



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

ESTUDIO DE VARIABLES QUE CAUSAN LAMINACION EN TABLETAS DE ACETAMINOFEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
MAURICIO MONTOYA FLORES



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

Pág.

PARTE I. PREFACIO	1
PARTE II. OBJETIVOS	111
PARTE III. GENERALIDADES	
A. INTRODUCCION	1
B. TABLETAS	3
PARTE IV. EXPERIMENTO	
A. DISEÑO DEL EXPERIMENTO	19
B. EVALUACION DE LAS TABLETAS	22
C. PRUEBAS DE ABSORCION "IN VITRO"	25
D. VALIDACION DEL METODO ANALITICO	31
PARTE V. RESULTADOS Y DISCUSION	
A. EVALUACION DE LAS TABLETAS	34
B. ANALISIS DE VARIANZA	45
C. PRUEBA DE INTESTINO INVERTIDO	62
D. VALIDACION DEL METODO ANALITICO	69
PARTE VI. APENDICES.	
PARTE VII. CONCLUSIONES.	
PARTE VIII. BIBLIOGRAFIA.	

P A R T E I.
P R E F A C I O.

El propósito de este trabajo es realizar el estudio de una formulación para fabricar tabletas que contienen acetaminofén como principio activo, utilizando un proceso de granulación vía húmeda. Esta formulación, ha presentado ciertas dificultades durante la compresión; ya que, la presencia del problema conocido como "laminación" se ve favorecida. Estas dificultades pueden ser atribuidas tanto a las características particulares del fármaco, tipo y cantidad de excipientes que componen esta forma farmacéutica; como al proceso de fabricación, el cual tiene gran influencia sobre las propiedades fisicoquímicas de los polvos por comprimir.

De la serie de variables que intervienen en la aparición del laminado de una tableta, fueron ensayadas aquellas que teóricamente tienen mayor influencia para que dicho problema se suscite. Para el desarrollo del trabajo se consideraron como variables propias de la formulación solamente a: el tamaño de partícula del componente activo, y la cantidad de aglutinante y lubricante empleados en la misma. Igualmente, se incluyeron variables de proceso como son: granulación de los polvos y proceso de secado; de manera específica, se consideraron el tamaño de malla empleado para granular, y la humedad final del granulado.

Las variables seleccionadas para conformar el estudio, se incluyeron en un diseño experimental, el cual permite dentro de su estructura, apreciar el efecto que ejercen cada -

una de ellas sobre el resto de las mismas, tanto de forma particular, como de manera conjunta.

La parte experimental consistió en la fabricación de lotes a escala piloto, tomando en cuenta los cambios de formulación y proceso de manufactura señalados por el experimento.

Después de su manufactura, las tabletas fueron sometidas a la evaluación de las siguientes propiedades: tiempo de desintegración, disolución, dureza y friabilidad; las cuales reflejan los cambios realizados.

En paralelo a las evaluaciones de control de la tableta se llevó a cabo una prueba de paso a través de intestino invertido de rata, con objeto de obtener información adicional acerca de la permeabilidad del fármaco en distintas formulaciones.

Finalmente, valiéndonos de los resultados obtenidos del diseño experimental, y mediante una combinación de variables se propuso la formulación y proceso de manufactura útiles para alcanzar la producción de tabletas con la calidad requerida. Bajo estas condiciones y para demostrar que el problema planteado se superó, se elaboraron lotes de mayor tamaño, los cuales cumplieron con los parámetros de control establecidos.

P A R T E II.
O B J E T I V O S

La finalidad de esta tesis es lograr la formulación de una tableta que incluya acetaminofén como principio activo, que cumpla con las características que se requieren de ella para su manejo y administración; principalmente ser resistente a la abrasión, para que durante su manejo no se presenten problemas de laminado.

Por otra parte, la formulación debe permitir que el principio activo sea liberado de manera adecuada para lograr su absorción y llegue a la circulación general. Esto debe cumplirse como resultado de un plan de fabricación y evaluación adecuados, cuyas condiciones de trabajo serán obtenidas a partir de un diseño factorial completo, que incluye cinco variables con dos niveles. Estas variables son: tamaño de partícula del componente activo, cantidad de aglutinante, proporción de lubricante, número de tamiz empleado para granular y humedad final del granulado.

PARTE III.
GENERALIDADES

A.- INTRODUCCION.

La necesidad de aliviar el dolor sigue siendo uno de los objetivos primordiales de la medicina, tratar de evitarlo o simplemente llevarlo a niveles tan bajos que no causen molestia intensa ha sido fuente de un sinnúmero de estudios.

Esta es la razón por la cual en la actualidad se manejan una gran serie de analgésicos, narcóticos y no narcóticos, contenidos en diversas formas farmacéuticas. Dentro de los analgésicos no narcóticos con los cuales no se corre el riesgo de crear adicción, se encuentran los salicilatos como los agentes más utilizados en el sector salud y cuyo prototipo es el ácido acetilsalicílico. Existe otra clase dentro de los analgésicos no narcóticos que constituye una alternativa de los salicilatos, en la cual se encuentra el acetaminofén; el cual, posee buenas propiedades analgésicas y antipiréti-

cas, con bajo riesgo tóxico.

El acetaminofén, con la estructura química: N-acetil-p-aminofenol, tiene ciertas ventajas sobre la aspirina, ya que no produce los efectos secundarios característicos de este fármaco (irritación, acidez, hemorragias gástricas, etc.), - no obstante, para que el acetaminofén pueda ser administrado sin riesgo, se requiere que el paciente tenga en buenas condiciones su masa hepática, pues el acetaminofén, en su mayor proporción es biotransformado en los microsomas hepáticos y durante el desarrollo de este proceso se genera un metabolito hepatotóxico.

Por sus características, el acetaminofén puede presentarse en diversas formas farmacéuticas, aunque, la fabricación de una tableta que lo contiene, constituye hasta cierto punto una dificultad, pues se ha reportado al acetaminofén - como un "Cuerpo de Mohr"; es decir, es un material que no es perfectamente elástico, propiciando que durante la compresión o inmediatamente después que la fuerza de compactación desaparece, llegue a darse el problema de laminación (23,31, 36).

B.- TABLETAS.

(3,11,20,32,33,40)

- ASPECTOS GENERALES DE SU MANUFACTURA.

Las tabletas empiezan a incursionar dentro de la tecnología farmacéutica a finales del siglo XIX, y han sido definidas como:

"Forma farmacéutica sólida, obtenida por compactación del principio activo y diluentes que son seleccionados para ayuda del proceso y mejora de las propiedades del producto"

Un buen número de razones justifican el empleo de esta forma farmacéutica, pues cuenta con ventajas como: facilidad de administración, facilidad de dosificación, encubrimiento de caracteres organolépticos indeseables del principio activo con los excipientes, estabilidad adecuada del fármaco, etc.

Se han desarrollado diferentes tipos de tabletas: de administración oral, sublingual, masticables, efervescentes y las de acción sostenida.

Se puede decir que la elaboración de una tableta ocurre a partir de la compresión de la mezcla en polvo de principio o principios activos y excipientes. Para que tenga lugar dicha compresión, muchas veces se hace necesario un aumento y homogeneidad en el tamaño de partícula, sobretodo cuando la mezcla de polvos es muy fina o cuando se intenta modificar alguna propiedad de la misma, por ejemplo:

- La distribución de forma y tamaño de la partícula
- La segregación de los polvos
- Las propiedades aglutinantes de los polvos
- Las propiedades de flujo de la mezcla

Cuando se requiere del aumento y homogeneidad del tamaño de partícula se hace necesaria la preparación de un granulado. Para la producción de éste, existen tres métodos principales: el método seco, el húmedo y el de rocío.

- En el método seco la mezcla de polvos se compacta y fracciona.
- El método húmedo es el más empleado en la industria farmacéutica, en él, la mezcla de polvos se humecta con un líquido adecuado con el fin de producir aglomerados, los cuales se someten a un proceso de secado para dar lugar al granulado.

- El método por rocío se refiere al "rompimiento" en gotas de una solución; la cual, recubre a los polvos - que se encuentran circulando a favor de una corriente de aire.

Existen otros métodos más: la granulación por cristalización y la granulación por fusión; sin embargo, por lo novedoso de su empleo son poco utilizados.

Cada uno de estos métodos tiene muchas ventajas y limitantes, no se puede decir cuál es el mejor, pues esto depende de una diversidad de factores que no serán discutidas - en este trabajo.

- PROBLEMAS FRECUENTES CAUSADOS POR EL GRANULADO, DURANTE LA COMPRESION (11,33,40).

Durante el desarrollo y producción de tabletas existen problemas típicos que dificultan la elaboración de comprimidos de alta calidad. Una tableta defectuosa conduce al rechazo de ésta y altera la dosificación y biodisponibilidad del fármaco administrado. Para que una tableta pueda considerarse de propiedades satisfactorias, debe cumplir con ciertas - características, como son: ser lo suficientemente dura para resistir la abrasión ocasionada por su manejo, durante la manufactura, acondicionamiento o transporte; el principio activo contenido en la tableta debe ser biodisponible; tener la

uniformidad de peso y contenido de fármaco requeridos; debe tener una apariencia elegante, con todas sus características de color, forma, y otras identificaciones; debe conservar sus atributos a través del tiempo.

Existe una serie de problemas que pueden presentarse durante la compresión:

- Adherencia a las paredes de la matriz. Este problema puede apreciarse cuando la tableta se resiste a ser expulsada de la matriz, debido a la adhesión a las paredes de la misma; produciendo tabletas rugosas de sus orillas, o rayadas de los lados, este problema generalmente es debido a una lubricación insuficiente del granulado.
- Picaduras y aglutinación. Ambos términos son aplicados cuando nos encontramos ante un aglutinamiento en las caras de los punzones o cuando se originan películas en las caras internas de éstos. Pueden ser debidos a un secado incompleto o a una lubricación inadecuada en el granulado.
- Astilladuras y agrietamientos. Son causadas por equipo de trabajo dañado, principalmente los punzones, refiriéndose tales términos a los daños causados sobre cualquier parte de la tableta, pero principalmente al centro de alguna de sus caras.

De manera general puede decirse que estos problemas tie-

nen su origen en cualquiera de los siguientes puntos, o la -
conjunción de dos o más de ellos: fallas de lubricación, -
exceso o falta de humedad en el granulado, distribución hete-
rogénea en el tamaño de partícula, tipo y cantidad de lubri-
cante y/o fallas en el equipo (punzones y matrices).

Además de los problemas citados, podemos encontrarnos -
con dos no menos importantes, éstos se conocen dentro de la
industria farmacéutica como laminado y descoronado, los cua-
les por su importancia dentro de este trabajo serán tratados
a continuación.

- DESCORONADO Y LAMINACION: ANALISIS DE ALGUNAS DE SUS CAU-
SAS Y POSIBLES SOLUCIONES.

El descoronado es el defecto en el cual el segmento su-
perior de las tabletas se agrieta alrededor de la orilla o -
se separa como una "tapa". Se ha dicho que es debido al atra-
pamiento de aire en la matriz, el cual es comprimido y se ex-
pande en cuanto la presión desaparece. Aunque algunos inves-
tigadores afirman por medio de experimentos realizados bajo
atmósferas de aire, helio o vacío, que el atrapamiento de -
aire no es la causa principal del problema, ya que aún con -
ausencia de éste el problema persiste (35).

El descoronado también ocurre por presencia de gran -
cantidad de polvos finos dentro del granulado. El hecho de -

emplear punzones y matrices nuevas ha tenido intervención frecuente en el problema; ya que, el espacio entre punzón y matriz es muy pequeño y no permite la salida del aire contenido en los polvos por comprimir.

El laminado se origina por los mismos factores que el descoronado, pero en condiciones exageradas, pues la tableta se separa en dos o más capas. A los factores señalados en la aparición del descoronado pueden añadirse otros: tamaño de partícula heterogéneo, demasiado polvo fino, gránulos con porosidad y fragilidad elevadas, realizar la compresión a presiones muy altas; lo cual, se verá incrementado cuando la humedad del granulado es muy baja; además, se añaden también como factores responsables de manera directa en la aparición del laminado: las propiedades del fármaco por comprimir; su tamaño de partícula, elasticidad, cantidad empleada en la formulación, y también se menciona como causa posible la velocidad del tableteo (35).

Se han mencionado muchas causas por las cuales una tableta puede laminar, una de ellas es que una presión excesiva conlleva al laminado, pero se han hecho dos observaciones al respecto: la primera es que a mayor fuerza de compresión mayor es la tendencia a laminar; la segunda, es que después de cierta fuerza de compresión la tendencia a laminar disminuye. Estas observaciones son explicadas haciendo uso del concepto de "deformación plástica". Se dice que a mayor fuer

za de compresión— mayor es la deformación plástica de los materiales y, por consecuencia, la tendencia a que éstos recuperen su forma causará el laminado, superando a la fuerza de enlace entre las partículas.

El hecho de que la tendencia a laminar disminuya después de cierta presión, se explica también a partir de la fuerza de unión entre las partículas; ya que, a mayor fuerza de compresión— mayor es la fuerza y número de uniones entre éstas, pero también la deformación plástica es más alta, sólo que esta última tiene un límite al cual se hace constante entonces, cuando la fuerza de compresión se eleva poco arriba de este límite, el aumento en el número de uniones ocurrido será mayor, y no así la deformación plástica. Por lo tanto, ahora la fuerza de unión entre las partículas es mayor que la deformación plástica, y las uniones interparticulares no permiten la recuperación de los materiales deformados. En consecuencia, la tendencia a laminar disminuye; además, el contenido de humedad favorece la disminución de la deformación plástica y, por ende, las fuerzas de unión entre las partículas tendrá mayor probabilidad de superar la deformación plástica (36).

Se ha podido apreciar la influencia que tienen los excipientes de una tableta sobre su tendencia a laminar cuando se emplea como ingrediente activo al paracetamol (acetaminofón); así, se reporta que el empleo de aglutinante en una

concentración del 3 al 5 % (p/p), propicia la creación de tabletas de mayor resistencia al laminado. Esto se ha explicado por medio de la reducción en la deformación plástica de los cristales por efecto de un recubrimiento del aglutinante sobre el fármaco y demás excipientes presentes al momento de agregarlo a la mezcla de polvos, amortiguando la recuperación elástica de los materiales después de la compresión: sin embargo, a mayores concentraciones de aglutinante se produce un efecto amortiguante constante (1,23,36,39).

Por otra parte, el uso de algunos ingredientes disminuye la fuerza de unión entre los gránulos cuando ocurre la compresión. Un ejemplo de esto es el uso de lubricantes como el estearato de magnesio; el cual, tiende a revestir las partículas, disminuyendo con ello el número de enlaces entre éstas, favoreciendo entonces la presencia del laminado.

