

II CONVENCION CIENTIFICA INTERNACIONAL
“II CCI UCLV 2019”



“VII SIMPOSIO INTERNACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS”

Título: Nueva formulación de Metronidazol-500, tabletas revestidas.

Title: New formulation of Metronidazol-500, coated tablets.

Autores: Carmen Rosa Cruz Valiente¹, Yenisé Elledías García², Irela Pérez Sánchez³,
Maylin Montenegro Meilán⁴.

¹Laboratorios MedSol, Cuba. E-mail: carmen@ms.medsol.cu

²Laboratorios MedSol, Cuba. E-mail: yenise@ms.medsol.cu

³IFAL/UH, Cuba. E-mail: irelaps@ifal.uh.cu. (Dra. C.)

Resumen:

El uso excesivo e indiscriminado del metronidazol trae como consecuencia la resistencia de algunas bacterias; su régimen de dosificación prolongado y de administraciones múltiples aumenta los efectos indeseables, creando molestias en el paciente que termina por abandonar el tratamiento. Partiendo de lo anterior nos propusimos el desarrollo de una formulación de Metronidazol-500, mediante la fabricación por el método de vía húmeda con revestimiento acuoso. Utilizando un diseño de mezcla D-Optimal fueron estudiados los comportamientos del desintegrante y el plastificante. A partir de la formulación optimizada se fabricaron tres lotes pilotos, los que fueron sometidos a estudios de estabilidad acelerada y estante. La elaboración a escala piloto mostró similitud entre las características tecnológicas teóricamente predichas y las evaluadas. La incorporación del Vivacoat PA-3P-163 cumplió con los objetivos propuestos al permitirnos la obtención de tabletas con una cubierta homogénea, capaz de enmascarar el característico sabor amargo del principio activo. Los resultados satisfactorios de los estudios de estabilidad avalan una fecha de validez de 24 meses, lo cual hizo posible la obtención del registro sanitario para el producto terminado Metronidazol-500, tabletas revestidas. El nuevo medicamento podrá satisfacer la dosis requerida por los pacientes, evitando las molestias asociadas al mal sabor y los regímenes de dosis múltiples.

Palabras Clave: Metronidazol tabletas; Revestimiento acuoso; Evaluación sensorial

Abstract:

The excessive and indiscriminate use of metronidazole results in the resistance of some bacteria; its prolonged dosage regimen and multiple administrations increases the undesirable effects, creating discomfort in the patient who finishes up abandoning the treatment. Based on the above, we proposed the development of a formulation of Metronidazol-500, through the manufacturing of the wet method with aqueous coating. Using a D-Optimal mixing design, the disintegrant and plasticizer behaviors were studied. From the optimized formulation, three pilot lots were manufactured, which were subjected to accelerated stability and shelf studies. The elaboration at pilot scale showed similarity between the theoretically predicted and evaluated technological characteristics. The incorporation of Vivacoat PA-3P-163 fulfilled the proposed objectives by allowing us to obtain tablets with a homogeneous cover, capable of masking the characteristic bitter taste of the active ingredient. The satisfactory results of the stability studies guarantee a validity date of 24 months, which made it possible to obtain the sanitary registry for the finished product Metronidazol-500, coated tablets. The new drug will be able to satisfy the dose required by patients, avoiding the inconvenience associated with bad taste and multiple dose regimens.

Keywords: *Metronidazol tablets; Aqueous coating; Sensory evaluation.*

1. Introducción.

Hoy en día el metronidazol (MTZ) es considerado uno de los medicamentos más eficaces para combatir las infecciones por bacterias anaerobias tanto gram-negativas como gram-positivas, destacando la infección por *Helicobacter pylori*. Su amplio espectro ha llevado en los últimos años al uso excesivo, innecesario e indiscriminado de este antimicrobiano lo que trae como consecuencia la resistencia de algunas bacterias al tratamiento, fenómeno que ha ido en aumento en los últimos años y que en la actualidad dificulta la cura de tales afecciones. El régimen de dosificación establecido del MTZ es prolongado y de administraciones múltiples, lo que aumenta los efectos indeseables creando molestias en el paciente que a veces culmina en la interrupción del tratamiento por parte de este. ⁽¹⁾

En el presente trabajo se aborda como objetivo principal el desarrollo de una formulación de Metronidazol-500 tableta revestida, que cumpla con las especificaciones farmacéuticas requeridas internacionalmente manteniendo la eficacia del tratamiento; a la vez que logre la disminución del número de tabletas por administración, brindando comodidad al paciente y disminuyendo los efectos indeseables.

