

34/40



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE PREFORMULACION PARA
EL ENMASCARAMIENTO DEL SABOR
DE UN ANTIINFLAMATORIO Y UN
ANTIPIRETIICO EN TABLETAS
MASTICABLES

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ANGELICA GARCIA GUADARRAMA



MEXICO, D. F.

1989

FALLA DE ORIGEN



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.

INDICE

I.	INTRODUCCION.....	1
II.	GENERALIDADES.....	3
	II.1 Formulación de tabletas masticables.....	4
	II.2 Técnicas para enmascarar el sabor.....	5
	II.3 Caracterización de polvos.....	10
	II.4 Monografías.....	17
III.	DISEÑO EXPERIMENTAL.....	27
	III.1 Plan de trabajo.....	28
	III.2 Desarrollo experimental.....	29
	III.2.1 Caracterización de principios activos..	29
	III.2.2 Granulación vía húmeda.....	30
	III.2.3 Recubrimiento.....	34
	III.2.4 Microencapsulación.....	37
	III.2.5 Compresión, caracterización de granulados y controles de las tabletas.	39
IV.	RESULTADOS.....	41
	IV.1 Caracterización de principios activos.....	42
	IV.2 Sabor.....	55
	IV.2.1 Granulación vía húmeda.....	55
	IV.2.2 Recubrimiento.....	60
	IV.2.3 Microencapsulación.....	62
	IV.2.4 Compresión, caracterización de granulados y controles de las tabletas.....	63
V.	PROGRAMACION DEL PROYECTO.....	85
	V.1 Estudio de preformulación.....	86
	V.1.1 Diagrama de actividades.....	86
	V.1.2 Calendario de trabajo teórico y real....	89
	V.1.3 Costo del Proyecto.....	89
	V.2 Camino Crítico Pert-Costo de la formulación propuesta.....	90

VI.	DISCUSION DE RESULTADOS.....	93
VII.	CONCLUSIONES.....	99
VIII.	APENDICES	102
	VIII.1 Procedimiento para realizar la prueba de sabor.....	103
	VIII.2 Procedimiento para la caracterización de principios activos y granulados.....	104
	VIII.3 Procedimiento para granulación vía húmeda....	108
	VIII.4 Procedimiento de recubrimiento.....	109
	VIII.5 Procedimiento de microencapsulación.....	111
	VIII.6 Procedimientos para realizar los controles de las tabletas.....	113
IX.	BIBLIOGRAFIA.....	116

CAPITULO I

INTRODUCCION

INTRODUCCION

El consumo de tabletas masticables se ha visto favorecido en los últimos años, no solamente por la preferencia de los niños, sino también por muchos adultos que les disgusta deglutir tabletas. Es una forma rápida, sencilla y cómoda para personas que deseen tomar una tableta desde el momento en que se adquiere y cuando no se tiene agua disponible. Por otro lado, presentan rápida bioactividad como sucede en las tabletas masticables antiácidas y antihelmínticas [1].

De las tabletas masticables que actualmente se encuentran en el mercado se pueden mencionar las siguientes:

Analgésicas: aspirina, acetaminofén, dextrometorfán, aspirina-fenilpropanolamina.

Antihistamínicos: maleato de clorfeniramina.

Antisépticos: compuestos cuaternarios de amonio.

Anestésicos locales: Alcohol bencílico.

Vitaminas: multivitamínicos, Vit. C, Vit. E.

Antiácidas: hidróxido de aluminio y magnesio.

Algunos aceites esenciales [2].

En el presente estudio se parte de dos principios activos, un antipirético que presenta sabor amargo y un antiinflamatorio que deja sensación picante en la garganta.

El objetivo del trabajo es enmascarar el sabor desagradable de los dos principios activos arriba mencionados como estudio de preformulación de tabletas masticables. Para enmascarar estos sabores se emplearán diferentes técnicas empezando por las más sencillas y económicas hasta llegar a las más sofisticadas que requieren de una inversión mayor.

Las tabletas masticables contendrán la asociación del antipirético y del antiinflamatorio, introduciéndose en el mercado, de esta manera, una nueva presentación de estos principios activos, la cual proporciona mayor facilidad de administración.

CAPITULO II

GENERALIDADES

GENERALIDADES

II.1 FORMULACION DE TABLETAS MASTICABLES [2].

El primer paso en la formulación de tabletas masticables es conocer el sabor del principio activo en forma pura, caracterizar el olor, la sensación y los efectos que se producen en la boca después de su administración; esta información junto con la dosis requerida por tableta, determinará la magnitud del problema de formulación. Por lo general, mientras menor sea el mal sabor y dosis de los principios activos, la dificultad para formular en tabletas masticables será menor.

El segundo paso es intentar enmascarar el mal sabor (sin usar saborizantes) por diferentes técnicas fisicoquímicas como microencapsulación, adsorción, intercambio iónico, congelamiento por atomización, desecación por atomización, formación de diferentes sales o derivados y recubrimiento por granulación convencional.

El tercero es la elección del (los) vehículo(s) y otros excipientes como aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, así como sus cantidades para obtener buen flujo y compresibilidad.

Hasta este paso intermedio, se tienen al menos una o dos formulaciones propuestas sin sabor que van a servir como base para establecer el criterio de sabor deseado.

Posteriormente se le da sabor y color, para lo cual se requiere de equipo y químicos especializados en sabores, si no se cuenta con esto, existen compañías especializadas en sabores para aplicaciones farmacéuticas.

Una vez que la formulación tiene sabor, se realiza la evaluación de la estabilidad física y química.

Se debe llegar a la combinación de fórmula y proceso que resulte en un producto de buenas propiedades organolépticas, además de tener buen flujo, compresibilidad y estabilidad. También se deben tomar en cuenta ciertos factores como valor calórico y costo de los excipientes.

II.2 TECNICAS PARA ENMASCARAR EL SABOR.

A. RECUBRIMIENTO POR GRANULACION CONVENCIONAL [2].

Es la técnica más sencilla, se puede granular con o sin excipientes como lactosa, manitol, sorbitol, almidón, etc, y con una solución aglutinante de povidona, derivados de celulosa, polietilén-glicoles, gelatina, almidón, gomas, resinas, etc. El fármaco debe ser granulado con un excipiente relativamente dulce, y la concentración de aglutinante debe ser mayor que en las tabletas deglutibles.

B. ADSORCION [2].

Se adsorben los fármacos en sustratos como bentonita, veegum y sílica gel, capaces de mantenerlos adsorbidos mientras están en la boca, liberándolos posteriormente en el estómago y tracto gastrointestinal.

C. INTERCAMBIO IONICO [2].

Es similar a la adsorción, el sustrato es una resina iónica (aniónica o catiónica) y por lo tanto posee afinidad por iones de carga opuesta del principio activo. Teóricamente, la afinidad del ión hacia la resina iónica debe ser lo suficientemente fuerte para inhibir su disociación durante la masticación, bajo las condiciones de pH de la saliva. Cuando la dosis por tableta es grande, la cantidad de resina requerida por unidad de principio activo, para proporcionar un enmascaramiento del sabor, es un factor limitante.

D. DESECACION POR ATOMIZACION [2,3,5,6].

El material de recubrimiento se disuelve en un disolvente apropiado y en esta solución se dispersa la sustancia sólida o

líquida que va a servir como núcleo.

La dispersión se atomiza en forma de finas gotas sobre una corriente de gas caliente, el disolvente se evapora dejando una capa del material de recubrimiento sobre las partículas a recubrir. El principio activo es aproximadamente una tercera parte de la preparación recubierta.

E. CONGELAMIENTO POR ATOMIZACION [2-6].

Este método es muy similar a la desecación por atomización, la diferencia reside en que se emplea la sustancia de recubrimiento fundida, en la que se dispersa el núcleo o principio activo, y al ser sometida a la atomización se produce un enfriamiento que provoca su congelamiento y se solidifica, produciéndose de esta manera, el recubrimiento de la sustancia que se encuentra dispersa.

F. FORMACION DE SALES O DERIVADOS [2].

Se modifica la composición química del principio activo para obtener uno menos soluble en saliva y por consiguiente menos estimulante de las papilas gustativas. Sin embargo, se debe tomar en cuenta la legalidad de este nuevo fármaco, además de factores como solubilidad, estabilidad, compatibilidad y bioactividad.

G. MICROENCAPSULACION [2,5,6,7].

Consiste en la aplicación de una cubierta delgada sobre pequeñas partículas de sólido, gotitas de líquido o de dispersiones con el objeto de proteger algunos materiales, separarlos o facilitar su almacenamiento y manipulación, así como también para enmascarar su mal sabor u olor. Las partículas que se recubren en la microencapsulación tienen un tamaño que varía entre unas pocas hasta alrededor de 5000 micras.

Consideraciones generales de la microencapsulación [5,6]:

- a. Material a recubrir: Algunas veces se requiere de un tratamiento previo al material, si se trata de sólidos puede ser necesario seleccionar el tamaño de partícula o efectuar transformaciones en su forma, se puede requerir el empleo de coadyuvantes tales como antioxidantes, conservadores, diluentes u otras sustancias con el propósito de modificar la liberación [54]. En el caso de líquidos, en algunas ocasiones, se efectúan operaciones de dispersión o emulsificación.
- b. Material de recubrimiento [8]: Para la elección del recubrimiento se deben considerar las características deseadas del producto final como: dosis, estabilización, reducir volatilidad, liberación [9,10], enmascaramiento del sabor, etc.
Se debe investigar qué agentes de recubrimiento satisfacen las características del producto y buscar el método de microencapsulación que reúna los requisitos del producto planteado. Las sustancias de recubrimiento deben ser capaces de formar una película continua y cohesiva con el núcleo, deben ser compatibles con éste y ser solubles.

Existen diferentes procedimientos de microencapsulación:

- a. Recubrimiento en bombo
 - b. Microencapsulación en lecho fluido
 - c. Coacervación: - simple
- compleja
 - d. Polimerización interfacial
 - e. Cilindro rotante con orificios múltiples
 - f. Metalización al vacío
- a. Recubrimiento en bombo [5,6].

En la microencapsulación se utiliza un procedimiento similar que en el recubrimiento convencional de núcleos, con la diferencia que el material a recubrir se encuentra en forma de pequeñas partículas de tamaño aproximado de 100 a 5000 micras.

b. Microencapsulación en lecho fluido [5,6,7,11].

La microencapsulación se produce al suspender las pequeñas partículas que forman el núcleo en un lecho de aire u otro gas, al mismo tiempo que se dispersa sobre ellas, en forma de fina lluvia, una solución del material de recubrimiento. La película se forma por evaporación del disolvente el cual es eliminado por el aire o gas que abandona el sistema.

Este procedimiento lo desarrolló inicialmente Wüerst.

c. Coacervación [5-7].

La coacervación se ha definido como la separación de un sólido en forma de gotas líquidas en vez de constituir agregados sólidos.

Se distinguen dos tipos de coacervación, la denominada coacervación simple y la coacervación compleja. La coacervación simple ocurre cuando el sistema contiene solamente un sistema coloidal como soluto [12,13], mientras que la coacervación compleja se produce en sistemas que contienen más de un coloide [14-18].

Se han descrito muchas variaciones a este método [19-23], pero en general, el proceso consiste de tres pasos:

1. Formación de tres fases inmiscibles: fase del líquido de manufactura, fase del material a recubrir y fase del material de recubrimiento.
2. Deposición del polímero de recubrimiento por adsorción del material a recubrir.
3. Rigidización de la cubierta, por lo general mediante técnicas de solvatación o entrecruzamiento de enlaces.

d. Polimerización interfacial [5,6,7,24].

Estos procedimientos se basan en la formación de un polímero en la interfase por reacción de dos solutos que se encuentran en dos fases líquidas. Este método se ha aplicado para la

microencapsulación de precursores de colorantes, aceites, proteínas, enzimas, hemolisados de eritrocitos etc., Chang y cols. han descrito este procedimiento para la formación de un polímero constituido por poliamida (nylon), que se produce al hacer reaccionar una diamina alifática en solución acuosa, con un cloruro de ácido dicarboxílico disuelto en un disolvente orgánico.

e. Cilindro rotante con orificios múltiples [5-7].

Este procedimiento aprovecha la fuerza centrífuga que proyecta el núcleo contra una película del material que forma la cubierta de la microcápsula. Al chocar las partículas del núcleo contra la película, ésta las envuelve produciendo la microencapsulación.

f. Metalización al vacío [5-7].

Este método no se ha aplicado aún en el recubrimiento de partículas o sustancias de interés farmacéutico. El procedimiento emplea materiales de recubrimiento de naturaleza metálica, los cuales son evaporados al vacío y éstos vapores se condensan depositándose sobre el material que se va a recubrir.

II.3 CARACTERIZACION DE POLVOS [25,26,55].

Es importante registrar las características macroscópicas del fármaco tales como: apariencia, color, textura, forma y tamaño de partícula, densidad aparente, densidad real, densidad verdadera y flujo, para establecer bases de comparación de futuros lotes y conocer los factores que pueden ser determinantes al escoger la formulación adecuada.

Por otro lado, como las tabletas están hechas de partículas sólidas granulares, es de interés realizar la caracterización de éstas ya que pueden afectar las propiedades finales de las tabletas, como velocidad de disolución, tiempo de desintegración, porosidad, friabilidad, tendencia al capeado y dureza entre otras.

FLUJO.

Las características de flujo son importantes, pues sea cual fuere la forma farmacéutica que se va a elaborar con el fármaco, siempre se maneja el polvo en algunos pasos de la producción, y conociendo el flujo, se pueden prever las dificultades en la producción de formas farmacéuticas, ya que si un polvo fluye bien no dará problemas durante el mezclado y fluirá bien en cualquier tipo de tolva, por lo que será más fácil su manejo [27].

Una manera de observar la facilidad de flujo de un polvo o su cohesividad es midiendo su ángulo de reposo [28,29], si se vacía el polvo a través de un embudo, éste al caer formará un cono de polvo y el ángulo de reposo será la pendiente de este cono [30].

Para conocer el ángulo de reposo se sabe que:

$$\tan \theta = h/r$$

donde: h = altura r = radio

Otra manera de medir el ángulo de reposo es poniendo un plato y sobre él un tubo de vidrio, se llena el tubo con el polvo y se levanta el tubo con cuidado.

Ángulos de reposo menores de 25° indican que el polvo fluye libremente, de 25° a 55° el flujo es libre, de 55° a 60° flujo moderado y ángulos mayores de 60° indican que el polvo es cohesivo [55].

El ángulo de reposo se ve afectado por las fuerzas de fricción entre las partículas, el tamaño y forma de éstas, la humedad y el uso de lubricantes entre otros. Muchos autores han estudiado estos factores, y se ha visto que, por lo general, el ángulo de reposo aumenta cuando el tamaño de partícula se reduce [32], aunque en algunas ocasiones se ha observado que al graficar el ángulo de reposo contra tamaño de partícula existe un valor mínimo [28,32]; además se ha encontrado que a medida que aumenta el coeficiente de esfericidad (haciéndose las partículas más irregulares), el ángulo de reposo aumenta.

