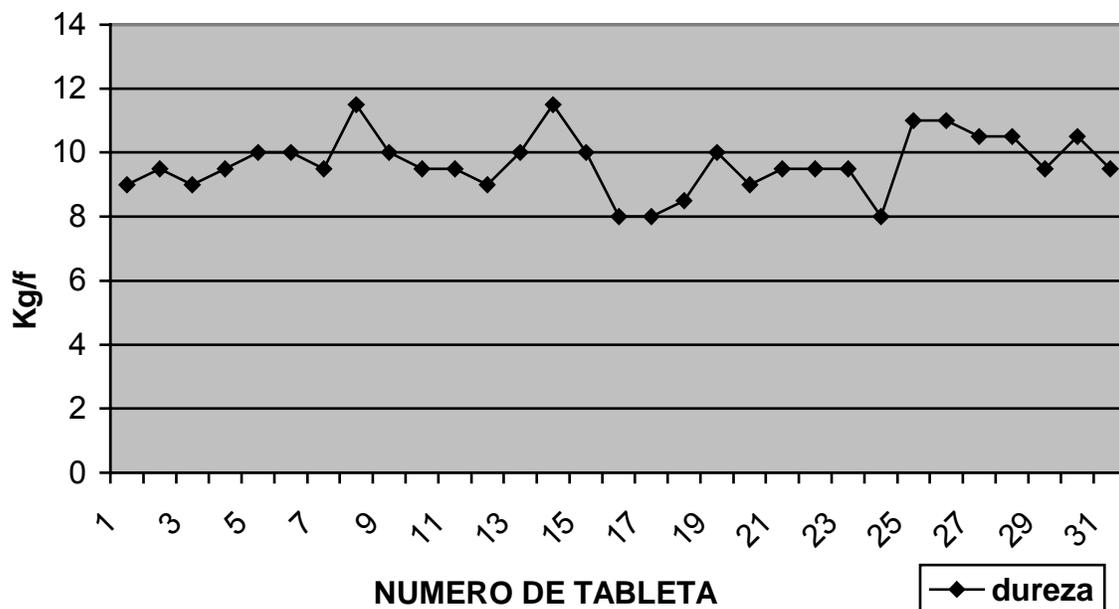
GRAFICO 2. Control de Dureza en tabletas de la Preformulación 2.



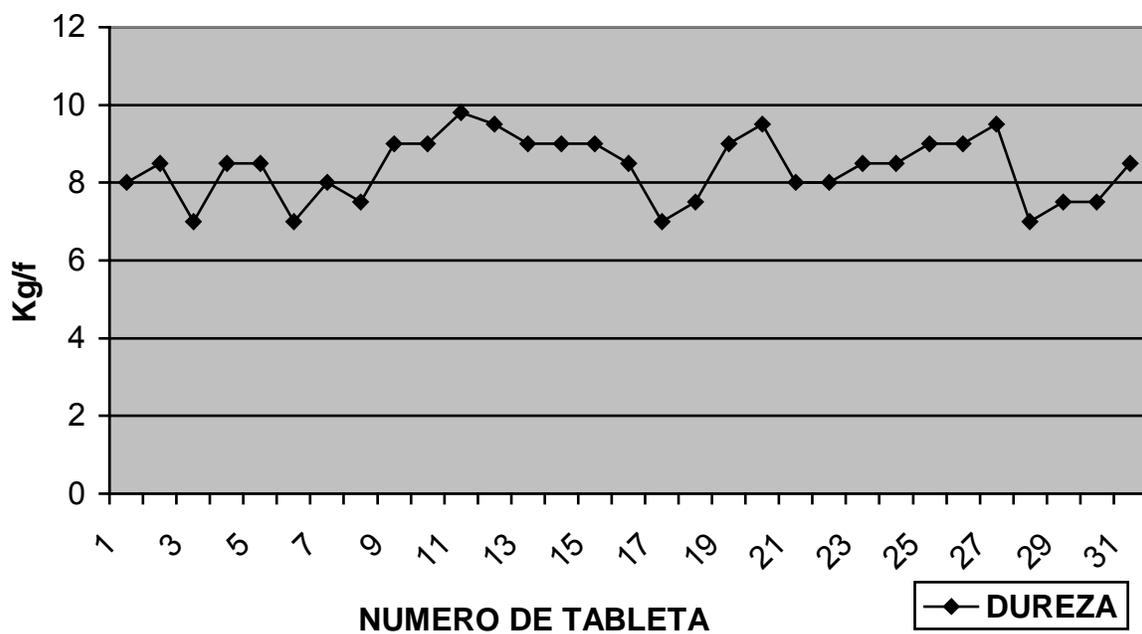
**GRAFICO 3. Control de Dureza en tabletas de la Preformulación 3.**



**GRAFICO 4. Control de Dureza en tabletas de la Preformulación 4.**



**GRAFICO 5. Control de Dureza en tabletas de la Preformulación 5.**



**GRAFICO 6. Control de Dureza en tabletas de la Preformulación 6.**

### 3.5.3 CONTROL DE PESO

**TABLA 24. Valores de peso en gramos, obtenidos de los controles en proceso en la fabricación de las tabletas de cada preformulación.**

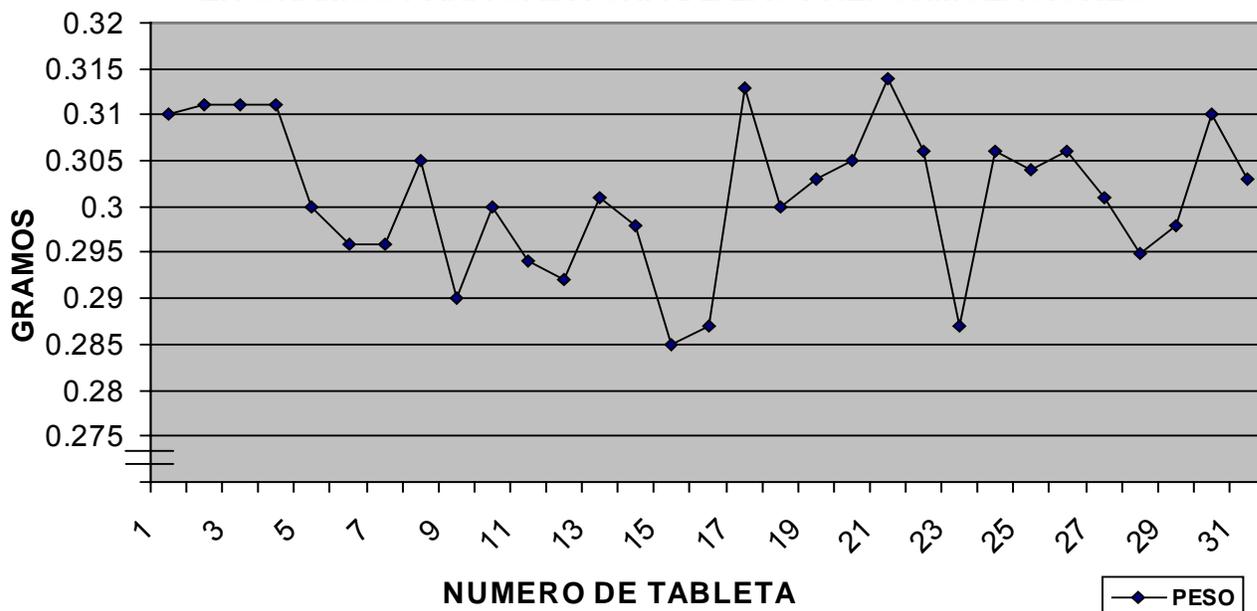
Tiempo (min.)	No Tab	Prefórmula 1	Prefórmula 2	Prefórmula 3	Prefórmula 4	Prefórmula 5	Prefórmula 6
2	1	0.310	0.308	0.321	0.302	0.308	0.310
4	2	0.311	0.309	0.318	0.308	0.309	0.310
6	3	0.311	0.302	0.291	0.303	0.302	0.308
8	4	0.311	0.290	0.309	0.305	0.290	0.305
10	5	0.300	0.315	0.321	0.298	0.315	0.315
12	6	0.296	0.308	0.316	0.301	0.308	0.311
14	7	0.296	0.309	0.304	0.315	0.309	0.312
16	8	0.305	0.300	0.318	0.310	0.300	0.310
18	9	0.290	0.305	0.311	0.312	0.305	0.300
20	10	0.300	0.310	0.309	0.301	0.310	0.300
22	11	0.294	0.300	0.315	0.315	0.300	0.302
24	12	0.292	0.302	0.316	0.310	0.308	0.298
26	13	0.301	0.308	0.318	0.315	0.295	0.300
28	14	0.298	0.303	0.313	0.310	0.291	0.302
29	15	0.285	0.305	0.310	0.311	0.298	0.290

Continuación.....

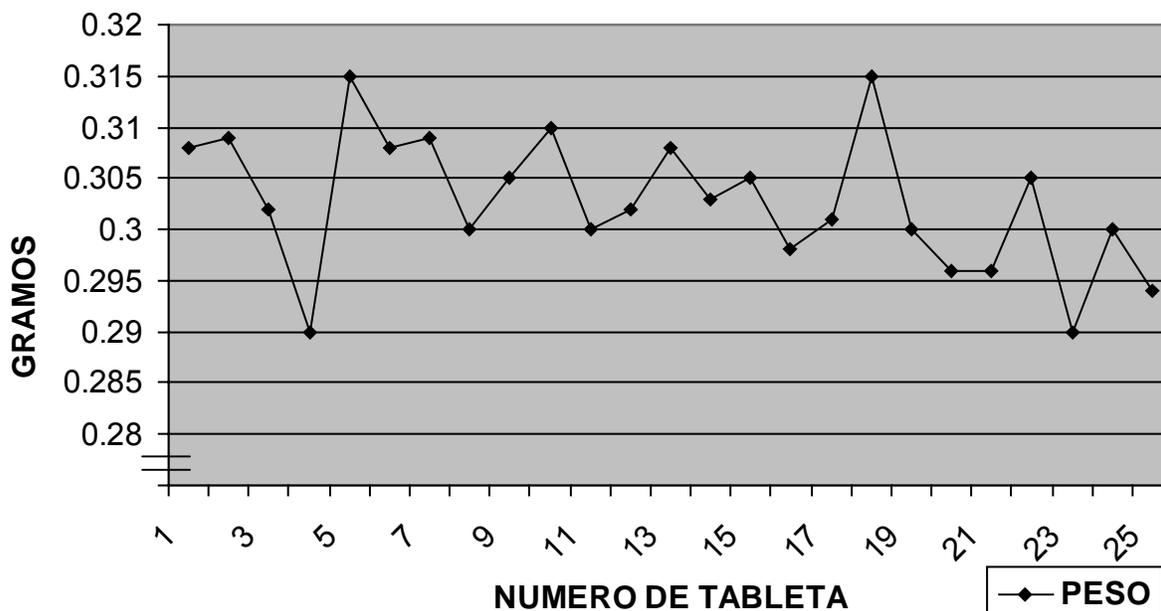
Tiempo (min.)	No Tab	Prefórmula 1	Prefórmula 2	Prefórmula 3	Prefórmula 4	Prefórmula 5	Prefórmula 6
30	16	0.287	0.298	0.299	0.308	0.301	0.295
32	17	0.313	0.301	0.301	0.308	0.300	0.298
34	18	0.300	0.315	0.299	0.312	0.301	0.298
36	19	0.303	0.300	0.301	0.308	0.305	0.311
38	20	0.305	0.296	0.295	0.304	0.310	0.300
40	21	0.314	0.296	0.294	0.306	0.312	0.305
42	22	0.306	0.305	0.305	0.305	0.305	0.301
44	23	0.287	0.290	0.297	0.297	0.310	0.301
46	24	0.306	0.300	0.296	0.303	0.300	0.305
48	25	0.304	0.294	0.297	0.296	0.300	0.291
50	26	0.306		0.307	0.300	0.315	0.291
52	27	0.301		0.325	0.295	0.310	0.298
54	28	0.295		0.306	0.310	0.308	0.299
56	29	0.298		0.303	0.299	0.305	0.311
58	30	0.310		0.295	0.297	0.300	0.312
60	31	0.303		0.290	0.307	0.300	0.301

**NOTA:** Los datos de los pesos tendrían que reportarse con 4 decimales, pero la balanza utilizada solo reportaba 3 decimales

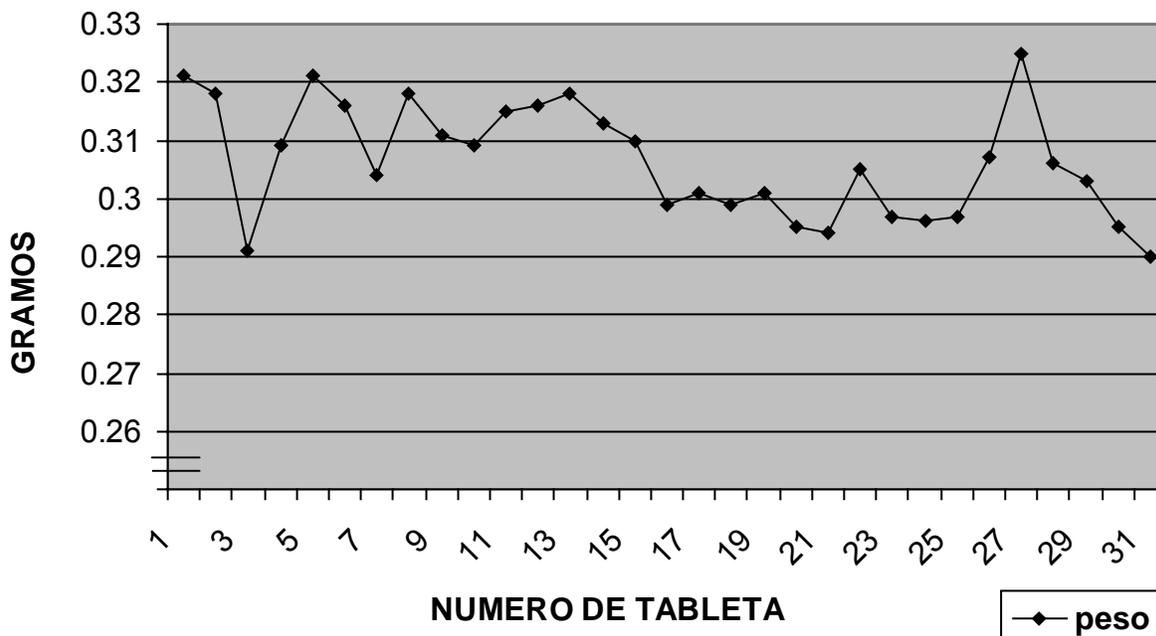
**3.5.3.1 GRAFICAS REPRESENTATIVAS DE LOS CONTROLES DE PESO EN GRAMOS PARA CADA UNA DE LAS PREFORMULACIONES**