2. Metodología.

La metodología utilizada para la fabricación de las tabletas de Metronidazol-500 se describe en el diagrama de flujo (Figura 1). Se escogió para la elaboración de los granulados la vía de granulación húmeda.^(2,3) Luego de ejecutados los procesos de mezcla y granulación se procedió al secado de los mismos a una temperatura de $65 \pm 5^\circ\text{C}$. Una vez que los granulados estuvieron en rango de humedad se ejecutó la degranulación en un molino oscilante (ERWEKA modelo AR - 400), provisto de una malla de 1,4 mm y finalmente se incorporaron los excipientes de la fase externa. Dichos granulados fueron comprimidos en una máquina rotativa de 8 estaciones (RONCHI modelo 8AM), la cual fue ajustada a una velocidad de 25 min^{-1} , utilizando un juego de troquel cóncavo normal de 12,70 mm de diámetro. El recubrimiento de los lotes pilotos se ejecutó mediante la técnica de revestimiento acuoso;⁽⁴⁾ para ello se utilizó el preparado de color Vivacoat PA-3P-163,⁽⁵⁾ con el fin de garantizar un menor tiempo de proceso y una mejor planificación de la producción.^(6,7)

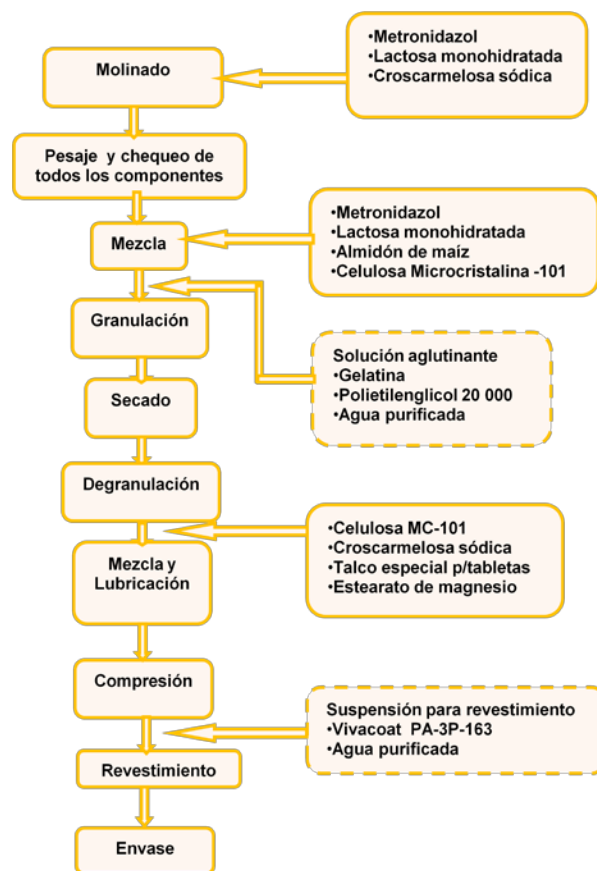


Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de fabricación de Metronidazol-500, tabletas revestidas (Fuente de elaboración propia).

La formulación de Metronidazol-500, está sustentada sobre la base de un Diseño de Mezcla (D-optimal), el cual incluyó seis experimentos en los que se evaluó el comportamiento de la lactosa monohidratada, la gelatina y el polietilenglicol (PEG) 20000 por constituir componentes que inciden directamente sobre las variables respuestas: dureza, desintegración y disolución de los comprimidos. La Tabla I muestra un resumen de la matriz del diseño experimental.