En lo que se refiere al efecto de los lubricantes y ϕ de finos, se tiene que el ángulo de reposo llega a un valor mínimo y luego aumenta cuando la concentración del lubricante o finos aumenta [46,59].

La humedad que contenga el polvo también influye en el ángulo de reposo, y por consiguiente en la velocidad de flujo, pues al aumentar la humedad los polvos se vuelven cohesivos, disminuyendo con ésto, el ángulo de reposo [30,31].

De los diferentes tipos de fuerzas que actúan entre las partículas sólidas, se pueden identificar los siguientes [28]: (1) fuerzas de fricción, (2) fuerzas de tensión superficial, (3) fuerzas mecánicas causadas por choques entre las partículas de forma irregular, (4) fuerzas electrostáticas y (5) fuerzas de Van der Waals. Con polvos finos ($\leq 150 \mu$), predominan las fuerzas de fricción y de Van der Waals; con partículas más grandes ($\geq 150 \mu$), tales como gránulos producidos por la técnica de granulación vía húmeda, predominan las fuerzas de fricción sobre las de Van der Waals, las fuerzas electrostáticas juegan un papel importante al inicio de la formación del gránulo, ya que dependiendo de la cantidad de cargas atractivas o repulsivas pueden ser perjudiciales, ocasionando desde el demezclado hasta incendios y explosiones.

Otra manera de observar el flujo es haciendo medidas directas de éste en un tubo de vidrio con un orificio y midiendo la velocidad de flujo en g/min.

DENSIDAD [25, 29].

Se conoce como **densidad verdadera** a la masa de las partículas dividida por el volumen de éstas, excluyendo los poros abiertos y cerrados; al formular, sirve para escoger excipientes con densidad parecida a la del fármaco, y evitar problemas de segregación, tanto en el mezclado como en la tolva.

La **densidad aparente** se define como la masa del polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo, incluyendo los poros abiertos y cerrados; depende de la distribución de tamaño de las partículas, la tendencia a adherirse unas con otras y de su forma. Las partículas pueden empaquetarse de tal manera que dejen grandes espacios vacíos entre sus superficies formando así un polvo ligero de pequeña densidad aparente. Por el contrario, también las partículas más pequeñas pueden introducirse entre los espacios que dejan las más grandes, formando un polvo pesado de gran densidad aparente [33].

La **densidad real** se conoce como la masa de las partículas dividida por el volumen total empacado, a partir de esta medida se puede conocer el % de compactabilidad, parámetro que indica el grado de fluidez de un polvo, entre más compresible sea el material, menos fluido será, se calcula:

$$\%C = [(D_r - D_b) / D_r] * 100$$

D_r = Densidad real

D_b = Densidad aparente

La relación entre compactabilidad y fluidez se indica en la siguiente tabla [26,29]:

% Compactabilidad	Grado fluidez
5 - 15	excelente
12 - 16	bueno
18 - 21	regular
23 - 35	pobre
33 - 38	muy pobre
40	demasiado pobre

TAMAÑO DE PARTICULA Y AREA SUPERFICIAL.

Es importante conocer la distribución de tamaño de partícula, ya que puede influir en el peso promedio y variación de peso de las tabletas, friabilidad, velocidad de flujo, velocidad de secado de granulado, tiempo de desintegración, velocidad de disolución y homogeneidad de las mezclas entre otras propiedades.

Existen diferentes métodos para determinar tamaño de partícula como son:

- * Tamizado
- * Microscopía
- * Sedimentación
- * Contador Coulter
- * Permeabilidad
- * Adsorción

El método de tamizado comprende la selección y acomodo de una serie de mallas, en orden tal que la malla más abierta quede arriba y la más cerrada quede abajo, se coloca la muestra y se agita para que por su tamaño se separen selectivamente todas las partículas.

El resultado de la prueba de tamizado depende de varios factores, entre los que se puede mencionar:

- * El movimiento de los tamices
- * Los auxiliares del proceso (perlas de vidrio o goma)
- * La selección de la abertura de las mallas
- * Tiempo de tamizado
- * La naturaleza del material por separar
- * La forma, densidad y humedad de las partículas.

Existen diferentes tipos de distribuciones para el análisis y representación de polvos [55], entre las que se pueden mencionar:

1. Distribución de potencias (Gates-Gaudin-Schumann)

$$D(X) = (X/X_{\max})^m$$

X_{\max} = tamaño de partícula máximo

m = valor recíproco que representa la amplitud de la distribución.

X = valores determinados del tamaño de partícula.

Se grafica el logaritmo natural de la frecuencia, o sea del número de partículas o del peso de las partículas en por ciento de manera acumulativa ($D(X)$), contra el logaritmo natural del diámetro de las partículas, obteniéndose con esto una recta si es que la distribución de las partículas del polvo corresponde a una distribución de potencia o doble logarítmica.

2. Igualdad de Weibull

$$R(X) = e^{-\left(\frac{X}{X'}\right)^n}$$

X' = tamaño de partícula en la cual es retenido el 36.8% en la malla, o pasa el 63.2%.

n = medida recíproca para la dispersión de la distribución

X = diámetro de las partículas.

Se grafica el doble logaritmo de la frecuencia acumulativa dada en porciento, $\ln(\ln R(X))$, contra el logaritmo natural del tamaño de partícula. Si el polvo corresponde con esta distribución se obtendrá una línea recta.

3. Distribución normal o de Gauss.

$$N(X) = \frac{1}{\sigma(2\pi)^{\frac{1}{2}}} \int_{-\infty}^X e^{-\left[\frac{(X-X_{50})^2}{2\sigma^2}\right]} dx$$

X_{50} = diámetro que divide en dos partes la distribución, o sea el diámetro correspondiente al 50% de la frecuencia acumulativa $(N(X))$.

σ = medida directa de dispersión de la distribución

Se grafican directamente la frecuencia acumulativa $(N(X))$ contra el diámetro de las partículas sobre una escala de probabilidad.

4. Distribución normal-logarítmica

La diferencia con la distribución anterior es que se grafica en escalas de probabilidad contra logaritmo.

$$N(X) = \frac{1}{\sigma \ln(2\pi)} \int_{-\infty}^x e^{-\{(\ln X - \ln X_{50})^2 / 2\sigma \ln^2\}} \cdot d \ln(x)$$

X_{50} = Diámetro que divide en dos partes la distribución
 $\sigma \ln$ = Desviación estándar logarítmica, que es una medida de la dispersión de la distribución y que corresponde con el $\ln X_{84}/X_{50}$.

II.4 MONOGRAFÍAS

ANTIPIRETIICO [34,36]

1. Apariencia, color, olor y sabor: Polvo cristalino, blanco, inodoro, sabor amargo.

Indicaciones biológicas: Antipirético, analgésico.

2. Propiedades físicas del sólido:

Punto de fusión: 169 - 171 °C

Gravedad específica a 21 °C: 1.293

Características de los cristales: Prismas monoclinicos blancos.

Dos tipos de comportamiento de cristal aunque no hay evidencia de polimorfismo:

- a. Prismas hexagonales por recristalización de alcoholes, ésteres, cetonas, agua, dioxano y acetonitrilo.
- b. Aguja delgadas romboédricas por recristalización de benceno, tolueno, dicloroetano y otros disolventes clorados.

Espectro ultravioleta:

Disolvente	Longitud de onda	Absortividad
	máxima	molar
Metanol	249 nm	13600
Etanol	249 nm	13090 - 14000
Agua(pH 2-3)	242 nm	11000
Agua(pH 7.2)	242.5 nm	10037

3. Características del polvo:

Carga estática: Las partículas en la tolva adquieren carga estática negativa. Esta carga se reduce por la adición de lubricantes y por pequeñas cantidades (0.5%) de agua.

Propiedades de flujo: La densidad aparente de los gránulos, disminuye con el aumento de contenido de agua hasta un 10%, con cantidades arriba del 10% de agua aumenta la densidad aparente, ésto representa un aumento en la cohesión interna y causa un deterioro en las propiedades de flujo [37].

Características de compresión: La compresión uniaxial de cristales da un ciclo de presión típico de Mohr, produciendo capeado y laminación. La granulación con PVP altera el comportamiento de compresión con esfuerzo de campo constante [38,39].

Area de superficie y porosidad: Un aumento en la presión de compresión hasta 140 kg/cm² causa un aumento gradual en el área de superficie, mientras que con presiones arriba de 140 kg/cm² disminuye el área de superficie. La adición de agua antes de la compactación causa una disminución en el área de superficie a todas las presiones de compresión, debido a que actúa como lubricante y permite la recristalización y formación de enlaces entre las partículas [40].

4. Solubilidad:

a. En disolventes acuosos:

T(°C)	Solubilidad (mg/ml)
20	11.3
25	11.66
37	19
100	52

En solución buffer pH 6 a 37 °C: 23.8 mg/ml

b. Solubilidad en disolventes miscibles con agua:

Disolvente	Solubilidad (20°C)
Etanol	1 en 10 [56], 1 en 8 [57]
Etanol (95%)	1 en 7
Metanol	1 en 10
Acetona	1 en 13 [58], 1 en 20 [57]
Propilén glicol	1 en 9 [58], 1 en 10 [56], 1 en 50 [57]
Glicerol	1 en 40 [56,58], 1 en 50 [57]

Solubilidad bajo condiciones controladas:

Disolvente	T(°C)	Solubilidad (mg/ml)
Agua con 20% etanol	26.5	23.9
Propilénglicol	37	156
Dioxano	25	90

c. Solubilidad en disolventes inmiscibles con agua:

Disolvente	Solubilidad (20°C)
Cloroformo	1 en 50
Benceno	insoluble
Eter	insoluble
Eter de petróleo	insoluble
Pentano	insoluble

Solubilidad bajo condiciones controladas:

Disolvente	T(°C)	Solubilidad (mg/ml)
Ciclohexano	37	0.0015
Aceite de teobroma	37	2.16

5. Ionización y pH: Es un ácido débil. Una solución acuosa saturada tiene un pH de 5.3 - 6.5 a 25 °C.

pKa: 9.0 - 9.5

6. Estabilidad:

- a. A la luz: Es ligeramente sensible a la luz en solución, se puede degradar por un mecanismo que involucra predisociación del enlace N - C.
- b. Al calor: Seco y puro es muy estable a temperaturas arriba de 45°C, pero cuando es expuesto a condiciones de humedad se hidroliza y posteriormente ocurre la degradación oxidativa caracterizada por un cambio de color gradual a rosa y café llegando en ocasiones a negro.

c. En solución: La degradación en solución acuosa es catalizada tanto por bases como por ácidos, es de primer orden respecto a la concentración del principio activo y con respecto a la concentración de iones hidrógeno y iones hidroxilo [41].

ANTIINFLAMATORIO [35,36,42,43].

1. Propiedades físicas:

Estado físico: Polvo cristalino o cristales blancos cremosos

Punto de fusión: 255 °C con descomposición

Espectro ultravioleta: longitud de onda máxima = 272 nm
 Coeficiente de absortividad porcentual
 215.7 en solución 1 en 5000 de hidróxido de sodio 0.1 N en metanol.

2. Solubilidad: Libremente soluble en agua y metanol, poco soluble en etanol, muy poco soluble en acetona y prácticamente insoluble en cloroformo, tolueno y benceno.

Disolvente	Solubilidad (g/l) a 25°C
Agua	250
Metanol	200
Etanol	14
Acetona	0.102
Cloroformo	0.04
Tolueno	0.014
Benceno	0.001

3. Indicaciones biológicas: Antiinflamatorio, analgésico

4. Constantes de disociación:

pKa: 4.39 con fuerza iónica de 0.01 a 25 °C

pKa: 4.50 con fuerza iónica de 0.10 a 25 °C

5. Estabilidad: Térmicamente estable, poco sensible a la luz, pero muy sensible en cloroformo. En condiciones ácidas sufre demetilación y oxidación.

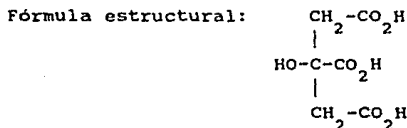
EXCIPIENTES**1. Ac. cítrico [44].**

Usos: Ag. acidificante, agente amortiguador, antioxidante, agente secuestrante, mejorador del sabor.

Nombres químicos: Ac. 1,2,3-propanotricarboxílico, 2-hidroximonohidrato.

Ac. 2-hidroxipropano-1,2,3 tricarboxílico.

Fórmula empírica:



Descripción: Cristales translúcidos incoloros o blancos, polvo cristalino granulado o fino. Inodoro, sabor ácido. Es efervescente en aire seco.

Solubilidad: Muy soluble en agua, libremente soluble en alcohol, ligeramente soluble en éter.

Estructura del cristal: Ortorrómbica, holohedra monoclinica (anhidro).

Punto de fusión: 100 °C (monohidrato), 153 °C (anhidro).

pH de una solución 0.1 N: 2.2

Ligeramente deliquescente en aire húmedo.

pK₁: 3.128 a 25 °C

pK₂: 4.761 a 25 °C

pK₃: 6.396 a 25 °C

Densidad: 1.665 g/cm³

Incompatibilidades: Es incompatible con tartrato de potasio, carbonatos, bicarbonatos, acetatos y sulfitos de álcalis.

2. Etilcelulosa [45].

Usos: Aglutinante, agente de recubrimiento

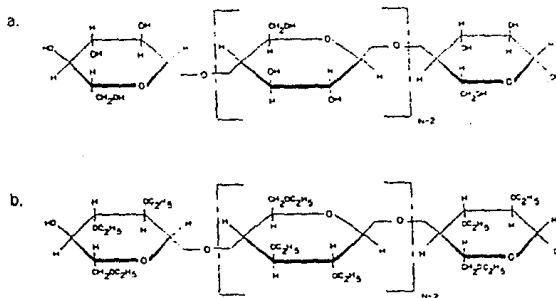
Sinónimos: EtoCel

Nombre químico: Celulosa etil éter

Fórmula empírica: $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_{n-2}C_{12}H_{23}O_5$

Etil celulosa con sustitución de etoxilos completa.

Fórmula estructural:



a. Fórmula estructural de celulosa

b. Fórmula estructural de etilcelulosa con sustitución completa de etoxilos.

Descripción: Polvo blanco o amarillento, insaboro, con libre flujo.

Gravedad específica: 1.14

Volumen específico en solución: 23.9 in³/lb

Constante dieléctrica a 25 °C, 1kc: 3.0-4.1

Solubilidad: Insoluble en agua, glicerina y propilenglicol, pero soluble en disolventes orgánicos dependiendo del contenido de grupos etoxilo.

Punto de reblandecimiento: 152 - 162 °C

Incompatibilidades: Con parafina y cera microcristalina.

4. Manitol [47-51].

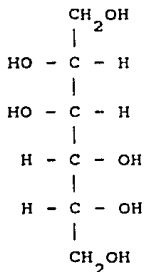
Usos: Diluyente para tabletas, agente edulcorante, vehiculo para preparaciones liofilizadas.