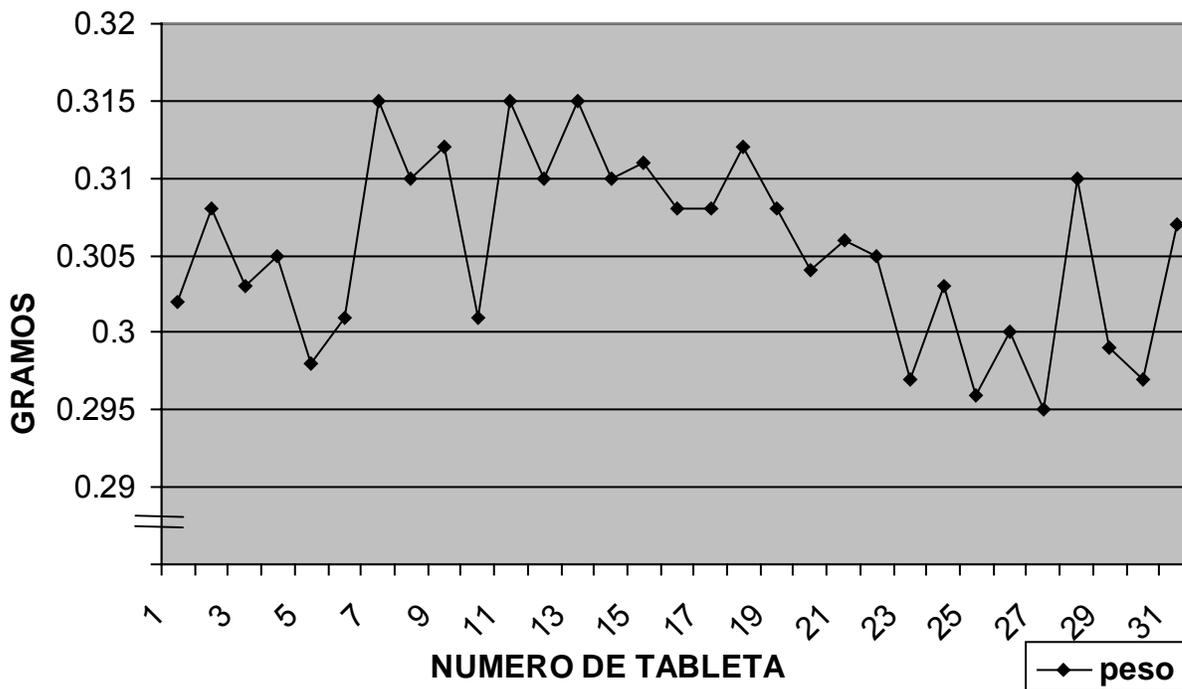
**GRAFICO 7. Control de Peso en las Tabletas de la Preformulación 1**



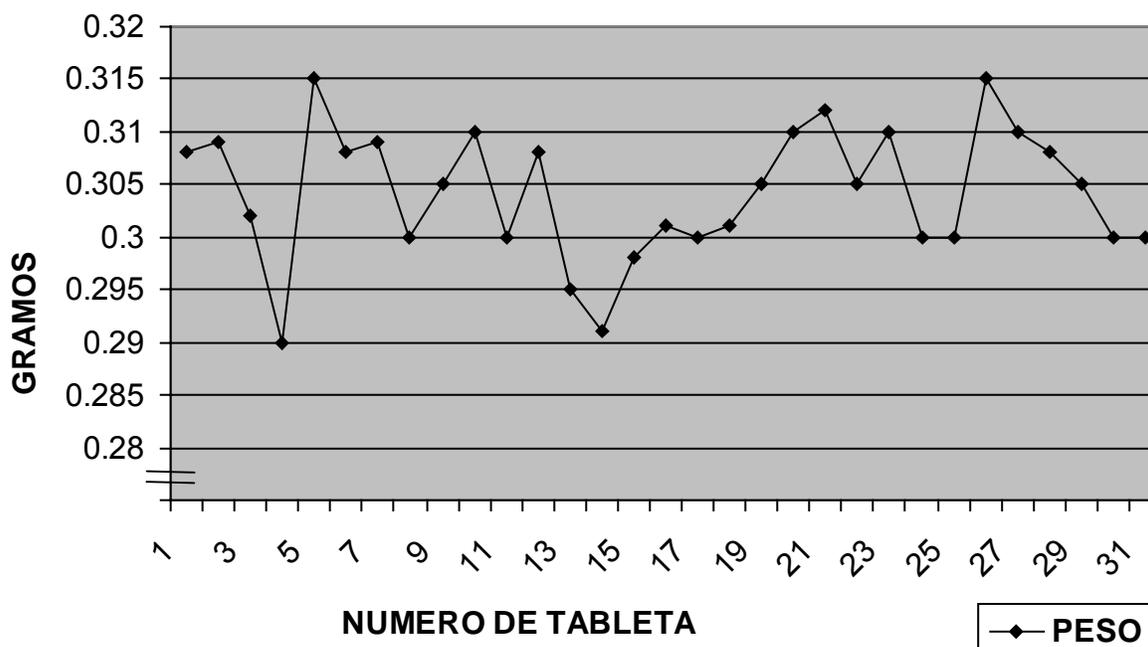
**GRAFICO 8. Control de Peso en Tabletas de la Preformulación 2.**



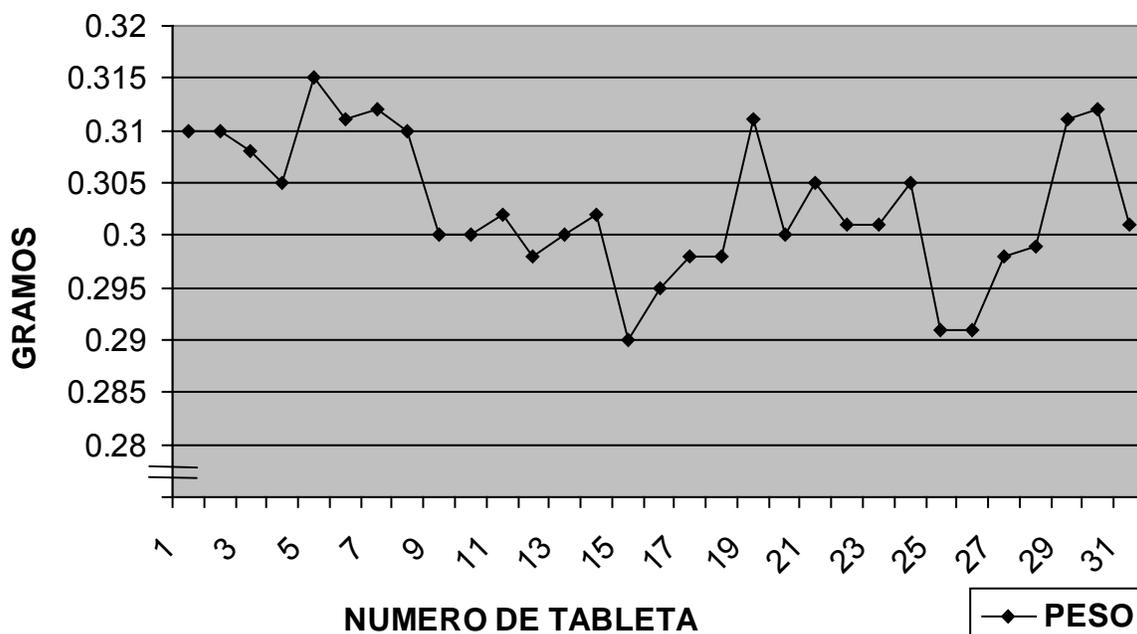
**GRAFICO 9. Control de Peso en Tabletas de la Preformulación 3.**



**GRAFICO 10. Control de Peso en Tabletas de la Preformulación 4.**



**GRAFICO 11. Control de Peso en Tabletas de la Preformulación 5.**



**GRAFICO 12. Control de Peso en Tabletas de la Preformulación 6.**

### 3.6 CONTROLES DE CALIDAD FISICOQUÍMICO PARA PRODUCTO TERMINADO DE PREFORMULACIONES DE LA 1 A LA 6.

#### 3.6.1 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DESINTEGRACION

Para cada una de las preformulaciones se realizaron 6 ensayos de desintegración, utilizando para cada uno de ellos 6 tabletas en cada ensayo, los primeros 5 ensayos se realizaron con HCl 0.1 M y el ensayo 6 con buffer fosfato 6.8, ya que los tiempos de cada uno de los ensayos no sobrepasaban las dos horas y para efectos del presente estudio era necesario saber el comportamiento de la caseína frente al medio alcalino del intestino. En las siguientes tablas se presentan los tiempos de desintegración de las preformulaciones:

**TABLA 25. Tiempos de Desintegración en minutos de cada uno de los ensayos de la Preformulación 1**

	<b>TIEMPOS DE DESINTEGRACION EN MINUTOS</b>
<b>Ensayo 1</b>	24
<b>Ensayo 2</b>	24
<b>Ensayo 3</b>	29
<b>Ensayo 4</b>	24
<b>Ensayo 5</b>	22
<b>Ensayo 6</b>	10

**TABLA 26. Tiempos de Desintegración en minutos de cada uno de los ensayos de la Preformulación 2**

	<b>TIEMPOS DE DESINTEGRACION EN MINUTOS</b>
<b>Ensayo 1</b>	60
<b>Ensayo 2</b>	42
<b>Ensayo 3</b>	82
<b>Ensayo 4</b>	57
<b>Ensayo 5</b>	54
<b>Ensayo 6</b>	155

**TABLA 27. Tiempos de Desintegración en minutos de cada uno de los ensayos en la Preformulación 3.**

	<b>TIEMPOS DE DESINTEGRACION EN MINUTOS</b>
<b>Ensayo 1</b>	64
<b>Ensayo 2</b>	68
<b>Ensayo 3</b>	66
<b>Ensayo 4</b>	65
<b>Ensayo 5</b>	66
<b>Ensayo 6</b>	23

**TABLA 28. Tiempos de Desintegración en minutos de cada uno de los ensayos en la Preformulación 4.**

	<b>TIEMPOS DE DESINTEGRACION EN MINUTOS</b>
<b>Ensayo 1</b>	73
<b>Ensayo 2</b>	74
<b>Ensayo 3</b>	72
<b>Ensayo 4</b>	72
<b>Ensayo 5</b>	78
<b>Ensayo 6</b>	68

**TABLA 29. Tiempos de Desintegración en minutos de cada uno de los ensayos en la Preformulación 5.**

	<b>TIEMPOS DE DESINTEGRACION EN MINUTOS</b>
<b>Ensayo 1</b>	90
<b>Ensayo 2</b>	82
<b>Ensayo 3</b>	79
<b>Ensayo 4</b>	92
<b>Ensayo 5</b>	90
<b>Ensayo 6</b>	95

**TABLA 30. Tiempos de Desintegración en minutos de cada uno de los ensayos en la Preformulación 6.**

	<b>TIEMPOS DE DESINTEGRACION EN MINUTOS</b>
<b>Ensayo 1</b>	62
<b>Ensayo 2</b>	60
<b>Ensayo 3</b>	52
<b>Ensayo 4</b>	50
<b>Ensayo 5</b>	54
<b>Ensayo 6</b>	120

**TABLA 31. RESUMEN DE TIEMPOS PROMEDIOS DE LOS ENSAYOS 1 A 5 PARA LA DESINTEGRACIÓN DE LAS PREFORMULACIONES 1-6.**

<b>PREFORMULA</b>	<b>TIEMPO PROMEDIO DE DESINTEGRACION</b>
<b>1</b>	<b>24.6 MIN.</b>
<b>2</b>	<b>59 MIN</b>
<b>3</b>	<b>65.8 MIN.</b>
<b>4</b>	<b>73.8 MIN.</b>
<b>5</b>	<b>86.6 MIN.</b>
<b>6</b>	<b>55.6 MIN.</b>

### 3.6.1.1 GRAFICAS DE DESINTEGRACIÓN DE CADA UNA DE LAS PREFORMULACIONES ELABORADAS PARA TABLETAS DE DICLOFENAC SODICO

En las presentes graficas se representan únicamente los 5 ensayos realizados con HCl 0.1 M para las preformulación 1 a la 6.

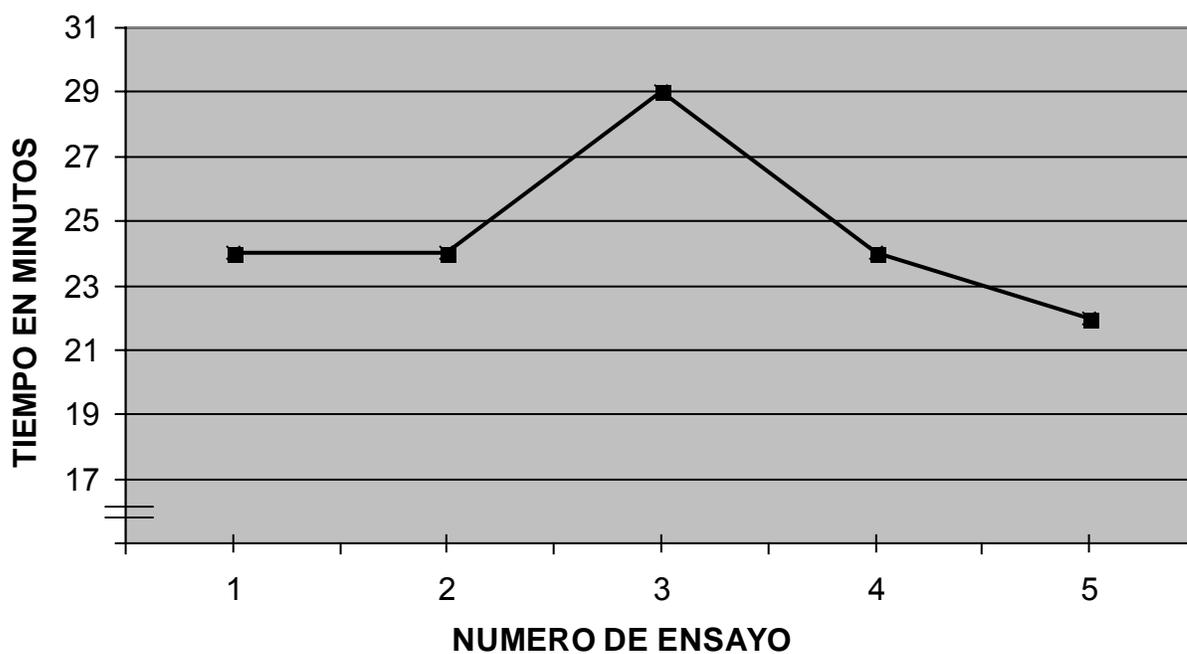
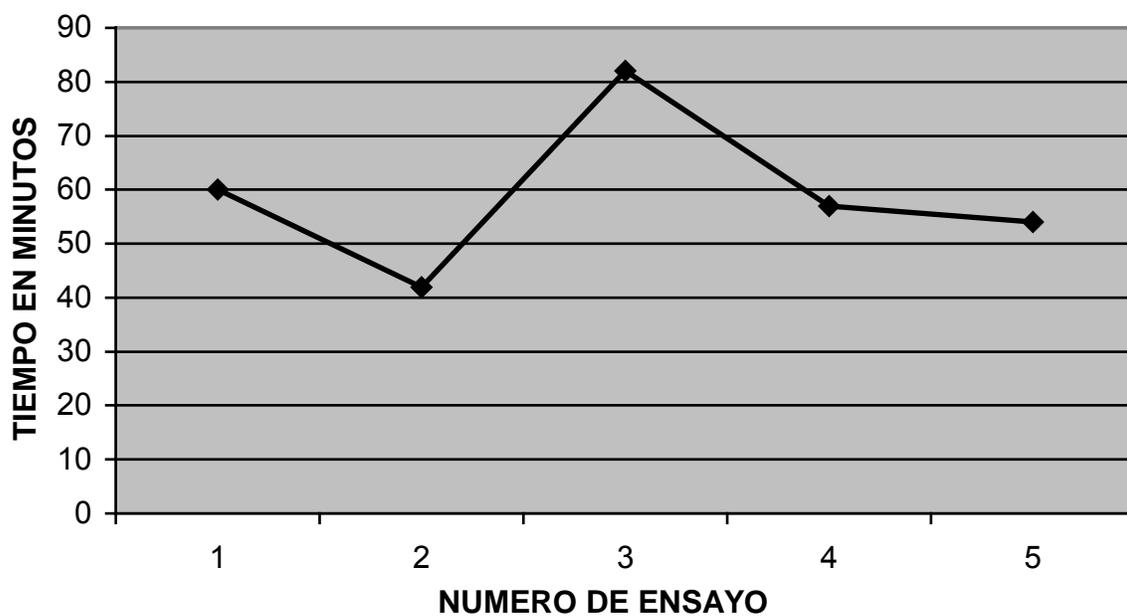
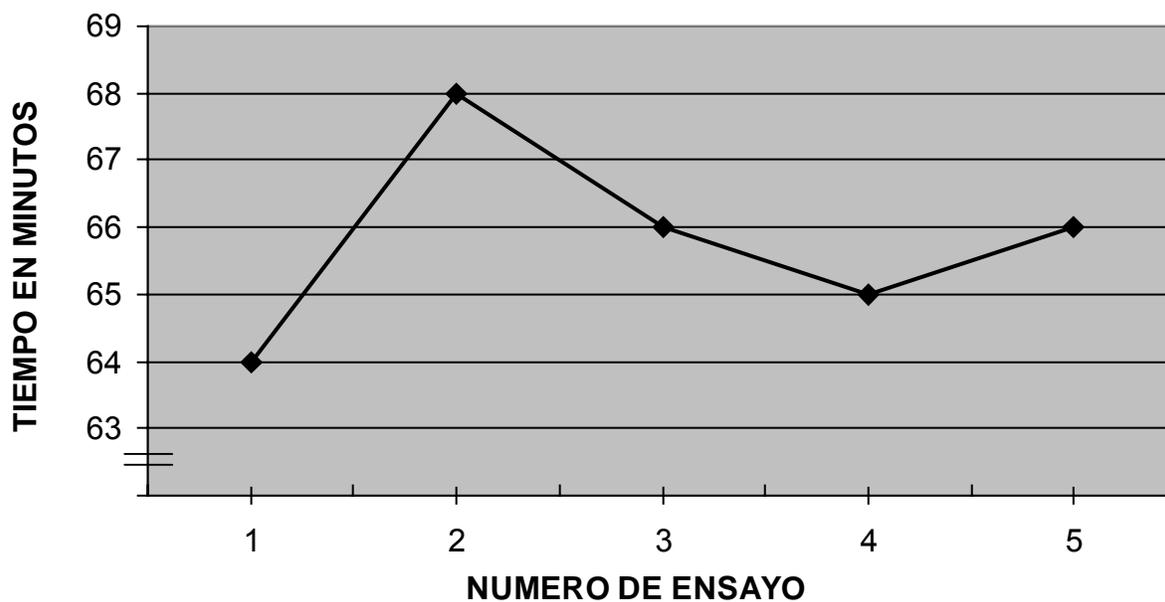