De igual forma que los componentes de una formulación juegan un papel importante sobre el laminado de una tableta, el proceso de granulación también lo hace, evitando o favoreciendo el fenómeno (38).

En últimas fechas se ha mencionado a las fuerzas mecánicas como una causa más del laminado; para lo cual, se realiza la evaluación de las fuerzas axial y radial de las tabletas. Para definir las, se considera que la fuerza axial va en dirección de la presión ejercida por el punzón superior, y, que la fuerza radial va en contra de las paredes de la matriz al

comprimir. Resulta entonces, que cuando las tabletas son evaluadas en dichas fuerzas, y la fuerza de tensión axial es menor que la fuerza de tensión radial, existe una marcada tendencia a laminar por recuperación elástica de los componentes (1,23,31,41).

Ante las causas del laminado anteriormente descritas, existen posibles soluciones, que si bien no son aplicables en cualquier circunstancia, si pueden orientarnos para lograr la solución del problema de la forma más conveniente. Estas, se presentan al final del trabajo, en el apéndice I.

- EVALUACION DE LAS TABLETAS.

Una vez que las tabletas han sido fabricadas se debe garantizar la calidad de las mismas; para ello, se someten a evaluaciones físicas y fisicoquímicas como son: tiempo de desintegración, porcentaje de disolución, análisis de dimensiones, peso, resistencia a la abrasión y dureza de las mismas; sin embargo, no todas son indicativas del proceso de liberación del principio activo, de éstas podemos citar como representativas de dicha liberación solamente al tiempo de desintegración (no en todos los casos), y al porcentaje de disolución, y como representativas de su resistencia a la manipulación: dureza y friabilidad.

a.- LA LIBERACION.

- Desintegración.

La necesidad de dar orientación referente a la absorción del fármaco, ha propiciado el manejo de conceptos tales como la desintegración; la cual, fue reconocida como necesaria hace algunos años, pues se sabía que para suponer la absorción de un fármaco, la tableta debía desintegrarse, siendo necesario reproducir en sistemas "in vitro" las condiciones naturales: temperatura y movimiento. El proceso de desintegración no implica una disolución completa del fármaco; sin embargo, la prueba de desintegración sirve como una herramienta dentro del control de calidad de la tableta.

- Disolución.

Es sumamente importante que para que un fármaco se absorba, éste se disuelva en los líquidos orgánicos, tales como: saliva, jugos gástrico e intestinal, etc. Este fenómeno de disolución ha sido estudiado por Noyes y Whitney, además de otros; los cuales, han propuesto en base a sus observaciones, que el proceso de disolución ocurre desde la superficie de la partícula sólida a disolver, formando una solución saturada a su alrededor inmediato, y difundiendo a través del solvente, de zonas más concentradas a zonas menos concentradas (25,28).

Sin embargo, la disolución del material activo, está ba

jo influencia de algunos factores entre los que se cuentan - los que se deben a los componentes de la formulación o aquellos que se originan del proceso de disolución. Se puede hablar de tres factores generales que afectan dicha operación, estos son:

- i) Factores que surgen del medio disolutor. Como puntos importantes que surgen del medio disolutor se cuentan a: la velocidad de agitación, temperatura del medio, características físicas y químicas del medio, - por ejemplo viscosidad y pH.
- ii) Factores provenientes de la forma farmacéutica. La forma farmacéutica influye sobre el proceso de disolución principalmente al considerar los excipientes empleados en la fórmula, por ejemplo: lubricantes, - desintegrantes, aglutinantes, etc., que pueden retrasar dicho proceso. Asimismo, la influencia del método de granulación y de las propiedades con las que resulten los gránulos son de manera directa factores que originan variaciones en la velocidad de disolución.
- iii) Factores causados por el fármaco incluido. Los factores causados por el principio activo no son de menor importancia, dentro de ellos se cuenta la solubilidad del fármaco en el líquido disolutor; la que a su vez está bajo influencia de otros parámetros físicos

como son: la polaridad de la molécula, el polimorfismo de los cristales; o bien, la porosidad de la partícula, etc.

- Absorción.

Después de la etapa de liberación del fármaco, el paso más importante sea cual fuere la forma farmacéutica o su vía de administración; excepto la intravenosa, es lograr su paso a través de las membranas celulares y así llegar a la circulación sanguínea.

Por lo anterior, además de evaluar la desintegración y disolución del fármaco como puntos de referencia para considerar que el principio activo puede aparecer en la circulación sanguínea, es necesario hacer junto con dichas pruebas, una evaluación más, la cual puede ayudar ampliamente apoyando la afirmación de que un fármaco será absorbido. Con el fin de medir la permeabilidad de un fármaco y asociarlo con su absorción "in vivo", se maneja una técnica conocida como: ---- "pruebas de absorción en intestino invertido"; la cual, es magnífica fuente de información adicional que permite "garantizar" la permeabilidad a nivel intestinal cuando el medicamento ha sido administrado oralmente; además brinda información sobre el tipo de transporte que requiere el fármaco para traspasar la membrana celular (7,19).

Esta prueba de "intestino invertido", se realiza de manera muy sencilla, pero debe contarse con algunos cuidados -

en sus condiciones de trabajo para lograr la mayor semejanza con la realidad. Existen ciertos factores que pueden ejercer alteraciones sobre los resultados, y que se deben considerar para poder dar la mejor interpretación posible a los mismos, estos son:

- Tamaño de la partícula (fármaco)
- Velocidad de disolución
- Coeficiente de partición del componente activo
- Solubilidad del fármaco
- Permeabilidad de la membrana
- pKa del fármaco
- Estabilidad del fármaco
- pH del medio disolutor
- Contar con el acarreador propio cuando el fármaco le requiere.

b.- LA MANIPULACION DE LA TABLETA.

- Dureza.

Aunque la dureza no es una propiedad fundamental, ésta ha venido tomando mayor importancia dentro del proceso de control de calidad de la tableta durante su producción; ya que, tiene influencia importante sobre otros parámetros de calidad como es el tiempo de desin-

tegración y disolución de la tableta. Una dureza elevada causará disminución de los espacios intergranulares, requiriéndose entonces más tiempo para que el líquido disolutor pueda penetrar y romper los enlaces de aglutinación y probablemente acarrear problemas de biodisponibilidad cuando es administrada. La dureza también influye sobre la resistencia de la tableta durante su manipulación, pues otorga características que permiten conservar el material compacto y evitar pérdidas del mismo. (8,22,41).

Es de gran importancia evaluar en conjunto la dureza, friabilidad, desintegración y disolución; ya que, todas estas pruebas se interrelacionan de alguna manera. Esto se puede apreciar cuando se tienen durezas elevadas pues aunque la pérdida de material por abrasión de la tableta disminuye, el tiempo de desintegración y disolución se verán incrementados; o bien, una dureza baja tal vez no ocasione dificultades a las pruebas de desintegración y disolución, pero si favorecerá la pérdida de material por abrasión durante su manejo (5,46).

Así como existe interrelación entre cada una de las propiedades finales del producto, también la hay entre las características de los componentes de cada formulación y dichas propiedades. Un ejemplo claro es el uso de agentes lubricantes, pues causan efecto directo

sobre la dureza de la tableta cuando se emplean en gran cantidad o no se tienen precauciones con el tiempo de mezclado, haciendo más blanda a la tableta por interferencia en la unión de los gránulos; además, forma una capa hidrofóbica por medio de un confinamiento en la superficie de los gránulos, prolongando significativamente los tiempos de desintegración y disolución (17,22,30 41).

Se ha observado que así como el proceso de granulación y los excipientes empleados tienen influencia sobre el tiempo de desintegración y disolución, la naturaleza del material activo también tiene efecto, por ejemplo, el tamaño de partícula repercutirá en la superficie de contacto con el medio disolutor, pues un aumento del área superficial efectiva del fármaco por medio de la reducción del tamaño de partícula puede incrementar el proceso de disolución (5,6,19).

- Friabilidad.

Parece ser que la prueba de friabilidad es una de las más sencillas, pero de mayor importancia desde el punto de vista "control de calidad"; pues cuando se ha logrado la elaboración de un comprimido que cumple los requisitos señalados en la "norma de calidad" del resto de sus propiedades, resulta de poco valor cuando su resistencia a la abrasión es ínfima.

Una débil resistencia a la fricción nos conducirá - de manera general a dos problemas: primeramente la buena apariencia con la que debe contar el producto se verá - disminuida, causando mala impresión al consumidor, y segundo, esta fricción puede traer consigo pérdidas de material activo; lo cual, evidentemente representa una baja en la dosis de fármaco incluida.

Por lo anterior, se debe considerar que la evaluación de la friabilidad en conjunto con el resto de las propiedades de una tableta, permitirá garantizar la calidad del producto.

P A R T E I V .
E X P E R I M E N T O

A.- DISEÑO DEL EXPERIMENTO.

Para el desarrollo del experimento se empleó un diseño factorial completo, constituido por cinco variables, causantes comunes del laminado de tabletas, siendo éstas: cantidad de aglutinante y lubricante empleadas, tamaño de partícula del componente activo, tamaño de malla empleado para granular y humedad final del granulado. A estas variables se les atribuyeron dos niveles de trabajo pues nos interesa conocer el comportamiento de éstas al existir variaciones sobre una formulación y proceso establecidos. El diagrama se ilustra en la tabla No. 1.

Los 32 experimentos que se presentan en la tabla No. 1 fueron preparados en forma aleatoria bajo las condiciones de formulación y proceso que señala la celda respectiva, partiendo de una fórmula teórica general que incluye los siguientes componentes:

		<u>CONCENTRACION (%)</u>	
FARMACO:	ACETAMINOFEN	64	
EXCIPIENTES:	LUBRICANTE	0.5	2.5
	AGLUTINANTE	4.0	6.0
	DESINTEGRANTE	1.2	
	DILUENTE	<u>c. b. p.</u>	
		100	(250 mg)

		P1				P2			
		L1		L2		L1		L2	
		M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
A1	H1	1	2	3	4	5	6	7	8
	H2	9	10	11	12	13	14	15	16
A2	H1	17	18	19	20	21	22	23	24
	H2	25	26	27	28	29	30	31	32

Tabla No. 1. Diseño factorial completo

Dónde:

P1= Acetaminofén polvo*

P2= Acetaminofén cristales

L1= Lubricante 0.5%

L2= Lubricante 2.5%

A1= Aglutinante 4%

A2= Aglutinante 6%

M1= Malla No. 12

M2= Malla No. 40

H1= Humedad final del
granulado 1%H2= Humedad final del
granulado 3%* Acetaminofén = Paracetamol

- PROCESO DE FABRICACION.

Cada uno de los lotes se fabricaron siguiendo una granulación vfa húmeda, siguiendo las etapas:

- Pesado del material.

El tamaño de los lotes fue de 1000 tabletas. En la pesada de los materiales se utilizó una balanza Mettler P- 1200; o bien, la balanza Triple Beam, modelo 700, según el requerimiento.

- Mezclado.

Antes de realizar la mezcla de los polvos, éstos se pasaron por malla USP # 20, con el fin de homogeneizar el tamaño de partícula.

Después de homogeneizar los polvos, se incluyeron en -- una primera mezcla: principio activo, agente aglutinante, diluyente y dos de tres partes del desinteorante, empleando un mezclador planetario Hobart modelo H:50, durante 15 minutos a 40- 50 R.P.M.

- Humectación.

Para el proceso de humectado, se empleó agua destilada en cantidad suficiente para lograr la consistencia adecuada para granular.

- Granulado.

La granulación se realizó a través de malla USP # 8, - utilizando para tal operación un aparato oscilatorio Erweka, tipo EGS, modelo AR- 400.

- Secado.

Para el proceso de secado se empleó una estufa Hotpack, modelo 232, a una temperatura de 35- 40°C, y para la cuantificación de humedad, un acuómetro Beckman KF 4 B o equivalente, con fundamento en el método de Karl- Fisher para determinación de humedad.

- Trituración.

El tamaño de partícula del gránulo es un factor considerado en la conformación del estudio; por lo tanto, se utilizaron dos tamaños de malla para granular: la No. 12 y la No. 40, en un oscilador Erweka, tipo EGS, modelo AR- 400.

- Mezclado.

En esta segunda etapa de mezclado se incluyeron el pregranulado, el agente lubricante, y el tercio restante del de integrante. Para tal efecto se utilizó un mezclador planetario Hobart, modelo N:50, durante 7 minutos a 40- 55 R.P.M.

- Compresión.

Finalmente, la mezcla de polvos se comprimió con punzones planos, de 8 mm de diámetro, biselados, bisectados, a un peso de 250 mg, con una dureza de 10- 12 unidades Strong- - Cobb, en una tableteadora monopunzónica, marca Killian, tipo RUD, a una velocidad de 30 T.P.M.

B.- EVALUACION DE LAS TABLETAS.

Las propiedades finales de una tableta son representativas de su calidad. La evaluación de dichas propiedades puede reflejar el efecto de los cambios realizados en la formulación y proceso de manufactura. Para lograr la apreciación de dicho efecto sobre las características de los comprimidos, - se llevaron a cabo las pruebas de disolución, desintegración dureza y friabilidad, de acuerdo a los procedimientos reportados en la USP XXI.

- Dureza.

La prueba de dureza se realizó en 20 tabletas, de manera individual, promediando el valor de sus resultados en unidades Strong- Cobb. Se utilizó un durómetro Scheleuniger, modelo 2 E/ 205.

- Desintegración.

Se utilizó la canastilla con discos de plástico, con agua a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como medio desintegrante, durante 15 minutos. La evaluación se efectuó por duplicado, en un desintegrador Elecsa modelo D.

- Variación de peso.

Se promedió el peso de 20 tabletas, pesadas individualmente, y aceptando un máximo de 2 tabletas con variación de $\pm 7.5\%$ en el peso requerido. Para realizar esta operación se utilizó una balanza analítica "Sartorius", modelo A- G, tipo 2403.

- Friabilidad.

Esta prueba tiene mucha importancia en la realización de este trabajo, pues es la responsable de manifestar el laminado de las tabletas por abrasión. Se llevó a cabo en un fragilizador Elecsa, modelo FE- 2- 30A, tipo EC, a una velocidad de 30 R.P.M., y conteniendo un mínimo de 6 g de tabletas por disco.

- Disolución.

a) Aparato. Se utilizó un disolutor Eg de "Aparatos de laboratorio" de acuerdo al método II para la prueba de disolución reportado en la USP XXI. Este consiste de: paletas como medio de agitación, a una velocidad de 50 R.P.M., con 900 ml de medio disolutor, a una temperatura de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y un tiempo de muestreo de 30 minutos.

b) Medio disolutor. Se utilizó el buffer de fosfatos pH 5.8, 0.2 M, como medio disolvente de las tabletas, el cual, se preparó mezclando 3.6 ml de una solución de NaOH 0.2 M y 50 ml de una solución de fosfato de potasio monobásico 0.2 M, diluyendo a 200 ml con agua destilada.