Sinónimos: Manita, azúcar manna.

Nombres quimicos: 1,2,3,4,5,6-hexanohexol
D-Manitol

Fórmula empírica: $C_6H_{14}O_6$ P.M. 182.17

Fórmula estructural:



Descripción: Alcohol hexanidrilico relacionado a la manosa. Es isómero con el sorbitol. Polvo cristalino blanco, inodoro, o gránulos con flujo libre. Sabor dulce, refrescante. Agujas ortorrómbicas cuando se recristaliza de alcohol. Es la mitad de dulce que la sacarosa, y tan dulce como la glucosa. No es higroscópico [52].

Densidad de partícula: 1.48 g/cm^3 (picnómetro de helio).

Densidad aparente: 0.401 g/cm^3

Densidad real: 0.58 g/cm^3 (1250 golpes).

Fluidez: Cohesivo (polvo), flujo libre (gránulo).

Punto de fusión: $166 \text{ }^\circ\text{C}$

Solubilidad:

Disolvente	Solubilidad (g/100ml)	
	(25°C)	(60°C)
Agua purificada	16.7	-
Solución buffer pH 2-9		
fosfatos, citratos, boratos	16.7	40
Etanol	1.3	-
Propan-2-ol	1.0	-
Glicerol	5.6	-

Area específica de superficie: $0.60 \text{ m}^2/\text{g}$

Ka: 3.4×10^{-14} a 19°C

Calor de solución: 28.9 cal/g a 25°C .

5. Eudragit E [53].

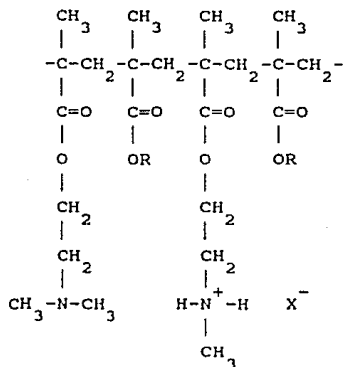
Laca final para recubrir grageas y comprimidos terminados, soluble en el jugo gástrico.

Es un polimerizado catiónico de dimetilamino-etilmetacrilato y otros ésteres neutrales de ácidos metacrílicos.

Los grupos amino terciarios son debilmente alcalinos, y en solución ácida son capaces de producir sales, ello hace que las películas de Eudragit E sean solubles en jugo gástrico. En soluciones acuosas neutrales y alcalinas se produce un hinchamiento de la laca, acompañado de una creciente permeabilidad de la película en forma tal que al penetrar líquido en ésta, se disuelven sustancias activas de bajo peso molecular que pueden difundirse lentamente hacia el exterior.

Las películas de Eudragit E son insolubles en saliva, con lo que enmascaran el mal sabor de los fármacos, no obstante la película se embebe y se hace permeable al agua al cabo de 5 - 10 min.

Fórmula estructural:

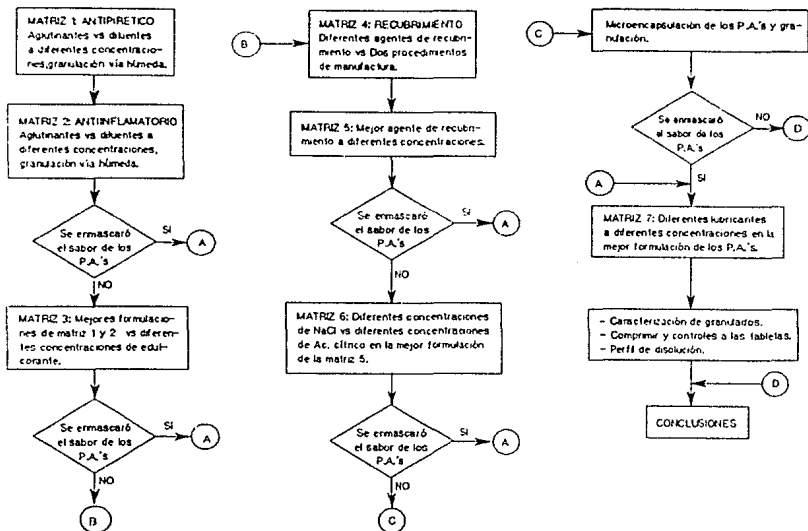


La velocidad de disolución de las lacas se reduce lentamente hacia pH neutro. A pH 5 las grageas provistas de un recubrimiento de aproximadamente 8 mg/cm² de Eudragit E se desintegran generalmente en 30 a 60 minutos.

CAPITULO III

DISEÑO EXPERIMENTAL

III.1 PLAN DE TRABAJO.



III.2 DESARROLLO EXPERIMENTAL

III.2.1 CARACTERIZACION DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Se midieron los siguientes parámetros para el antipirético y el antiinflamatorio:

- Densidad aparente
- Densidad real
- Densidad verdadera
- Distribución de tamaño de partícula

A partir de los parámetros anteriores se calcularon las siguientes propiedades:

- Porosidad
- % Espacio vacío
- % Compactabilidad
- Media aritmética
- Media de superficie
- Media de volumen
- Media de peso
- Media de volumen de superficie

Los procedimientos y equipo para la caracterización de los principios activos se describen en el Apéndice 2.

III.2.2 GRANULACION VIA HUMEDA.

Se realizaron las siguientes matrices experimentales por granulación vía húmeda, para cada uno de los principios activos, probando agentes aglutinantes y diluentes a diferentes concentraciones.

El procedimiento de granulación vía húmeda se describe en el apéndice 3.

MATRIZ NO. 1: ANTIPIRETICO

		AGLUTINANTES									
		PVP K 85/90			EUDRAGIT E			G. ARABIGA			
		2%	3%	4%	2%	4%	6%	1%	3%	5%	
D I L U E N T E S	P.A.:	1:1	1		1	1		1	1	1	1
		1:0.75		1			1			1	
		1:0.50			1			1			1
	MANITOL	1:1	1					1			1
		1:0.75		1							1
		1:0.50			1						1
	SORBITOL	1:1	1					1			1
		1:0.75		1							1
		1:0.50			1						1
LACTOSA	1:1	1					1			1	
	1:0.75		1							1	
	1:0.50			1						1	

1 Puntos realizados de la matriz experimental

Se realizó una prueba de sabor a los granulados de la matriz No. 1, se seleccionaron los seis granulados que presentaron mejor sabor y se realizó una segunda prueba de sabor a estos granulados.

El procedimiento de la prueba de sabor se describe en el Apéndice 1.

MATRIZ NO. 2: ANTIINFLAMATORIO

		A G L U T I N A N T E S									
		PVP K 85/90			EUDRAGIT E			G. ARABIGA			
		2%	3%	4%	2%	4%	6%	1%	3%	5%	
D I L	P.A.:	1:1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	MANITOL	1:0.75	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1:0.50	0	0	0	0	0	0	0	0	
U E N T E S	P.A.:	1:1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	SORBITOL	1:0.75	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1:0.50	0	0	0	0	0	0	0	0	
	P.A.:	1:1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	LACTOSA	1:0.75	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1:0.50	0	0	0	0	0	0	0	0	

Puntos realizados de la matriz experimental

Al igual que para la Matriz No. 1, se realizó una prueba de sabor a los granulados de la Matriz No. 2, se seleccionaron los granulados que presentaron mejor sabor y se realizó una segunda prueba de sabor a estos granulados.

Se realizó la siguiente matriz experimental, basándose en los granulados con mejor sabor de la Matriz No. 1 (para el antipirético) y Matriz No. 2 (para el antiinflamatorio), probando un agente edulcorante a diferentes concentraciones.

**MATRIZ NO. 3: ANTIPIRETICO Y ANTIINFLAMATORIO VS
DIFERENTES CONCENTRACIONES DE
EDULCORANTE.**

		E D U L C O R A N T E					
		0.1 %		0.5 %		1.0 %	
		Eudragit E		Eudragit E		Eudragit E	
		2 %	6 %	2 %	6 %	2 %	6 %
ANTIPI- RETICO	MANITOL (1:1)						
	LACTOSA (1:1)						
ANTIIN- FLAMA- TORIO	MANITOL (1:1)						
	LACTOSA (1:1)						

Puntos realizados de la matriz experimental

Se realizó la prueba de sabor a los granulados de la Matriz Experimental No. 3 conforme el procedimiento descrito en el Apéndice No. 1.

III.2.3 RECUBRIMIENTO

Se recubrió el ANTIINFLAMATORIO probando diferentes agentes de recubrimiento y dos procedimientos de manufactura, de acuerdo a la siguiente matriz experimental:

MATRIZ NO. 4: ANTIINFLAMATORIO CON DIFERENTES AGENTES DE RECUBRIMIENTO Y DOS PROCEDIMIENTOS DE MANUFACTURA.

		PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA	
		Rec → Gran	Gran → Rec
AG.	P.A. : PEG 6000 (1:1.25)	██████	██████
RE-			
CU-	P.A.: ALCOHOL ES-	██████	██████
BRI-	TEARILICO (1:1.25)	██████	██████
MIEN-			
TO	P.A.: MONOESTEARATO GLICERILO (1:1.25)	██████	██████

Puntos realizados de la Matriz Experimental

Rec → Gran: Recubrimiento del P.A. y posterior granulación.

Gran → Rec : Granulación del P.A. y posterior recubrimiento del granulado.

El procedimiento para recubrimiento se describe en el Apéndice No. 4.

Se realizó la prueba de sabor a los granulados de la Matriz No. 4.

Se diseñó la siguiente Matriz Experimental, en la que se prueba para el antiinflamatorio, el mejor agente de recubrimiento (de la Matriz No. 4), a diferentes concentraciones y con el procedimiento de manufactura más adecuado para enmascarar el sabor.

MATRIZ NO. 5: AGENTE DE RECUBRIMIENTO A DIFERENTES CONCENTRACIONES, ANTIINFLAMATORIO.

		P.A. : PEG 6000		
		1: 1.25	1: 0.85	1: 0.50
M A N I T O L	0%			
	10%			
	20%			



Puntos realizados de la matriz experimental

El procedimiento de recubrimiento se describe en el Apéndice No. 4.

Basándose en el granulado que presentó mejor consistencia de la Matriz No. 5, se diseñó la siguiente matriz experimental, en la que se prueba el efecto que se produce en el enmascaramiento del sabor del antiinflamatorio al adicionar cloruro de sodio y ácido cítrico a diferentes concentraciones.

MATRIZ NO. 6: CLORURO DE SODIO VS AC. CITRICO, EN LA MEJOR FORMULACION DE LA MATRIZ No. 5.

		CLORURO DE SODIO	
		0.5 %	1.0 %
AC. CITRICO	5%		
	10%		

☐ Puntos realizados de la Matriz Experimental

Se realizó la prueba de sabor a los cuatro granulados de la Matriz No. 6, de acuerdo al procedimiento descrito en el Apéndice No. 1.

III.2.4 MICROENCAPSULACION

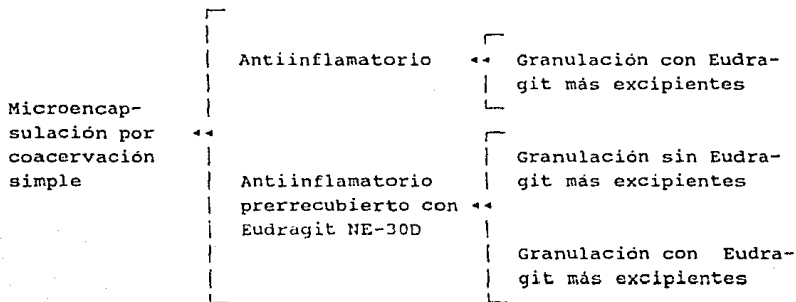
Se probaron dos métodos de microencapsulación para enmascarar el mal sabor del antiinflamatorio:

- a. Coacervación simple
- b. Coacervación compleja

El método de microencapsulación por coacervación compleja se descartó, debido a que los pH's en que se trabaja, se degrada el principio activo.

El procedimiento de microencapsulación por coacervación compleja se describe en el Apéndice No. 5.

El antiinflamatorio como tal, y prerrecubierto con Eudragit NE-30D, se microencapsuló por coacervación simple y se granuló, con o sin Eudragit más excipientes de sabor agradable, según el caso (ver esquema de microencapsulación), de acuerdo a la mejor formulación que se tenía.



El procedimiento de microencapsulación por coacervación simple se describe en el Apéndice No. 5.

Se realizó la prueba de sabor a los granulados, basándose en el procedimiento descrito en el Apéndice No. 1.

III.2.5 COMPRESION, CARACTERIZACION DEL GRANULADO Y CONTROLES DE LAS TABLETAS.

Se realizó la siguiente matriz experimental con diferentes lubricantes a diferentes concentraciones, en la mezcla de la mejor formulación del antipirético y del antiinflamatorio, para observar, entre otras propiedades, el efecto de adherencia a los punzones en el momento de la compresión.

MATRIZ NO. 7: LUBRICANTES A DIFERENTES CONCENTRACIONES.

		LUBRICANTES									
		Ac. Estearico			Talco			Cab-O-Sil		Est. Mg	
Mejor	S/Lub	1%	3%	5%	1%	3%	5%	0.5%	1.5%	1%	2%
Formu-											
lación											

Puntos realizados de la matriz experimental

Se caracterizó el mejor granulado del antipirético y el mejor granulado del antiinflamatorio, así como también la mezcla de los dos granulados, en los que se midieron los siguientes parámetros:

- Densidad aparente
- Densidad real
- Densidad verdadera
- Velocidad de flujo
- Angulo de reposo
- Distribución de tamaño de partícula

A partir de los parámetros anteriores se calcularon las siguientes propiedades:

- Porosidad
- % Espacio vacío
- % Compactabilidad
- Media aritmética
- Media de peso
- Media de superficie
- Media de volumen
- Media de volumen de superficie

Los procedimientos para la caracterización de granulados se describen en el Apéndice No. 2.

Se comprimió en una tableteadora Stokes F-1, modelo FA-147, con punzones redondos cóncavos de 18 mm a un peso de 1.445 g \pm 0.035 g.

Se realizaron los siguientes controles a las tabletas:

- Peso
- Dureza
- Altura
- Friabilidad
- Disolución

Los procedimientos para realizar los controles de las tabletas se describen en el Apéndice No 6.

CAPITULO IV

RESULTADOS

IV.1 CARACTERIZACION DE PRINCIPIOS ACTIVOS.

Los resultados de la caracterización del antipirético y del antiinflamatorio se muestran en las siguientes tablas:

	D_b (g/ml)	D_r (g/ml)	D_v (g/ml)	P (ml/g)	%EV	%C
A.P.	0.5388	0.8105	1.2917	1.0820	58.30	33.52
A.I.	0.4030	0.6464	1.3311	1.7301	69.72	37.65

	X_a (μ)	X_s (μ)	X_v (μ)	X_{vs} (μ)	X_w (μ)
A.P.	295.67	315.36	330.37	362.57	382.13
A.I.	135.28	146.49	158.93	187.07	221.71

- A.P. = Antipirético
 A.I. = Antiinflamatorio
 D_b = Densidad aparente
 D_r = Densidad real
 D_v = Densidad verdadera
 P = Porosidad
 % EV = Porcentaje de espacio vacío
 % C = Porcentaje de compactabilidad
 X = Media aritmética
 X_a = Media de superficie
 X_s = Media de volumen
 X_v = Media de volumen de superficie
 X_{vs} = Media de peso
 X_w

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA.