Tabla I: Matriz del diseño experimental. (Fuente de elaboración propia)

Materias prima		% Evaluados en el Diseño Experimental					
Composición	Función	E1	E2	E3	E4	E5	E6
Metronidazol (MTZ)	IFA	x	x	x	x	x	x
Lactosa monohidratada	Relleno	7,72	7,22	8,22	9,72	8,47	9,22
Almidón de maíz	Desintegrante	x	x	x	x	x	x
Celulosa MC-101	Desintegrante	x	x	x	x	x	x
Gelatina	Aglutinante	3,0	3,0	2,0	1,0	2,0	1,0
PEG- 20 000	Plastificante	0,25	0,75	0,75	0,25	0,50	0,75
Croscarmelosa sódica	Desintegrante	x	x	x	x	x	x
Talco	Lubricante	x	x	x	x	x	x
Estearato de magnesio	Lubricante	x	x	x	x	x	x
Vivacoat PA-3P-163	Preparado para revestimiento	x	x	x	x	x	x

Para la evaluación de las tabletas de Metronidazol-500 se siguió la metodología establecida en la USP 37. ⁽⁸⁾ Las mismas, fueron envasadas en blíster de aluminio/PVC ámbar y sometidas a estudios de estabilidad acelerada durante 6 meses bajo condiciones de estrés (40 ± 2 °C y 75 ± 5 % HR) y estabilidad de estante durante 24 meses (30 ± 2 °C y 40 ± 5 % HR); ⁽⁹⁾ siendo evaluado para cada tiempo de estudio los parámetros: apariencia, peso promedio, dureza, humedad, contenido del IFA, sustancias relacionadas y disolución. La evaluación sensorial se realizó mediante en una prueba escalar de intervalo gráfica estructurada. ^(10, 11)

3. Resultados y discusión.

3.1. Formulaciones ensayadas.

De manera general todos los granulados mostraron un flujo continuo; lo cual garantiza la calidad en los resultados durante el proceso de compresión. Una vez ejecutados los correspondientes procesos de compactación de los granulados experimentales, fue desarrollada la evaluación de las propiedades físico-mecánica, tecnológica y química de los núcleos obtenidos, observándose los resultados que se refieren en la Tabla II.

Tabla II: Resultados de la evaluación físico-mecánica, tecnológica y química de los núcleos.

Propiedad	Límite	E1	E2	E3	E4	E5	E6
*Peso promedio (mg)	735,0 ± 36,7	738,7 ± 7,3	734,3 ± 4,4	733,9 ± 5,4	734,4 ± 4,9	735,1 ± 4,4	737,3 ± 5,8
*Dureza (kgf)	8,0 ± 1,0	8,1 ± 0,9	7,6 ± 0,5	8,5 ± 0,5	10,0 ± 0,9	9,0 ± 0,6	9,5 ± 0,8
Friabilidad (%)	≤ 1,00	0,30	0,15	0,35	0,12	0,29	0,15
*Desintegración (min)	≤ 15,00	0,88 ± 0,10	0,65 ± 0,13	0,85 ± 0,08	0,93 ± 0,25	0,88 ± 0,11	0,82 ± 0,29
Disolución (%)	Q ≥ 85,0	105,2	105,9	103,1	102,8	108,2	109,1

* Se expresa en valor promedio ± desviación estándar.

Los pesos promedios obtenidos en los seis ensayos se encuentran dentro de los límites establecidos, como resultado de las buenas propiedades de flujo. En el caso de la dureza las formulaciones E4 y E6, con cantidades máximas de lactosa monohidratada, exhibieron valores superiores, lo cual pudiera estar dado por la alta compresibilidad intrínseca que posee dicho excipiente. El conjunto de las materias primas evaluadas, favorecieron la resistencia de las tabletas al desgaste superficial o erosión durante los procesos de manipulación de las mismas, en este sentido el aporte más significativo con una friabilidad de 0,12 %, lo mostró la formulación E4.