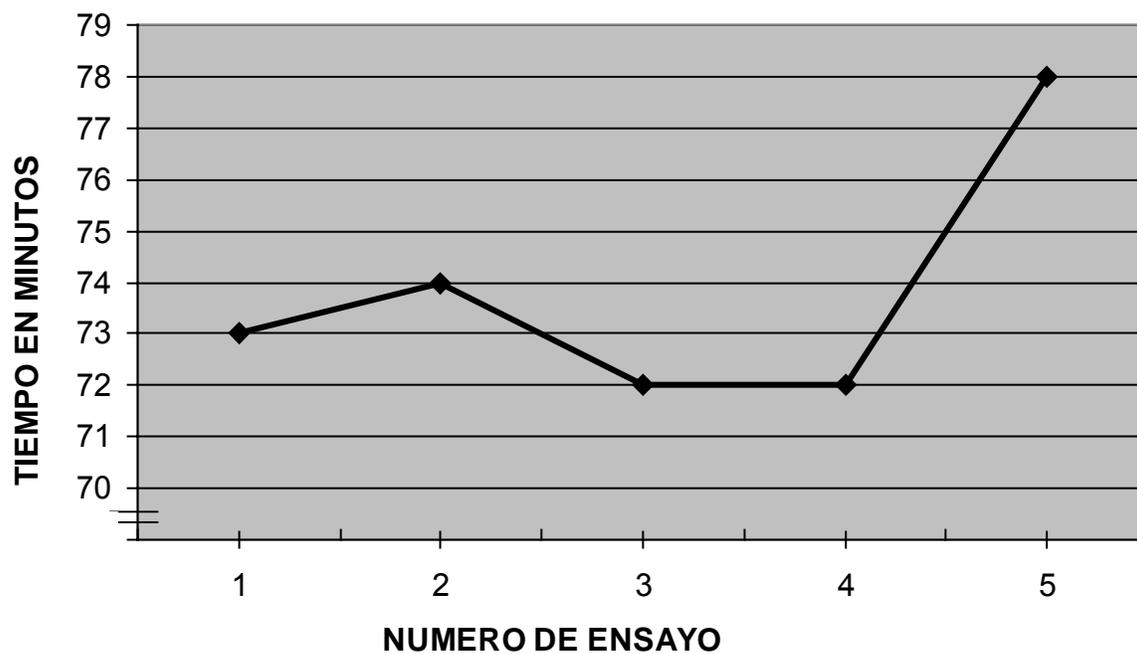
GRAFICO 13. Tendencia del Tiempo de Desintegración. Preformulación 1.



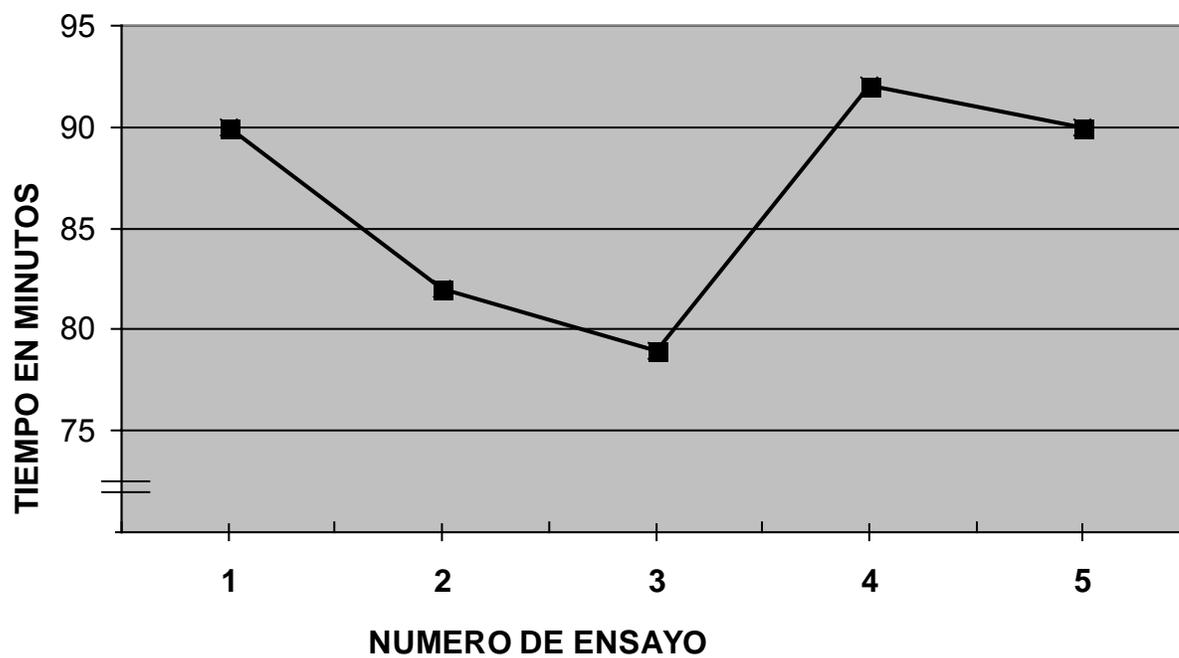
**GRAFICO 14. Tendencia del Tiempo de Desintegración. Preformulación 2.**



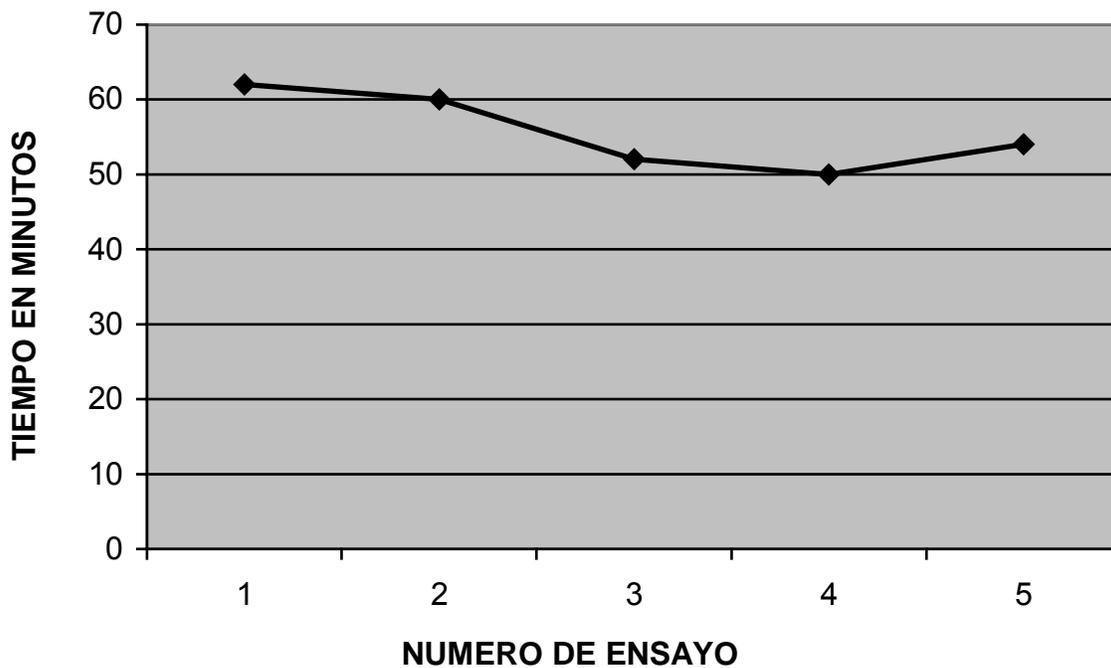
**GRAFICO 15. Tendencia del Tiempo de Desintegración. Preformulación 3.**



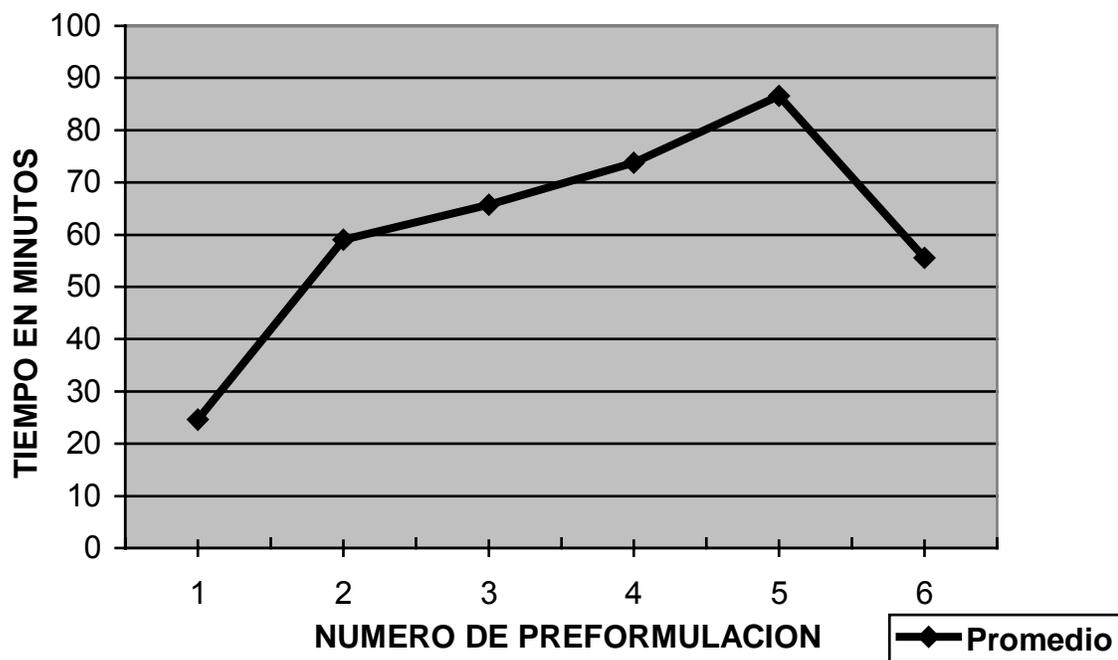
**GRAFICO 16. Tendencia del Tiempo de Desintegración. Preformulación 4.**



**GRAFICO 17. Tendencia del Tiempo de Desintegración. Preformulación 5.**



**GRAFICO 18. Tendencia del Tiempo de Desintegración. Preformulación 6.**



**GRAFICO 19. TIEMPOS PROMEDIOS DE DESINTEGRACIÓN**

### 3.6.2 FRIABILIDADES DE LAS TABLETAS ELABORADAS PARA LAS PREFORMULACIONES DE LA 1 A LA 6.

El porcentaje de friabilidad se representa por la siguiente formula:

$$\% \text{ de Friabilidad} = \frac{(\text{Pi} - \text{Pf}) \times 100}{\text{Pi}}$$

Ejemplo para la preformulación 1

$$\text{Ensayo 1} = \% \text{ de Friabilidad} = \frac{(6.030 - 6.010) \times 100}{6.030} = 0.33$$

#### Preformulación 1

	Ensayo 1	Ensayo 2	Promedio
<b>Peso Inicial en gramos (Pi)</b>	6.030	6.038	6.034
<b>Peso Final en gramos (Pf)</b>	6.010	6.014	6.012
<b>Perdida de Peso en gramos</b>	0.020	0.024	0.022
<b>Porcentaje de Friabilidad</b>	0.33 %	0.39 %	0.36 %

#### Preformulación 2

	Ensayo 1	Ensayo 2	Promedio
<b>Peso Inicial en gramos (Pi)</b>	6.175	6.069	6.122
<b>Peso Final en gramos (Pf)</b>	5.984	5.904	5.944
<b>Perdida de Peso en gramos</b>	0.191	0.165	0.178
<b>Porcentaje de Friabilidad</b>	3.09 %	2.72 %	2.91 %

**Preformulación 3**

	<b>Ensayo 1</b>	<b>Ensayo 2</b>	<b>Promedio</b>
<b>Peso Inicial en gramos (Pi)</b>	6.075	6.101	6.088
<b>Peso Final en gramos (Pf)</b>	6.047	6.073	6.060
<b>Perdida de Peso en gramos</b>	0.028	0.028	0.028
<b>Porcentaje de Friabilidad</b>	0.46 %	0.456 %	0.46

**Preformulación 4**

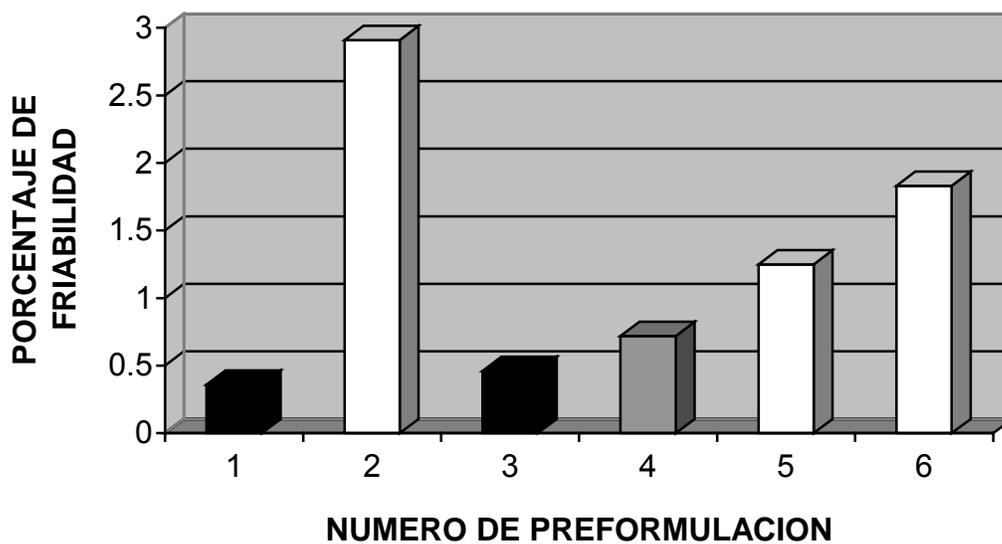
	<b>Ensayo 1</b>	<b>Ensayo 2</b>	<b>Promedio</b>
<b>Peso Inicial en gramos (Pi)</b>	6.094	6.098	6.096
<b>Peso Final en gramos (Pf)</b>	6.054	6.050	6.052
<b>Perdida de Peso en gramos</b>	0.040	0.048	0.044
<b>Porcentaje de Friabilidad</b>	0.656 %	0.787 %	0.72 %