Se representan gráficamente los resultados de tamaño de partícula con cinco tipos de distribuciones para el análisis y representación de los principios activos:

- a. % Retenido vs Tamaño de partícula
- b. % Acumulado vs Tamaño de partícula
- c. Tamaño de partícula vs % Acumulado en escala de probabilidad vs escala logarítmica (Distribución normal - logarítmica)
- d. \ln % Acumulado vs \ln Tamaño de partícula (Distribución de Potencias)
- e. $\ln(\ln$ % Acumulado) vs \ln Tamaño de partícula (Igualdad de Weibull)

DATOS.

ANTIPIRETIICO

X (μ)	$\ln(X)$	%R	%A	\ln %A	$\ln(\ln$ %A)
<105	4.6540	9.59	9.59	2.2607	0.8157
141	4.9488	15.10	24.69	3.2064	1.1651
214	5.3660	3.11	27.80	3.3250	1.2015
335	5.8141	60.93	88.73	4.4856	1.5009
460	6.1312	9.53	98.26	4.5876	1.5234
545	6.3008	1.23	99.49	4.6001	1.5261
>590	6.3801	0.51	100.00	4.6052	1.5272

X = Tamaño de partícula

%R = Porcentaje retenido en cada malla

%A = Porcentaje acumulado

ANTIINFLAMATORIO

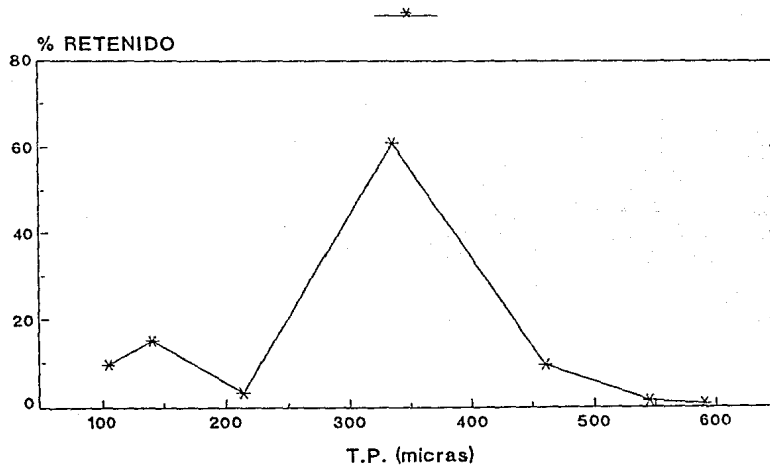
X (μ)	ln(X)	%R	%A	ln %A	ln(ln %A)
<44	3.7842	2.00	2.00	0.6931	-0.3665
59	4.0775	11.68	13.68	2.6159	0.9616
90	4.4998	18.07	31.75	3.4579	1.2407
141	4.9488	52.47	84.22	4.4334	1.4892
214	5.3660	13.26	97.48	4.5796	1.5216
335	5.8141	2.10	99.58	4.6010	1.5263
>420	6.0403	0.42	100.00	4.6052	1.5272

X = Tamaño de partícula

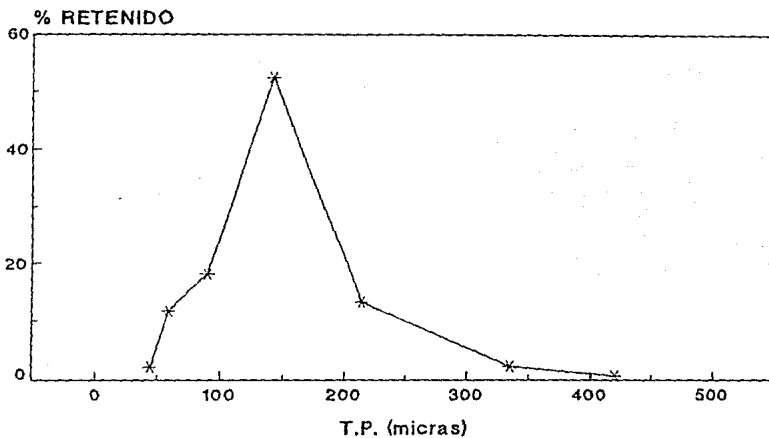
%R = Porcentaje retenido en cada malla

%A = Porcentaje acumulado

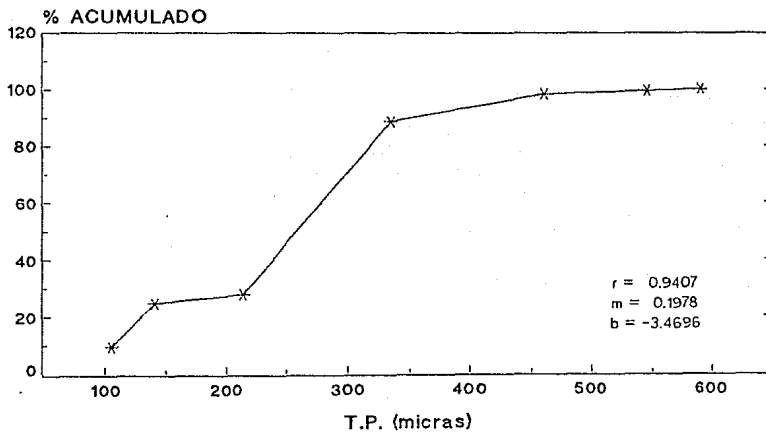
**% RETENIDO vs TAMAÑO DE PARTICULA
ANTIPIRETICO**



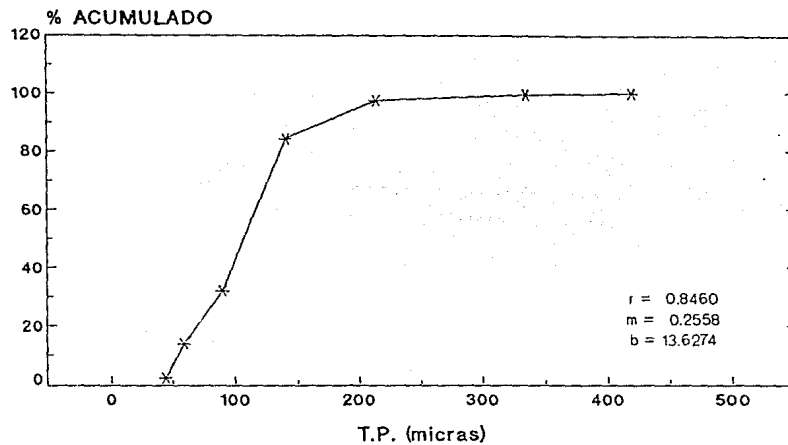
% RETENIDO vs TAMAÑO DE PARTICULA ANTIINFLAMATORIO



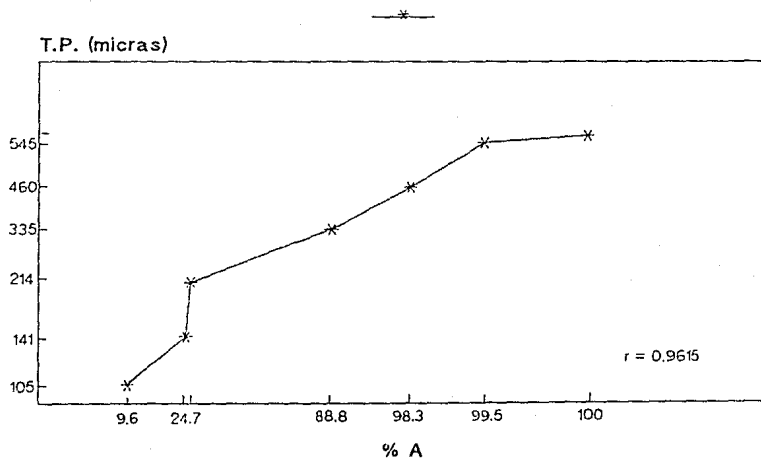
% ACUMULADO vs TAMAÑO DE PARTICULA ANTIPIRETICO



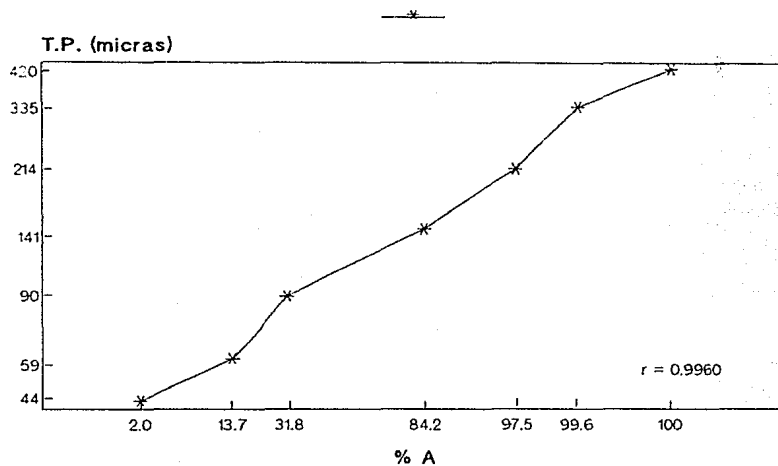
% ACUMULADO vs TAMAÑO DE PARTICULA ANTIINFLAMATORIO



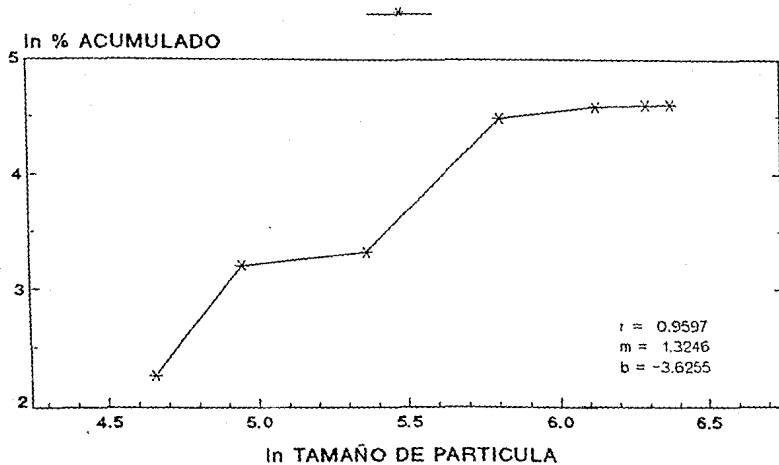
DISTRIBUCION NORMAL-LOGARITMICA. ANTIPIRETICO



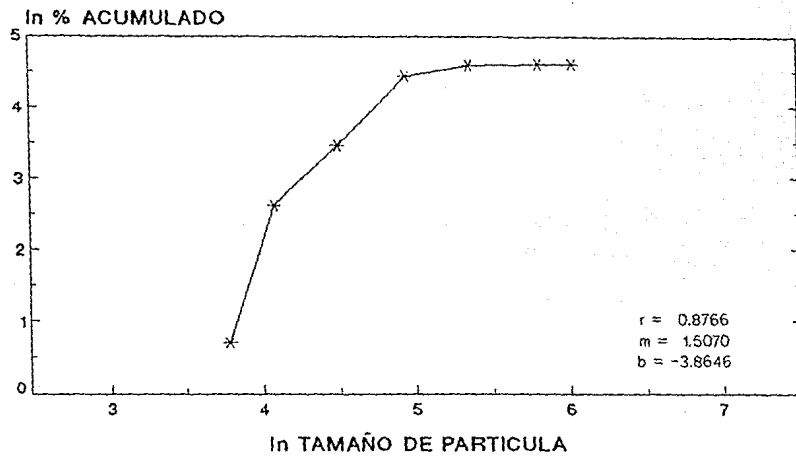
DISTRIBUCION NORMAL-LOGARITMICA ANTIINFLAMATORIO



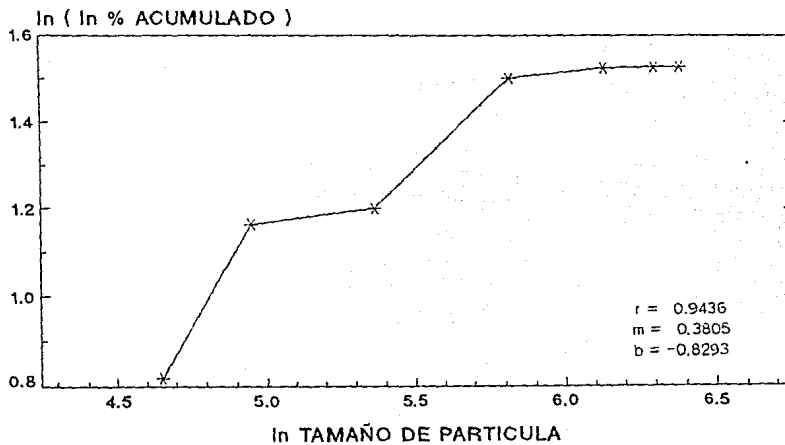
DISTRIBUCION DE POTENCIAS ANTIPIRETICO



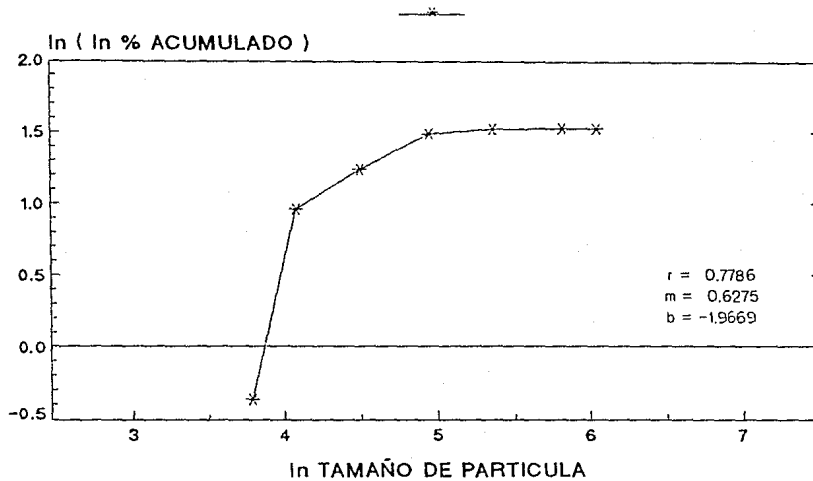
DISTRIBUCION DE POTENCIAS ANTIINFLAMATORIO



IGUALDAD DE WEIBULL ANTIPIRETICO



IGUALDAD DE WEIBULL ANTIINFLAMATORIO



IV.2 SABOR.