La desintegración de las tabletas, puede caracterizarse como de muy rápida, exhibiendo tiempos individuales que no exceden los 5 min, muy alejados de los 15 min indicados en los laboratorios de producción, como reto tecnológico para estas formulaciones. En tal sentido E2 y E6, con cantidades máximas de PEG 20000, se caracterizaron por una tendencia a la disminución de dicho parámetro.

Los resultados del contenido de fármaco disuelto resultaron muy positivos, alcanzando la totalidad de fármaco disuelto a los 60 min de iniciado el ensayo.

El incremento en los niveles de lactosa monohidratada y PEG 20000 mejoraron las características de dureza, desintegración y disolución de los comprimidos elaborados; mientras las concentraciones ensayadas de gelatina no mostraron incidencias en las propiedades estudiadas.

El proceso de optimización del diseño experimental permitió seleccionar una composición con un 2,0 % gelatina, un 8,68 % de lactosa monohidratada y un 0,31% de PEG 20000. Dicha formulación prevé obtener valores de dureza, desintegración y disolución de los comprimidos de: 7,9 kgf, 1 min y 102 %, respectivamente. Teniendo en cuenta que los valores predichos para cada una de las variables respuestas satisfacen las expectativas propuestas con una probabilidad del 97,6 %, se decidió llevar dicha formulación a escala piloto.

3.2. Lotes fabricados a Escala Piloto.

Los granulados caracterizados por una buena fluidez, permitieron un correcto llenado de las matrices durante el proceso de compresión, garantizando así la calidad de los núcleos obtenidos. Una vez comprobada la calidad de los núcleos elaborados se procedió a efectuar el proceso de revestimiento. Los resultados de las principales propiedades evaluadas a las tabletas se muestran en la Tabla III.

Nótese que las tabletas revestidas recibieron un incremento en peso (3%) en correspondencia con el peso de los núcleos y acorde a lo esperado; exhibiendo valores de altura y dureza dentro de los rangos especificados como evidencia de la alta resistencia mecánica que alcanzaron las mismas. La desintegración, una vez más se comportó de manera muy positiva, cuyos valores individuales máximos quedaron muy alejados del límite teórico superior exigido por este ensayo (15 min).

Las pruebas realizadas para la identificación del producto terminado arrojaron resultados positivos, en cuanto a la coincidencia de los espectros de absorción UV y los tiempos de retención (TR) obtenidos para las muestras y el patrón, luego del análisis por

espectrofotometría UV y cromatografía líquida de alta resolución (CLAR). Se comprobó que tanto la valoración como la uniformidad de dosis cumplen con los límites establecidos, alcanzando valores muy pequeños de coeficiente de variación y valores de aceptación, respectivamente, demostrando la calidad de las tabletas y muy en particular del proceso de mezclado efectuado.

Tabla III: Resultados de las propiedades evaluadas a las tabletas. (Fuente de elaboración propia).

Propiedades		Límites de Aceptación	Lote 001	Lote 002	Lote 003
Físico- mecánicas y Tecnológicas	Apariencia	*	Cumple	Cumple	Cumple
	**Peso Núcleo (mg)	735,0 ± 36,7	740,2 ± 8,0	741,50 ± 6,0	737,9 ± 6,0
	Revestido	757,1 ± 37,8	762,8 ± 8,2	761,90 ± 8,9	759,9 ± 7,1
	**Altura (mm)	5,70 ± 0,15	5,78 ± 0,05	5,80 ± 0,03	5,83 ± 0,02
	**Dureza (kgf)	8,0 ± 1,0	7,8 ± 0,7	8,5 ± 1,0	7,9 ± 0,7
**Desintegración (min)	≤ 15,00	1,36 ± 0,34	1,47 ± 0,33	1,67 ± 0,17	
Químicas	Identificación	A) $UV_{muestra} = UV_{patrón}$	Cumple	Cumple	Cumple
		B) $TR_{muestra} = TR_{patrón}$	Cumple	Cumple	Cumple
	Contenido del IFA (%)	90,0 - 110,0 CV ≤ 2,0 %	102,6 CV = 0,1	102,0 CV = 0,2	102,5 CV = 0,5
	Uniformidad de dosis (%)	Valor de aceptación (VA) ≤ 15,0 %	3,5	3,1	4,7
	Disolución (%)	$Q_{(60min)} \geq 85,0$	102,7 ± 1,8	101,7 ± 1,5	102,8 ± 2,8
Microbiológica	Límite microbiano	***	Responde	Responde	Responde

* Tabletillas biconvexas, revestidas de color rojo claro y de 12,70 mm de diámetro.