**Preformulación 5**

	<b>Ensayo 1</b>	<b>Ensayo 2</b>	<b>Promedio</b>
<b>Peso Inicial en gramos (Pi)</b>	6.104	6.024	6.064
<b>Peso Final en gramos (Pf)</b>	6.028	5.948	5.988
<b>Perdida de Peso en gramos</b>	0.076	0.076	0.076
<b>Porcentaje de Friabilidad</b>	1.245 %	1.26 %	1.25 %

### Preformulación 6

	Ensayo 1	Ensayo 2	Promedio
<b>Peso Inicial en gramos (Pi)</b>	6.000	6.216	6.108
<b>Peso Final en gramos (Pf)</b>	5.888	6.104	5.996
<b>Perdida de Peso en gramos</b>	0.112	0.112	0.112
<b>Porcentaje de Friabilidad</b>	1.866 %	1.80 %	1.83 %



**GRAFICO 20.** Porcentajes Promedios de Friabilidad para cada una de las preformulaciones.

### **3.7. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

#### **3.7.1. Extracción y Pruebas de Calidad de la Caseína**

- La caseína pura y la caseína obtenida en el proceso de extracción artesanal; poseen una descripción conforme a los parámetros establecidos en la USP 24.
- Las pruebas de identificación comparativas realizadas a las tres muestras (caseína pura, caseína extraída de suero lácteo y caseína de leche descremada) comprueban una alta presencia de proteínas; a la vez demuestran que la caseína extraída del suero lácteo (Mx 2) y la caseína extraída de leche descremada (Mx 3) poseen aún en su composición restos de carbohidratos (lactosa).
- El Control de Calidad realizado a las tres muestras (caseína pura, caseína extraída de suero lácteo y caseína de leche descremada), de acuerdo a las especificaciones de la USP 24 para caseína, nos indica que la caseína de leche descremada no cumple con los límites establecidos en la especificación de sustancia solubles para la caseína.

### 3.7.2. Control Microbiológico de la Caseína

- Los límites microbianos permisibles para productos farmacéuticos es de 100 UFC, lo cual, las muestras 1 y 2 (caseína pura y extraída del suero lácteo) cumplen con este parámetro, verificando así la posibilidad de poderse utilizar en la industria farmacéutica, para la fabricación de cualquier forma farmacéutica siempre y cuando cumpla con los requisitos de estabilidad.
- Los valores del conteo de las placas con agar estándar (UFC) para la muestra de caseína extraída de suero lácteo por el método artesanal en el recuento total de Mesófilos son relativamente altos, comparados con los de caseína pura; esto puede ser el resultado de muchas deficiencias en el proceso y equipo utilizados para la extracción, y al poco control que se tuvo del ambiente de trabajo.
- La ausencia de colonias transparentes con un centro negro, nos indica que las especies de Salmonella están ausentes en la caseína extraída del suero lácteo por el método artesanal, comprobando su calidad para ser utilizada a nivel farmacéutico sin el riesgo de que exista un efecto nocivo en el ser humano por contaminación de patógenos.

- El ensayo microbiológico de caseína pura y caseína extraída del suero lácteo, para determinar la presencia de *Escherichia coli* fue negativo; ya que al verificar las placas de agar EMB inoculados hay ausencia de colonias color verde metálicas características de la *E. coli* en este medio.
- El crecimiento bacteriano en el agar EMB constituye la presencia de alguna enterobacter, y que por sus características morfológicas, podría ser la enterobacteria *Klebsiella sp.* que se caracteriza por presentar colonias rosadas chiclosas en este tipo de medio. (ver anexos 6 y 7).

### **3.7.3. Preparación y Preformulación de Tabletas**

- Cada una de las seis preformulaciones poseen diferente composición en cuanto al porcentaje de caseína, lo que se visualiza en el momento de la compresión, ya que a mayor cantidad de caseína es mayor la fuerza de compresión que se utilizó y menor el valor de la dureza. Determinándose que para la compactación de la preformulación 6 que posee en su composición de aglutinantes, el 80 % de caseína como aglutinante se aplicó una fuerza de compresión mayor que para las restantes 5 preformulación que en su composición poseían una mezcla de lactosa y caseína.

- Las preformulaciones 1 y 2 se fabricaron para observar el comportamiento de los diluyentes caseína y lactosa individualmente, y posteriormente se realizó una comparación con las otras preformulaciones, en las cuales dichos diluyentes se incorporaron en diferentes porcentajes.
- Durante la compresión de las 6 preformulaciones elaboradas, fue evidente que el efecto de la caseína, ejerció un papel determinante en la dureza de las tabletas. El comportamiento de las tabletas referido al parámetro dureza fue el siguiente:  
A > porcentaje de caseína > Fuerza de compresión pero < dureza

#### **3.7.4. Controles en Proceso**

- El color de las tabletas en las preformulaciones de la 1 a la 6 fue de un tono blanco a crema, debido al porcentaje de lactosa y caseína que poseían en la composición sus prefórmulas, ninguna preformulación presenta olor característico; las tabletas varían en el acabado o apariencia ya que a mayor porcentaje de caseína en la composición de cada prefórmula es menor la calidad del acabado que poseía la tableta

- En los gráficos 1 al 6 se muestra el comportamiento de la dureza de las tabletas, demostrando que la caseína disminuye considerablemente dicho parámetro en las tabletas, ya que a medida se incrementaba el porcentaje de la caseína en las preformulaciones la dureza disminuía a excepción de las tabletas de la preformulación 5, donde hay un ligero aumento con respecto a las otras preformulaciones.
- En los gráficos 7 - 12 se muestra los valores de peso de las tabletas efectuadas durante la compresión de las 6 preformulaciones, estas demuestran que los valores se mantenían en los límites permisibles del peso (max. 0.3153 g. y min. 0.2853 g.), corroborando la buena compactación de éstas.

### **3.7.5. Controles de Calidad Fisicoquímicos para producto terminado**

- El tiempo de desintegración de las tabletas elaboradas en las preformulaciones 3 a la 6 fue aumentando a medida que se eleva la cantidad de caseína y se disminuye la cantidad de lactosa, pero en la Preformulación 6 disminuye el tiempo de desintegración aunque posee mayor porcentaje de caseína, por lo que en la Preformulación 5 se observa el mayor efecto en el tiempo de desintegración, pero no así en su friabilidad.

- La prueba de friabilidad realizada para determinar el porcentaje de pérdida del peso de las tabletas mientras exista una manipulación, nos exhibe una curva de aumento mientras se eleva el porcentaje de caseína en las tabletas, por lo que las preformulaciones 5 y 6 se mantienen afuera del límite de friabilidad (1 %), por lo que ambas preformulaciones quedan fuera de la posibilidad de ser preformulaciones deseadas o ideales.

## **CAPITULO IV**

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

- El porcentaje de rendimiento de caseína obtenido del suero lácteo no fue el esperado, debido a las condiciones en que se realizó el proceso de extracción y a los métodos de filtración y secado de dicho producto, por lo que es necesario industrializar y tecnificar el proceso completo para aumentar así el rendimiento y la calidad del producto.
- En las pruebas de identificación de carbohidratos efectuadas a las tres muestras de caseína (pura, extraída del suero lácteo y extraída de la leche descremada) comprueba que la caseína extraída de la leche descremada posee aun en su composición grandes cantidades de carbohidratos (lactosa).
- Las pruebas de identificación de proteínas realizadas a las muestras de caseína pura, extraída del suero lácteo y caseína extraída de la leche descremada dieron resultados positivos, lo que confirma el alto contenido de proteínas en su composición.
- La muestra de caseína extraída de suero lácteo exhibe un espectro de absorción ultravioleta similar al espectro de la caseína pura, a la misma longitud de onda, lo que comprueba que se trata de la misma sustancia.

- El resultado del conteo microbiológico fue menor en la muestra de caseína pura y mayor en la caseína extraída del suero lácteo; debido a las condiciones en las que se realizó la extracción de caseína o a la contaminación que estuvo sometida la misma durante el análisis.
- La ausencia de unidades formadoras de colonias (UFC) en el medio agar estándar, agares salmonella-shiguella y agar EMB, específicos para el crecimiento de bacterias patógenas, indican que la caseína puede ser utilizada para ser ingerida en alimentos o medicamentos.
- Durante la fabricación de las tabletas, una de las condiciones climáticas externas al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica que afectó el desempeño de la compresión fue la humedad, debido a que el granulado se adhirió a los punzones de manera que se perdía tiempo en producción y horas hombre, demostrando una vez más la importancia de tener condiciones mínimas específicas para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas en un Laboratorio.
- Durante la producción de las tabletas de las preformulaciones de la 1 a la 4, no se contaba con el equipo necesario para trabajar a un 100 % de eficiencia, ya que las tolvas que poseen las tableteadoras de la Facultad de Química y Farmacia

producen una pérdida de granulado de aproximadamente el 25 %, dando como consecuencia la baja producción de tabletas y alterando el porcentaje de producción y costos que tendrían las tabletas.

- La Preformulación 1 presentó un comportamiento diferente a las otras cinco preformulaciones en cuanto al tiempo y características de desintegración, posiblemente debido a la ausencia de caseína en esta prefórmula.
- La Preformulación 1 presentó el menor tiempo de desintegración de las 6 preformulaciones, tanto en ácido clorhídrico 0.1 M, como en buffer fosfato pH 6.8, demostrando que no posee ningún componente que le ayude a prolongar el tiempo de desintegración.
- La Preformulación 5 presentó el mayor tiempo de desintegración; siendo esto un parámetro para demostrar la eficacia de la caseína como aglutinante y adherente de partículas entre si.
- A las tabletas de Diclofenac Sódico elaboradas en las preformulaciones 3 a la 6, que poseen una mezcla de caseína-lactosa (en diferentes porcentajes) no fue posible proporcionarles la dureza necesaria debido a que la fuerza de compresión

aplicada no fue suficiente y ya se había sobrepasado la capacidad de la máquina (tableteadora manual); en las preformulaciones 5 y 6 si se verificó dicho parámetro en los valores deseados de dureza ya que se tableteó de manera automática.

- Posteriormente a la compresión de las 6 preformulaciones y evaluación del comportamiento de la caseína en las mismas, se concluyó que a mayor porcentaje de caseína presente en dichas preformulaciones, mayor es la fuerza de compresión necesaria para compactar las tabletas.
- El poder de adhesión entre las partículas en las 6 preformulaciones se ve representado en el tiempo de desintegración, pero no en la dureza y friabilidad, ya que las tabletas entre mayor porcentaje de caseína poseen, menor es su dureza y mayor su porcentaje de friabilidad, lo que dificulta la manipulación, almacenamiento y transporte del producto.
- El patrón utilizado para comparar la dureza de las tabletas producidas fue la dureza de las tabletas de Diclofenac Sodico comercializadas; es de hacer notar que cuando se desarrollan nuevas formulas, la dureza de las tabletas tiene y debe ser dado por el peso de las tabletas a desarrollar (ver anexo 14, relaciones

diámetro, punzones y dureza) y no, por el contrario, por el rango que posee el producto de la competencia; por que no se puede comparar una tableta con cubierta enterica con una que no la posee.

- De las preformulaciones elaboradas, solamente una de ellas; la Preformulación 4 es considerada la ideal para prolongar el tiempo de desintegración de la tableta, aunque es necesario mencionar que las tabletas de las Prefórmulas 3,5 y 6 que poseen una mezcla de lactosa y caseína en diferentes porcentajes; aumentan paulatinamente el tiempo de desintegración, pero no lo necesario para provocar el efecto buscado.
- De acuerdo al gráfico global de desintegración, la preformulación 4 es la ideal, ya que posee una dureza y desintegración estable con un porcentaje de caseína moderado, definiendo y comprobando el poder de adherencia de partículas entre la caseína y los excipientes de las tabletas.
- Las condiciones del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador (UES) no cumple con los requerimientos mínimos que exigen las Buenas Practicas de Manufactura y

laboratorio (GMP's y GLP's, respectivamente) por lo que el producto obtenido no es confiable.

- Según el efecto que la caseína presenta en las tabletas de diclofenac sódico demostrado en este trabajo, concluimos que; la caseína si aumenta el tiempo de desintegración de las tabletas, pudiendo ser la caseína un reemplazo de la cubierta entérica en tabletas gastroresistentes, siempre y cuando se utilice como aglutinante en las tabletas, colaborando a la vez con la regeneración de las paredes estomacales dañadas; pero, para poder confirmar dichos efectos es necesario que se lleven a cabo un mayor número de pruebas a nivel de laboratorio, como los son una Estabilidad para determinar el comportamiento de la caseína en las tabletas, además, se deben efectuar la prueba de disolución y las otras pruebas físico químicas necesarias como la cantidad de principio activo en las tabletas y determinar su toxicidad en estudios clínicos.

## **CAPITULO V**

# **RECOMENDACIONES**

## RECOMENDACIONES

- Las empresas lácteas de nuestro país deberían adoptar metodologías de mejoramiento de sus procesos, para aprovechar todos los nutrientes, proteínas y a veces hasta subproductos para otras industrias, como es el caso de la farmacéutica, la cual podría utilizar la caseína como diluyente o material de relleno, ya que como se demuestra en el presente trabajo posee propiedades que serían de mucha utilidad para la formulación de formas farmacéuticas sólidas como lo son las tabletas.
- Para maximizar la cantidad de la caseína en el momento de la extracción es necesario industrializar y tecnificar el proceso, mejorando las etapas de filtración, granulado, pulverizado y secado, y contando a la vez con el equipo e infraestructura necesario.
- La mejora de las instalaciones de los diferentes Laboratorios de la Facultad de Química y Farmacia, sería ideal para seguir procedimientos estándares a nivel mundial, ya sea en procesos farmacéuticos o en procesos industriales y tecnificados

- Es necesario seguir estudiando cual es el efecto de la caseína en tabletas, teniendo en cuenta que para la utilización de la caseína en comprimidos es necesario que sufra un proceso de secado previo a la incorporación de esta a la composición de la mezcla, a la vez, se debe realizar un estudio de estabilidad normal y acelerada, que demuestre el comportamiento de los excipientes y principios activos en presencia de la caseína y su poder de adhesión.
- Para complementar el estudio del efecto que ejerce la caseína en las tabletas sin importar el principio activo, es necesario realizar un perfil de disolución para obtener un parámetro más específico.
- Para demostrar el verdadero efecto que posee la caseína como aglutinante que evita la rápida desintegración de tabletas, es recomendable realizar perfiles de disolución, estudios de estabilidad de las tabletas, efectos tóxicos y alergénicos, pero sobre todo un estudio clínico para tener la seguridad que la caseína puede ser una materia prima que ayude a mejorar los productos farmacéuticos y a disminuir los costos de los medicamentos que poseen un tiempo de desintegración y absorción prolongados dentro del organismo.

- Si se llegara a desarrollar a nivel industrial tabletas que poseen en su composición caseína láctea, será necesario el estudio continuo tanto de la caseína como excipiente de tabletas como las tabletas en si, ya que la materia prima (caseína láctea) debe ser inocua en el organismo y en las tabletas.
- A las tabletas debe realizársele un estudio exhaustivo de control de calidad, que incluya tanto la estabilidad acelerada y normal a diferentes condiciones, un estudio de parámetros como disolución, desintegración, todas las pruebas fisicoquímicas y un estudio toxicológico que alcance resultados para determinar su efecto en el organismo.