IV.2.1 GRANULACION VIA HUMEDA

MATRIZ NO. 1: ANTIPIRETICO, AGLUTINANTES Y DILUENTES A DIFERENTES CONCENTRACIONES POR GRANULACION VIA HUMEDA.

(Escala de sabor: 1 - 5)

		A G L U T I N A N T E S								
		PVP K 85/90			EUDRAGIT E			G. ARABIGA		
		2%	3%	4%	2%	4%	6%	1%	3%	5%
D I L U E N T E S	P.A.:	1:1	2.3	2.5	3.0	3.5	3.0	3.0		
	MANITOL	1:0.75	1.3			3.0		2.2		
		1:0.50		1.0			3.3		2.2	
S	P.A.:	1:1	1.0			2.5		3.0		
	SORBITOL	1:0.75	1.0							
		1:0.50		1.0						
S	P.A.:	1:1	1.3			2.8		1.5		
	LACTOSA	1:0.75	1.0							
		1:0.50		1.0						

Se muestran en números oscuros, los granulados con mejor sabor y a los que se les realizó la segunda prueba de sabor.

MATRIZ NO. 1: ANTIPIRETICO

Resultados de la segunda prueba de sabor.
(Escala de sabor: 1 - 5)

		A G L U T I N A N T E S					
		EUDRAGIT E			G. ARABIGA		
		2%	4%	6%	1%	3%	5%
D I L U E N T E S	P.A.:	1:1	3.50		3.67	3.00	3.00
	MANITOL	1:0.75					
		1:0.50			2.67		
	P.A.:	1:1					2.67
	SORBITOL	1:0.75					
		1:0.50					

Se muestran en números oscuros los granulados
con mejor sabor.

MATRIZ NO. 2: ANTIINFLAMATORIO, AGLUTINANTES Y DILUENTES A
DIFERENTES CONCENTRACIONES POR GRANULACION
VIA HUMEDA.

(Escala de sabor: 1 - 5)

		A G L U T I N A N T E S								
		PVP K 85/90			EUDRAGIT E			G. ARABIGA		
		2%	3%	4%	2%	4%	6%	1%	3%	5%
D	P.A.:	1:1	2.7	2.3	2.3	3.0	2.3	2.8		
		1:0.75	2.3			2.5		2.3		
		1:0.50		2.5			2.8		3.0	
I	P.A.:	1:1		2.5			2.2		3.2	
		1:0.75								
		1:0.50								
E	SORBITOL	1:1		2.8			2.8		2.5	
		1:0.75								
		1:0.50								
S	LACTOSA	1:1		2.8			2.8		2.5	
		1:0.75								
		1:0.50								

Se muestran en números oscuros, los granulados con
mejor sabor y a los que se les realizó la segunda
prueba de sabor.

MATRIZ NO. 2: ANTIINFLAMATORIO

Resultados de la segunda prueba de sabor.
(Escala de sabor: 1 - 5)

			A G L U T I N A N T E S					
			EUDRAGIT E			G. ARABIGA		
			2%	4%	6%	1%	3%	5%
D I L U E N T E S	P.A.:	1:1			2.83			2.33
		1:0.75						
	MANITOL	1:0.50			2.67			2.50
		1:1						2.67
	P.A.:	1:0.75						
		1:0.50						
	SORBITOL	1:1			3.17			
		1:0.75						
	LACTOSA	1:0.50						

Se muestran en números oscuros los granulados con mejor sabor.

MATRIZ NO. 3: GRANULADOS DE ANTIPIRETICO Y ANTIINFLAMATORIO
VS DIFERENTES CONCENTRACIONES DE EDULCORANTE.

(Escala de sabor: 1 - 5)

		E D U L C O R A N T E					
		0.1 %		0.5 %		1.0 %	
		Eudragit E		Eudragit E		Eudragit E	
		2 %	6 %	2 %	6 %	2 %	6 %
ANTIPI- RETICO	MANITOL (1:1)	3.67	3.00	4.00		4.67	3.83
	LACTOSA (1:1)						
ANTIIN- FLAMA- TORIO	MANITOL (1:1)		2.00				3.17
	LACTOSA (1:1)		2.60		2.50		2.83

Se muestran en números oscuros los granulados con mejor sabor.

Para el ANTIPIRETICO, el granulado con Manitol (1:1), Eudragit NE-30D (2%) y Edulcorante (1.0%), presentó sabor satisfactorio, lográndose con esto, enmascarar el sabor amargo del principio activo, mientras que el sabor picante del ANTIINFLAMATORIO todavía seguía persistiendo aún en el granulado con mejor sabor.

IV.2.2 RECUBRIMIENTO

MATRIZ NO. 4: RECUBRIMIENTO DEL ANTIINFLAMATORIO CON DIFERENTES AGENTES DE RECUBRIMIENTO Y DOS PROCEDIMIENTOS DE MANUFACTURA.

(Escala de sabor: 1 - 5)

		PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA	
		Rec → Gran	Gran → Rec
AG.	P.A. : PEG 6000 (1:1.25)	3.75	4.58
RE- CU- BRI- MIEN- TO	P.A.: ALCOHOL ES- TEARILICO (1:1.25)	2.50	2.08
	P.A.: MONOESTEARATO GLICERILLO (1:1.25)	No se * granula	No se * granula




* Con monoestearato de glicerilo se presenta consistencia cerosa.


Rec → Gran: Recubrimiento del P.A. y posterior granulación.

Gran → Rec : Granulación del P.A. y posterior recubrimiento del granulado.

Se muestra en números oscuros el granulado con mejor sabor.

MATRIZ NO. 5: MEJOR AGENTE DE RECUBRIMIENTO A DIFERENTES CONCENTRACIONES, ANTIINFLAMATORIO

		P.A. : PEG 6000		
		1: 1.25	1: 0.85	1: 0.50
M A N I T O L	0%			
	10%			
	20%			

 Granulado con mejor consistencia

MATRIZ NO. 6: CLORURO DE SODIO VS AC. CITRICO EN LA MEJOR FORMULACION DE LA MATRIZ NO. 5.
(Escala de sabor: 1 - 5)

		CLORURO DE SODIO	
		0.5 %	1.0 %
AC. CITRICO	5%	3.33	2.50
	10%	3.61	3.88

Se muestra en números oscuros el granulado con mejor sabor.

Con la técnica de RECUBRIMIENTO no se logró enmascarar el sabor picante del ANTIINFLAMATORIO, aunque se mejoró considerablemente.

IV.2.3 MICROENCAPSULACION

Resultados de la prueba de sabor.
(Escala de sabor: 1 - 5)

Microencapsulación por coacervación simple	←←	Antiinflamatorio	←←	Granulación con Eudragit más excipientes (2.67)
		Antiinflamatorio prerrecubierto con Eudragit NE-30D	←←	Granulación sin Eudragit más excipientes (4.72)
				Granulación con Eudragit más excipientes (4.43)

Se muestra en números oscuros el granulado con mejor sabor.

Para el ANTIINFLAMATORIO, se obtiene un sabor satisfactorio MICROENCAPSULANDO el principio activo prerrecubierto con Eudragit NE-30D y granulándolo posteriormente sin Eudragit, más excipientes de sabor agradable.

IV.2.4 COMPRESION, CARACTERIZACION DE GRANULADOS Y CONTROLES DE LAS TABLETAS.

Los resultados del grado de adherencia a los punzones en el momento de la compresión se muestran en la siguiente Matriz:

MATRIZ NO. 7: LUBRICANTES A DIFERENTES CONCENTRACIONES EN LA ASOCIACION DE LA MEJOR FORMULACION DEL ANTIPIRETIICO Y DEL ANTIINFLAMATORIO.

		LUBRICANTES									
		Ac. Estearico			Talco			Cab-O-Sil		Est. Mg	
Mejor	S/Lub	1%	3%	5%	1%	3%	5%	0.5%	1.5%	1%	2%
Formu-	+++	+++	++	++	++	++	++	+++	++	+	-
lacion	++	++	++	+	++	++	+	++	++		

- + Grado de adherencia a los punzones
- No existe adherencia a los punzones

Los resultados de la caracterización del mejor granulado del antipirético y del antiinflamatorio, así como también de la asociación de los dos granulados anteriores se muestran en las siguientes tablas.

	D_b (g/ml)	D_F (g/ml)	D_Y (g/ml)	P (ml/g)	%E.V.	% C	V.F. (g/s)
AI	0.4750 ±0.0023	0.5427 ±0.0087	1.2060 ±0.0202	1.2762 ±0.0035	60.6138 ±0.4670	12.4612 ±1.8330	34.5184 ±0.6937
AP	0.4579 ±0.0176	0.5366 ±0.0103	1.4152 ±0.0506	1.4779 ±0.1083	67.5944 ±2.3885	14.6632 ±1.5998	33.2961 ±1.0017
AI ⁺	0.4820 ±0.0067	0.5581 ±0.0026	1.2724 ±0.0203	1.2888 ±0.0412	62.1074 ±1.1282	13.6241 ±1.5960	34.3489 ±0.9224

	α (°)	X_a (μ)	X_s (μ)	X_v (μ)	X_w (μ)	X_{vs} (μ)	S_a (μ)
AI	36.8301 ±0.4689	682.52 ± 2.21	711.83 ± 0.66	733.93 ± 0.26	808.69 ± 2.83	780.26 ± 2.23	202.59 ± 5.79
AP	42.9745 ±0.1951	593.79 ± 8.95	653.83 ± 6.87	693.80 ± 5.44	819.40 ± 1.32	781.25 ± 2.04	275.01 ± 3.01
AI ⁺	41.2888 ±0.2058	650.38 ± 14.63	692.05 ± 12.71	720.52 ± 11.51	811.96 ± 7.78	781.04 ± 8.76	237.61 ± 3.16

AP = Antipirético	C = Compactabilidad
AI = Antiinflamatorio	X^a = Media aritmética
D^b = Densidad aparente	X^s = Media de superficie
D^r = Densidad real	X^v = Media de volumen
D^r = Densidad verdadera	X^v_{vs} = Media de volumen de superficie
P^v = Porosidad	X^w = Media de peso
EV = Espacio vacío	S^w_a = Desviación de la media.

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA.

Al igual que para los principios activos, se representan gráficamente los resultados de tamaño de partícula con cinco tipos de distribuciones para el análisis y representación de los granulados.

Se muestran las gráficas de:

- % Retenido vs Tamaño de partícula
- % Acumulado vs Tamaño de partícula
- Tamaño de partícula vs % Acumulado en escala de probabilidad vs escala logarítmica (Distribución normal - logarítmica)
- \ln % Acumulado vs \ln Tamaño de partícula (Distribución de Potencias)
- $\ln(\ln$ %Acumulado) vs \ln Tamaño de partícula (Igualdad de Weibull)

DATOS.

GRANULADO DE ANTIPIRETICO

X (μ)	ln(X)	%R	%A	ln %A	ln(ln %A)
< 74	4.3041	5.91	5.91	1.7766	0.5747
162	5.0876	12.23	18.14	2.8981	1.0641
335	5.8141	12.47	30.61	3.4213	1.2300
505	6.2246	15.42	46.03	3.8293	1.3427
695	6.5439	34.52	80.55	4.3889	1.4791
900	6.8024	14.49	95.04	4.5543	1.5161
>1000	6.9078	4.96	100.00	4.6052	1.5272

GRANULADO DE ANTIINFLAMATORIO

X (μ)	ln(X)	%R	%A	ln %A	ln(ln %A)
< 149	5.0039	2.42	2.42	0.8838	-0.1236
223	5.4072	4.88	7.30	1.9879	0.6871
359	5.8833	3.45	10.75	2.3749	0.8650
505	6.2246	13.82	24.57	3.2015	1.1636
695	6.5439	47.94	72.51	4.2837	1.4548
900	6.8024	22.18	94.69	4.5543	1.5153
>1000	6.9078	5.31	100.00	4.6052	1.5272

GRANULADO DE ANTIPIRETICO + GRANULADO ANTIINFLAMATORIO

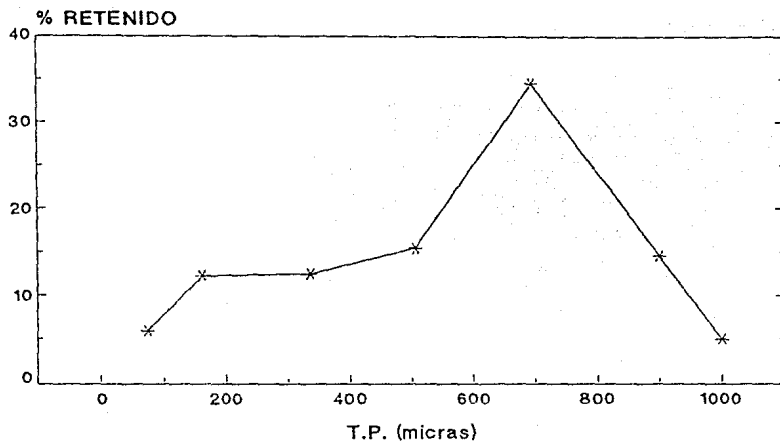
X (μ)	ln(X)	%R	%A	ln %A	ln(ln %A)
< 74	4.3041	3.70	3.70	1.3083	0.2688
162	5.0876	8.17	11.87	2.4740	0.9058
335	5.8141	10.15	22.02	3.0920	1.1288
505	6.2246	14.70	36.72	3.6033	1.2819
695	6.5439	41.41	78.13	4.3584	1.4721
900	6.8024	18.09	96.22	4.5666	1.5188
>1000	6.9078	3.78	100.00	4.6052	1.5272

X = Tamaño de partícula

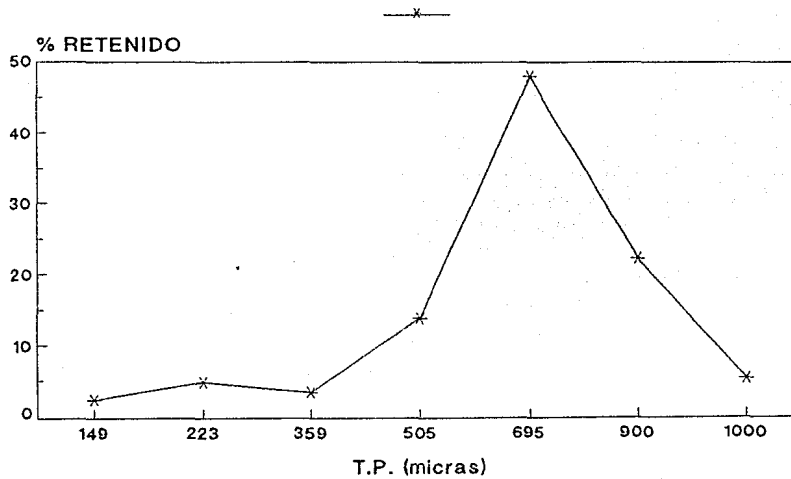
%R = Porcentaje retenido en cada malla

%A = Porcentaje acumulado

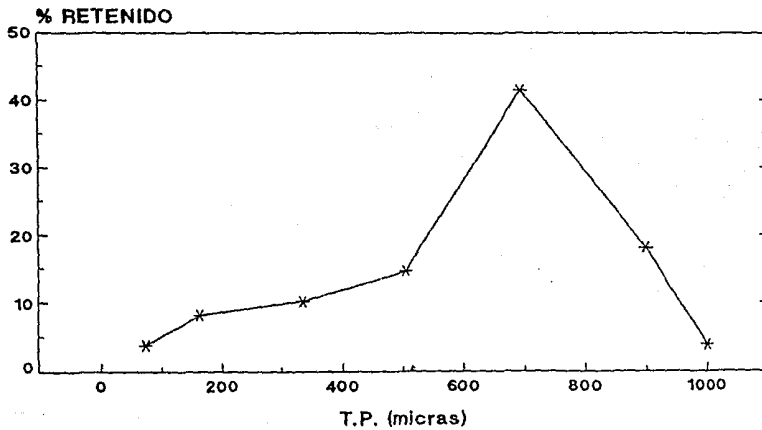
**% RETENIDO vs TAMAÑO DE PARTICULA
GRANULADO ANTIPIRETIICO**