El pH se ajustó con un medidor digital de pH, marca Beckman, modelo 3500, con electrodos de cálomeI satu

rado (KCl) y vidrio.

- c) Solución patrón. Pesar alrededor de 40 mg de acetaminofén, disolver y llevar a 100 ml con buffer de fosfatos pH 5.8, de esta solución tomar 1 ml y llevar a 10 ml con buffer de fosfatos.

Se realizó el "barrido" de la solución patrón de acetaminofén de los 200 a los 400 nm, utilizando la misma solución buffer de fosfatos pH 5.8 como blanco, - en un espectrofotómetro Beckman DU- 8 equipado con celdas de cuarzo de 1 cm de espesor.

- d) Lectura de las muestras. La lectura de absorbancia - tanto de la solución patrón de acetaminofén, como de las muestras problema, se hizo a una longitud de onda de 249 nm, en un espectrofotómetro Beckman DU- 8 equipado con celdas de cuarzo de 1 cm de espesor. - utilizando solución buffer de fosfatos como blanco. La cantidad de acetaminofén disuelto en cada vaso, - se obtiene en mg por la fórmula general:

$$\text{mg de Acetaminofén} = C (A_u/A_s) FD V$$

Donde:

C.- Concentración de la solución patrón en mg/ml

FD.- Factor de dilución de las soluciones problema = 5

V.- Volumen de medio disolutor contenido en el vaso (900 ml)

A_u y A_s.- Absorbancias de la solución problema y solución patrón respectivamente.

Como ensayos adicionales en el control de la prueba de disolución, obtenidas de los vasos cada una de las muestras, fueron leídas junto con la solución patrón de acetaminofén -

tanto en la región del ultravioleta, como en la del infrarrojo, comprobando que no existe la formación de compuesto alguno entre el acetaminofén, excipientes, y solución buffer de fosfatos, durante la prueba de disolución.

Para la lectura al I.R. se utilizó un espectrofotómetro Beckman FT 1100, equipado con rayo laser. Para la lectura al U.V., se empleó el espectrofotómetro Beckman DU- 8, equipado con celdas de cuarzo de 1 cm de espesor.

- ANALISIS DE VARIANZA.

Se realizó el análisis de varianza de las evaluaciones de: dureza, desintegración, y disolución, con el fin de poder detectar el efecto que ejercen cada una de las variables incluidas en el diseño experimental, y/o sus interacciones ante dichos parámetros.

Con base en los resultados reportados por el análisis de varianza, el estudio de las gráficas obtenidas para cada una de las propiedades de la tableta, más las tablas de resultados respectivas, se logró eliminar el problema de laminación. Para comprobar que el problema que nos ocupa había sido superado, se prepararon lotes de mayor tamaño (10 000 tabletas), siguiendo el proceso de granulación y compresión anteriormente descritos, pero con una variante: en lugar de utilizar únicamente un punzón, se utilizaron cuatro en la misma tableteadora.

C.- PRUEBAS DE ABSORCION "IN VITRO".

Se llevó a cabo la llamada "prueba de absorción en intestino invertido" como un estudio adicional, con el fin de estudiar de manera representativa el efecto que tienen los excipientes sobre la permeabilidad del fármaco contenido en las tabletas, cuando se parte de dos formulaciones distintas

- Desarrollo de la prueba.

Para cubrir este objetivo, se empleó acetaminofén incluido tanto en dos formulaciones, como libre de contaminantes (materia prima). La primera formulación conteniendo un bajo contenido de aglutinante y lubricante; la segunda, con una concentración elevada de aglutinante y lubricante. Las dos formulaciones y el fármaco puro se prepararon en dos presentaciones: polvo y una disolución en buffer de fosfatos pH 5.8. La tabla No. 2 nos muestra el diseño empleado para la realización de esta prueba.

Formulación	Presentación del principio activo	
	Polvo	Solución
1	A	B
2	C	D
3	E	F

Tabla No. 2. Pruebas de intestino invertido

Donde:

- 1.- Formulación con bajo contenido de aglutinante y lubricante
 - 2.- Formulación con alto contenido de aglutinante y lubricante
 - 3.- Materia prima de acetaminofén como único ingrediente
- A, C, E.- Presentación en polvo de las tres formulaciones
- B, D, F.- Presentación de las tres formulaciones en solución.

- Metodología.

Para el estudio, el intestino se obtuvo de ratas de laboratorio con la técnica siguiente:

- Seleccionar una rata de aproximadamente 200 a 250 g de peso.
- Mantener al animal sin alimento durante 20 h previas al sacrificio.
- Sacrificar al animal, utilizando una cámara saturada con vapores de cloroformo.
- Hacer una incisión en la parte media del abdomen de la rata.
- Remover el intestino, cortando por debajo del pílora para prevenir la entrada de bilis, y por el otro extremo a la altura de la unión ileocecal.
- Introducir el intestino completo en solución salina normal (20 a 30 ml).
- Atar un extremo del intestino a una varilla de vidrio, o acero inoxidable con hilo catgut.
- Enrollar el intestino sobre sí mismo, hasta que quede invertido en su totalidad.
- Lavar el intestino con solución salina para eliminar residuos alimenticios.
- Cortar porciones de intestino de aproximadamente 10 cm de longitud, según se vayan necesitando.
- Mantener el resto del intestino invertido dentro de la solución salina en refrigeración.

Para el desarrollo de la prueba deben señalarse dos consideraciones:

- a.- El medio disolvente es el mismo que se ha empleado en la prueba de disolución, buffer de fosfatos pH de 5.8 .
- b.- La concentración aproximada de acetaminofén es de: -
35 $\mu\text{g/ml}$.

El aparato de permeabilidad empleado para la prueba, se ilustra en la Fig. No. 1 .

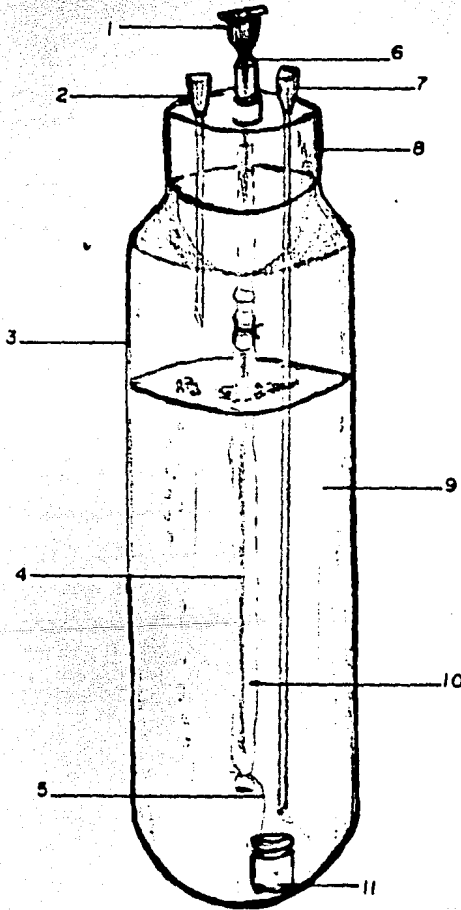


Fig. No. 1. Representación esquemática del aparato empleado para desarrollar la prueba de intestino invertido (7,10).

Donde:

- 1,4.- Aguja para toma de muestras
- 2.- Salida de aire
- 3.- Tubo de vidrio
- 5.- Hilo catgut (000)
- 6.- Soporte del segmento de intestino y gafa para la aguja de muestreo
- 7.- Entrada para mezcla de oxígeno/bióxido de carbono
- 8.- Tapa de plástico
- 9.- Solución problema
- 10.- Segmento de intestino
- 11.- Pesa de acero inoxidable de 8 ± 0.2 g .

- Metodología de la prueba. (toma de muestras)

- Atar al adaptador(soporte) uno de los extremos del segmento de 10 cm de intestino invertido.
- Amarrar el otro extremo, cerrando completamente la luz y colgarle una pesa de acero de 8 ± 0.2 g para mantener el segmento en posición vertical.
- Agregar la cantidad de polvo requerida para cada una de las formulaciones al tubo de vidrio; el cual, contiene 80 ml de solución buffer de fosfatos pH 5.8; o bien, agregar al tubo los 80 ml de la solución de acetaminofén en buffer de fosfatos, según se esté trabajando (polvo o solución).
- Mantener el sistema en baño de agua a 37 ± 1 °c.
- Bombear continuamente una mezcla de oxígeno- dióxido de carbono, en proporción 95:5 .
- Introducir al saco invertido, aproximadamente 2 ml de solución buffer de fosfatos sin fármaco.
- Empezara contar el tiempo de muestreo desde que se pone en contacto el saco invertido con la solución problema.

- Extraer la solución buffer del saco a intervalos de tiempo específicos.
- Lavar el interior del intestino con 1 ml de solución reguladora (buffer) inmediatamente después de cada muestreo.
- Extraer el volumen de lavado e integrarlo al muestreo en su tiempo correspondiente.
- Reemplazar el volumen tomado con 2 ml de solución buffer de fosfatos, para la siguiente muestra.

- PREPARACION DE LA SOLUCION PATRON.

La solución patrón de acetaminofén fue preparada bajo las mismas condiciones que se señalaron para la prueba de di solución, con una concentración aproximada de $40 \mu\text{g/ml}$.

- TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS.

A las muestras tomadas se les determinó el volumen exacto, y al igual que la solución patrón, se filtraron a través de papel filtro Whatman No. 42. De estos filtrados, se tomaron alícuotas de 1 ml y se aforaron a 10 ml con solución reguladora (buffer) de fosfatos.

La lectura de absorbancias de la solución patrón y las muestras problema, se realizó en un espectrofotómetro Beckman DU- 8 equipado con celdas de cuarzo de 1 cm de espesor, a una longitud de onda de 249 nm, empleando solución buffer de fosfatos como blanco.

La concentración de acetaminofén absorbida en mg se obtiene por la fórmula:

$$\text{mg de Acetaminofén} = C (A_u/A_s) FD V$$

Donde:

C.- Concentración de la solución patrón en mg/ml

FD.- Factor de dilución de las muestras problema = 10

V.- Volumen tomado de muestra. Para este caso se toma como valor, el volumen obtenido para cada tiempo de muestreo

A_u y A_s.- Absorbancias de la solución problema y solución patrón respectivamente.

- Análisis de varianza.

De los resultados obtenidos en las lecturas de los ensayos respectivos a cada una de las presentaciones, se hizo el tratamiento estadístico de análisis de varianza.

D.- VALIDACION DEL METODO ANALITICO (12).

Quando se desarrolla un método analítico, es necesario llevar a cabo ciertas pruebas para conocer la confiabilidad del mismo. Para cubrir esta necesidad, se realizó la validación; la cual, incluye la evaluación de linealidad, exactitud

y precisión (repetibilidad) del método.

- Linealidad.

Para la evaluación de la linealidad del método se empleó la técnica de los recobros de principio activo, manejando cinco concentraciones de acetaminofén en solución buffer de fosfatos pH 5.8. Esta concentración varió desde 17.75 mg por ml a 42.6 mg/ml, que corresponden al 50, 70, 90, 100, - 120 % de la concentración teórica contenida en las muestras obtenidas de la prueba de disolución.

- Preparación de las muestras para la prueba de linealidad. Pesar exactamente las cantidades de acetaminofén suficientes para aproximarnos a las concentraciones que corresponden a los porcentajes señalados anteriormente (17.75, 24.85, 31.95, 35.5, 42.6 mg/ml). Disolver cada una de estas cantidades en buffer de fosfatos (100 ml), de esta solución tomar 1 ml y aforar a 25 ml con solución buffer de fosfatos pH 5.8.

- Preparación de la solución patrón. Pesar alrededor de 40 mg de acetaminofén exactamente, disolver y aforar a 100 ml con solución buffer de fosfatos. De esta solución tomar 1 ml y aforar a 10 ml con solución buffer.

Las muestras problema así como la solución patrón se filtran a través de papel filtro Whatman # 42.

- Lectura de las muestras. Se lee la absorbancia de la solución patrón y de las muestras problema, a una longitud de onda de 249 nm, en el espectrofotómetro Beckman DU- 8 empleado

anteriormente, utilizando como blanco la solución buffer de fosfatos.

La cantidad de acetaminofén recuperada en mg, se obtiene de la fórmula:

$$\text{mg de Acetaminofén recuperada} = C (A_u/A_s) \text{ FD } V$$

Donde:

C.- Concentración de la solución patrón en mg/ml

FD.- Factor de dilución de las muestras problema = 25

V.- Volumen de disolución de cada muestra = 100 ml

A_u y A_s.- Absorbancias de las soluciones problema y solución patrón respectivamente.

De los resultados que se obtienen para la prueba de linealidad, es posible realizar el tratamiento estadístico para la determinación de la exactitud y repetibilidad (precisión) del método.

P A R T E V.
R E S U L T A D O S Y
D I S C U S I O N

A.- EVALUACION DE LAS TABLETAS.

Antes de presentar los resultados obtenidos en la evaluación de las propiedades de las tabletas, en la tabla No. 3 se reportan las normas de calidad establecidas para el producto.

EVALUACION	ESPECIFICACION
DUREZA	10 - 12 USC
DESINTEGRACION	< 15 min
% DISUELTO A LOS 30 MINUTOS	> 80 %
FRIABILIDAD	< 1 %

Tabla No. 3.- Parámetros de control de las tabletas.

Hay que señalar que únicamente se evaluaron 30 de los lotes que se presentan en la tabla No. 4. Los números 29 y 30 no se fabricaron por presentar problemas en la etapa de humectado; por consecuencia, la granulación de los polvos no fue posible realizarla.

- Durezas.

Los resultados que se presentan en la tabla No. 4 corresponden a los promedios de 20 tabletas evaluadas por cada lote, reportándose en unidades Strong- Cobb.

		P1				P2			
		L1		L2		L1		L2	
		M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
A1	H1	¹ 10.0	² 10.9	³ 7.3	⁴ 6.7	⁵ 11.6	⁶ 7.2	⁷ 9.7	⁸ 7.7
	H2	⁹ 14.6	¹⁰ 10.6	¹¹ 8.7	¹² 7.0	¹³ 11.4	¹⁴ 11.0	¹⁵ 12.0	¹⁶ 9.0
A2	H1	¹⁷ 7.5	¹⁸ 9.3	¹⁹ 9.5	²⁰ 8.4	²¹ 7.9	²² 4.1	²³ 6.6	²⁴ 5.1
	H2	²⁵ 10.6	²⁶ 8.6	²⁷ 10.0	²⁸ 8.7	²⁹ /	³⁰ /	³¹ 7.6	³² 5.9

Tabla No. 4. Resultados para la prueba de dureza (USC).