# **BIBLIOGRAFIA**

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Barrientos Díaz, Ricardo Antonio y otros; "Producción e Identificación de enzimas proteasas a partir de levadura cándida utilis, utilizando como medio de cultivo melaza de caña de azúcar", Tesis de Grado, Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador, 1996
2. Bioquímica de Harper, Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V., 14ª Edición, México DF – Santa Fe de Bogotá, 1997.
3. British Pharmacopeia, Published by the stationery office under license from de Controller of her Majesty's, Printed in The United Kingdom by the Stationery Office Limited under the authority and superintendence of the controller of her Majesty's Stationery Office and the Queen's, Printed of Acts of Parliament, Edition 1998.
4. Clarke's Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids, and Post – Mortem Material, 2a edition, senior consulting editor A.C Moffat London (The Pharmaceutical Press) 1986.
5. Chiquillo Trujillo, Clara P. y otros, "Estudio Comparativo de Agentes Humectantes referido al tiempo de Desintegración, Dureza, Friabilidad y Disponibilidad en la fabricación de tabletas con principios activos poco solubles en agua". Tesis de Grado, Universidad de El Salvador. 1989.

6. Colombo Bruno M., Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms, Organizzazione Editoriale Medico – Farmaceutica, via Edolo 42, 20125 Milano, Italy, 1ª Edición, 1976
7. Del Pozo y Gastón de Uriarte E. "Enciclopedia farmacéutica". Editorial Científica Medica. Barcelona, 1962.
8. Elias Rodríguez, Elba de Jesús y otros. "Normalización de Tabletas de Paracetamol, Diazepan e Ibuprofeno por compresión directa, su estabilidad química y características físicas en comparación al método de Granulación húmeda". Tesis de Grado. Universidad de El Salvador. 1989.
9. Fleishman, W. "Tratado de Lechería". Barcelona. Editorial Gustavo Gili, S.A., 1945.
10. Goded y Mur, Antonio. "Industrias Derivadas de la Leche". Primera Edición, Barcelona, Salvat Editores S.A., 1954.
11. Gussinyer Canadell, José, "Estucado del Papel", Universidad Politécnica de Barcelona, Escuela Técnica Superior de ingenieros industriales de Tarraza, Servicio de Publicaciones ETSII, 1983.
12. Kirk, Raymond E y otros, Enciclopedia de Tecnología Química, Unión Tipográfica, Editorial Hispano – Americana, México, 1a Edición, 1966.
13. Martínez Cabrera, Guiovanni Ernesto y otros. "Comparación de métodos para la extracción de lactosa a nivel piloto a partir del suero lácteo". Tesis de grado

Universidad de El Salvador, San Salvador, 1999.

14. Ministerio de Agricultura y Ganadería. Proyecto Sub- Regional de Formación y Capacitación de Recursos Humanos en Alimentación y Nutrición. INCAP: "Manual de Elaboración de Productos Lácteos", El Salvador. 1988.
15. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Departamento de saneamiento Ambiental. "Programa de Protección de Alimentos: Control Sanitario de la Leche", San Salvador. 1989.
16. Monografías Farmacéuticas, Colegio Oficial de farmacéuticos de la Provincia de Alicante, 1989.
17. Remington, Joseph Price. "Farmacia Practica de Remington", 15ª Edición, Easton, Mack Publishing Company, 1975.
18. Rosell, José M. "Métodos Analíticos de Laboratorios Lactológicos y Microbiológicos de las Industrias Lácteas". Editorial Labor, S.A. Barcelona, España, 1952.
19. United States Pharmacopeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia 24<sup>th</sup> Edition and National Formulary 19<sup>th</sup> edition Printed by National Publishing Philadelphia P.A. 1999.
20. Valle Ruiz, Carmen. "Sub Productos Lácteos". Tesis de grado, Universidad Autónoma de Nicaragua, León, 1961.

## PAGINAS WEB

21. [www.cienciahoy.org/hoy43/queso1.htm](http://www.cienciahoy.org/hoy43/queso1.htm)
22. [www.cueronet.com/glosario/glosario1.htm](http://www.cueronet.com/glosario/glosario1.htm)
23. [www.farmacia.us.es/bromatologia/bromaweb/Docu/Queso/intrqeso.htm](http://www.farmacia.us.es/bromatologia/bromaweb/Docu/Queso/intrqeso.htm)
24. [www.farmarecol.com/i\\_colegial/servicios\\_colegiado/formulacio\\_magistra\\_l/excipientes/c.asp](http://www.farmarecol.com/i_colegial/servicios_colegiado/formulacio_magistra_l/excipientes/c.asp)
25. [www.fonendo.com/noticias/40/2001/01/5.shtml](http://www.fonendo.com/noticias/40/2001/01/5.shtml)
26. [www.fornutecity.com/littleitaly/siena/600/fisiclec.htm](http://www.fornutecity.com/littleitaly/siena/600/fisiclec.htm)
27. [www.galeon.com/bioaplicaciones/gelificantes\\_1.1html](http://www.galeon.com/bioaplicaciones/gelificantes_1.1html)
28. [www.gateway.abc.com.py/archivo/1997/06/25/rur08.htm](http://www.gateway.abc.com.py/archivo/1997/06/25/rur08.htm)
29. [www.geocities.com/jorge\\_a6/características.html](http://www.geocities.com/jorge_a6/características.html)
30. [www.geocities.com/lactancia2000/comparacion.htm](http://www.geocities.com/lactancia2000/comparacion.htm)
31. [www.idb.ie/spanish/kg212.htm](http://www.idb.ie/spanish/kg212.htm)
32. [www.infocarne.com/ovino/composicion\\_leche.asp](http://www.infocarne.com/ovino/composicion_leche.asp)
33. [www.laplatavive.com/secciones/salud\\_fitness/suplementacion.asp](http://www.laplatavive.com/secciones/salud_fitness/suplementacion.asp)
34. [www.mercurialis.com/emc/ott/pharmacophilia.htm](http://www.mercurialis.com/emc/ott/pharmacophilia.htm)
35. [www.monografias.com/trabajo6/solin/solin.shtml](http://www.monografias.com/trabajo6/solin/solin.shtml)
36. [www.rec.uba.ar/becarios/ex/egioscio.htm](http://www.rec.uba.ar/becarios/ex/egioscio.htm)
37. [www.recetasvegetarianas.8k.com/lechematerna.htm](http://www.recetasvegetarianas.8k.com/lechematerna.htm)
38. [www.sanidadanimal.com/productos/yatren\\_casein\\_fuerte.htm](http://www.sanidadanimal.com/productos/yatren_casein_fuerte.htm)

39. [www.veterin.unam.mx/mexpec/tere%20faltan/leche0.1.htm](http://www.veterin.unam.mx/mexpec/tere%20faltan/leche0.1.htm)
40. [www.200.10.68.58/bibvirtual/revistas/Vol8\\_N92\\_97/mascaras.htm](http://www.200.10.68.58/bibvirtual/revistas/Vol8_N92_97/mascaras.htm)
41. <http://teleline.terra.es/personal/jaherfer/etapas.htm>
42. <http://es.geocities.com/bonidavi/nutri8.html>
43. [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/Salud/Alva B N/Aspect fund.  
htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/Salud/Alva_B_N/Aspect_fund.htm)
44. <http://www.farma.uma.es/Formed2.PDF>
45. [http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F G  
eneral/sem1.pdf](http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_General/sem1.pdf)

# **ANEXOS**

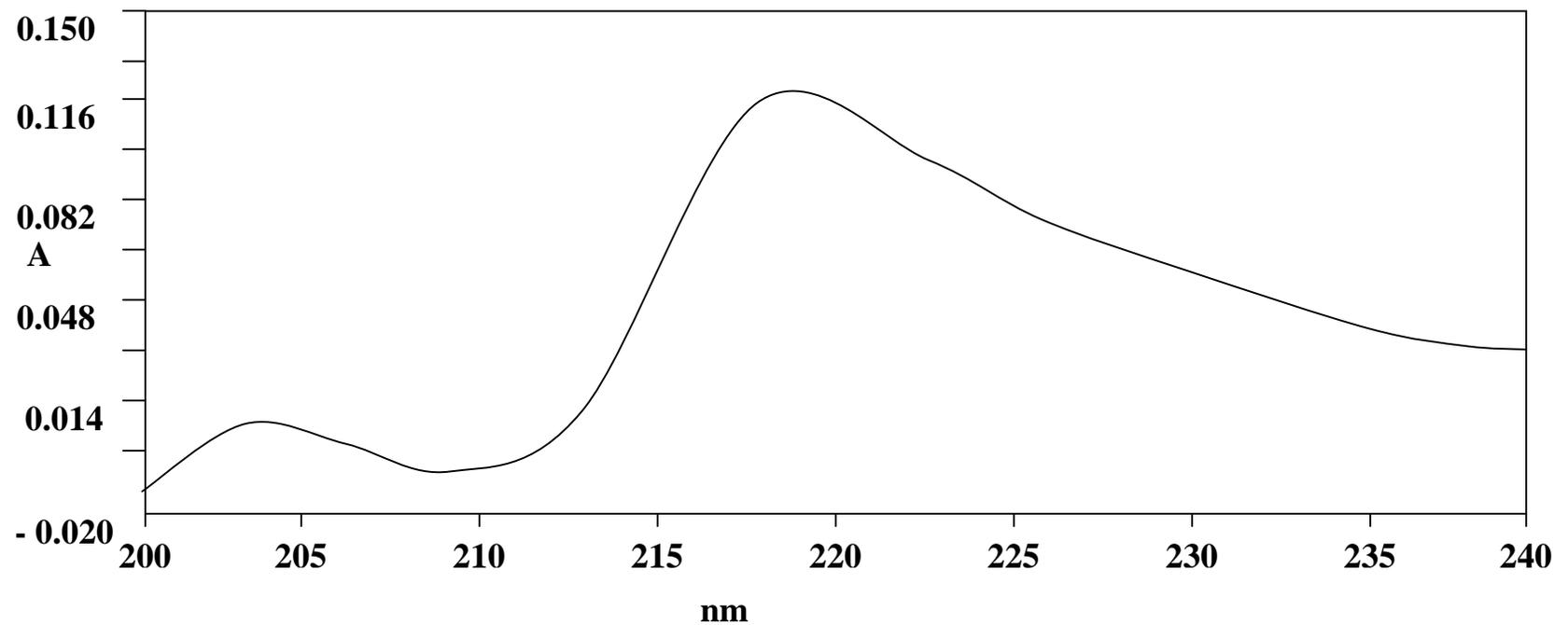
## ANEXO 1

X: -; 240.0 – 200.0 nm; pts 41; int 1.00; ord -0.014 – 0.1325 A

Inf: CASEINA LACTEA Caseína Pura

Medio: NaOH 0.1 N

[C]= 10 µg/ml



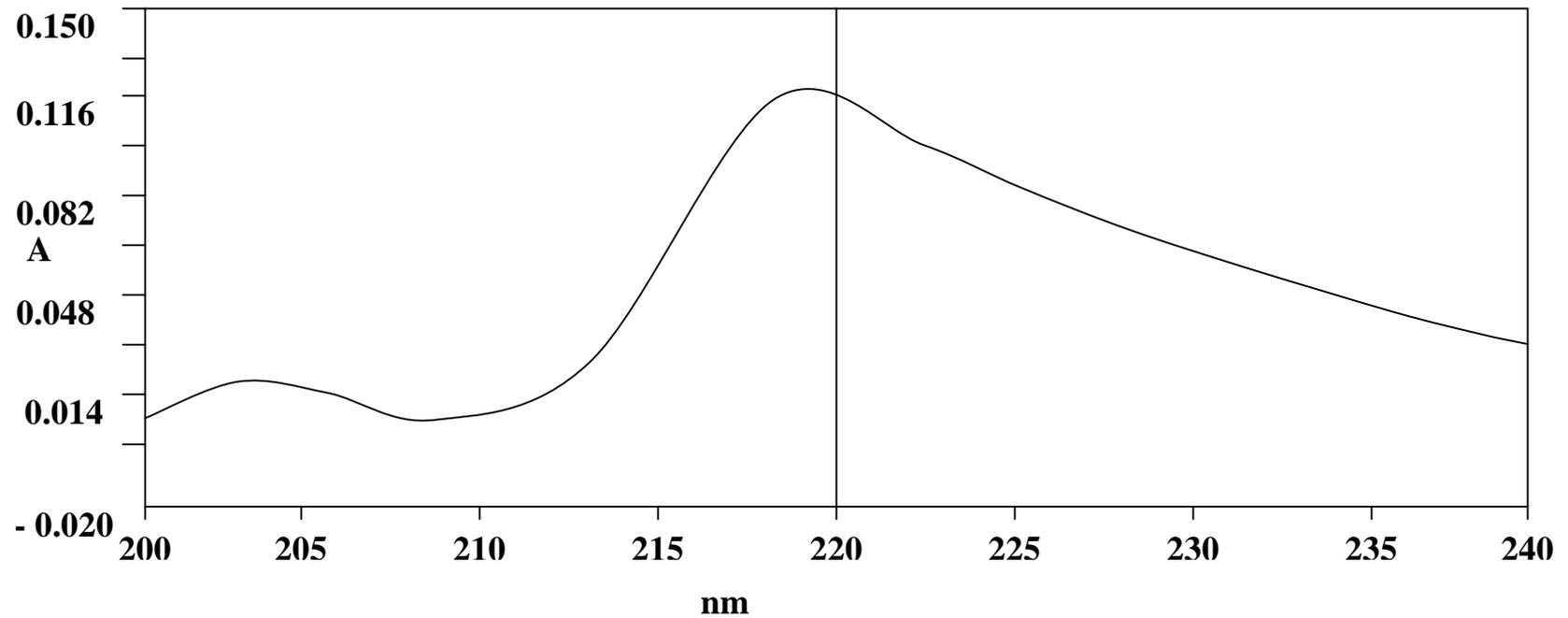
ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA DE CASEÍNA

PURA RELIZADAS EN ESPECTRO UV LAMBDA 12

## ANEXO 2

X: -; 240.0 – 200.0 nm; pts 41; int 1.00; ord 0.0017 – 0.1203 A

Inf: CASEINA LACTEA Caseína Extraída del Suero Medio: NaOH 0.1 N [C]= 10 µg/ml



**ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA DE CASEÍNA**  
**EXTRAÍDA DEL SUERO LACTEO RELIZADAS EN ESPECTRO UV LAMBDA 12**

**ANEXO 3.**



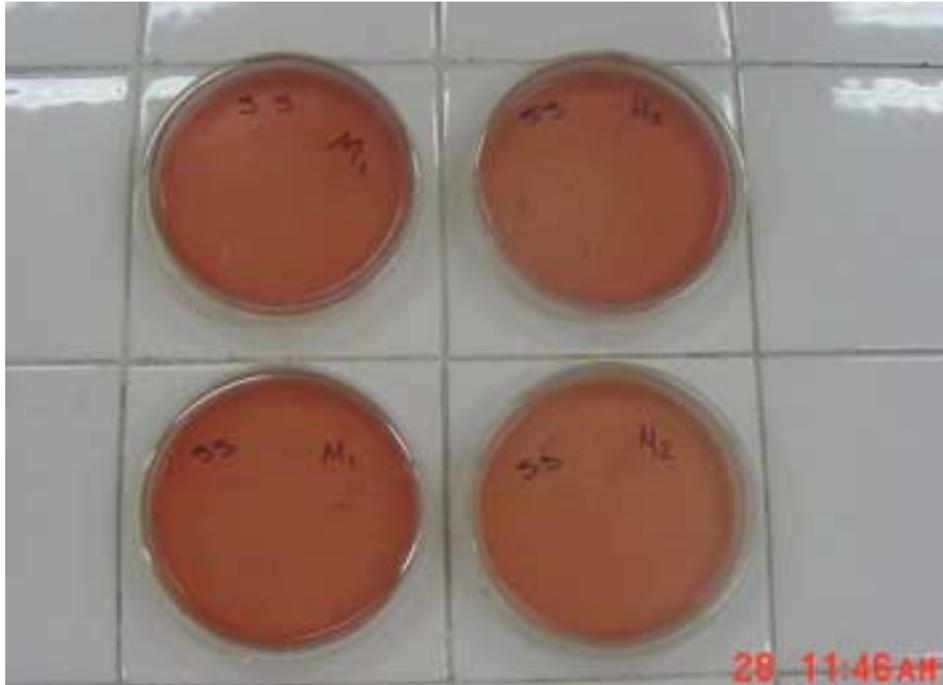
**FOTO 1. 1 LITRO DE SUERO LACTEO**

**ANEXO 4.**



**FOTO 2. COMPARACION ENTRE LA CASEÍNA PURA Y LA CASEÍNA EXTRAÍDA DEL SUERO LACTEO**

## ANEXO 5.



**FOTO 3. FOTOGRAFIA DE PLACAS CON AGAR SALMONELLA SHIGUELLA QUE DEMUESTRA LA AUSENCIA DE SALMONELLA DE LAS MUESTRAS CASEÍNA PURA (MX 1) Y CASEÍNA EXTRAÍDA DEL SUERO LÁCTEO (MX 2).**

**MORFOLOGÍA DE SALMONELLA:** El crecimiento de colonias incoloras con el centro negro debido a la producción de  $H_2S$ , indica la presencia de especies de Salmonella.