** Se expresa en valor promedio ± desviación estándar.

*** Bacterias totales ≤ 2x10³ ufc/g. Hongos totales ≤ 2x10² ufc/g. Ausencia de E. coli en 1 g.

Los excelentes resultados obtenidos para los perfiles de disolución, mostrados en la Figura 2, evidencian la buena reproducibilidad de los tres lotes pilotos. Nótese que a los 20 minutos la cantidad de MTZ disuelta, una vez más, cumple satisfactoriamente con los límites de tolerancia exigidos para este ensayo ($Q \geq 85\%$ a los 60 minutos).

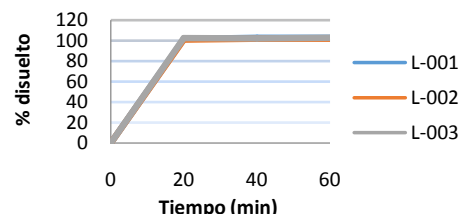


Figura 2: Perfiles de disolución de los lotes recién fabricados (Fuente de elaboración propia).

Con estos resultados queda demostrado que el proceso de revestimiento no afectó de forma alguna las propiedades tecnológicas de las tabletas, ni la liberación del MTZ.

El análisis microbiológico, por su parte, demostró que los núcleos obtenidos satisfacen las exigencias establecidas para esta forma farmacéutica sólida oral al no contener microorganismos patógenos y exhibir conteos de bacterias y hongos dentro del rango de valores que establece como aceptable la USP 37.

Los resultados obtenidos, por las tabletas revestidas recién elaboradas, demuestran que la formulación seleccionada exhibió un proceso satisfactorio.

3.3. Evaluación sensorial.

Los resultados de la evaluación del sabor de las tabletas revestidas de Metronidazol-500 se muestran en la Figura 3. Obsérvese que el 88 % de los encuestados, cifra superior al 50 % establecido como límite de aceptación, calificaron el grado de aceptación del sabor de las

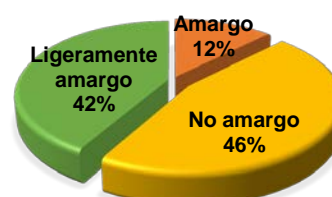


Figura 3: Grado de aceptación del sabor de las tabletas revestidas de Metronidazol-500

(Fuente de elaboración propia)

tabletas entre No amargo a Ligeramente amargo; dicho resultado se puede considerar como relevante, teniendo en cuenta el sabor extremadamente amargo y desagradable que posee el MTZ ubicado dentro del grupo de fármacos más rechazados por el sabor. Según los resultados obtenidos, el revestimiento acuoso con Vivacoat PA-3P-163 cumplió el objetivo de enmascarar el sabor amargo del MTZ, el cual resulta muy desagradable a los pacientes al llevar a cabo tratamientos por un amplio periodo, siendo esta una de las causas que ocasiona el abandono de la terapia.

3.4. Estabilidad acelerada.

Los resultados obtenidos de los ensayos físico-químicos realizados para este estudio se resumen en la Tabla IV. Obsérvese que la apariencia de las tabletas se mantuvo constante en lo referente al color y la tonalidad de las mismas. De igual modo el peso de las tabletas se mantuvo prácticamente invariable para los tres lotes, ya que las diferencias encontradas no son notorias. De forma similar, las variaciones en el contenido de humedad no resultaron

llamativas; no obstante se aprecia una ligera tendencia a disminuir este parámetro en el tiempo. Con relación a la dureza, las tabletas de los tres lotes experimentaron una disminución en esta propiedad; este comportamiento puede estar relacionado con la pérdida de humedad, provocando un debilitamiento en los enlaces formados durante el proceso de granulación y con ello la pérdida de la resistencia mecánica de los comprimidos.