En esta tabla se puede observar que los lotes marcados con los números 3,4,6,7,8,9,11,12,16,17,18,19,20,21,22,23,24, 26,28,31,32, se encuentran fuera de especificaciones (10-12 USC), por lo tanto fueron rechazados.

- Desintegración.

La tabla No. 5 presenta los resultados de la prueba de desintegración, realizada en 12 tabletas por lote. Los valores se reportan en unidades de tiempo (minutos).

		P1				P2			
		L1		L2		L1		L2	
		M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
A1	H1	3	2	2	2	4	6	14	8
	H2	4	2	1	1	4	1	9	10
A2	H1	5	4	7	19	5	2	5	3
	H2	5	5	15	13	/	/	6	6

Tabla No. 5. Tiempos de desintegración en minutos.

El tiempo máximo de aceptación se fijó en un máximo de 15 minutos; por lo tanto, se rechazó el lote número 20.

- Variación de peso.

De cada lote se evaluaron 20 tabletas de manera individual, y el promedio de sus resultados se presenta en la tabla No. 6, en mg como unidad de peso. Para esta prueba cabe recordar que al momento de realizar la compresión de los polvos, la máquina tableteadora se ajustó a un peso de 250 mg de granulado por tableta.

		P1				P2			
		L1		L2		L1		L2	
		M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
A1	H1	247	242	247	248	240	249	249	251
	H2	253	248	247	243	256	247	247	251
A2	H1	250	250	251	251	247	249	246	250
	H2	250	250	241	251	/	/	249	238

Tabla No. 6. Pesos promedio por lote (mg).

Las normas de control en la USP XXI para la prueba de - variación de peso señalan que para las tabletas de más de - 130 mg y menos de 324 mg, se aceptan 2 tabletas como máximo con $\pm 7.5\%$ de diferencia en el peso que se requiere. Por - lo tanto, si ninguna de las tabletas evaluadas en cada lote está fuera de dicho intervalo de aceptación (231.25- 268.75 mg), entonces, ningún lote está fuera de especificaciones.

- Disolución.

La cantidad promedio de acetaminofén disuelta por cada lote a los 30 minutos, se reporta en unidades porcentuales - en la tabla No. 7.

		P1				P2			
		L1		L2		L1		L2	
		M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
A1	H1	87.22	95.96	83.00	74.10	96.46	97.68	93.87	98.80
	H2	92.32	89.14	84.46	75.80	100.0	103.0	97.90	96.00
A2	H1	85.30	78.90	104.0	100.0	97.93	102.7	106.0	106.0
	H2	87.50	79.85	99.20	100.0	/	/	107.0	115.0

Tabla No. 7. Resultados de la prueba de disolución (%).

Las condiciones reportadas en la USP XXI para la prueba de disolución de acetaminofén, estipulan un 80% como mínimo disuelto a los 30 minutos de muestreo; por lo tanto, se rechazan los lotes: 4, 12 y 18. Por otra parte, se aprecia que los lotes: 14, 19, 22, 23, 24, 31 y 32, reportan valores arriba del 100% de disolución. Esto sería indicativo de una mayor presencia de acetaminofén en la solución evaluada, pero que no es precisamente que se obtenga más acetaminofén del que realmente se introduce. Estos valores como cualquier otro, obtenidos de lecturas en aparatos muy sensibles, pueden ser considerados como aceptables si se toma en cuenta que el valor reportado se debe, posiblemente, a una mala pesada de la solución patrón empleada para las lecturas, o a una mala distribución de principio activo en el granulado, o a un flujo inadecuado del granulado en las tolvas de alimentación, etc.

- Barridos al U.V. e I.R.

Durante la evaluación de la disolución de las tabletas, se corrieron espectros de ultravioleta e infrarrojo, cuyos resultados se presentan en las figuras 2, 3 y 4.

a) Barridos al ultravioleta.

- Solución patrón. La solución patrón de acetaminofén - presentó el espectro que se presenta en la figura No. 2, después de su lectura en la zona electromagnética del U.V. (200- 400 nm), tomando como blanco la solución buffer de fosfatos pH 5.8 .

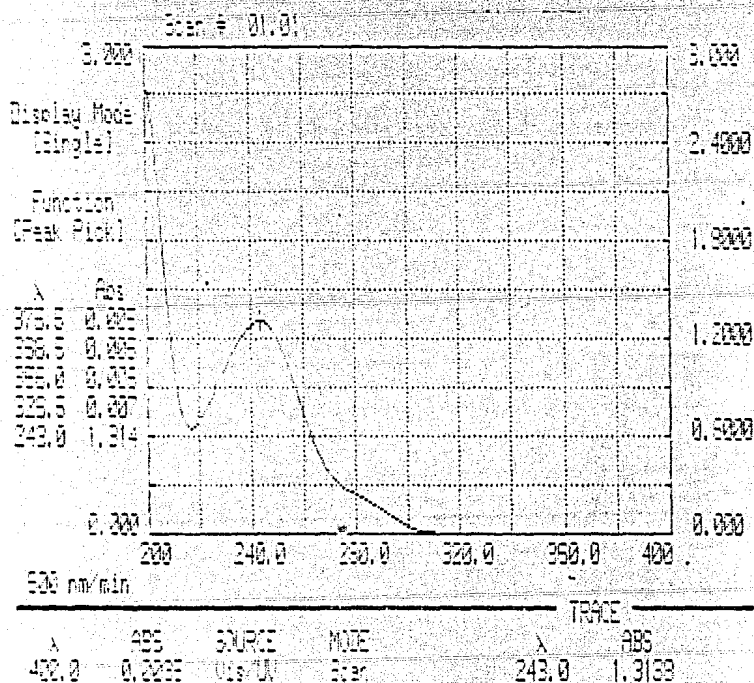


Fig. No. 2. Espectro de la solución patrón, obtenido del barrido en luz ultravioleta.

En el espectro de la fig. No. 2 se puede apreciar un pico de máxima absorbancia a los 243 nm correspondiente al - acetaminofén.

- Tabletas.

Las tabletas disueltas en buffer de fosfatos pH 5.8 - también se sometieron a la lectura bajo luz ultravioleta. Di- cha lectura dió como resultado el espectro que se muestra en la fig. No. 3 .

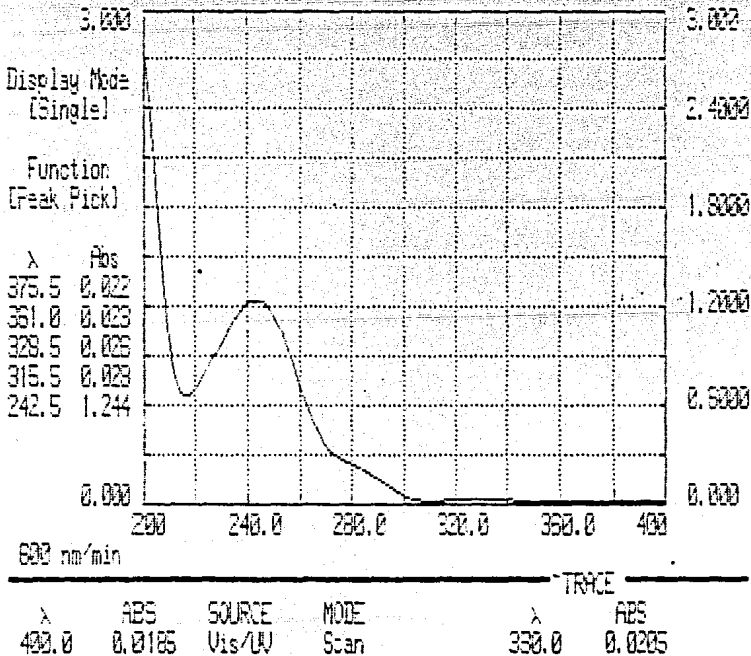


Fig. No. 3. Espectro del "barrido" de la solución obtenida - de la prueba de disolución.

Al observar el espectro que se presenta en la fig. No. 3 se puede apreciar una coincidencia plena con el espectro - obtenido para la solución patrón de acetaminofén (fig. No.2) por lo tanto, se puede decir que a esa longitud de onda - (200-400 nm), únicamente existe absorción de energía por - parte del fármaco contenido en las tabletas.

b) Barridos al I.R.

Con respecto a las lecturas en la zona electromagnética que corresponde al I.R., el resultado y comparación entre los espectros obtenidos para la solución patrón y solución problema (vasos de disolución), se presentan en la fig. No. 4 .

La fig. No. 4 nos señala una coincidencia de los "picos" característicos para la lectura al I.R., entre acetaminofén puro y acetaminofén disuelto en buffer de fosfatos, durante la prueba de disolución. De esto se puede concluir que no existe formación de productos secundarios durante el desarrollo de dicha prueba, y el único material que ofrece absorción de energía es el fármaco contenido en las tabletas.

Absorbancia del Acetaminofén al I.R.

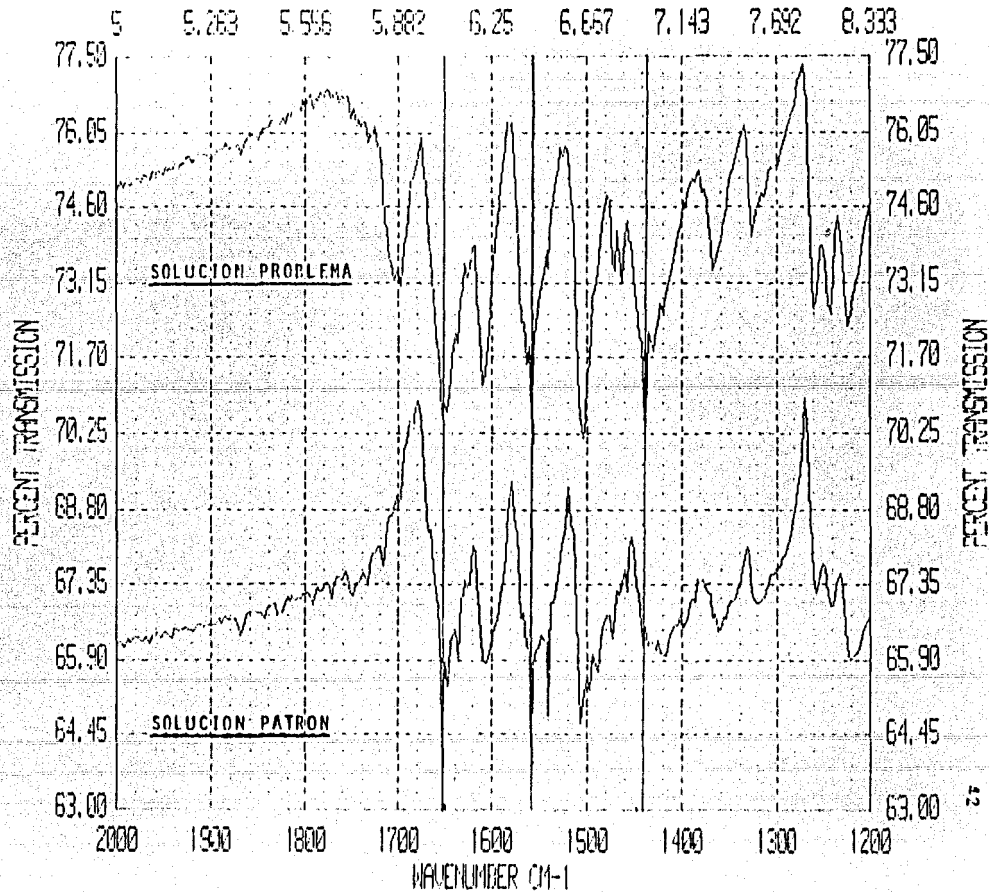
A.- 1650; B.- 1563; C.- 1444 cm^{-1}

Fig. No. 4. Espectro al I.R. de la solución patrón y muestra de la prueba de disolución, ver página siguiente.

Scan Name	RESOL1	Speed	Start	End	Scan Time
STANDARD	4	NO	2000.46	401.12	25 scans
	PA 113.				
PROBLEMA	4	NO	2000.46	401.12	25 scans
	TABLETA DE ACETAMINOFEN 150 MG.				75.06

BECKMAN

WAVELENGTH IN MICROMETERS



- Friabilidad.

Si las pruebas señaladas anteriormente se tomaran como único parámetro de aceptación, los lotes fabricados, serían aprobados en su mayoría, pero la prueba más sencilla e indicativa de la aparición del laminado de las tabletas debido a su débil resistencia a la abrasión, es la prueba de friabilidad. Los resultados de esta evaluación se presentan en la tabla No. 8. En ella se observa que únicamente los lotes marcados con los números 1,9,10 (señalados con signo +), resultan aprobados.

Como nota aclaratoria, se añade que la evaluación del laminado de las tabletas se hizo de manera intrínseca durante la prueba de friabilidad, pues aunque esta prueba tiene un carácter cuantitativo, en este caso no se reporta como tal, pues se consideró innecesario presentar valores numéricos; ya que, en su mayoría los lotes fabricados, marcados con signo negativo, no acreditan la prueba y; además, presentaron una marcada laminación. Los lotes marcados con signo positivo, si acreditan la prueba y no presentaron laminación.

Los valores en % de friabilidad obtenidos para los lotes 1,9 y 10, son:

LOTE 1= 0.37%

LOTE 9= 0.37%

LOTE 10= 0.29%

		P1				P2			
		L1		L2		L1		L2	
		M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
A1	H1	1 +	2 -	3 -	4 -	5 -	6 -	7 -	8 -
	H2	9 +	10 +	11 -	12 -	13 -	14 -	15 -	16 -
A2	H1	17 -	18 -	19 -	20 -	21 -	22 -	23 -	24 -
	H2	25 -	26 -	27 -	28 -	29 -	30 -	31 -	32 -

Tabla No. 8. Resultados para la prueba de friabilidad; lotes aprobados (+), lotes rechazados (-).

Aunque en la tabla No. 8 se reporta aprobación del lote marcado con el número 9 en la prueba de friabilidad, se debe señalar que éste ha sido rechazado en la prueba de dureza, y por lo tanto, sus condiciones no pueden ser consideradas para dar solución al problema de laminación.

Observando las tablas de todas las evaluaciones y considerando los lotes que resultan aprobados en cada una de ellas se deduce que únicamente los lotes marcados con los números 1 y 10, pueden ofrecer las condiciones apropiadas para dar solución al problema del laminado en las tabletas de esta formulación.

P.- ANALISIS DE VARIANZA (42).

Se estudió por medio de un análisis de varianza el efecto de las variables incluidas en el diseño experimental; así como el efecto de sus interacciones sobre las propiedades de las tabletas. Este análisis de varianza fue aplicado únicamente a las pruebas de dureza, desintegración y disolución, pues los valores de éstas reflejan directamente las variaciones realizadas en la formulación y proceso de manufactura.