**ANEXO 6.**



**FOTO 4. PLACAS CON AGAR EMB PARA LA MUESTRA DE CASEÍNA PURA, NO HAY PRESENCIA DE COLONIAS CON CARACTERÍSTICAS COLOR VERDE METÁLICAS, QUE DEMUESTRA LA AUSENCIA DE ESCHERICHIA COLI.**

**MORFOLOGÍA DE ESCHERICHIA COLI:** en el agar McConkey se presentan como colonias circulares planas con bordes definidas y no viscosas, en medio EMB producen color verde brillante característico de estas colonias en este medio.

ANEXO 7.



FOTO 5 . PLACAS CON AGAR EMB PARA LA MUESTRA DE CASEÍNA EXTRAÍDA DEL SUERO LACTEO, NO HAY PRESENCIA DE COLONIAS CON CARACTERÍSTICAS COLOR VERDE METALICAS, QUE DEMUESTRA LA AUSENCIA DE ESCHERICHIA COLI.

**ANEXO 8.**



**FOTO 6. TABLETEADORA ERWEKA MONOPUNZON AUTOMATICA, EQUIPO NECESARIO PARA LA PRECOMPRESIÓN DE LAS TABLETAS, CON ELLA SE ELABORARON LOS TABLETONES**

**ANEXO 9.**



**FOTO 7. TABLETEADORA ERWEKA MONOPUNZON MANUAL, EQUIPO NECESARIO PARA LA COMPRESIÓN DE LAS TABLETAS ELABORADAS**

**ANEXO 10.**



**FOTO 8. APARATO DE DESINTEGRACION ERWEKA, EQUIPO NECESARIO PARA LA DETERMINACIÓN DEL TIEMPO DE DESINTEGRACION DE LAS TABLETAS ELABORADAS**

**ANEXO 11.**



**FOTO 9. APARATO DE FRIABILIZACION ERWEKA , EQUIPO NECESARIO PARA DETERMINAR EL PORCENTAJE DE PERDIDA DE LAS TABLETAS EN EL TRANSPORTE DE LAS MISMAS**

**ANEXO 12.**

**MONOGRAFÍAS DE CONTROL DE CALIDAD  
PARA LAS MATERIAS PRIMAS**

- CASEÍNA
- DICLOFENAC SODICO

## **CASEINA (USP 24)**

Blanco o ligeramente amarillo, sin olor, polvo granular, insoluble en agua y en otros solventes neutros, se disuelve rápidamente en la solución TS de amonio y en soluciones de hidróxidos alcalinos, normalmente forma soluciones con turbidez.

**Residuo por Ignición:** Colocar en ignición 2 gramos de caseína, el residuo no debe pesar mas de 20 mg (1.0 %)

**Perdida por Secado <731>:** Secar a 105° un peso constante, este no debe perder mas del 10 % de su peso original.

**Alcalinidad:** Mezclar 1 gramo con 20 mL de agua por 10 minutos y filtrar: el filtrado no es alcalino al papel litmus rojo.

**Sustancias Solubles:** Evaporar el filtrado de la prueba de alcalinidad y secar a 105°, posterior a esto el residuo no debe pesar mas de 1 mg (0.5 %)

**Grasas:** Disolver 1 gramo en una mezcla de 10 mL de agua y 5 mL de una solución alcohólica de amoniaco, y mezclar con 2 porciones de 20 mL de hexano. Evaporar el

hexano a baja temperatura y secar a 80°: el peso del residuo no debe exceder 5 mg (0.5 %).

**Contenido de Nitrógeno:** Método I <461>: entre 15.2 % y 16 % de Nitrógeno es encontrado en base anhidra.

Cuando se requiere caseína libre de vitaminas es requerida, usar caseína que este libre de vitaminas solubles en grasa que ha sido extraída por continua extracción con alcohol caliente por 48 horas seguido secado por aire seco para remover el solvente.

## **DICLOFENAC SODICO (USP 24)**

$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  318.13, ácido bencenoacético, 2-[(2,6-diclorofenil)amino] sódico, Sodio[o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acetato.

Diclofenac Sódico contiene no menos que el 99% y no mas del 101 % de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , calculado en la base seca.

**Empaque y Almacenamiento:** Preservar en contenedores resistentes a la luz y bien ajustado.

**Estándar de Referencia USP:** USP Diclofenac Sódico RS, USP Diclofenac Related Compound a RS

### **Identificación:**

A: Absorción Infrarrojo <197 K>

B: El pico del tiempo de retención del pico de diclofenac en el cromatograma de la solución de prueba corresponde al de la solución de resolución obtenida en la prueba para la Pureza cromatográfica.

C: El residuo obtenido por ignición corresponde a la prueba de la llama para sodio.<191>

**Color de Solución:** Una solución 1 en 20 en metanol es incolora a amarillo pálido, y la absorbancia de la solución determinada en la celda de 1 cm a 440 nm, no debe ser mas que 0.050, siendo usado metanol como blanco.

**Claridad de Solución:** La solución preparada como dicta el capítulo Color de solución no es significativamente menos clara que un volumen igual de metanol contenido en un beacker y examinado similarmente.

**pH:** Entre 7.0 y 8.5 en una solución (1 en 100)

**Perdida por Secado:** Secar de 105° a 110° por 3 horas, la pérdida no debe ser mayor del 0.5 % de su peso original

**Metales Pesados:** Método II (231) , para preparar la prueba de preparación (test preparation) use un beacker de boro silicato de 100 mL o un crisol de cuarzo. Si el residuo no es completamente blanco después de la ignición de 500° a 600°, adicionar suficiente peróxido de hidrógeno hasta disolverlo, calentar suavemente hasta secar y colóquelo a ignición por una hora . Repita el tratamiento con peróxido de hidrógeno y la ignición hasta que el residuo sea completamente blanco. Proceda como indica la

Preparación prueba, comenzando con “ Enfriar y adicionar 4 mL de ácido clorhídrico 6N...”, El limite es 0.001 %.

#### **PUREZA CROMATOGRÁFICA.-**

**Buffer Fosfato pH 2.5:** mezclar volúmenes iguales de ácido fosfórico 0.01 M y fosfato de sodio monobásico 0.01 M. Si es necesario, ajustar a pH 2.5 mas o menos 0.2 con porciones adicionales de un componente apropiado.

**Fase Móvil:** preparar una mezcla de metanol y buffer fosfato pH 2.5 (700:300) filtrar y desgasificar. Hacer ajuste si es necesario (Ver Cromatografía < 621 >).

Nota: incrementar la proporción de buffer para incrementar la resolución.

**Diluyente:** preparar una mezcla de metanol y agua (70:30) .

**Solución estándar:** preparar una solución de sustancias relacionadas A de diclofenaco USP en metanol, teniendo una concentración conocida cerca 0.75 mg/ml. Cuantitativamente diluir un volumen medido exactamente de esta solución stock con diluyente para obtener una solución de concentración conocida cerca de 1.5 µg/ml.

**Solución de Resolución:** preparar una solución en diluyente conteniendo 20 microgramos de Dietil Ftalato, 7.5 microgramos de sustancias relacionadas A de diclofenaco y 0.75 miligramos de Diclofenaco Sódico USP por mililitro.

**Solución de prueba:** transferir cerca de 75 miligramos de Diclofenaco sódico exactamente pesados, a un frasco volumétrico de 100 mililitros, disolver y diluir con diluyente a volumen, mezclar.

**Sistema Cromatográfico** (Ver cromatografía < 621 >).- El cromatógrafo líquido está equipado con un detector a 254 nanómetros y una columna L7 de 4.6 milímetros de diámetro por 25 centímetros de largo. El rango de flujo es de 1 mililitro por minuto. Cromatografiar la solución de resolución, y correr la respuesta del pico como dicta el procedimiento: el tiempo de retención relativo es cerca de 0.5 para Dietil Ftalato, 0.6 para la sustancia relacionada A de Diclofenaco, y 1.0 para el Diclofenaco; la resolución R, entre el pico del Dietil Ftalato y el pico de la sustancia relacionada A del Diclofenaco es no menos de 0.2; y entre el pico de la sustancia relacionada A del Diclofenaco y el pico del Diclofenaco es no menos de 6.5. Cromatografiar la solución estándar y correr la respuesta del pico como dicta el procedimiento: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas es no más de 5%.

**Procedimiento:** inyectar separadamente volúmenes iguales (cerca de 10 microlitros) de solución estándar y solución de prueba en el cromatógrafo, correr los cromatogramas y medir los tiempos de respuesta de los picos sobre el tiempo de retención del diclofenac que es de 2.5. Calcular el porcentaje de sustancia relacionada A de diclofenaco en el diclofenaco sódico por la formula:

$$10 (C/W)(r_u/r_s),$$

En donde C es la concentración en microgramos por mililitro, de sustancia relacionada A de Diclofenaco en la solución estándar, W es la cantidad, en miligramos de Diclofenaco sódico tomada para preparar la solución de prueba, y  $r_u$  y  $r_s$  son las respuestas de los picos de la sustancia relacionada A obtenida de la solución de prueba y la solución estandar respectivamente: no mas de 0.2% es encontrada. Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza en el diclofenaco sódico por la formula:

$$10 (C/W)(r_i/r_s),$$

En donde  $r_i$  es la respuesta del pico de una impureza individual de la solución de prueba ,

Y los otros términos son definidos como: no mas de 0.2% de cualquier impureza individual es encontrada. La suma de todas las impurezas encontradas es no mas de 0.5%.

**Ensayo:** Disolver cerca de 400 miligramos de Diclofenaco Sódico, exactamente pesados, en 25 mililitros de Ácido Acético Glacial y titular con Ácido Perclórico 0.1 N, determinar el punto final potenciométricamente. Realizar la determinación de un blanco, y hacer cualquier corrección necesaria. Cada mililitro de Ácido Perclórico es equivalente a 31.81 miligramos de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  .

**ANEXO 13.**

**APARTADOS PARA MATERIA PRIMA**

**<281> RESIDUO POR IGNICIÓN USP 24**

**<731> PERDIDA POR SECADO USP 24**

**APARTADOS PARA PRODUCTO TERMINADO**

**<711> DISOLUCIÓN USP 24**

**<701> DESINTEGRACIÓN USP 24**

**(APÉNDICE XII B) DESINTEGRACIÓN BP 98**

**<1216> FRIABILIDAD USP 24**

### **<281> RESIDUO POR IGNICIÓN (USP 24)**

Pesar exactamente de 1 a 2 gramos de la sustancia, o la cantidad especificada en la monografía individual en un crisol adecuado que previamente ha sido sometido a ignición, enfriado y pesado. Calentar, primero moderadamente hasta que la sustancia esta totalmente calcinada, y a menos que se dicte otra cosa en la monografía individual, humectar el residuo con 1 mL de Ácido Sulfúrico, calentar hasta que ya no se observen vapores blancos y luego someter a ignición a 800 mas o menos 25 grados, a menos que sea especificada otra temperatura, hasta que el residuo carbonizado es consumido. Enfriar en un desecador, pesar y calcular el porcentaje de residuo. Si la cantidad de residuo obtenido excede el limite especificado en la monografía individual, de nuevo humectar el residuo con 1 mL de Ácido Sulfúrico. Calentar y someter a ignición como antes y calcular el porcentaje de residuo. A menos que se especifique otra cosa en la monografía, continuar la ignición hasta peso constante o hasta que el porcentaje de residuo cumpla con la monografía individual. Conducir la ignición en una cámara bien ventilada pero protegida de las corrientes de aire y a una temperatura tan baja como sea posible para efectuar la completa combustión del carbón. Una mufla puede ser usada, si se desea, y este uso recomendado para el final de la ignición a  $800^{\circ} \pm 25^{\circ}$ .

La calibración de la mufla puede ser realizada usando un medidor digital de temperatura apropiada y una termo cupla calibrada contra un estándar rastreable del instituto nacional de estándares y tecnología.

Verifique la exactitud de la medición y del circuito del control de la mufla revisando las posiciones en el horno a la temperatura programada de control de uso. Seleccione posiciones que reflejen el método eventual de uso con respecto a la ubicación de la especie bajo prueba. La tolerancia es  $\pm 25^\circ$  en cada posición medida.

La prueba de cenizas sulfatadas encontrada en las Farmacopeas Británicas y Europeas es considerada equivalente a esta prueba, excepto cuando este notificada.

### **<731> PERDIDA POR SECADO (USP 24)**

El procedimiento determina la cantidad de materia prima volátil de cualquier clase que es eliminada bajo condiciones especificadas. Para sustancias que solo contienen agua como constituyente volátil se sigue el procedimiento dado en el capítulo Determinación de Agua <921> y es especificado en la monografía individual.

Mezclar y pesar exactamente 1 a 2 g de la sustancia a ser examinada como lo indica la monografía individual.

Si la especie de prueba esta en forma de cristales grandes, reducir el tamaño de partículas a cerca de 2 mm de tamaño por trituración.

Tarar un pesafiltro que ha sido secado por 30 minutos bajo las mismas condiciones a ser empleadas en la determinación . Colocar la especie en prueba en el pesafiltro, tapar y pesar exactamente. La muestra se distribuye hasta que forme un espesor de 5 mm generalmente y no mas de 10 mm en el caso de materiales voluminosos. Colocar el pesafiltro en la estufa, remover la tapa y dejar también en la estufa.

Secar la muestra a la temperatura por el tiempo especificado en la monografía. La temperatura especificada en la monografía debe mantenerse en un rango de  $\pm 2$  %.

Sacar de la estufa, cerrar el pesafiltro y dejar enfriar a temperatura ambiente en desecador antes de pesar.

Si la sustancia funde a una temperatura mas baja que la especificada para la determinación de perdida por secado, mantener el pesafiltro con este contenido por 1 o 2 horas a una temperatura de 5° a 10° bajo la temperatura de fusión, después secar a la temperatura especificada.

Cuando la muestra es de cápsulas, use una porción de mezcla del contenido de no menos de 4 cápsulas. Cuando la muestra es de tabletas, use el polvo de no menos de 4 tabletas reducidas a polvo fino.