Tabla IV: Resultados de los estudios de estabilidad acelerada. (Fuente de elaboración propia)

Estudio	Lote	Tiempo (meses)	Apariencia	**Peso (mg/tab)	**Dureza (kg/f)	**Humedad (%)	**Contenido del IFA (%)	Sustancias relacionadas
Estabilidad Acelerada	001	0	Cumple	754,8 ± 7,4	12,0 ± 0,8	2,1 ± 0,0	102,6 ± 0,3	Cumple
		3	Cumple	754,7 ± 9,6	11,6 ± 0,5	2,3 ± 0,3	100,9 ± 0,4	Cumple
		6	Cumple	756,0 ± 7,2	8,4 ± 0,1	1,8 ± 0,5	101,0 ± 0,6	Cumple
	002	0	Cumple	760,1 ± 10,0	13,5 ± 1,1	2,1 ± 0,0	102,0 ± 1,8	Cumple
		3	Cumple	762,6 ± 7,8	13,2 ± 0,8	2,1 ± 0,1	101,2 ± 1,1	Cumple
		6	Cumple	765,5 ± 10,6	10,2 ± 0,1	1,8 ± 0,3	102,7 ± 0,3	Cumple
	003	0	Cumple	760,6 ± 10,4	13,6 ± 0,7	2,2 ± 0,0	102,5 ± 0,7	Cumple
		3	Cumple	761,7 ± 7,7	13,9 ± 0,8	2,1 ± 0,1	101,2 ± 0,9	Cumple
		6	Cumple	765,7 ± 8,4	10,2 ± 0,1	1,9 ± 0,3	103,1 ± 0,6	Cumple
Límites de aceptación			*	757,0 ± 37,8	≥ 8,0	≤ 5,0	90,0-110,0	***

* Tabletillas biconvexas, revestidas de color rojo claro y de 12,70 mm de diámetro.

** Se expresa en valor promedio ± desviación estándar.

*** El área de cualquier pico secundario del cromatograma obtenido con la solución (b) no es mayor que el área del pico correspondiente a la Impureza A de MTZ en el cromatograma obtenido en la solución (a).

La cuantificación del contenido de MTZ arrojó que todos los lotes se mantienen dentro del rango establecido en el criterio de aceptación. Los perfiles de disolución expuestos en la Figura 4 muestran que desde los 20 minutos se libera más del 85% del fármaco, demostrando la alta capacidad de la formulación para liberar el MTZ en el medio. El ensayo de sustancias relacionadas resultó satisfactorio al no observarse picos secundarios en el cromatograma.

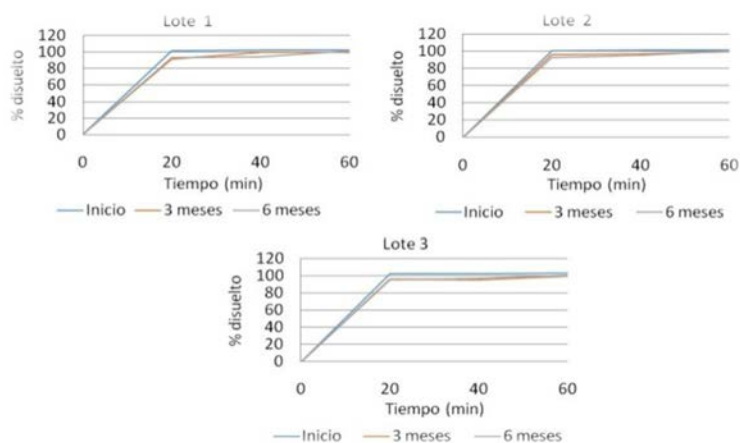


Figura 4: Perfiles de disolución. Estabilidad Acelerada (Fuente de elaboración propia)

3.5. Estabilidad de estante.

Los resultados obtenidos de los ensayos físico-químicos realizados para este estudio se resumen en la Tabla V. Nótese que la apariencia de las tabletas se mantuvo constante en lo referente al color, tonalidad y textura de la cubierta de las mismas. El peso de los comprimidos muestra un ligero aumento que se asocia con la leve ganancia de humedad que experimentaron los lotes durante el tiempo estudiado.