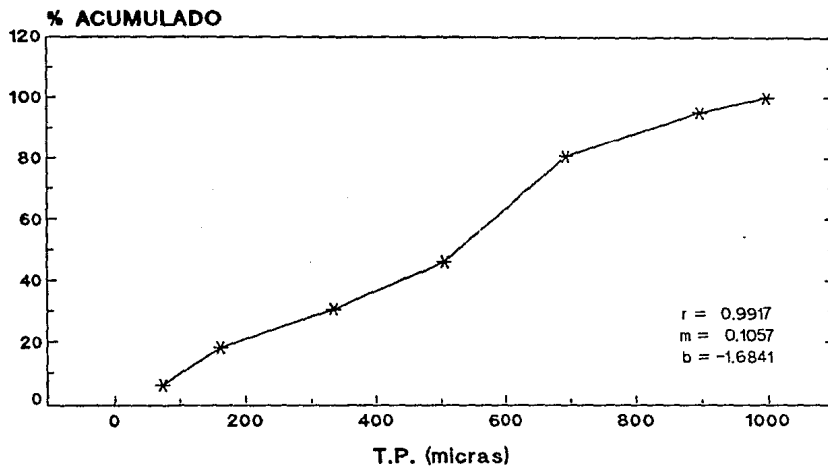
% RETENIDO vs TAMAÑO DE PARTICULA GRANULADO ANTIINFLAMATORIO



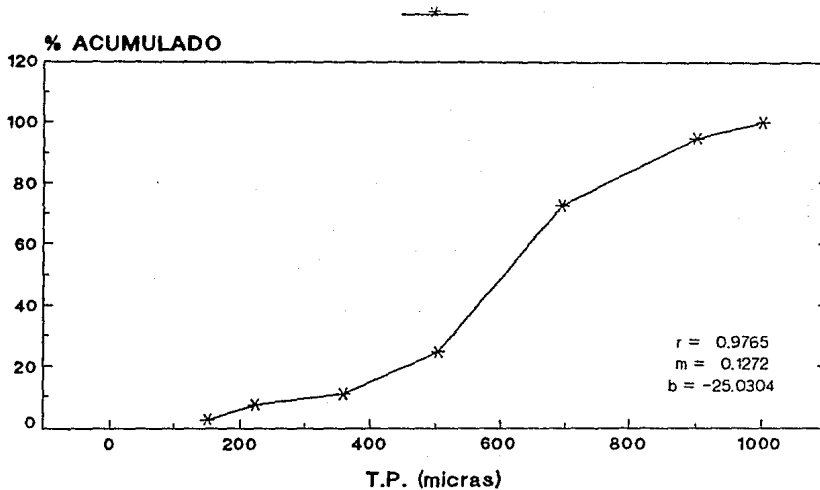
% RETENIDO vs TAMAÑO DE PARTICULA MEZCLA DE GRANULADOS



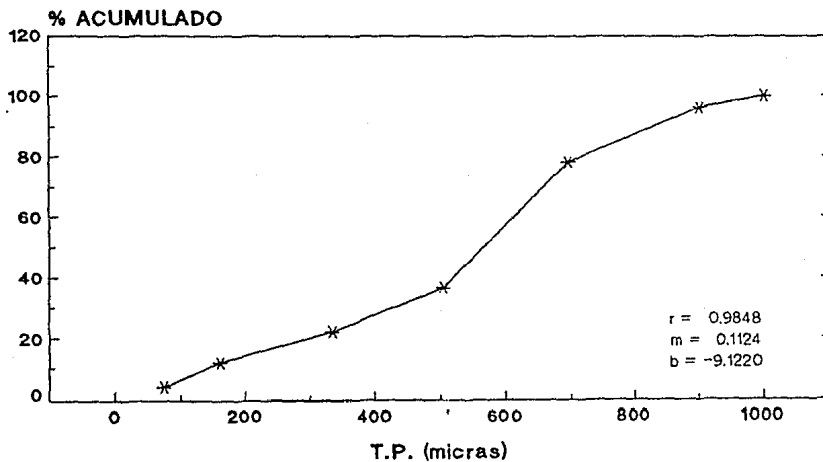
% ACUMULADO vs TAMAÑO DE PARTICULA GRANULADO ANTIPIRETICO



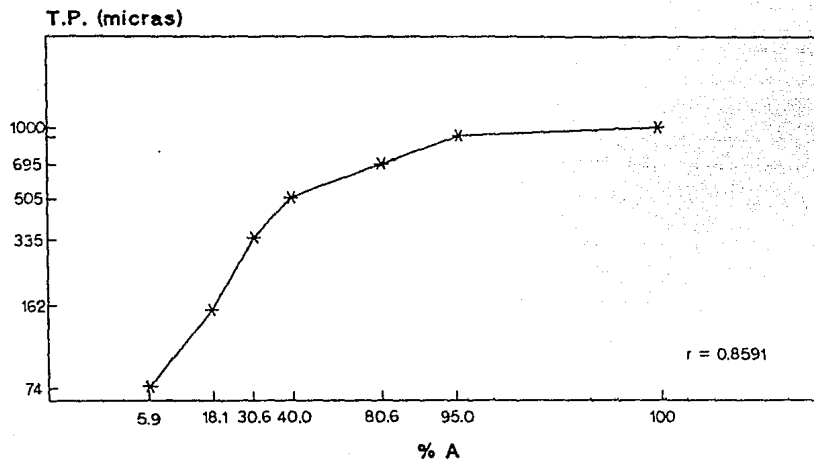
% ACUMULADO vs TAMAÑO DE PARTICULA GRANULADO ANTIINFLAMATORIO



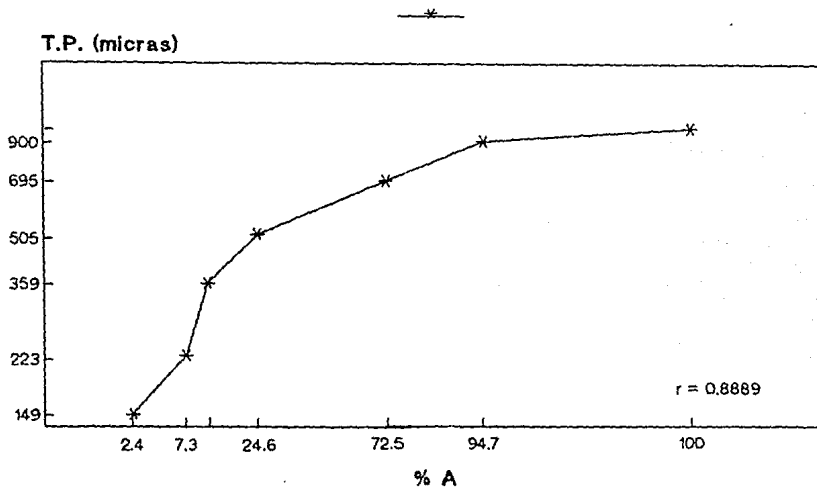
% ACUMULADO vs TAMAÑO DE PARTICULA MEZCLA DE GRANULADOS



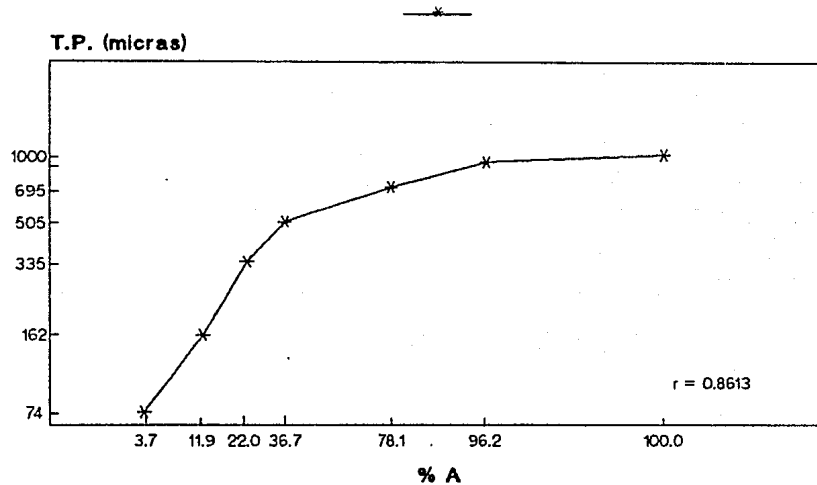
DISTRIBUCION NORMAL-LOGARITMICA GRANULADO ANTIPIRETICO



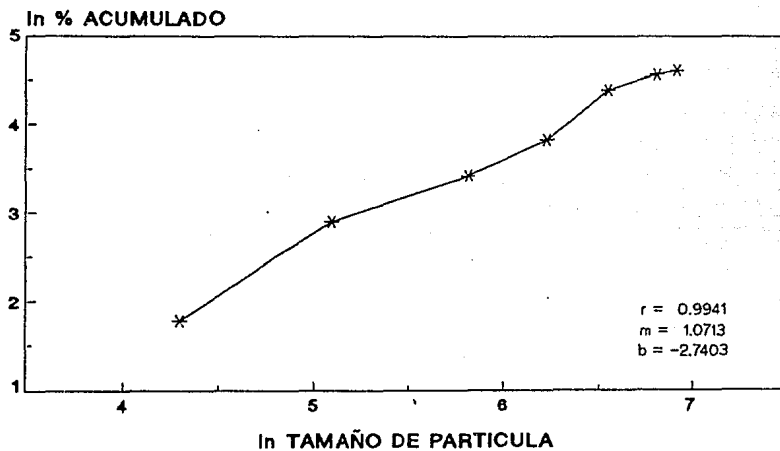
DISTRIBUCION NORMAL-LOGARITMICA GRANULADO ANTIINFLAMATORIO



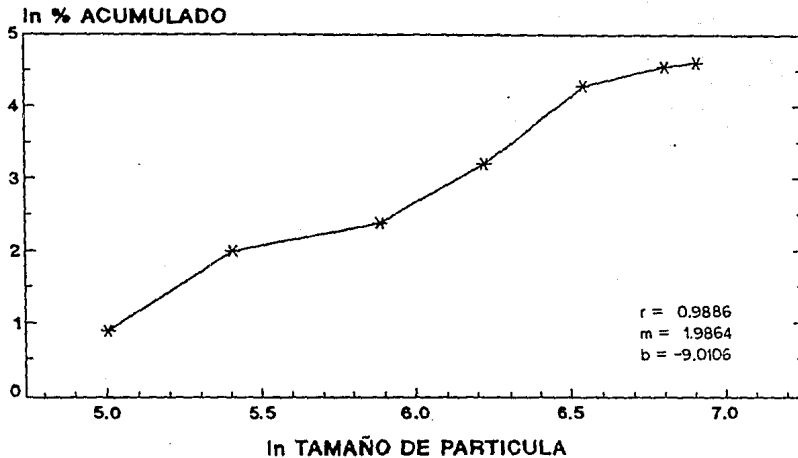
DISTRIBUCION NORMAL-LOGARITMICA MEZCLA DE GRANULADOS



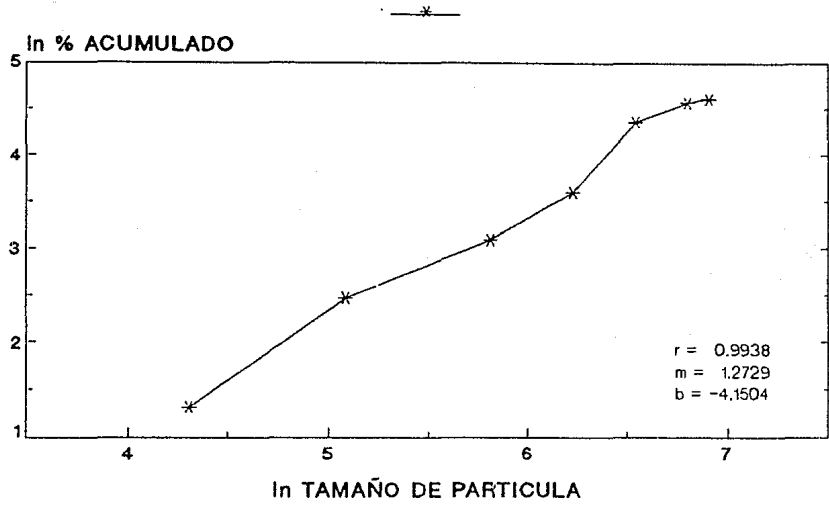
DISTRIBUCION DE POTENCIAS GRANULADO ANTIPIRETICO