Si especifica vacío en el desecador, indica que el desecador debe estar conectado a una bomba de vacío u otro aparato desecante adecuado. Cuando especifica el secado en un desecador, se debe tener particular cuidado de que el desecante este completamente efectivo o reemplazarlo frecuentemente. Cuando la monografía individual especifique secado en frasco capilar tapado con vacío, se usa un frasco o tubo capilar con un diámetro de  $225 \pm 25 \mu\text{m}$ , manteniendo la estufa a una presión de 5 mm o menos de mercurio. Al final del periodo de calentamiento, entrar aire seco a la estufa, remover el frasco y con el capilar tapado todavía en el lugar, dejar enfriar en desecador antes de pesar.

## **<711> DISOLUCIÓN (USP 24)**

Esta prueba esta dada para determinar el cumplimiento de los requerimientos de disolución establecidos en la monografía individual para una forma de dosificación tableta o cápsula. De los tipos de aparatos descritos acá, usar el especificado en la monografía individual. Donde se establezca que una forma de dosificación con cubierta entérica, se le realiza una prueba de desintegración o disolución que no es específicamente para artículos con cubierta para liberación prolongada en la monografía, se realiza la prueba para artículos de LIBERACIÓN PROLONGADA en el apartado de LIBERACIÓN DE DROGA < 724 > si no se especifica otra cosa en la monografía. Para cápsulas de gelatina dura que no cumplen con la ESPECIFICACION de DISOLUCIÓN, se repite la prueba como sigue. Cuando el agua no es especificada como Medio en la monografía individual; el mismo medio especificado en la monografía puede ser usado con la adición de no más de 3.2 gramos de pepsina purificada teniendo una actividad de 800 a 2500 unidades por miligramo de proteína, o no más de 5 gramos de pancreatina por 1000 ml de medio. La pepsina es agregada para acidificar el medio, la pancreatina es apropiada para medio a un pH arriba de 6.8. Cuando la monografía especifica agua como medio, se puede usar también ácido clorhídrico 0.1N con pepsina o buffer fosfato pH 6.8 con pancreatina, dependiendo de la solubilidad de la droga, puede ser usada con la concentración de pepsina o pancreatina .

## **Estándares de Referencia USP. <11>**

Para la calibración del disolutor se utilizan tabletas de prednisona USP desintegrantes y tabletas de ácido salicílico USP no desintegrantes.

### **APARATO 1.-**

El ensamble consiste de lo siguiente: un vaso cubierto hecho de vidrio u otro material transparente inerte (el cual no debe reaccionar con la sustancia ensayada) , un motor; y una canasta cilíndrica. El vaso esta parcialmente inmerso en un baño de agua adecuado de cualquier tamaño conveniente o colocado en una envoltura con calentamiento. El baño de agua o la envoltura de calentamiento permite tomar la temperatura dentro del vaso a 37° mas o menos 0.5° durante la prueba y manteniendo el fluido del baño en agitación suave constante. Es preferible el aparato que permite observar el espécimen y agitar de forma elemental durante la prueba. El vaso es cilíndrico, con un fondo hemisférico y con las dimensiones y capacidades siguientes:

Para una capacidad nominal de un litro: La altura es de 160 a 210 milímetros y su diámetro interno esta entre 98 a 106 milímetros.

Para una capacidad de dos litros: la altura es de 280 a 300 milímetros y su diámetro interno es de 98 a 106 mm.

Para una capacidad de 4 litros: La altura es de 280 a 300 mm y un diámetro interno de 145 a 155 mm.

Una tapadera adecuada puede usarse para retardar la evaporación, esta tapa debe proveer una abertura adecuada para introducir el termómetro.

La barra esta en una posición tal que sus ejes no están a mas de 2 mm de cualquier punto de los ejes verticales del vaso y rota suavemente.

Un dispositivo regulador de la velocidad es usado que permite la rotación de la barra a una velocidad determinada y manteniéndose en un rango especificado en la monografía, dentro de mas o menos un 4%.

La barra y canasta de la agitación elemental son fabricados de acero inoxidable, tipo 316 o equivalente. A menos que se especifique otra cosa en la monografía usar una malla de 40 mesh. Una canasta con cubierta de oro 0.0001 pulgadas de grosor puede ser usada. La unidad de dosificación es colocada en una canasta seca al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo del vaso y la canasta es mantenido a 25 mm mas o menos 2 mm durante la prueba.

## **APARATO 2.-**

Usar el ensamble del aparato 1. Excepto que un aspa en forma de paleta y una barra es usada como el agitador elemental. La columna esta posicionada de forma que sus

ejes están no más de 2 mm de cualquier punto de los ejes verticales del vaso y rota suavemente.

La línea vertical del centro del aspa pasa a través de los ejes de la barra así el fondo de la barra esta en flujo con la del aspa. La paleta debe ser conforme a las especificaciones. La distancia de  $25 \pm 2$ mm entre el aspa y el fondo interior del vaso es mantenida durante la prueba.

El aspa rígida metálica y la columna pueden ser cubiertas con una adecuada cubierta inerte.

La unidad de dosificación es mantenida para sumergirse en el fondo del vaso antes que empiece a rotar el aspa.

#### **APARATO ADECUADO PARA PRUEBA.-**

Individualmente probar 1 tableta del tipo calibrador de disolución USP y tipo USP desintegrante y una tableta de tipo no desintegrante, de acuerdo a las condiciones de operación especificadas. El aparato es adecuado si los resultados obtenidos están dentro del rango aceptable establecido en el certificado para el calibrador en el aparato probado.

**MEDIO DE DISOLUCIÓN.-**Usar el solvente especificado en la monografía. Si el medio de disolución es una solución buffer ajustar la solución a un pH que este entre 0.05 unidades del pH especificado en la monografía. (Nota: Disolver las burbujas de aire que puedan formarse, las cuales pueden interferir en los resultados de la prueba.

TIEMPO.- Cuando es dado un solo tiempo en la especificación, la prueba puede concluirse en un periodo corto de tiempo, si se encuentra el requerimiento para la mínima cantidad disuelta. Si 2 o más tiempos son especificados, los especímenes se retiran solamente a los tiempos establecidos, dentro de una tolerancia de más o menos un 2%.

**PROCEDIMIENTO PARA CAPSULAS, TABLETAS SIN CUBIERTA, Y TABLETAS CON CUBIERTA SENCILLA.-**

Colocar el volumen establecido del MEDIO DE DISOLUCIÓN ( $\pm 1\%$ ) en el vaso del aparato especificado en el ensamble de la monografía y equilibrar el medio de disolución a  $37^\circ \pm 0.5^\circ$  y remover el termómetro. Colocar 1 tableta o 1 cápsula en el aparato, teniendo cuidado de retirar las burbujas de aire de la superficie de la unidad de dosificación, e inmediatamente operar el aparato en el rango especificado en la monografía. Retirar el volumen de muestra a ser analizado de una zona media entre la superficie del medio de disolución y el tope de la canasta o aspa, no menos de 1 cm de la pared del vaso en el intervalo o cada uno de los tiempos especificados. (Reemplazar las alícuotas retiradas para análisis con volúmenes iguales de medio de disolución fresco a  $37^\circ$  o donde se muestre que el reemplazo del medio no es necesario, corregir el cambio de volumen en el cálculo. Mantener el vaso cubierto durante la prueba, y verificar la temperatura de la mezcla bajo prueba en tiempos adecuados).

Si equipo automatizado es usado para la prueba y este es modificado, es necesaria una validación del aparato modificado para mostrar que no hay cambio en las características de agitación de la prueba.

Cuando las conchas de las cápsulas interfieren con el análisis, extraer completamente lo más posible el contenido de no menos 6 cápsulas y disolver la concha vacía en un volumen de medio de disolución especificado. Realizar el análisis como establece la monografía. Hacer cualquier corrección necesaria. Factores de corrección mayores de un 25% del contenido rotulada no son aceptables.

#### **PROCEDIMIENTO PARA MUESTRA DE CAPSULAS COMBINADAS, TABLETAS SIN CUBIERTA Y TABLETAS CON CUBIERTA SENCILLA.-**

Usar este procedimiento cuando en la monografía se especifique PROCEDIMIENTO PARA UNA MUESTRA COMBINADA. Combinar volúmenes iguales de la solución filtrada de las 6 o 12 unidades retiradas y usar la muestra combinada como la solución de prueba. Determinar el promedio de la cantidad de activo disuelto en la muestra combinada.

#### **INTERPRETACIÓN.-**

Muestra Unitaria.- Si no se especifica otra cosa en la monografía los requerimientos están correctos si las cantidades del activo disuelto de las unidades a prueba

concuerdan con la tabla adjunta. La cantidad Q se refiere a la cantidad disuelta de activo especificado en la monografía, expresado como un porcentaje de la cantidad que rotula: el 5%, 15% y 25% son valores de porcentaje en la tabla de aceptación del contenido rotulado, así estos y los valores de Q están en los mismos términos.

### **Tabla de Aceptabilidad**

<b>Criterio</b>	<b>Numero de Prueba</b>	<b>Criterio de Aceptabilidad</b>
S1	6	Cada unidad no es menos del $Q + 5\%$ .
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor que Q, y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$ .
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1 +S2 +S3) es igual o mayor que Q, no mas de 2 unidades son menores que $Q - 15$ , y ninguna unidad es menor que $Q - 25\%$ .

## **<701> DESINTEGRACIÓN (USP 24)**

Esta prueba esta de conformidad con los limites sobre desintegración establecidos en cada monografía excepto cuando el rotulado establece que las tabletas o cápsulas son para masticarse o para formas modificadas de liberación de dosis. Determina el tipo de unidades de lo rotulado y de observación, y aplica el procedimiento adecuado para 6 o más unidades de dosificación.

Para los propósitos de esta prueba, desintegración no implica completa disolución de la unidad o de cada uno de sus activos constituyentes. Completa desintegración es definida como aquel estado en el cual no queda ningún residuo de la unidad, excepto fragmentos de cubiertas insolubles o conchas de cápsulas, pudiendo quedar sobre la malla del aparato de prueba una masa suave de núcleo no palpable.

### **APARATO**

El aparato consiste de una canasta colgante ensamblada, un vaso de precipitado de forma baja de 142 a 148 milímetros en elevación y teniendo un diámetro externo de 103 a 108 milímetros para la inmersión del fluido, un control termostático para el calentamiento del fluido entre 35° a 39°, y un mecanismo para subir y bajar la canasta en el fluido de inmersión a un rango de frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto a través de una distancia no menor de 5.3 centímetros y no más de

5.7 centímetros. El volumen del fluido en el vaso es semejante al punto mas alto del golpe de la malla de metal restando

Como mínimo 2.5 centímetros debajo de la superficie del fluido y descendiendo no menos de 2.5 centímetros del botón del vaso sobre el golpe hacia abajo.

El tiempo requerido para el golpe hacia arriba es igual al tiempo requerido para el golpe hacia abajo, y el cambio en la dirección del golpe es una transición suave, algo como un abrupto movimiento de reversa. La canasta colgante ensamblada se mueve a lo largo de estos ejes. No existe movimiento horizontal apreciable.

#### **CANASTA COLGANTE ENSAMBLADA.-**

Esta consiste de 6 tubos abiertos transparentes, cada uno de 7.75 mas o menos 0.25 centímetros de largo y teniendo un diámetro interior de 20.7 a 23 milímetros y una pared de 1.8 a 2.8 milímetros de grosor: los tubos están agarrados en una posición vertical por dos platos de plástico, cada uno de 8.8 a 9.2 centímetros de diámetro y 5 a 7 milímetros de grosor, con seis orificios, cada uno de 22 a 26 milímetros de diámetro, equidistantes del centro del plato e igualmente espaciados uno del otro.

Las partes del aparato están ensambladas y rígidamente agarradas por tres especies de tornillos pasando a través de dos platos plásticos. Una forma segura es provista para suspender la canasta colgante ensamblada del dispositivo de subida y bajada usando un punto sobre esos ejes.

El diseño de la canasta colgante ensamblada puede ser variado siempre y cuando provea las especificaciones para los tubos de vidrio y el tamaño del cedazo de la malla sean mantenidos.

### **DISCOS.-**

El uso de discos es permitido solamente cuando sea especificado en la monografía. Si es especificado cada tubo esta provisto con un disco cilíndrico de 9.5 mas o menos 0.15 milímetros de grosor y 20.7 mas o menos 0.15 milímetros de diámetro. El disco esta hecho de un material plástico transparente teniendo una gravedad especifica de entre 1.18 a 1.20.

Cinco orificios paralelos de 2 milímetros extendidos entre los finales del cilindro.

Uno de los orificios esta centrado sobre el eje cilíndrico. Los otros orificios están centrados a 6 milímetros de los ejes, sobre la línea imaginaria perpendicular a los ejes y paralelos uno con otro. Cuatro trapezoides planos son cortados en la pared del cilindro, cercanamente perpendicular a los finales del cilindro. La forma trapezoidal es simétrica: sus lados paralelos coinciden con los finales del cilindro y son paralelos a una línea imaginaria conectando los centros de dos orificios adyacentes 6 milímetros del eje cilíndrico. El lado paralelo del trapezoide sobre el botón del cilindro tiene una longitud de 1.6 milímetros y su centro descansa a una profundidad de 1.8 milímetro de la circunferencia del cilindro. El lado paralelo del trapezoide en el tope del cilindro

tiene una longitud de 9.2 milímetros y su centro descansa a una profundidad de 2.6 milímetros de la circunferencia del cilindro.

Todas las superficies del disco son lisas. Si el uso de discos esta especificado en la monografía individual, agregar un disco a cada tubo y operar el aparato bajo el procedimiento.

#### **PROCEDIMIENTO.**

**TABLETAS SIN CUBIERTA.-** Colocar una tableta en cada uno de los 6 tubos en la canasta y operar el aparato, usando agua mantenida a una temperatura de 37° mas o menos 2° como fluido de inmersión a menos que la monografía especifique otra cosa. Al final del tiempo especificado en la monografía, levantar la canasta del fluido, y observar las tabletas: todas las tabletas tienen que haberse desintegrado completamente. Si 1 o 2 tabletas fallan la desintegración completa, repetir la prueba con 12 tabletas mas: no menos de 16 del total de 18 tabletas deben desintegrarse completamente.

**TABLETAS CON CUBIERTA SENCILLA.-** Aplicar la prueba para tabletas sin cubierta, operando el aparato por el tiempo especificado en la monografía.

**TABLETAS DE LIBERACIÓN LENTA** ( cubierta enterica).- Colocar una tableta en cada uno de los 6 tubos en la canasta y si las tabletas tienen una cubierta externa soluble, introducir la canasta en agua a una temperatura controlada por 5 minutos. Luego operar el aparato usando fluido gástrico simulado TS manteniéndolo a 37° mas o menos 2° como el fluido de inmersión. Después de una hora de la operación en el fluido gástrico TS, levantar la canasta del fluido y observar las tabletas: las tabletas no presentan evidencia de desintegración, agrietadas, o ablandamiento. Operar el aparato, usando fluido intestinal simulado TS mantenido a 37° mas o menos 2° como el fluido de inmersión por el tiempo especificado por la monografía. Levantar la canasta del fluido y observar las tabletas: todas las tabletas deben desintegrarse completamente. Si 1 o 2 tabletas fallan a la desintegración completa, repetir la prueba sobre 12 tabletas más; no menos de 16 de un total de 18 tabletas probadas son desintegradas completamente.

**TABLETAS BUCALES.**- Aplicar la prueba para tabletas sin cubierta. Después de 4 horas, levantar la canasta del fluido, y observar las tabletas: todas las tabletas tienen que desintegrarse. Si 1 o 2 tabletas fallan la desintegración completa, repetir la prueba con 12 tabletas mas: no menos de 16 de un total de 18 tabletas probadas están desintegradas completamente.

**TABLETAS SUBLINGUALES.-** Aplicar la prueba de tabletas sin cubierta. Observar las tabletas dentro del tiempo limite especificado en la monografía individual: todas las tabletas deben haberse desintegrado completamente. Si 1 o 2 tabletas fallan la desintegración completa, repetir la prueba con 12 tabletas mas: no menos de 16 de un total de 18 tabletas deben desintegrarse completamente.