El tratamiento estadístico fue seguido en base a un modelo matemático de regresión lineal múltiple. (ver apéndice II).

Fuente de variación	Suma de cuadrados	G.L.	M.C.	F_c	$F_{0.95}$
Acetaminofén (P)	6.14	1	6.14	2.80	7.71
Lubricante (L)	17.18	1	17.18	7.84	*
Malla (M)	20.33	1	20.33	9.29	*
Aglutinante (A)	26.15	1	26.15	11.94	*
Humedad (H)	19.37	1	19.37	8.84	*
PL	1.87	1	1.87	0.85	
PM	3.58	1	3.58	1.63	
PA	21.39	1	21.39	9.77	*
PH	1.41	1	1.41	0.64	
LN	34.37	1	34.37	15.70	*
LA	8.40	1	8.40	3.83	
LH	4.74	1	4.74	2.17	
MA	0.66	1	0.66	0.30	
MH	1.03	1	1.03	0.47	
AH	0.31	1	0.31	0.14	
PLM	0.00	1	0.00	0.00	
PLA	1.75	1	1.75	0.80	
PLH	0.00	1	0.00	0.00	
PMA	9.98	1	9.98	4.55	
PMH	0.23	1	0.23	0.10	
PAH	5.88	1	5.88	2.68	
LMA	3.40	1	3.40	1.55	
LMH	2.36	1	2.36	1.08	
LAH	0.01	1	0.01	0.00	
MAH	0.10	1	0.10	0.04	
ERROR	8.75	4	2.18		

* Variables e interacciones con valor significativo.

G.L. = Grados de libertad; M.C. = Media cuadrática; F_c = Fístric
 ucción F, calculada.

Tabla No. 9. Análisis de varianza de la prueba de dureza.

Los resultados del análisis de varianza de la tabla No. 9 para la prueba de dureza, indican valores con significancia en las variables: cantidad de lubricante, aglutinante, humedad, tamaño de malla empleado para granular; y en las dobles interacciones: paracetamol-aglutinante y lubricante-malla. La tabla No. 10 nos muestra el promedio de dureza de las tabletas respecto a dos de las variables simples que resultaron significativas.

VARIABLE	NIVEL 1	NIVEL 2
Cantidad de lubricante	9.675 USC	8.15 USC
Humedad del granulado	8.10 USC	9.72 USC

Tabla No. 10. Prueba de dureza respecto a las variables simples.

En ella se puede ver que un incremento en la cantidad de lubricante produce una disminución en la dureza de las tabletas, mientras que un aumento en la humedad del granulado produce aumento sustancial en la misma. Este comportamiento ha sido encontrado también en estudios anteriores realizados por Chohan Z.T., en su trabajo "Role of binders...disintegration and dissolution" (6).

La ilustración de esta tabla se presenta en las figuras No. 5 y 6, ver páginas siguientes.

EFECTO CANTIDAD DE LUBRICANTE

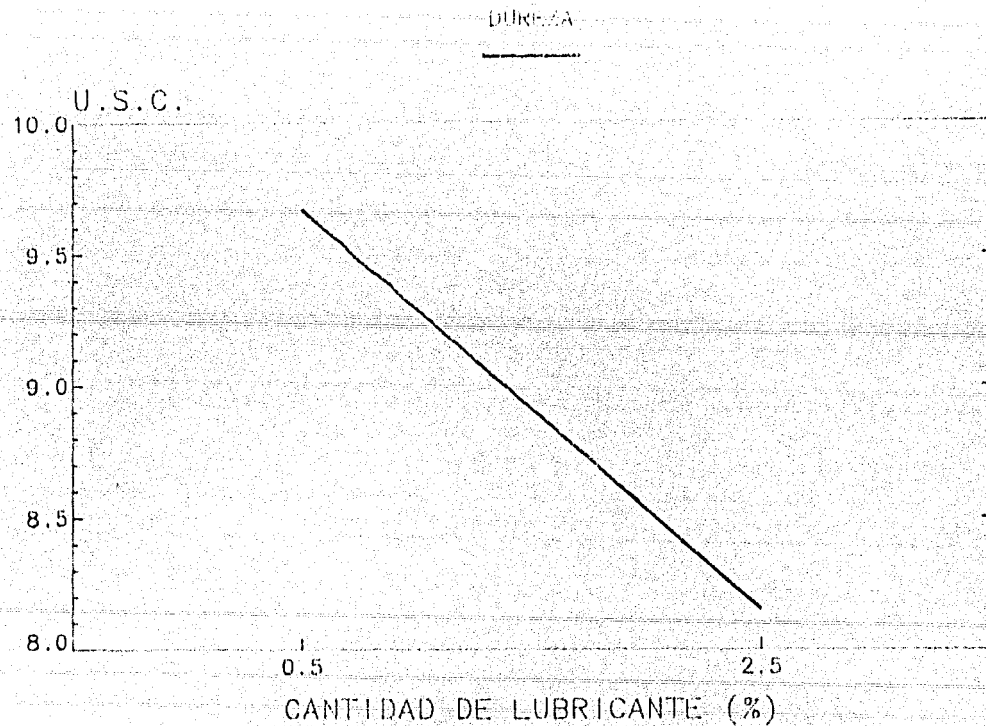


FIG. No. 5. Dureza en función de la cantidad de lubricante.

EFEECTO HUMEDAD

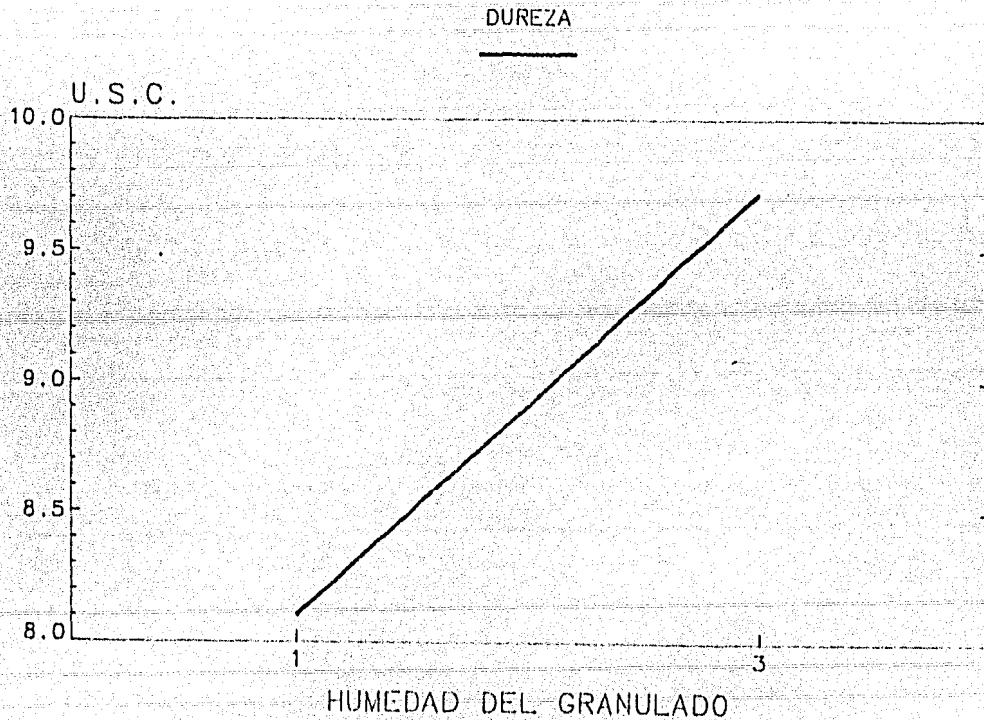


FIG. No. 6. Dureza en función de la humedad del granulado.

La tabla No. 11 ilustra una de las interacciones entre dos variables. En ella se aprecia una disminución de dureza en cualesquiera de los dos niveles de lubricante empleado al combinarse con los dos tamaños de malla utilizados para granular (No. 12 y 40).

Cantidad de lubricante	Número de malla	
	12	40
0.5 %	10.5 USC	8.82 USC
2.5 %	8.96 USC	7.33 USC

Tabla No. 11. Dureza respecto a la interacción: lubricante--malla.

Si se observa, esto ocurre a un mismo nivel de lubricante; es decir, al comparar entre mallas 12 y 40, como al comparar entre los dos niveles de lubricante. La figura No. 7 - ilustra dicha interacción.

De las variables anteriormente descritas, se deduce que los niveles bajos de éstas, resultan los más apropiados para dar solución al problema de laminado, sin afectar la dureza de las tabletas.

EFFECTO INTERACCION LUBRICANTE - MALLA DUREZA

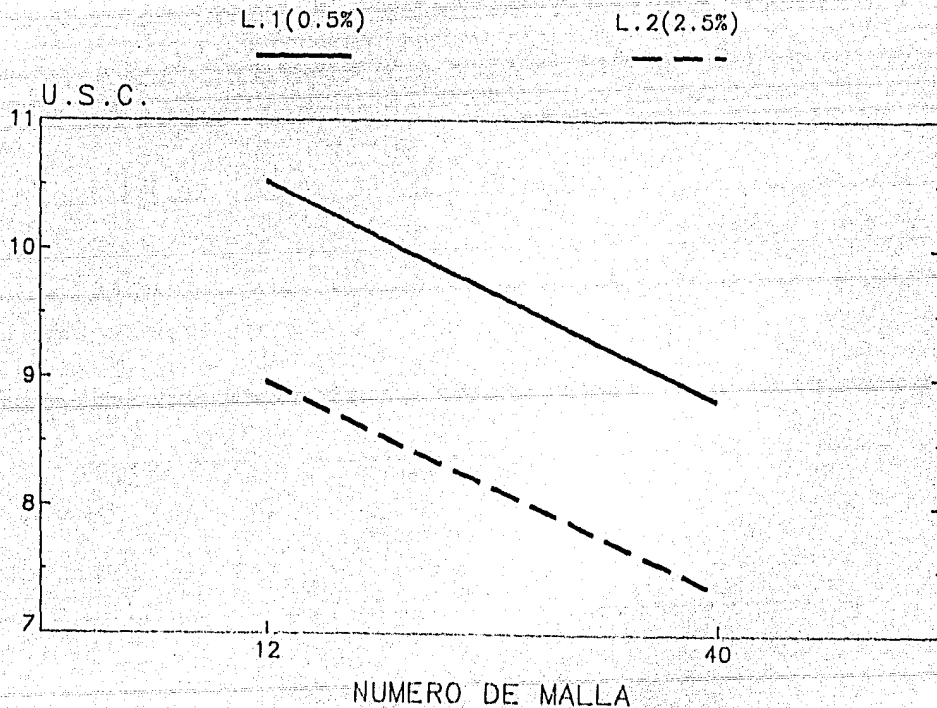


FIG. No. 7. Dureza en función de la interacción lubricante- malla.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	G.L.	M.C.	F _c	F _{0.95}
Acetaminofén (P)	0.68	1	0.68	0.03	7.71
Lubricante (L)	110.57	1	110.57	5.29	
Malla (M)	0.83	1	0.83	0.03	
Aglutinante (A)	49.71	1	49.71	2.38	
Humedad (H)	0.22	1	0.22	0.01	
PL	0.08	1	0.08	0.00	
PM	10.06	1	10.06	0.48	
PA	166.61	1	166.61	7.97	*
PH	0.02	1	0.02	0.00	
LM	225.44	1	225.44	10.79	*
LA	9.69	1	9.69	0.46	
LH	0.46	1	0.46	0.02	
MA	5.37	1	5.37	0.25	
MH	1.80	1	1.80	0.08	
AH	19.00	1	19.00	0.91	
PLM	3.61	1	3.61	0.17	
PLA	128.24	1	128.24	6.14	
PLH	0.45	1	0.45	0.02	
PMA	69.80	1	69.80	3.34	
PMH	0.22	1	0.22	0.01	
PAM	8.33	1	8.33	0.39	
LMA	23.85	1	23.85	1.14	
LMH	0.20	1	0.20	0.00	
LAH	13.41	1	13.41	0.64	
MAH	3.64	1	3.64	0.17	
ERROR	83.52	4	20.88	.	

* Variables e interacciones con valor significativo.

G.L. = Grados de libertad; M.C. = Media cuadrática; F_c = Distribución F, calculada.

Tabla No. 12. Análisis de varianza de la prueba de desintegración.

Los resultados del análisis de varianza de la tabla No. 12 muestran valores significativos en las dobles interacciones: paracetamol-aglutinante y lubricante-malla.

Paracetamol	Cantidad de aglutinante	
	4 %	6 %
Polvo	2.2 min	9.2 min
Cristales	7.3 min	4.8 min

Tabla No. 13. Tiempo de desintegración respecto a la interacción: paracetamol-aglutinante.

Se puede apreciar en la tabla No. 13 la existencia de un aumento en el tiempo de desintegración al agregar un 6 % de aglutinante en combinación con paracetamol en polvo, respecto al tiempo obtenido al emplear sólo un 4% de aglutinante; mientras que, cuando se utiliza esta cantidad (6%) de aglutinante combinada con paracetamol en cristales, ocurre una disminución en el tiempo de desintegración, también respecto al 4%. Igualmente, se puede apreciar un efecto contrario sobre el tiempo de desintegración, a un mismo nivel de aglutinante, al comparar entre: acetaminofén polvo y acetaminofén cristales.

Este fenómeno puede tener explicación desde un punto de vista físico si consideramos que la distribución del agluti-

nante es más uniforme y tiene mayor proporción de cobertura sobre la superficie del polvo que sobre la superficie de los cristales. La fig. No. 8 ilustra esta interacción.

De las condiciones que se presentan en la tabla No. 12 pueden seleccionarse los niveles bajos de estas variables como los más apropiados para conformar la formulación sin afectar el tiempo de desintegración.

EFFECTO INTERACCION PARACETAMOL - AGLUTINANTE DESINTEGRACION

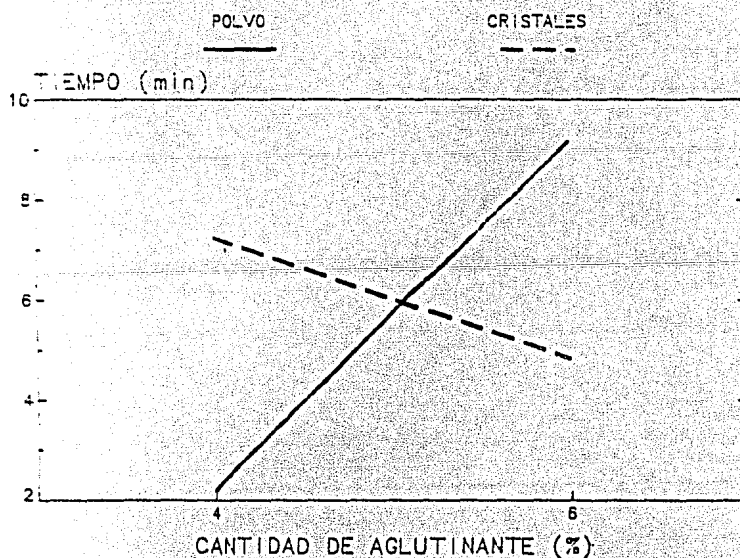


Fig. No. 9. Tiempo de desintegración respecto a la interacción: paracetamol-aglutinante.