DISTRIBUCION DE POTENCIAS GRANULADO ANTIINFLAMATORIO

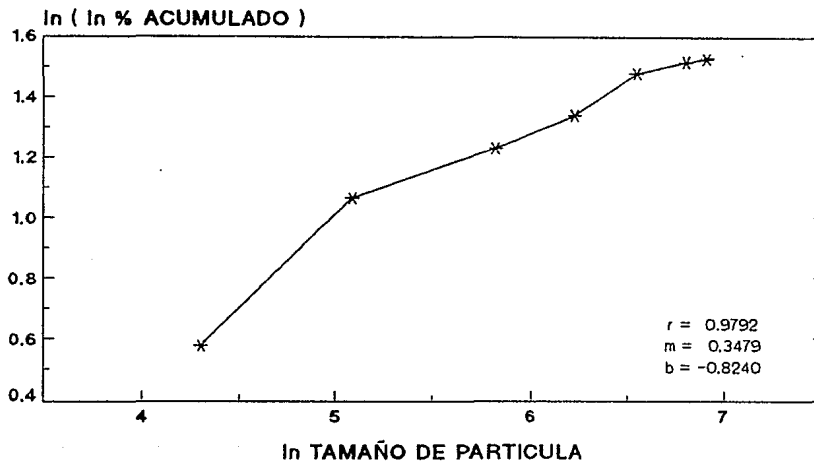


DISTRIBUCION DE POTENCIAS MEZCLA DE GRANULADOS

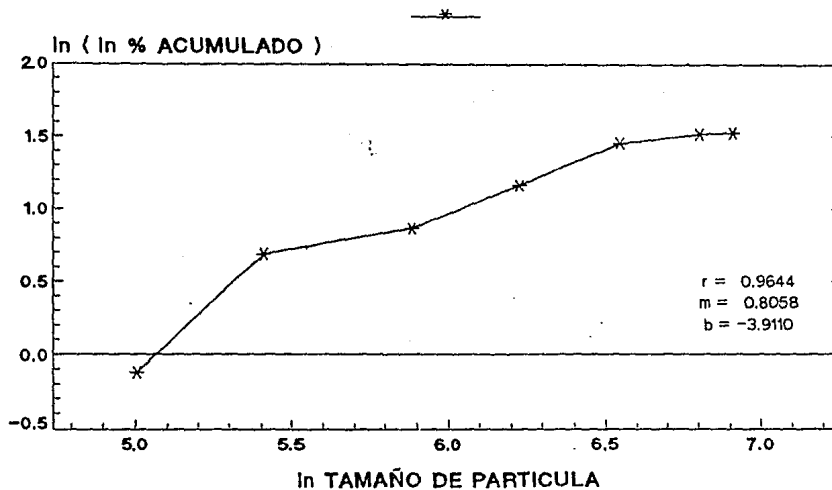


ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

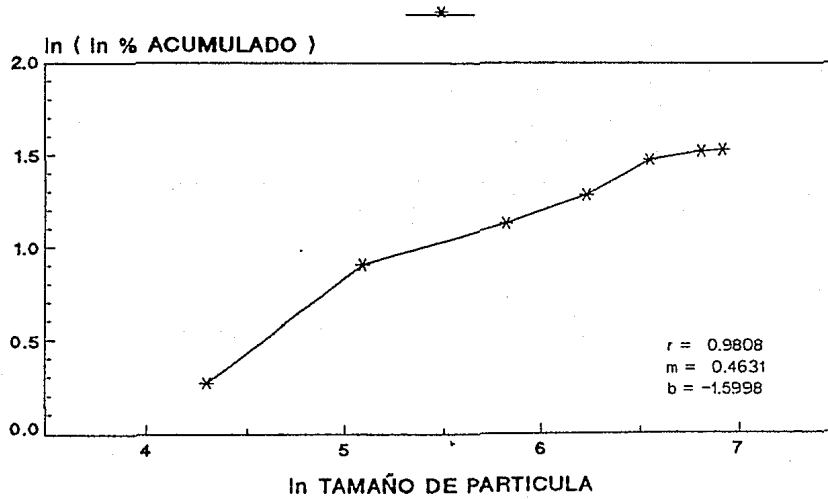
IGUALDAD DE WEIBULL GRANULADO ANTIPIRETICO



IGUALDAD DE WEIBULL GRANULADO ANTIINFLAMATORIO



IGUALDAD DE WEIBULL MEZCLA DE GRANULADOS



CONTROLES DE LAS TABLETAS:

Peso: 1.442 g \pm 0.024
 Dureza: 19.315 USC \pm 2.437
 Altura: 0.841 cm \pm 0.003
 Friabilidad: 0.2873 % \pm 0.0332

Disolución:

ANTIPIRETICO: 75% en 22 minutos
 ANTIINFLAMATORIO: 75% en 35.2 minutos

DATOS DE DISOLUCION:

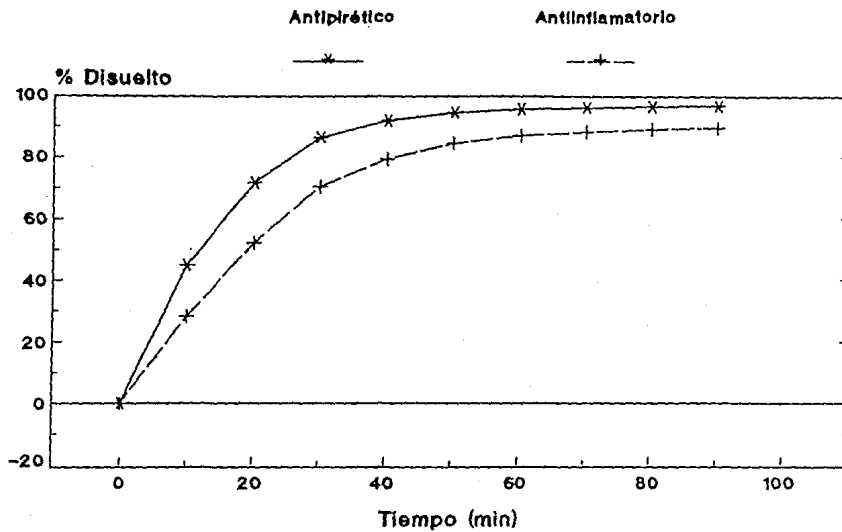
ANTIPIRETICO

t (min)	% Disuelto
10	44.8
20	71.7
30	86.4
40	91.9
50	94.5
60	95.6
70	96.1
80	96.4
90	96.6

ANTIINFLAMATORIO

t (min)	% Disuelto
10	28.3
20	52.0
30	70.3
40	79.3
50	84.5
60	87.0
70	88.2
80	89.1
90	89.6

PERFIL DE DISOLUCION

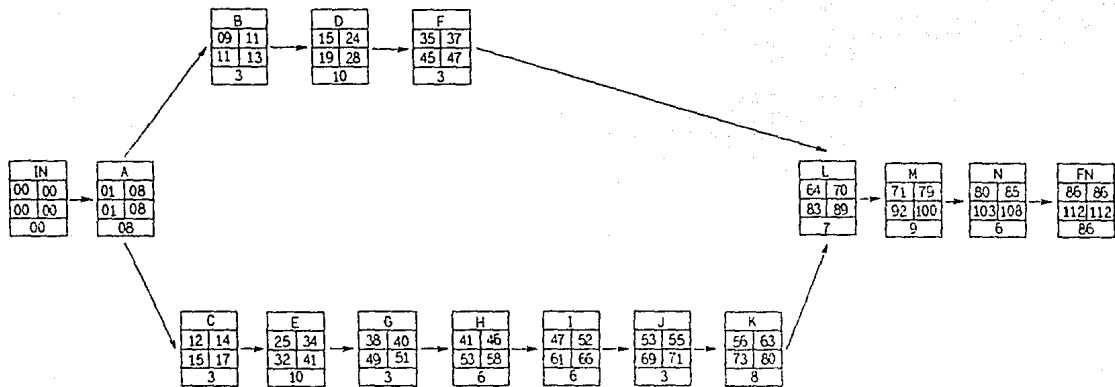


CAPITULO V

PROGRAMACION DEL PROYECTO

V.1 ESTUDIO DE PREFORMULACION

V.1.1 Diagrama de Actividades.



Claves:

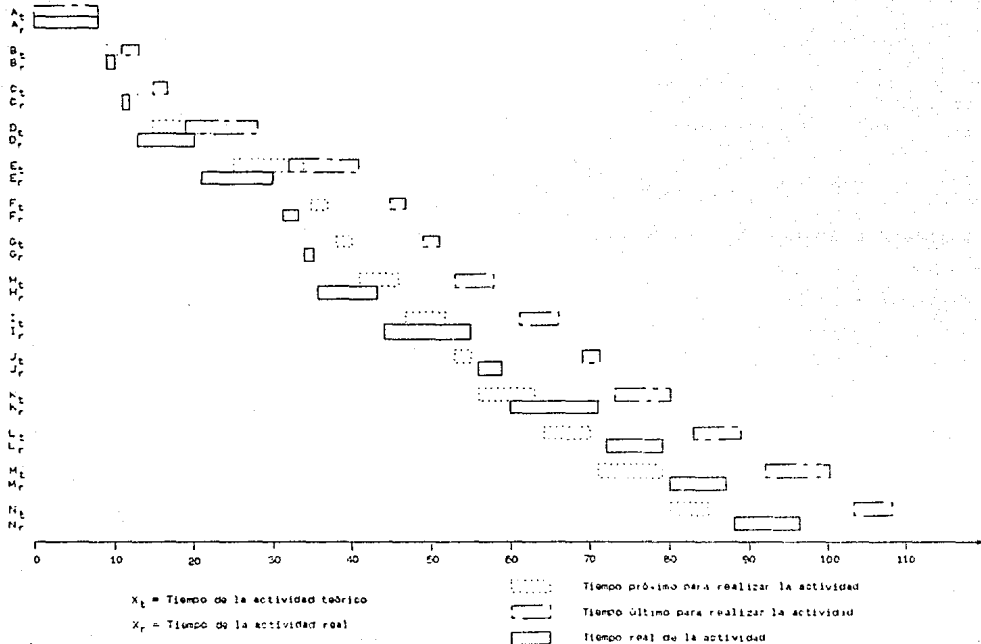
1	
2	3
4	5
6	

- 1 = Actividad
 2 = Tiempo próximo de inicio (días)
 3 = Tiempo proximo de término (días)
 4 = Tiempo último de inicio (días)
 5 = Tiempo último de término (días)
 6 = Tiempo total (días)

IN = Inicio

- A = Investigación Bibliográfica
 B = Caracterización del antipirético
 C = Caracterización del antiinflamatorio
 D = Granulación vía húmeda, antipirético (Matriz No.1)
 E = Granulación via húmeda, antiinflamatorio (Matriz No. 2)
 F = Granulación vía húmeda + edulcorante, antipirético (Matriz No. 3)
 G = Granulación vía húmeda + edulcorante, antiinflamatorio (Matriz No. 3)
 H = Diferentes agentes de recubrimiento, antiinflamatorio (Matriz No. 4)
 I = Diferentes concentraciones del mejor agente de recubrimiento, antiinflamatorio (Matriz No. 5)
 J = Agente de recubrimiento + cloruro de sodio + ácido cítrico, antiinflamatorio (Matriz No. 6)
 K = Microencapsulación
 L = Diferentes concentraciones de lubricantes (Matriz No. 7)
 M = Caracterización de granulados
 N = Compresión, controles de las tabletas y disolución
 FN = Final

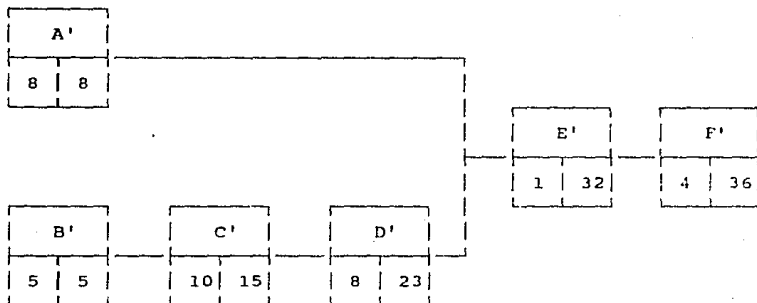
V.1.2 Calendario de trabajo teórico y real.



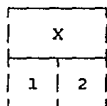
V.1.3 COSTO DEL PROYECTO.

ACTIVI- DAD	COSTO MATERIALES	COSTO MANO DE OBRA EQUIPO E INSTALACIONES	COSTO TOTAL
A	\$ 10,000.00	\$ 672,000.00	\$ 682,000.00
B	\$ 2,378.77	\$ 252,000.00	\$ 254,378.77
C	\$ 20,191.99	\$ 252,000.00	\$ 272,191.99
D	\$ 58,428.02	\$ 840,000.00	\$ 898,428.02
E	\$ 165,839.03	\$ 840,000.00	\$ 1'005,839.03
F	\$ 16,454.24	\$ 252,000.00	\$ 268,454.24
G	\$ 67,967.25	\$ 252,000.00	\$ 319,967.25
H	\$ 37,521.47	\$ 504,000.00	\$ 541,521.47
I	\$ 54,466.96	\$ 504,000.00	\$ 558,466.96
J	\$ 38,304.40	\$ 252,000.00	\$ 290,304.40
K	\$ 486,814.15	\$ 672,000.00	\$ 1'158,814.15
L	\$ 175,108.64	\$ 588,000.00	\$ 763,108.64
M	\$ 129,673.96	\$ 756,000.00	\$ 885,673.96
N	<u>\$ 360,279.40</u>	<u>\$ 504,000.00</u>	<u>\$ 864,279.40</u>
TOTAL	\$ 1'623,428.28	\$ 7'140,000.00	\$ 8'763,428.28

V.2 CAMINO CRITICO PERT-COSTO DE LA FORMULACION PROPUESTA



Claves:



X = Actividad

1 = Tiempo de duración de la actividad (horas)

2 = Tiempo total transcurrido (horas)

A' = Granulación vía húmeda del ANTIPIRETIICO

B' = Prerrecubrimiento del ANTIINFLAMTORIO

C' = Microencapsulación del ANTIINFLAMTORIO

D' = Granulación vía húmeda del ANTIINFLAMTORIO

E' = Mezcla de granulados de ANTIPIRETIICO y ANTIINFLAMTORIO

F' = Compresión

HOJA DE COSTOS INTEGRADA
(1C TABLETAS)

1. MATERIA PRIMA

MATERIA PRIMA	UNIDAD	CANT. MATERIAL	COSTO UNITARIO	COSTO PARCIAL	COSTO TOTAL
<u>ACTIVIDAD A'.</u>					
Antipirético	g	3.0000	\$ 18.29826	\$ 54.89	
Diluyente	g	3.0000	\$ 7.50000	\$ 22.50	
Aglutinante	g	0.4327	\$ 90.13000	\$ 38.99	
				Total actividad A':	\$ 116.38
<u>ACTIVIDAD B'.</u>					
Antiinflamatorio	g	2.7500	\$ 155.32300	\$ 427.14	
Ag. de Recub.	g	0.5802	\$ 90.13000	\$ 52.29	
				Total actividad B':	\$ 479.43
<u>ACTIVIDAD C'.</u>					
Ag. de Recub.	g	1.3754	\$ 10.01008	\$ 13.77	
Líquido Manuf.	l	0.0138	\$ 76,020.00	\$1,045.58	
				Total actividad C':	\$ 1,059.35
<u>ACTIVIDAD D'.</u>					
Diluyente	g	2.7500	\$ 7.50000	\$ 20.62	
Edulcorante	g	0.0240	\$ 24.15942	\$ 0.58	
NaCl	g	0.0399	\$ 2.51029	\$ 0.10	
Ac. cítrico	g	0.7983	\$ 5.15897	\$ 4.12	
				Total actividad D':	\$ 25.42
<u>ACTIVIDAD E' Y F'.</u>					
Lubricante	g	0.1417	\$ 5.26075	\$ 0.75	
				Total actividad E':	\$ 0.75
				Total Materia Prima:	\$ 1,681.33

MATERIA PRIMA	UNIDAD	CANT.	MATERIAL	COSTO UNITARIO	COSTO PARCIAL	COSTO TOTAL
---------------	--------	-------	----------	----------------	---------------	-------------