**CÁPSULAS DE GELATINA DURA.-** Aplicar la prueba para tabletas sin cubierta. Adherir una malla de alambre removible, la cual tiene un cuadrado plano tejido con 1.8 a 2.2 milímetros de calado abiertos y con un diámetro del alambre de 0.60 a 0.655 milímetros como es descrito bajo la canasta colgante ensamblada, a la superficie superior del plato de la canasta ensamblada. Observar las cápsulas dentro del tiempo limite especificado en la monografía individual: todas las cápsulas tienen que desintegrarse excepto fragmentos de la concha de la cápsula. Si 1 o 2 cápsulas falla la desintegración completa, repetir la prueba con 12 cápsulas mas, no menos de 16 de un total de 18 cápsulas probadas se desintegran totalmente

**CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA.-** Proceder como Cápsulas de gelatina dura.

## **DESINTEGRACIÓN (BP 98)**

Prueba de Desintegración para tabletas con cubierta enterica.

### **Apéndice XII B.**

Introducir una tableta dentro de cada tubo, suspender la canasta en un beacker conteniendo Ácido Clorhídrico 0.1 M y operar sin la utilización de los discos por 120 minutos, o al tiempo especificado en la monografía individual de cada producto. Remover la canasta del liquido, ninguna tableta debe mostrar signos de ruptura que pudieran permitir un escape del contenido o desintegración, aparte de fragmentos de película.

Reemplace el liquido en el beacker con un buffer fosfato pH 6.8, adicionar un disco a cada tubo y operar el aparato por los próximos 60 minutos. Remover el equipo del líquido.

Las tabletas pasan la prueba si las 6 tabletas sufren la desintegración en la solución buffer.

## **<1216> FRIABILIDAD DE TABLETAS (USP 24)**

Este Capítulo provee los lineamientos para la determinación de la friabilidad de comprimidos, tabletas sin cubierta. La prueba presentada en este capítulo es aplicable a la mayoría de comprimidos. La medida de la friabilidad de la tableta sustituye otras pruebas de dureza o quebraduras de la tabletas.

Usar un tambor con un diámetro interno entre 283 y 281 mm y un fondo entre 36 y 40 mm, es un polímero sintético transparente con superficies internas pulidas. Un lado del tambor es removible. Las tabletas caen con cada vuelta del tambor y la curva que posee radio interno entre 75.5 y 85.5 mm se extiende desde la mitad del tambor hasta la pared externa.

El tambor esta ensamblado en un eje horizontal a un dispositivo que rota a 25  $\pm$  1 rpm. Hasta acá, en cada giro las tabletas ruedan o se deslizan y caen en la pared del tambor.

Para tabletas de una masa igual o menor de 650 mg tomar una muestra de varias tabletas correspondiendo a 6.5 g. Para tabletas con una masa de mas de 650 mg tomar una muestra de 10 tabletas. Las tabletas pudieran ser despolvilladas cuidadosamente antes de la prueba. Cuidadosamente pesar la muestra de la

tabletas, y colocarlas en el tambor. Girar el tambor 100 veces y remover las tabletas. Remover cualquier pérdida de polvo de las tabletas antes, y pesarlas cuidadosamente.

Generalmente la prueba solo es una vez. Si antes de colocar la muestra las tabletas presentan quebraduras o están agrietadas la prueba no es válida para estas muestras. Si los resultados son dudosos o si la pérdida del peso es más grande que el valor esperado, la prueba debe repetirse de nuevo dos veces más, y el resultado de las tres pruebas es lo que se determina. Una pérdida de peso máximo de no más del 1 % de las tabletas que son sometidas a la prueba es considerado aceptable para la mayoría de los productos. En el caso de nuevas formulaciones, una pérdida de peso inicial de 0.8 % pudiera ser permitida hasta obtener los suficientes datos del empaque para extender el límite a un valor fijo del 1 %.

Si el tamaño de la tableta o su forma causan una caída irregular, ajustar la base del tambor de forma tal que forme un ángulo aproximadamente de  $10^\circ$  para que las tabletas caigan libremente.

Las tabletas efervescentes y masticables pueden tener diferentes especificaciones para la friabilidad y estas tabletas normalmente requieren un

proceso de empaque especial. En el caso de tabletas higroscópicas un medio de humedad controlado (con una humedad relativa menor del 40 %) es requerida para la prueba.

Un equipo con dos tambores para correr dos muestras al mismo tiempo es también aceptable.

**ANEXO 14**

**TABLA DE VARIACIÓN DE PESO DE TABLETAS, PRUEBA NO OFICIAL  
(COLOMBO) Y RELACIONES ENTRE PESOS DE COMPRIMIDOS,  
DIAMETRO DE PUNZONES Y DUREZA**

## **PRUEBA NO OFICIAL**

### **VARIACION DE PESO.**

Se debe considerar que las tabletas que ahora las tabletas son fabricadas con maquinas rotatorias equipadas con un alto numero de punzones. Consecuentemente el número de tabletas que deben ser chequeadas, sin duda, debe ser superior a 20 que es lo indicado en todos los textos oficiales. Un numero de tabletas inferior al numero de punzones a la maquina tableteadora nunca debe ser considerado. Los límites deben referirse al peso teórico del contenido.

Determinar el peso al menos en 100 tabletas si el lote no es mayor a 100,000 unidades. Si el lote es mayor, determinar el peso en 50 tabletas más, por cada uno de los lotes de 100,000 tabletas por cada una de fracciones de 100,000. Los límites de porcentajes son indicados en la columna A de la siguiente tabla en comparación con el peso teórico. No más del 10 % de las tabletas deben desviarse del porcentaje, pero ninguna desviarse de los límites reportados en la columna B.

<b>Peso Teórico de las tabletas</b>	<b>Porcentajes de desviación del peso teórico</b>	
	<b>A</b>	<b>B</b>
<b>Arriba de 100 mg</b>	<b>± 10 %</b>	<b>± 15 %</b>
<b>De 100 hasta 300 mg</b>	<b>± 7.5 %</b>	<b>± 10 %</b>
<b>Mas de 300 mg</b>	<b>± 5 %</b>	<b>± 7.5 %</b>

**RELACION ENTRE PESO DE LOS COMPRIMIDOS Y  
EL DIAMETRO DE LOS PUNZONES**

<b>PESO DE COMPRIMIDOS EN g</b>	<b>DIAMETRO DE PUNZONES EN mm</b>
<b>0.06 - 0.10</b>	<b>6</b>
<b>0.10 - 0.12</b>	<b>7</b>
<b>0.12 - 0.15</b>	<b>8</b>
<b>0.15 - 0.20</b>	<b>9</b>
<b>0.20 - 0.30</b>	<b>10</b>
<b>0.30 - 0.40</b>	<b>11</b>
<b>0.40 - 0.55</b>	<b>12</b>
<b>0.55 - 0.70</b>	<b>13</b>
<b>0.70 - 0.80</b>	<b>14</b>
<b>0.80 - 0.90</b>	<b>15</b>
<b>0.90 - 1.00</b>	<b>16</b>

**RELACION DEL PESO CON EL DIAMTERO DEL PUNZON  
Y EL TAMAÑO DEL TAMIZ**

<b>TAMIZ EN MALLA/cm<sup>2</sup></b>	<b>DIAMETRO PUNZON mm</b>	<b>PESO COMPRIMIDO EN GRAMOS</b>
<b>25</b>	<b>16</b>	<b>0.900 – 1.00</b>
<b>36</b>	<b>14 -15</b>	<b>0.700 – 0.900</b>
<b>42</b>	<b>12 – 13</b>	<b>0.400 – 0.700</b>
<b>64</b>	<b>10 – 11</b>	<b>0.200 – 0.400</b>
<b>81</b>	<b>8 – 9</b>	<b>0.120 – 0.200</b>
<b>100</b>	<b>6 – 7</b>	<b>0.060 – 0.120</b>
<b>225</b>	<b>5</b>	<b>MENOS – 0.060</b>

**RELACION ENTRE LOS PESOS DE LOS COMPRIMIDOS Y SU DUREZA**

<b>PESO EN g</b>	<b>DUREZA EN Kg</b>
<b>&lt; 0.015</b>	<b>0.4</b>
<b>0.015 – 0.075</b>	<b>0.8</b>
<b>0.075 – 0.150</b>	<b>1.4</b>
<b>0.150 – 0.300</b>	<b>3.0</b>
<b>0.300 – 0.450</b>	<b>4.5</b>
<b>&gt; 0.450</b>	<b>6.0</b>

## **ANEXO 15.**

### **CERTIFICADOS DE CALIDAD DE LAS MATERIAS PRIMAS**

- DICLOFENAC SODICO
- LACTOSA
- TALCO
- ESTEARATO DE MAGNESIO
- ALMIDON

Selectchemie AG



QUIMICA REITZEL S.A.  
P.O. BOX 444-1

CERTIFICATE OF ANALYSIS

CIUDAD GUATEMALA  
GUATEMALA C.A.

---

DICLOFENAC SODIUM BP98

---

Quantity	400.0 KG
Batch No.	20000915
Manufacture date	09/2000
Expiry date	09/2004

TEST ITEMS                      RESULTS

Characteristics:	White crystalline powder
Identification	Positive
Appearance of solution	0.014
Related Substances:	Pass
Heavy metals:	10PPM MAX
Loss on drying:	0.28%
Assay:	99.40%
Arsenic:	2PPM MAX
Acidity or Alkalinity:	7.17

CONCLUSION: THE PRODUCT CONFORMS TO BP98

Data as received from supplier.

Zurich, October, 2000

SELECTCHEMIE AG

E. Brem

A. Zöllig

Milkout S.A.



## CERTIFICADO DE ANÁLISIS N° 003.387

Producto:	LACTOSA MONOHIDRATO GRADO FARMACÓPEA
Distribuidor:	GIBSON & CO

Lote N° 2.665	Elaborado 14 Septiembre 2000	Vencimiento 14 Septiembre 2002	Cantidad Bolsas 200
Numeración bolsas del lote: 224.540 - 224.739			

Por la presente certificamos que esta partida cumple con las especificaciones de la Farmacopea Americana USP XXIII:

ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICOS	UNIDAD	ESPECIFICACIÓN	VALOR ANÁLISIS
Humedad (80° C/ 2 hs)	%	Máximo 0,30	0,23
Proteínas (N x 6,38 Kjeldhal)	%	Máximo 0,10	0,04
Cenizas (550° C/2 hs)	%	Máximo 0,10	0,07 ✓
pH (Solución al 10 %)		Entre 4 - 6,5	6,19
Acidez (OHNa 0,1 N/6 grs)	MI	Máximo 0,40	0,21
Claridad de solución 10 % (Absorv. 400 nm)		Máximo 0,04	0,0094
Absorvancia (210 - 220 nm)		Máximo 0,25	0,0967
Absorvancia (270 - 300 nm)		Máximo 0,07	0,0269

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO	UNIDAD	ESPECIFICACIÓN	VALOR ANÁLISIS
Rec Total de Mesófilos Aerobios (APC)	ufc/gr.	Máximo 100	30
Coliformes Totales (ABRV)	ufc/gr.	Negativo en 1 gr.	Negativo
Hongos y Levaduras (YGC)	ufc/gr.	Máximo 10	5

DISTRIBUCIÓN DE PARTICULAS (Porcentaje Retenido en peso)								
USS MESH	42	60	80	115	170	200	250	325
ESPECIFICACIÓN	0	Max 1	Max 1	1 - 2	5 - 10	8 - 15	15 - 25	Min 30
VALOR ANÁLISIS	0,0	0,0	0,9	1,6	7,6	13,9	18,0	38,1

**Almacenamiento:** Para su mayor vida útil almacenar en locales cerrados, secos, libres de olores y a temperatura no superior a los 30° C. Estibar hasta un máximo de 20 bolsas de alto o su equivalente de 2 pallets.

**Presentación:** Bolsas de papel de 4 pliegues (1 blanco), film de polietileno de 15 micrones y bolsa interior de polietileno de 100 micrones. Peso neto 25 kgs.

**Director Técnico:** Farmacéutico/Bioquímico - MARTÍN PFEIFFER MP 2930

Ing. Químico MARTÍN PFEIFFER  
MARTÍN PFEIFFER MP 2930  
SUPERVISOR ANFA DE HIDRATADOS

CERTIFICADO  
DE  
ANALISIS

MERCK

Merck Centroamericana, S.A

Km 13.5 carr. Roosevelt  
Zona 11, Edificio MERCK  
Apartado Postal 1651  
Telefono: 5922111  
Fax: 5942954  
Guatemala, C.A.

Yeg. 1/10

Articulo:	6.08070.9025
Producto:	<u>TALCO PHARMA S USP</u>
Lote:	S722/00 *

TEST	RESULTADO
IDENTIFICACION	CONFORME
PERDIDA POR IGNICION (6.5% max.)	< 6.5 % ✓
SUBSTANCIAS SOLUBLES EN ACIDO (10 mg max.)	6.0 mg
HIERRO SOLUBLE EN AGUA (test conforme)	CUMPLE
REACCION Y SUBSTANCIAS SOLUBLES (5 mg max.)	< 5.0 mg
ARSENICO (3 ppm max.)	< 3 ppm
METALES PESADOS (0.004% max.)	< 0.004 %
PLOMO (0.001% max.)	< 0.001 %
pH (7.0 - 9.0)	7.2
MICROBIOLOGIA	
BACTERIA AEROBICA (cfu/g)	< 10
HONGOS (cfu/g)	< 10

**Droguería**   
**EL SALVADOR Gibson**

CUSTOMER : GIBSON Y CIA SUC.  
 PRODUCT : MAGNESIUM STEARATE VEGETABLE GRADE (MF-2-V)  
 CHARGENO. : C069533  
 MANUDAC. DATE : 25/4/00      EXPIRY DATE : 25/4/02  
 BATCH Nº C069533      Certificate of Analysis

Conform the Pharmacopoeia: *USP24-NF19/BP98/ PHEUR 3RD Ed./DAB10*

Typical Property	Actually measured value
Appearance	White powder
Smell	Faint Characteristic
Identification A	> 53 °C
Identification B	passes test
Acidity/alkalinity	passes test
Acid value of the fatty acids	206
Lead	< 1 ppm
Cadmium	< 1 ppm
Nickel	< 1 ppm
Chlorides	< 250 ppm
Sulphates	< 0.30 %
Relative content of stearic acid	65.0 %
Relative content stearic acid and palmetic acid	98.0 %
Microbial limits	< 1000 cfu/gr.
Molds and Yeast	< 500 cfu/gr.
E. Coli	absence
Salmonella species	absence
Organic Volatile Impurities	in accordance
Loss on drying	3.9 %
Sieve residue at 200 mesh	0.3 %
Free fatty acid	0.6 %
Bulk density tapped	0.34 g/ml
Mg-content (assay as Mg)	4.7 %
Contamination	ACC

REVISAI

Venlo, 09 May 2000

P. Cammaris

Star  
s van Gent, Holland

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Date : 18-May-2001

DROGUERIA GIBSON Y CIA. SUC.  
APARTADO POSTAL 242  
17, CALLE OTE. # 320 . .

SAN SALVADOR/EL SALVADOR  
EXPIRY DATE=PRODUCTION DATE + 24 MONTHS

F.A.O.MR.D.TSEKES

Product : 03406 C\*Pharm 03406 ALMIDON DE MAIZ USP  
Packing : 7022 STANDARD BAG 2 PLIES

Container :  
Lic.Plates : MSKU N200309-3

Batch no. : S89159 (12-Feb-2001) -MEASURED- ..... CUSTOMER SPECS. ....

Moisture	%	12.3	
pH		5.6	
Total Count	/g	5	
Yeasts	/g	35	
Moulds	/g	5	
Coliforms	/g		absent
Echerichia Coli	/10g		absent

Quality Support Laboratories  
Hubert Neyt

Computer prepared document, electronically signed

REVISADO