La dureza, que se mantuvo prácticamente constante al inicio del estudio, exhibió un aumento apreciable a los 24 meses; dicho comportamiento pudiera estar asociado al incremento observado en el contenido de humedad, provocando un fortalecimiento de los enlaces formados durante el proceso de granulación y con ello el aumento de la resistencia mecánica de las tabletas.

La cuantificación del contenido de MTZ arrojó que todos los lotes se mantienen dentro del rango establecido en el criterio de aceptación. Los perfiles de disolución expuestos en la Figura 5 ratifican la alta capacidad de la formulación para liberar el MTZ en el medio, pues una vez más se cuantificó una cantidad superior al 85% del fármaco desde los 20 minutos.

El ensayo de sustancias relacionadas resultó satisfactorio al no observarse picos secundarios en el cromatograma. Los tres lotes cumplieron satisfactoriamente el análisis microbiológico para los límites establecidos.

Tabla V: Resultados de los estudios de estabilidad en estante. (Fuente de elaboración propia)

Estudio	Lote	Tiempo (meses)	Apariencia	**Peso (mg/tab)	**Dureza (kg/f)	**Humedad (%)	**Contenido del IFA (%)	Sustancias relacionadas	Conteo microbiológico
Estabilidad en Estante	001	0	Cumple	754,8 ± 7,4	12,0 ± 0,8	2,1 ± 0,0	102,6 ± 0,3	Cumple	Cumple
		12	Cumple	756,1 ± 9,9	10,7 ± 1,5	2,3 ± 0,0	101,7 ± 0,7	Cumple	Cumple
		24	Cumple	756,8 ± 8,0	13,7 ± 1,1	2,5 ± 0,1	100,9 ± 0,8	Cumple	Cumple
	002	0	Cumple	760,1 ± 10,0	13,5 ± 1,1	2,1 ± 0,0	102,0 ± 1,8	Cumple	Cumple
		12	Cumple	762,4 ± 9,9	12,9 ± 0,8	2,3 ± 0,1	101,5 ± 0,4	Cumple	Cumple
		24	Cumple	765,6 ± 10,1	16,9 ± 1,1	2,4 ± 0,0	101,7 ± 0,3	Cumple	Cumple
	003	0	Cumple	760,6 ± 10,4	13,6 ± 0,7	2,2 ± 0,0	102,5 ± 0,7	Cumple	Cumple
		12	Cumple	767,6 ± 8,5	13,7 ± 0,7	2,4 ± 0,0	101,3 ± 0,5	Cumple	Cumple
		24	Cumple	772,5 ± 8,6	17,0 ± 1,0	2,5 ± 0,0	103,0 ± 1,2	Cumple	Cumple
Límites de aceptación			*	757,0 ± 37,8	≥ 8,0	≤ 5,0	90,0-110,0	***	****

- * Tabletas biconvexas, revestidas de color rojo claro y de 12,70 mm de diámetro.
- ** Se expresa en valor promedio ± desviación estándar.
- *** El área de cualquier pico secundario del cromatograma obtenido con la solución (b) no es mayor que el área del pico correspondiente a la Impureza A de MTZ en el cromatograma obtenido en la solución (a).
- **** Bacterias totales ≤ 2x10³ ufc/g. Hongos totales ≤ 2x10² ufc/g. Ausencia de E. coli en 1 g.