Cantidad de lubricante	Número de malla	
	12	40
0.5 %	4.3 min	6.2 min
2.5 %	7.6 min	8.0 min

Tabla No. 14. Desintegración (min), respecto a la interacción: lubricante-malla.

Aunque todos los resultados de la tabla No. 14 muestran valores de desintegración (min) menores a la "norma de calidad" establecida (15 min), se puede apreciar que la combinación de variables más conveniente para la prueba de desintegración es la de la malla No. 12 con 0.5 % de lubricante. Estas observaciones concuerdan con los resultados encontrados por Iranloye, A. y Parrott, Eugene, en su trabajo "Effects...dissolution rate" (18). Para ilustrar esta tabla se presenta la fig. No. 9.(ver página siguiente).

EFFECTO INTERACCION LUBRICANTE - MALLA DESINTEGRACION

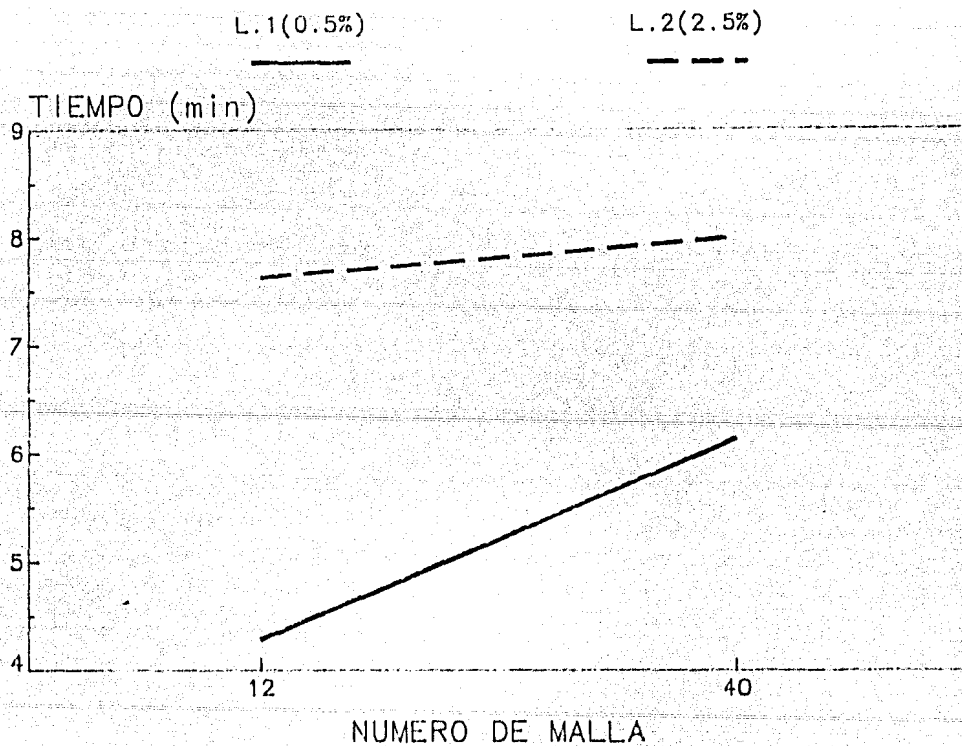


Fig. No. 9, Tiempo de desintegración respecto a la interacción: L-H.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	G.L.	M.C.	F_c	$F_{0.95}$
Acetaminofén (P)	1217.37	1	1217.37	71.93	7.71
Lubricante (L)	110.00	1	110.00	6.50	
Malla (M)	3.07	1	3.07	0.18	
Aglutinante (A)	292.58	1	292.58	17.28	*
Humedad (H)	2.40	1	2.40	0.14	
PL	0.01	1	0.01	0.00	
PM	80.91	1	80.91	4.78	
PA	2.58	1	2.58	0.15	
PH	18.22	1	18.22	1.07	
LM	223.00	1	223.00	13.18	*
LA	977.67	1	977.67	57.77	*
LH	7.29	1	7.29	0.43	
MA	0.00	1	0.00	0.00	
MH	4.38	1	4.38	0.25	
AH	1.50	1	1.50	0.08	
PLM	22.85	1	22.85	1.35	
PLA	38.75	1	38.75	2.29	
PLH	4.35	1	4.35	0.25	
PMA	44.02	1	44.02	2.60	
PMH	42.06	1	42.06	2.48	
PAH	54.61	1	54.61	3.22	
LMA	322.12	1	322.12	19.03	*
LMH	2.43	1	2.43	0.14	
LAH	268.82	1	268.82	15.88	*
MAH	0.13	1	0.13	0.00	
ERROR	67.69	4	16.92		

* Variables e interacciones con valor significativo.

G.L. = Grados de libertad; M.C. = Media cuadrática; F_c = Distribución F, calculada.

Tabla No. 15. Análisis de varianza de la prueba de disolución

suelto (%) cuando se disminuye el tamaño de partícula (malla No. 40), lo cual, concuerda con lo reportado por Levy, G., et. al., en su trabajo "Effect of certain...Ingredient II", (25).

Sin embargo, esta misma variable sufre modificación al combinarse con el lubricante y aglutinante en sus dos niveles, pues los mejores porcentajes de disolución los reportan ahora las combinaciones de los niveles altos de las migas, pero cabe señalar que en las evaluaciones anteriores (dureza y desintegración) éstos causan influencia negativa sobre dichas propiedades. Es por ello que se opta por trabajar con la combinación de los niveles bajos de las variables descritas. La fig. No. 10 ilustra los resultados de la tabla No. 16. (Ver página siguiente).

De la combinación de los resultados obtenidos del análisis de varianza; es decir, considerar los niveles bajos de las variables lubricante, aglutinante, acetaminofén, más la observación de las gráficas trazadas en el mismo, y la revisión de los resultados de las tablas No. 4,5,7,8, se aprecia que los lotes marcados con los números 1 y 10 en el diseño experimental (ver tabla No. 8), son aquellos que finalmente han propiciado las mejores condiciones de formulación y proceso para contrarrestar el laminado de las tabletas.

En la prueba de dureza se presentaron las gráficas correspondientes a los efectos de las variables simples y sus dobles interacciones, pero nunca será más importante el análisis de las variables simples, cuando cualesquiera de éstas se encuentra modificada por la presencia de otra u otras variables. Por lo tanto, en la prueba de disolución únicamente se ilustra una triple interacción.

Cantidad de lubricante	Cantidad de aglutinante			
	4%	6%	4%	6%
	Número de malla			
	12	12	40	40
0.5 %	94%	90%	96%	97%
2.5 %	89%	104%	86%	105%

Tabla No. 16. % disuelto en función de la triple interacción: lubricante-malla-aglutinante.

En párrafos anteriores se ha citado que el análisis individual de las variables resulta de poca utilidad cuando cualquiera de éstas se ve modificada por la presencia de alguna otra. Es el caso de la triple interacción lubricante-malla-aglutinante; en la que un análisis individual de los resultados señala por ejemplo: un valor más alto de fármaco di

suelto (%) cuando se disminuye el tamaño de partícula (malla No. 40), lo cual, concuerda con lo reportado por Levy, G., et. al., en su trabajo "Effect of certain...Ingredient II", (25).

Sin embargo, esta misma variable sufre modificación al combinarse con el lubricante y aglutinante en sus dos niveles, pues los mejores porcentajes de disolución los reportan ahora las combinaciones de los niveles altos de las mismas, pero cabe señalar que en las evaluaciones anteriores - (dureza y desintegración) éstos causan influencia negativa sobre dichas propiedades. Es por ello que se opta por trabajar con la combinación de los niveles bajos de las variables descritas. La fig. No. 10 ilustra los resultados de la tabla No. 16. (Ver página siguiente).

De la combinación de los resultados obtenidos del análisis de varianza; es decir, considerar los niveles bajos de las variables lubricante, aglutinante, acetaminofén, más la observación de las gráficas trazadas en el mismo, y la revisión de los resultados de las tablas No. 4,5,7,8, se apreciaba que los lotes marcados con los números 1 y 10 en el diseño experimental (ver tabla No. 8), son aquellos que finalmente han propiciado las mejores condiciones de formulación y proceso para contrarrestar el laminado de las tabletas.

EFFECTO INTERACCION LUBRICANTE - MALLA - AGLUTINANTE DISOLUCION (PORCIENTO A LOS 30 min)

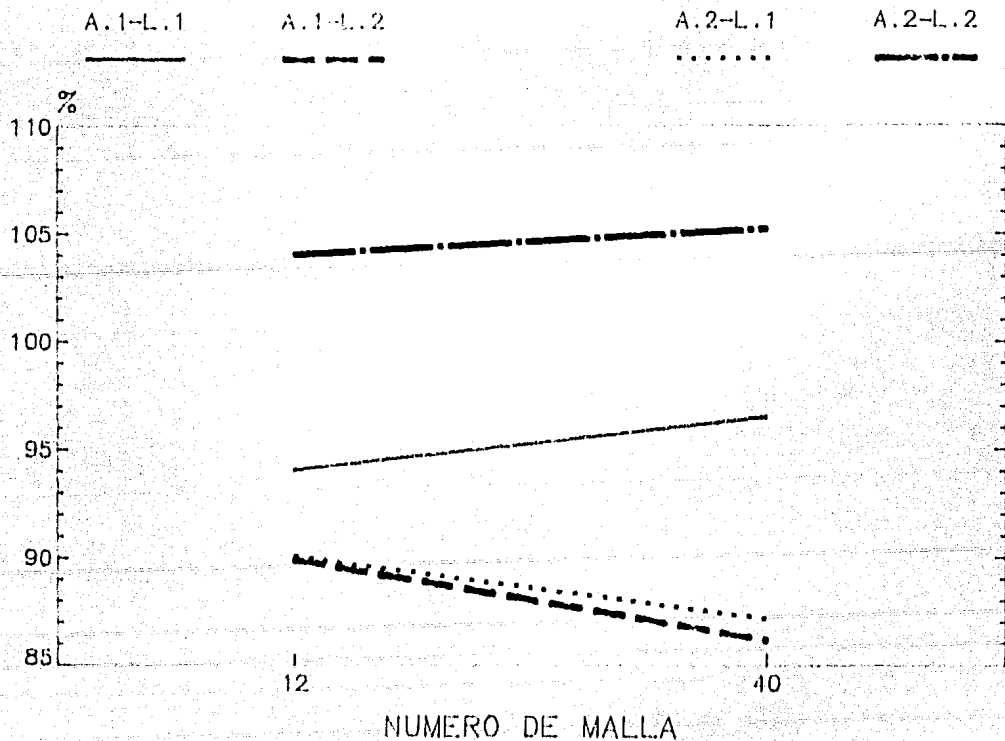


FIG. No. 10. % disuelto en función de la triple interacción L-M-A.

Con la combinación de las características de los lotes 1 y 10 se han fabricado tabletas con la calidad requerida, -cuyas propiedades se presentan en la tabla No. 17.

EVALUACION	VALOR PROMEDIO	ESPECIFICACION
DUREZA	11.5 U S C	10- 12 USC
FRIABILIDAD	0.2307 %	< 1.0 %
DESINTEGRACION	9.2 min	< 15 min
PORCIENTO DISUELTO A LOS 30 MIN.	98.31 %	> 80 %
PESO PROMEDIO	249.35 mg	237.5 a 267.5 mg
ENSAYO	98.92 %	95 a 105 %

Tabla No. 17. Resultados de las tabletas aprobadas.

En esta tabla se puede apreciar que la formulación y el proceso adecuados, dan por resultado tabletas que presentan propiedades aceptables: muestran un tiempo de desintegración aproximado a la mitad del máximo aceptado, un porcentaje de fármaco disuelto cercano al 100 %. La dureza obtenida, a pesar de encontrarse próxima al nivel máximo aceptado, no causó problemas en la evaluación de la desintegración y la disolución. Además, ayuda a disminuir la pérdida de material por

la abrasión, lo cual, se aprecia en el bajo porcentaje que se pierde al realizar la prueba de friabilidad. El peso promedio de las tabletas está 0.65 mg debajo del requerido (250 mg), lo cual, indica uniformidad durante el proceso de compresión, y por último, el ensayo reporta un valor muy cercano al 100 % teórico contenido en cada tableta.

C.- PRUEBA DE INTESTINO INVERTIDO.

Para la prueba de intestino invertido, se emplearon 4 ratas hembras, con peso promedio de 276.3 g. La tabla No. 18 muestra los ensayos respectivos para las formulaciones trabajadas durante el estudio de intestino invertido.

FORMULACION	CARACTERISTICAS	CONTENIDO DE FARMACO
1	Bajo contenido de aglutinante y lubricante	99.78%
2	Alto contenido de aglutinante y lubricante	98.42%
3	Acetaminofén (materia prima)	100.00%

Tabla No. 18. Ensayos de tres formulaciones trabajadas en la prueba de intestino invertido.

Tiempo (min)	FORMULACION 1		FORMULACION 2		FORMULACION 3	
	POLVO	SOLUCION	POLVO	SOLUCION	POLVO	SOLUCION
0	0.1881	0.2280	0.2001	0.1996	0.2536	0.1669
12	0.4578	0.2969	0.3845	0.3580	0.4362	0.3300
17	0.7253	0.5014	0.5479	0.5640	0.6479	0.5069
27	1.0506	0.7174	0.9192	0.8662	0.9182	0.8479
37	1.3760	1.0056	1.3040	1.1916	1.2654	1.1179
47	1.6735	1.3125	1.7332	1.5209	1.6020	1.2759
59	1.9491	1.6332	2.1944	1.8750	1.8598	1.6148
76	2.2689	2.0505	2.5085	2.2549	2.1364	2.0095
92	2.5840	2.4487	3.0241	2.6436	2.2932	2.3530
107	2.8823	2.8218	3.5159	3.0008	2.9306	2.7249

Tabla No. 19 Miligramos absorbidos acumulados.

Las cantidades acumuladas (mg), que pasaron a través de la membrana intestinal, para las tres formulaciones, se presentan en la tabla No. 19.

Se realizaron las regresiones lineales respectivas y se construyeron las gráficas que se presentan en las fig. 11, 12 y 13.

EFFECTO DE LA PRESENTACION EN LA ABSORCION IN-VITRO FORMULA 1

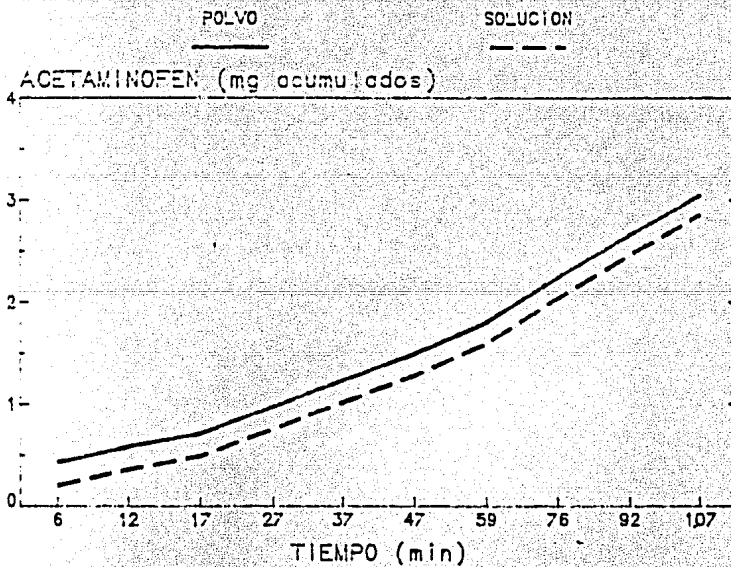


FIG. No. 11. Curva correspondiente a la formulación 1.

EFFECTO DE LA PRESENTACION EN LA ABSORCION IN-VITRO FORMULA II

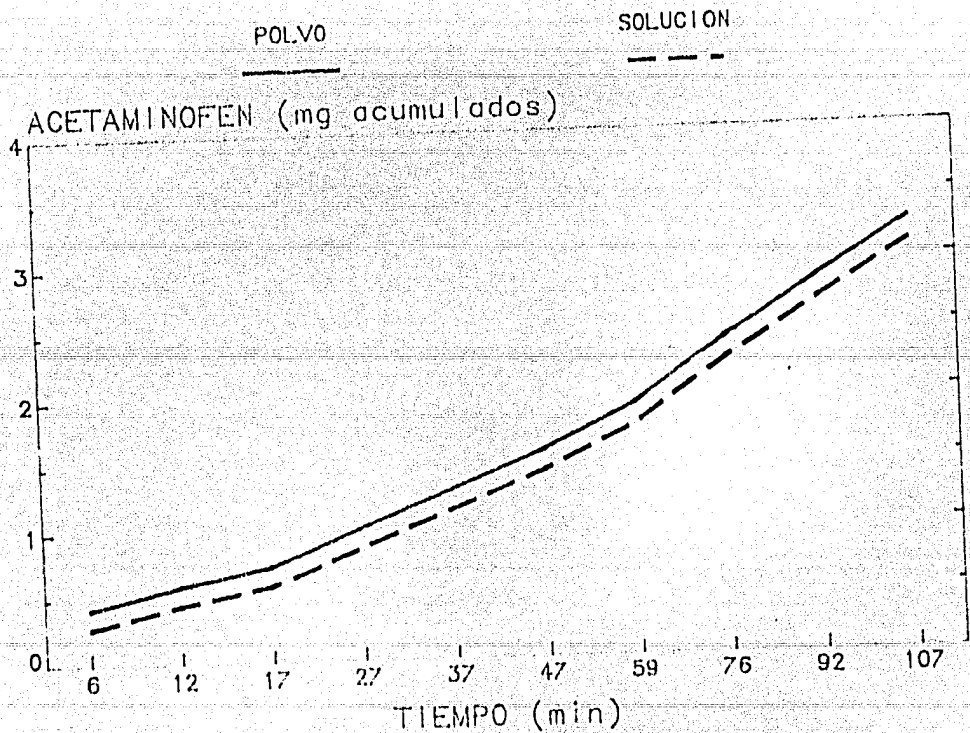


FIG. No. 12. Curva correspondiente a la formulación 2.

EFFECTO DE LA PRESENTACION EN LA ABSORCION IN-VITRO FORMULA III

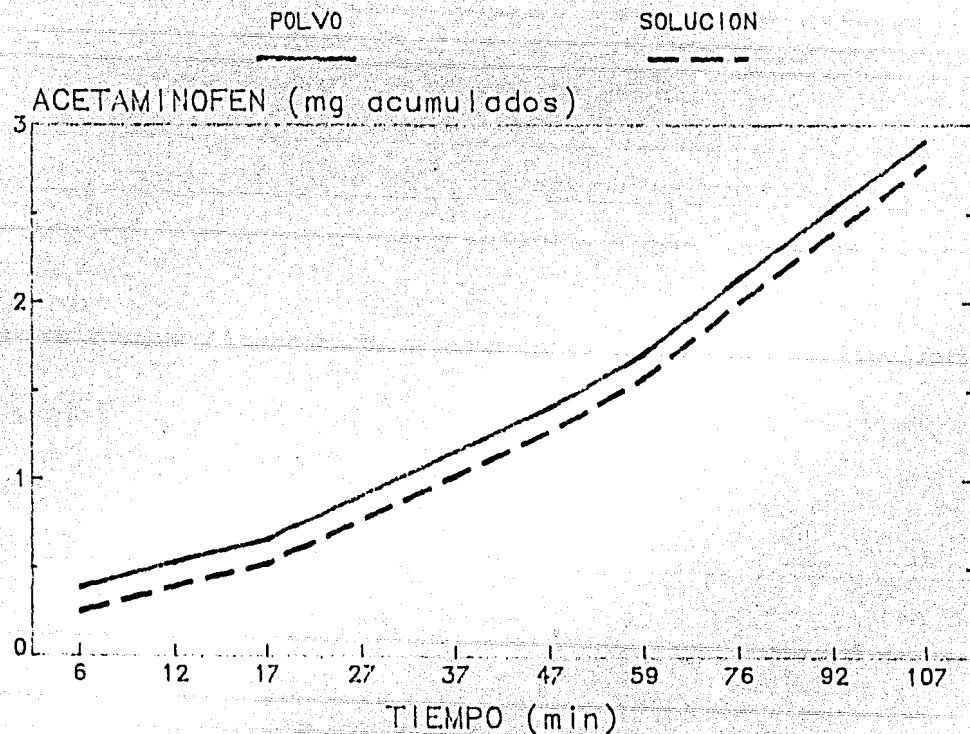


FIG. No. 13. Curva correspondiente a la formulación 3.

En las fig, 11,12 y 13, se puede apreciar que la tendencia de absorción tanto de la presentación en polvo, como de la presentación en solución en las tres formulaciones, no tiene diferencia; es decir, que la tendencia de absorción es la misma.

De las mismas regresiones lineales trabajadas para la construcción de las curvas señaladas, las pendientes obtenidas se presentan en la tabla No. 20, con la cual se realiza el análisis de varianza.

Formulación	Presentación del principio activo	
	Polvo	Solución
1	m= 0.0264	m= 0.0250
2	m= 0.0280	m= 0.0282
3	m= 0.0250	m= 0.0250

Tabla No. 20. Valores de pendiente obtenidos de los datos de la tabla No. 19.

- ANALISIS DE VARIANZA.

Los datos obtenidos en la tabla No. 20 se trataron estadísticamente en base al siguiente modelo matemático:

$$Y_{ij} = \mu + L_i + F_j + E_{ij}$$

Donde:

Y_{ij} = variable de respuesta (absorción) estudiada en la i -ésima formulación, a la j -ésima presentación

μ = Media general

L_i = Efecto de la i -ésima formulación

F_j = Efecto de la j -ésima presentación

E_{ij} = Error experimental

Los resultados del análisis de varianza se muestran en la tabla No. 21.

F.V.	S.C.	G.L.	M.C.	F_c	$F_{0.95}$
F_j	1.5×10^{-8}	1	1.5×10^{-8}	0.23	18.5
L_i	9.8×10^{-6}	2	4.9×10^{-6}	76	19
E_{ij}	1.3×10^{-7}	2	6.5×10^{-8}		

Tabla No. 21. Análisis de varianza para la prueba de intestino invertido.

F.V. = Fuente de variación; S.C. = Suma de cuadrados; G.L. = Grados de libertad; F_c = Distribución F, calculada; $F_{0.95}$ = Distribución F teórica con $\alpha = 0.95$.

De la tabla No. 21 se deduce que los resultados no tienen variación debida a la presentación de las formulaciones;

es decir, resulta lo mismo trabajar con polvo que con solución. Sin embargo, y aunque los resultados obtenidos entre cada formulación señalan matemáticamente que si existe diferencia entre las tres formulaciones, ésta, se ha considerado despreciable. Cabe señalar que estos resultados no son más que valores representativos, que de ninguna manera son aplicables como un estudio concluyente.

D.- VALIDACION DEL METODO ANALITICO.

Para comprobar si la respuesta del método analítico corresponde a una función lineal, se prepararon soluciones de concentración conocida (50, 70, 90, 100, 120 %), y los resultados de la técnica de los recobros, se tabularon en la tabla No. 22. (Ver página siguiente).

- Linearidad.

Los datos que se presentan en la tabla No. 22 se sometieron a una regresión lineal para la construcción de la gráfica que se presenta en la fig. No. 14.

Esta gráfica (No. 14), nos muestra que el método analítico sigue un comportamiento lineal en un intervalo de los 17,75 mg/ml a los 42,6 mg/ml de acetaminofén en buffer de fosfatos, correspondientes al 50%- 120% de la concentración obtenida de los vasos de disolución.

mg agregados	mg recuperados	% recuperado
42.5	41.96	98.72
41.9	41.72	99.57
41.9	40.24	96.03
59.5	58.34	98.05
60.6	61.38	101.28
60.6	60.38	99.96
78.1	77.79	99.60
78.1	78.74	100.80
78.1	77.35	99.03
88.2	88.73	100.60
87.9	87.72	99.79
87.9	87.56	99.61
106.1	105.72	99.64
104.8	104.66	99.86
104.8	104.46	99.67

Tabla No. 22. Recobros para la evaluación de linealidad, exactitud y repetibilidad del método analítico.

VALIDACION DEL METODO ANALITICO

LINEARIDAD

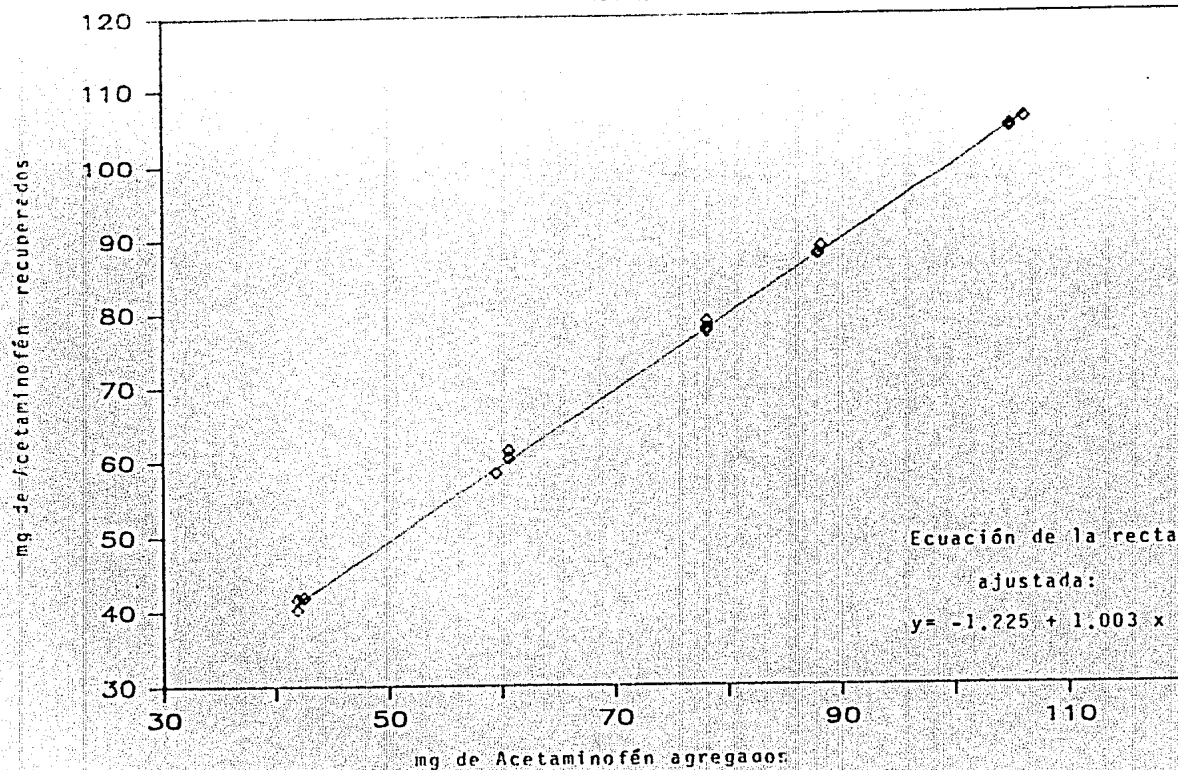


FIG. No. 14. Gráfica de linealidad para los recobros de la tabla No. 22.

La tabla No. 22 presenta los resultados estadísticos obtenidos para la evaluación de la linealidad del método analítico.

Parámetro estadístico	Valor
n	15
Ordenada al origen	-1.225
Intervalo de confianza para la ordenada al origen $\alpha = 0.05$	-17.22 a 14.77
Inferencia al valor de la ordenada al origen (t_{exp})	-0.1663
$t_{0.975}$	± 2.16 ; por lo tanto la ordenada al origen se acepta.
Pendiente	1.003
Intervalo de confianza para la pendiente $\alpha = 0.05$	0.7975 a 1.208
Inferencia al valor de la pendiente; t_{exp}	0.2154
$t_{0.975}$	± 2.16 ; por lo tanto, se acepta el valor de la pendiente.

Tabla No. 22. Resultados de la evaluación de la linealidad.

De los resultados obtenidos en la tabla No. 22 y de la curva trazada en la figura No. 14, se deduce que el método analítico es lineal.

- Exactitud.

Los resultados obtenidos mediante tratamiento estadístico para la evaluación de la exactitud del método, se presentan en la tabla No. 24.

Parámetro estadístico	Valor
n	15
\bar{x}	99.48
s	1.2402
$t = \frac{\bar{x} - \mu}{s/\sqrt{n}}$	$\mu = 100$
t_{exn}	-1.6239
$t_{\eta, 0.75}$	± 2.14
Límites de confianza para la media $\alpha = 0.05$	98.79 a 100.16

Tabla No. 24. Resultados de la evaluación de la exactitud.