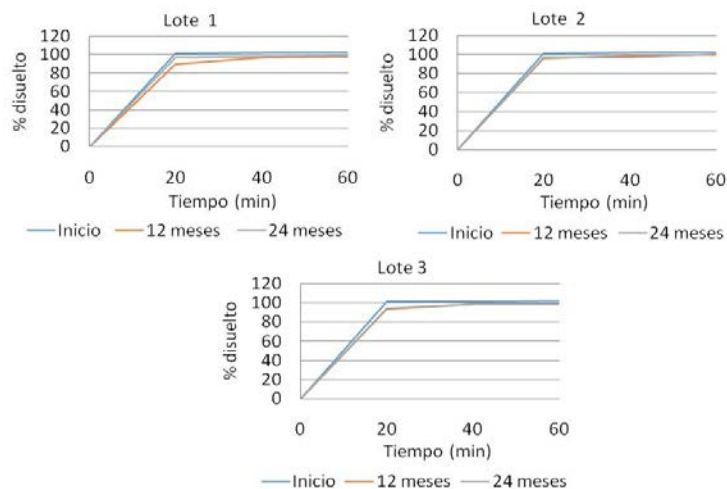


Figura 5: Perfiles de disolución. Estabilidad de Estante (Fuente de elaboración propia)

Los resultados satisfactorios obtenidos en los estudios de estabilidad permiten proponer para el producto terminado una fecha de validez de 24 meses.

4. Conclusiones

1. Con la optimización del diseño experimental se obtuvo una formulación que satisfizo las exigencias tecnológicas y analíticas requeridas para la fabricación del producto Metronidazol-500mg.
2. Los resultados de las evaluaciones realizadas a los lotes pilotos recién fabricados exhibieron criterios de acción semejantes a los predichos en el diseño experimental, quedando demostrado que la formulación es escalable.
3. La evaluación sensorial como herramienta para evaluar el sabor de las tabletas arrojó un grado de aceptación en los encuestados del 88 %, evidenciando así la efectividad del revestimiento acuoso con Vivacoat PA-3P-163 al enmascarar el sabor amargo del MTZ.
4. Los resultados satisfactorios de los estudios de estabilidad permitieron la obtención del registro sanitario (No.: M-18-046-P01) con una fecha de validez de 24 meses.

Recomendación:

- Generalizar el producto terminado Metronidazol-500, tabletas revestidas.

5. Referencias Bibliográficas

1. Bendesky A. Menéndez D. “Metronidazol: una visión integral” Revista Facultad de Medicina UNAM. Vol.44 No.6 Noviembre-Diciembre2011, p 255.
2. García, J. y Domínguez-Gil, A. (1993) “Preformulación de Medicamentos”. Fauli T., C. Tratado de Farmacia Galénica.1ª Edición. Editorial Luzán 5 S.A. Madrid. p. 103.
3. Jiménez-Castellanos, M. y Muñoz, A. (1993) “Formas Farmacéuticas Sólidas de Administración Oral: Comprimidos”. Fauli T., C. Tratado de Farmacia Galénica.1ª Edición. Editorial Luzán 5 S.A. Madrid. p. 521-531.
4. Lachman L. Herbert, A. Lieberman, Joseph C. Kaning. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third Edition. Philadelph. Lea & Febiger. (1986).
5. VIVACOAT A - High Adhesion; 2014. [Online]. Disponible en: <http://www.jrsPharma.de>, <http://www.VIVACOAT.com>
6. Melgoza C; Rocha R; Plata F; Mendoza G; Sandoval H; “Recubrimiento pelicular de comprimidos matriciales de alta densidad y pellets para la liberación modificada de urea en rumiantes”. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 38, núm. 4, octubre-diciembre, 2007, p. 15-23.
7. Díaz I, Gárciga M, Pérez A, Cordovés Y.” Caracterización de un sistema acuoso de recubrimiento de películas para tabletas.” Revista Cubana de Farmacia vol.36 n.3 Ciudad de la Habana, septiembre-diciembre, 2002.
8. USP 37. Farmacopea de los Estados Unidos de América. United State Pharmacopeia V2 NF-32; 2014. p. 1786, 3823, 4372-6.
9. CECMED. Regulación No. 23 Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. [Online]; 2000. Disponible en: www.cecmecmed.sld.cu.
10. Howes D. El creciente campo de los Estudios Sensoriales. [Online]; 2014. Disponible en: <http://www.relaces.com.ar/index.php/relaces/article/view/330>.
11. Real Academia Nacional de Farmacia. Enmascaramiento de sabores en formas farmacéuticas sólidas orales; 2015.