Los valores presentes en la tabla No. 24 permiten aceptar que el método de análisis es exacto.

- Repetibilidad.

Para el tratamiento estadístico de la repetibilidad del método, los resultados se reportan en la tabla No. 25.

Parámetro estadístico	Valor
s	1.2402 g
s ²	1.5380
n	15
σ	1.5
$\chi^2 = \frac{(n-1)(s^2)}{\sigma^2}$	
$\chi^2_{0.95}$	23.68
χ^2_{exp}	9.56
Intervalos de confianza para la distribución	0.9082 a 1.0556

Tabla No. 25. Resultados de la evaluación de la repetibilidad.

De los resultados reportados en la tabla No. 25 se deduce que el método de análisis es repetible.

P A R T E VI.
A P E N D I C E S

A P E N D I C E I.

<u>CAUSA DEL LAMINADO</u>	<u>POSIBLE SOLUCION</u>
- Exceso de polvos finos al momento de tabletear	- Cuidar el procedimiento de manufactura y No. de tamiz al granular
- Exceso de lubricante	- Disminuir la cantidad o hacer cambio de lubricante
- Granulado muy seco	- Cuidar del proceso de secado
- Alta porosidad y flujo lento en tolvas de alimentación	- Mejorar el proceso de granulación
- Exceso de gránulos pequeños durante la etapa de granulación	- Aumentar la cantidad o hacer cambio de agente aglutinante
- Tamaño de partícula muy grande de principio activo	- Disminuir el tamaño de partícula del principio activo
- Dureza muy alta o muy baja en las tabletas	- Disminuir o aumentar la dureza, siguiendo un control estrecho
- Concentración de fármaco muy alta	- Disminuir la concentración del principio activo.
- Fricción de metales	- Hacer cambio de punzones y/o matrices.

A P E N D I C E II.

Modelo matemático utilizado para realizar el análisis de varianza de las pruebas de dureza, desintegración y disolución.

$$\begin{aligned} Y = & \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \\ & \beta_6 X_1 X_2 + \beta_7 X_1 X_3 + \beta_8 X_1 X_4 + \beta_9 X_1 X_5 + \beta_{10} X_2 X_3 + \\ & \beta_{11} X_2 X_4 + \beta_{12} X_2 X_5 + \beta_{13} X_3 X_4 + \beta_{14} X_3 X_5 + \\ & \beta_{15} X_4 X_5 + \beta_{16} X_1 X_2 X_3 + \beta_{17} X_1 X_2 X_4 + \beta_{18} X_1 X_2 X_5 + \\ & \beta_{19} X_1 X_3 X_4 + \beta_{20} X_1 X_3 X_5 + \beta_{21} X_1 X_4 X_5 + \beta_{22} X_2 X_3 X_4 + \\ & \beta_{23} X_2 X_3 X_5 + \beta_{24} X_2 X_4 X_5 + \beta_{25} X_3 X_4 X_5 + E \end{aligned}$$

Donde:

Y_f = Variable de respuesta

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 = Variables de prueba incluidas en el diseño experimental

β_0 = Ordenada al origen

$\beta_1, \dots, \beta_{25}$ = Parámetros que definen al modelo (efectos simples de las variables y sus interacciones)

P A R T E VII.

C O N C L U S I O N E S

La adecuada combinación de variables de proceso y formulación condujeron a la obtención de tabletas de buena calidad. Así, tenemos que la observación conjunta de los resultados del análisis de varianza, las gráficas respectivas y las tablas de resultados correspondientes a cada uno de los parámetros de control, permitieron hacer la propuesta de una formulación y condiciones de manufactura apropiadas para lograr la producción de tabletas que no presentan el problema de laminación a escala industrial.

La fórmula que finalmente se propuso incluye las siguientes condiciones de trabajo:

PARACETAMOL	POLVO
AGLUTINANTE	4%
LUBRICANTE	0.5%
MALLA PARA GRANULAR	12- 40
HUMEDAD DEL GRANULADO	1- 3%

En ésta, todos y cada uno de los pasos propuestos tienen una justificación; es decir, el uso de un tamaño de partícula pequeño en el principio activo, una cantidad baja de aglutinante y lubricante, y su combinación con una granulación a través de malla No. 12- 40, con una humedad final entre 1 a 3 por ciento, además de dar solución al problema de laminación no causan influencia alguna que perjudique las propiedades de la tableta, principalmente que sea resistente a la abra---

si3n y permitir la liberaci3n del f3rmaco que contienen (13, 14,16,21,24,29,37).

Adem3s de haber logrado la formulaci3n y proceso adecuados, es importante citar que el objetivo de esta forma farmac3utica es permitir al f3rmaco, su llegada al torrente sanguneo, para ser distribuido y cumpla con su funci3n. Los resultados que se obtuvieron en la prueba de intestino invertido permiten suponer que la formulaci3n propuesta no presenta problemas de permeabilidad, y podr3 absorberse del tracto digestivo.

P A R T E V I I I .

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Alderborn, Goran and Nystrom Christer. "Radial and axial tensile strength and strength variability of paracetamol tablets" Acta Pharmaceutica Suecica, Vol. 21, No. 1, 1984, 1-9 p.p.
- 2.- American Academy of Pediatrics, Commentary on Acetaminophen", Pediatrics, Vol. 61 No. 1 January 1978, 108-112 p.p.
- 3.- Appelgren, Curt. Recent Advances in Granulation Technology and Equipment", Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol. 11, No. 2 y 3, 1985, 725 - 741 p.p.
- 4.- Arena, Jay. H., et. al. "Acetaminophen: Report of an Unusual Poisoning", Pediatrics, Vol. 61 No. 1, January 1978, 68-72 p.p.
- 5.- Baichwal, Malati R. and Seshadrinathan, A. G., "Evaluation of Tablets and Granulations Prepared by Coating Pan (bowl) and Wet Granulation Method", Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, -- No. 43, March-April 1981, 29-32 p.p.
- 6.- Chowhan, Z. T. "Role of Binders in Moisture - Induced Hardness Increase in Compressed Tablets and Its Effect on In Vitro Disintegration and --- Dissolution", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 69, No. 1, January 1980, 1-4 p.p.

- 7.- Chowhan, Z. T. and Amaro A. A. "Everted Rat Intestinal Sacs as an In Vitro Model for Assessing Absorptivity of New Drugs", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 9 September 1977, - 1249-1253 p.p.
- 8.- Chowhan, Z. T. and Chow Y. P. "Compression Properties - of Granulations Made with Binders Containing-Different Moisture Contents", Journal of --- Pharmaceutical Sciences, Vol. 70, No. 10, --- October 1981, 1134-1139 p.p.
- 9.- Clarke, E. G. C. Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, Vol. 1, Gran Preta na, 1978, 465-466 p.p.
- 10.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, -- 4a. ed., México, SSA, 1974, 94-95 p.p.
- 11.- Fonner, Dale E., Anderson, Neil P., Banker, Gilberts. - "Granulation and Tablet Characteristics" , -- Pharmaceutical Dosage Forms Tablets, Lieberman, Herbert A., Lachman, Leon (Ed), Vol. II, 1980, Editorial, Marcel Dekker, USA, 109-185 p.p.
- 12.- García Pérez, Ma. Araceli, "Estudio Comparativo de dos-métodos analíticos para la determinación cuan-titativa de hidrocortisona en una formulación de hidrocortisona 1% + Vioformo 3% en Crema",

Cap 7. Validación de Métodos Analíticos, Tesis Profesional, México, D. F., 1983, ENEP (Zaragoza), 45-52 p.p.

- 13.- Garzón, A., Román, F., McCrossan, J., "Estudio Comparativo de Agentes desintegrantes para tabletas", Rev. Mex. C. Farmaceuticas, Vol. 11, No. 2, -- Junio-Julio-Agosto., 14-24 p.p.
- 14.- Could, P. L. and Tan, S. B. "The Effect of Recompression on Desintegrant Efficiency in Tablets Prepared by wet Granulation", Drug Development and Industrial Pharmacy, 11, No. 243, 1985, 441-460 p.p.
- 15.- Gwilt, J. D. et al., "The Absorption Characteristics of paracetamol Tablets in Man", Journal of Pharmacy and Pharmacology, Subnl Vol. 15, Parte - II, 1963, 445-453 p.p.
- 16.- Hamza, Yessein E. and Paruta, Anthony H. "Enhanced Solubility of Paracetamol by Various Hydrotropic-Agents", Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol. 11, No. 8, 1985, 1577-1596 p.p.
- 17.- Holzer, Arne W. "Studies on Lubrication and friction -- during Tableting" Acta Pharm. Suecica, Vol 18, No. 4, 1981, 256 pp.

- 18.- Iranloye, A. and Parrott Eugene, "Effects of Compression Force Particle Size, and Lubricants on Dissolution Rate", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 67, No. 4, April 1978, 535 - 539 p.p.
- 19.- Kaplan, Stanley A. and Cotler Stanley "Use of Granulated Everted Intestinal Sac Serial Sampling as a Drug Absorbability (Permeability) Screen", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 61, No. 9, September 1972, 1361 - 65 p.p.
- 20.- King, Robert E. "Tablets, Capsules and pills" Remingtons Pharmaceutical Sciences, Osol, Arthur (Ed), - 16 a. Ed, 1980, Mack Publishing, USA, 1553 - 1576 p.p.
- 21.- Kitamori, Nobuyuki. and Makino Tadashi, "Effect of drug particle size on the change in particle size during tablet compression", Journal Pharmacy Pharmacology, Vol 31, Agosto 1979, 505- 507 - P.p.
- 22.- Kitazawa Shikifumi, et. al., "Effects of hardness on - the disintegration time and the dissolution - rate of uncoated caffeine tablets", Journal - Pharmacy Pharmacology, Vol. 27, 1975, 765 - 770 p.p.

- 23.- Leigh, S., et. al., "Compression Characteristics of -
Some Pharmaceutical Materials", Journal of --
Pharmaceutical Sciences, Vol. 56, No. 7, 1967,
888-92 p.p.
- 24.- Lerk, C. F. et. al., "Effect of Microcrystalline Cellu-
lose on Liquid Penetration in and Disintegra-
tion of Directly Compressed Tablets", Journal
of Pharmaceutical Sciences, Vol. 68, No. 2, -
1979, 205-211 p.p.
- 25.- Levy, Gerhard, et. al., "Effect of Certain Tablet Formu-
lation Factors on Dissolution Rate of the Acti-
ve Ingredient II", Journal of Pharmaceutical
Sciences, Vol. 52, No. 11, November 1963, 1047
-1050 p.p.
- 26.- Litter, Manuel. "Farmacología de la inflamación. Anti -
inflamatorios no esteroides, antipiréticos, -
analgésicos y otras drogas anti-inflamatorias",
Farmacología, 6a. ed., 1980, Argentina, 1350-
1419 p.p.
- 27.- Lowenthal, Werner. "Disintegration of Tablets" Journal-
of Pharmaceutical Sciences, Vol. 61, No. 11, -
Nov. 1972, 1695-1711 p.p.

- 28.- Martell Morales, Ivonne de L., "Disolución Comparativa de dos formulaciones: Carisoprol en cápsulas y su correlación con niveles sanguíneos", -- Tesis Profesional, Cuatitlan-Izcalli, Edo. de Méx., FES- Cuatitlan, 18-22 p.p.
- 29.- Malinowski, Henry J. and Smith William F. "Effects of Spheronization Process Variables on Selected-Tablet Properties", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 63, No. 2, February 1974, 285-288 p.p.
- 30.- Ibid. "Use of factorial desing to evaluate granulations prepared by spheronization", Vol. 64, No. 10, - October 1975, 1698- 1699 pp.
- 31.- Hystrom C., et al., "Measurement of axial and radial - tensile strength of tablets and their rela--- tion to capping". Acta Pharmaceutica Suecica, Vol. 15, No. 3, 1978, 226- 232 pp.
- 32.- Olivero, J.J. "Formas compactadas de polvos: comprimi-- dos y granulados". Farmacotecnia Teórica y - Práctica. José Helman (Ed), tomo VI, 1981, - Editorial C.E.C.S.A., México, 1687- 1761 pp.
- 33.- Parrott, Eugene L. "Compression", Fonner, Dale E., op. cit., 153- 184 pp.

- 34.- Partes B., Yolanda. "Efecto de dos analgésicos en determinada patología del aparato respiratorio". Investigación Médica Internacional, Vol. 4, No. 8, 1977, 339- 343 pp.
- 35.- Ritter, Alex and Sacker, Heinz B. "Studies of variables that affect tablet capping", Pharmaceutical Technology, Vol. 3, No. 3, July 1980, 24- - 33 pp.
- 36.- Rubinstein, M.P. and Musikabhumma, P. "Formulation and evaluation of paracetamol 500 mg tablets - produced by a new direct granulation method" Drug Development and Industrial Pharmacy, - Vol. 6, No. 5, 1980, 451- 473 pp.
- 37.- Rudnic, E.M. "Some effect of relatively low levels of eighth tablet disintegrants on a direct compression system", Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol. 7, No. 3, 1981, 347 358 pp.
- 38.- Rue, P.J., et. al., "The relationship between granule structure, process of manufacture and the tableting properties of a granulated product", Int. J. Pharm. Tech. Prod. "fr., - Vol. 1, No. 3, Nov. 1980, 2- 6 pp.

- 39.- Shah, C. and Mlodozienec, A.R., "Mechanism of surface Lubrication: Influence of duration of lubricant-Excipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 10, October 1977, 1377- 1382 pp.
- 40.- Sheth, Bhogi B., Pandelin, Fred J., Shangraw, Ralph, F. "Compressed tablets", Fonner, Dale E., op. cit., Vol. I, 109- 185. pp.
- 41.- Shotton, E. and Obiorah, B.A., "Effect of physical properties on compression characteristics", Journal Pharmaceutical Sciences, Vol. 64, No. 7, July 1975, 1213- 1216 pp.
- 42.- Steel, Robert G.D., "Principles and procedures of statistics a biometrical approach, 2a. ed., Ed. International Student, Japon 1981, 336- 376, 377- 400 PP.
- 43.- Swinyard, Ewart A. "Analgesics and Antipyretics", King, Robert E., op. cit. 1055 pp.
- 44.- The Merck Index, 9a. ed., USA, 1976, Ed. Merck & Co. Inc., 47 p.
- 45.- The United States Pharmacopeia XXI, United States Pharmacopeial Convention. Rockville, M. D. 1984, 11-14, 1242-43, 1249,1277,1279-80, p.

46.- Woodbury, Dixon M. "Analgesic- Antipyretics, anti-inflammatory agents, and inhibitors of uric acid - synthesis", The pharmacological basis of therapeutics, Goodman, Louis and Gilman, Alfred (Ed), 4a. Ed. 1970, The Macmillan Company, USA, 314- 344 p.p.