2. MATERIAL DE EMPAQUE.

Aluminio 250mm sin grabar	kg	0.000305		\$ 21,404.392	\$ 6.528	
PVC-incoloro 225mm, esp 8	kg	0.001140		\$ 9,320.678	\$ 10.625	
cc/100/A	Pz.	0.010100		\$ 469.636	\$ 4.743	
Liga No. 33	Mi.	0.000101		\$ 12,081.428	\$ 1.220	
Etiqueta p/Co (frente)	Mi.	0.000010		\$ 36,296.890	\$ 0.362	
Etiqueta p/Co (lateral)	Mi.	0.000010		\$ 36,296.890	\$ 0.362	
AC, 10 TBS SS	Mi.	0.001010		\$ 39,813.580	\$ 40.211	
Total Mat. Empaque:					\$	64.051

3. MANO DE OBRA.

Empaque	HH	0.001384		\$ 9,285.020	\$ 12.850	
Actividad A'	HH	0.000004		\$ 7,349.630	\$ 0.029	
Actividad B'	HH	0.000004		\$ 7,349.630	\$ 0.029	
Actividad C'	HH	0.000005		\$ 7,349.630	\$ 0.037	
Actividad D'	HH	0.000004		\$ 7,349.630	\$ 0.029	
Actividad E' y F'	HH	0.000172		\$ 18,797.100	\$ 3.233	
Total mano de obra:					\$	16.207

4. GASTOS INDIRECTOS POR MATERIAL.

10 Tab's SS	Pz.	57.523		\$ 0.169	\$ 9.721	
Aluminio Grb-225	kg	6.528		\$ 0.169	\$ 1.103	
Actividad A'	kg	181.529		\$ 0.169	\$ 30.678	
Actividad B'	kg	15.806		\$ 0.169	\$ 2.671	
Actividad C'	kg	15.806		\$ 0.169	\$ 2.671	
Actividad D'	kg	181.529		\$ 0.169	\$ 30.678	
Actividad E'y F'	kg	15.806		\$ 0.169	\$ 2.671	
Total GI. Material:					\$	80.193
Total Costo/10 TAB:					\$	1,841.780

CAPITULO VI

DISCUSION DE RESULTADOS

VI. DISCUSION DE RESULTADOS.

A. CARACTERIZACION DE PRINCIPIOS ACTIVOS.

Como se ha mencionado anteriormente, la caracterización de los principios activos es importante para establecer bases de comparación de futuros lotes, preveer las dificultades en la producción de formas farmacéuticas, conocer si fluirán bien el polvo en cualquier tipo de tolva y si habrá problemas de segregación durante el mezclado.

En los resultados del presente trabajo se observa que la densidad aparente del antipirético (0.5388 g/ml), es mayor que la densidad aparente del antiinflamatorio (0.4030 g/ml), mientras que en la densidad verdadera de los dos principios activos no existe mucha diferencia (1.2917 g/ml y 1.3311 g/ml respectivamente), lo cual indica que en el antiinflamatorio las partículas al empacquetarse dejan espacios vacíos más grandes entre sus superficies que en las partículas del antipirético, lo anterior se comprueba al calcular el % de Espacio Vacío, Porosidad y % de Compactabilidad.

Se observa que el tamaño de partícula del antipirético es mayor que el del antiinflamatorio, se puede pensar que las partículas aunque son más grandes se empacquetan de tal forma que quedan menos espacios vacíos y se origina así un polvo más compacto y pesado.

Al representar gráficamente los resultados de tamaño de partícula, se observa un comportamiento más lineal con la distribución Normal-Logarítmica, con coeficientes de correlación de 0.9615 para el antipirético y de 0.9960 para el antiinflamatorio.

B. GRANULACION VIA HUMEDA.

En la primera prueba de sabor de la Matriz Experimental No. 1, para el antipirético, se observa que el PVP K 85/90 y la

lactosa y el sorbitol excepto con goma arábica a concentraciones altas, no ayudan a enmascarar el sabor amargo. Se mejora el sabor con manitol y eudragit NE-30D y con manitol y goma arábica.

En la segunda prueba de sabor de la Matriz No. 1 se obtienen los mejores resultados de sabor, aunque todavía no satisfactorios con manitol (1:1) y eudragit NE-30D al 2% y con manitol (1:1) y eudragit NE-30D al 6%.

De la primera prueba de sabor para la Matriz Experimental No. 2 del antiinflamatorio, se obtiene que el PVP K 85/90 no ayuda a enmascarar el sabor, mientras que el eudragit NE-30D, la goma arábica, el manitol y las concentraciones más altas de sorbitol y lactosa si mejoran el sabor picante del principio activo.

En la segunda prueba de sabor de la Matriz No. 2, los granulados con manitol (1:1) y eudragit NE-30D al 6% y con lactosa (1:1) y eudragit NE-30D al 6% presentan mejor sabor aunque todavía no es satisfactorio, por lo que se decidió realizar la Matriz No. 3.

En la Matriz Experimental No. 3 se obtiene que el granulado para el antipirético que contiene manitol (1:1), eudragit NE-30D al 2 % y edulcorante 1.0% presenta sabor satisfactorio, lográndose con esto, enmascarar el sabor amargo.

En lo que respecta al antiinflamatorio, se obtiene mejor sabor con manitol (1:1), eudragit NE-30D al 6 % y edulcorante 1.0%, aunque todavía persiste con este tratamieto el sabor picante, por lo que se decidió utilizar la técnica de recubrimiento para este principio activo.

C. RECUBRIMIENTO.

En la Matriz Experimental No. 4 se observa el mejor sabor al granular el antiinflamatorio conforme a la mejor formulación de la Matriz No. 3 y recubrir este granulado con PEG 6000.

No se puede granular con monoestearato de glicerilo por presentar consistencia cerosa.

De acuerdo con la Matriz Experimental No. 5, se encuentra que el granulado adquiere mejor consistencia sólida con la proporción (1:0.5), P.A.:PEG 6000, utilizando 20 % de manitol.

En la Matriz No. 6 se observa que se mejora el sabor picante con cloruro de sodio 1.0 % y ácido cítrico 10.0 %.

Con las técnicas de granulación por vía húmeda y de recubrimiento con todas sus variaciones, no se logró enmascarar satisfactoriamente el sabor picante del antiinflamatorio, por lo que se decidió emplear la técnica de Microencapsulación para este principio activo.

D. MICROENCAPSULACION.

Por la técnica de microencapsulación por coacervación compleja se degrada el antiinflamatorio, por las condiciones de pH a las que se le somete, ya que para que se lleve a cabo la coacervación se necesita mantener el pH a 4.5 y ajustar posteriormente a 9.

De la microencapsulación por coacervación simple con etilcelulosa en ciclohexano, se observa que microencapsulando el antiinflamatorio prerrecubierto previamente con eudragit NE-30D y granulando posteriormente sin eudragit más excipientes de sabor agradable conforme a la mejor formulación de la Matriz No. 6, se logra enmascarar completamente el sabor picante del principio activo.

E. COMPRESION, CARACTERIZACION DE GRANULADOS Y CONTROLES DE LAS TABLETAS

Se realizó la Matriz No. 7, debido a que se observó adherencia a los punzones de los mejores granulados, en el momento de la compresión, encontrándose que con estearato de magnesio al 2% ya no existe adherencia a los punzones.

Con la caracterización de los granulados, se observa que la densidad aparente del granulado del antipirético (0.4579 g/ml) es similar a la del granulado del antiinflamatorio (0.4750 g/ml), evitándose con ésto, problemas de segregación durante el mezclado de los dos granulados y en el momento en que se encuentran en la tolva.

El % de compactabilidad es bueno, ya que se encuentra dentro del intervalo del 12 al 16 %, en el cual el grado de fluidez es bastante aceptable.

El ángulo de reposo del granulado del antipirético (42.9745°), del granulado del antiinflamatorio (36.8301°) y de la mezcla de los dos (41.2888°), indica que el flujo es libre pues se encuentra dentro del intervalo de 25° a 55°.

En general se puede afirmar, que el granulado del antipirético, el del antiinflamatorio y la mezcla de los dos, no presentan problemas de flujo ni de segregación.

De la representación gráfica de los resultados de tamaño de partícula, se observa un comportamiento más lineal con la Distribución de Potencias, con coeficientes de correlación de 0.9941 para el granulado del antipirético, 0.9886 para el granulado del antiinflamatorio y 0.9938 para la mezcla de los dos granulados.

Los resultados de disolución muestran que efectivamente se liberan los principios activos, obteniéndose el 75% del antipirético disuelto en 22 minutos y el 75% del antiinflamatorio disuelto en 35.2 minutos.

F. PROGRAMACION DEL PROYECTO.

El costo total del proyecto fue de \$ 8'763,426.00, incluyendo costo de materiales, mano de obra, equipo e instalación. El tiempo real en el que se llevó a cabo fue de 96 días, el cual se encuentra dentro del tiempo último de inicio (86 días) y tiempo último de término (112 días) teórico.

En el Camino Critico Pert-Costo de la formulación propuesta, se observa que el tiempo total estimado para la manufactura de un lote de 3500 tabletas masticables es de 36 horas, y el costo de 10 tabletas acondicionadas es de \$ 1841.78.

CAPITULO VII

CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES.

Haciendo un análisis de acuerdo con el plan de trabajo propuesto en el diseño experimental, se concluye lo siguiente:

- A. El sabor amargo del antipirético se logra enmascarar directamente por granulación vía húmeda con eudragit NE-30D al 2%, manitol (1:1) y edulcorante 1.0%.
- B. La técnica de granulación por vía húmeda del antiinflamatorio no enmascara el sabor picante de éste, sin embargo, se mejora el sabor con eudragit NE-30D al 6%, manitol (1:1) y edulcorante 1.0%.
- C. Se mejora el sabor picante del antiinflamatorio, aunque todavía no satisfactoriamente, recubriendo el granulado de la etapa anterior con PEG 6000 (1:0.50), y adicionando cloruro de sodio 10% y ácido cítrico 10%.
- D. La técnica de microencapsulación por coacervación compleja, no se puede aplicar para enmascarar el mal sabor del antiinflamatorio, debido a que existe degradación a los pH's en que se trabaja.
- E. El sabor picante del antiinflamatorio se logra enmascarar, prerrecubriendo el principio activo con eudragit NE-30D al 6%, microencapsulándolo posteriormente, por coacervación simple con etilcelulosa (2:1), y granulando el principio activo microencapsulado con manitol (1:1), edulcorante 1.0%, cloruro de sodio 1.0% y ácido cítrico 10.0%.
- F. El estearato de magnesio al 2% evita la adherencia del granulado a los punzones.
- G. Debido a que las propiedades reológicas del granulado del antipirético y del granulado del antiinflamatorio son similares, se pueden mezclar estos granulados, sin que alguno se segregue, presentando libre flujo en la tolva.

La distribución del tamaño de partícula de ambos granulados y de la mezcla de éstos, sigue un comportamiento de acuerdo a la Distribución de Potencias (Gates-Gaudin-Schumann).

- H. La prueba de disolución muestra, que el 75% del antipirético se disuelve en 22 minutos, y el 75% del antiinflamatorio se disuelve en 35.2 minutos, lo cual cumple con las especificaciones.

CAPITULO VIII

APENDICES

APENDICE NO. 1

VIII.1 PROCEDIMIENTO PARA REALIZAR LA PRUEBA DE SABOR.

Se seleccionaron ocho personas, cuatro mujeres y cuatro hombres, cuya capacidad para distinguir sabores fuera superior al término medio general. Las ocho personas fueron las mismas durante todo el desarrollo del trabajo.

La selección de las personas se realizó por medio del umbral absoluto de percepción, es decir, la mínima concentración en que se comienza a detectar una sensación indefinida, para lo cual se trabajó con escalas de diluciones de los cuatro sabores básicos y se anotó la concentración en la cual se detecta primero y después se identifica el sabor.

Las condiciones bajo las cuales se realizó la prueba de sabor de los granulados son:

1. Estandarización de la frecuencia de administración de las muestras: cada una de las personas tomó tres granulados por día, a las 8.30 hrs, 12 hrs y 16.30 hrs.
2. Tratamiento de lavado antes de la prueba de la muestra, con solución salina isotónica.
3. Permanecer sin tomar alimentos ni fumar por lo menos 30 minutos antes de cada prueba.
4. Randomización del orden de administración de cada uno de los granulados.
5. Sin comentarios no solicitados en el momento de la prueba.
6. Reporte de las respuestas por escrito, en un formato previamente diseñado.

Escala de sabor empleada:

5	muy bueno
4	bueno
3	regular
2	feo
1	muy feo

Los resultados de la prueba de sabor de las ocho personas se promediaron.

APENDICE NO. 2

VIII.2 PROCEDIMIENTOS PARA LA CARACTERIZACION DE PRINCIPIOS
ACTIVOS Y GRANULADOS.1. DENSIDAD APARENTE (D_b).

Material:

- Probeta graduada con tapón esmerilado de 50 ml
- Balanza

Procedimiento:

- A. Pesar la probeta.
- B. Llenar la probeta hasta el aforo de 50 ml con el principio activo o granulado.
- C. Pesar la probeta con el principio activo o granulado contenido en la probeta de "B".
- D. Calcular la densidad aparente mediante la fórmula:

$$D_b = m/v$$

m = peso del principio activo o granulado (g)

v = volumen ocupado (ml)

2. DENSIDAD REAL (D_r).

Equipo:

- Dual Autotap Quanta Chrome, Modelo DA-1, Serie 151
- Balanza

Procedimiento:

- A. Pesar las dos probetas del Autotap (de 100ml).
- B. Llenar las probetas hasta el aforo de 100 ml con el principio activo o granulado.
- C. Colocar las probetas en el Autotap, dar 500 golpes y leer el volumen.
- D. Dar otros 500 golpes y leer el volumen, repetir hasta volumen constante.
- E. Pesar las probetas.

F. Calcular la densidad real con la siguiente fórmula:

$$D_r = m/v$$

m = masa del principio activo o granulado (g)

v = volumen ocupado (ml)

3. DENSIDAD VERDADERA (D_v).

Material:

- Picnómetro de semisólidos
- Balanza

Procedimiento:

- A. Pesar el picnómetro de semisólidos vacío y anotar el peso.
- B. Llenar el picnómetro con agua destilada, pesar y anotar el peso.
- C. Vaciar el agua.
- D. Llenar el picnómetro con vaselina líquida, pesar y anotar el peso.
- E. Vaciar la vaselina líquida.
- F. Colocar 3.0000 g del principio activo o granulado en el picnómetro, adicionar vaselina líquida hasta la mitad del picnómetro, dejar reposar 10 min, llenar el picnómetro con vaselina líquida, pesar y anotar.
- G. Calcular la densidad verdadera con la siguiente fórmula:

$$D_v = [(B * E) / (A + B + C - D)]$$

- A = Peso del picnómetro vacío
- B = Peso del granulado o principio activo
- C = Peso de la vaselina (Peso del picnómetro con vaselina menos peso del picnómetro vacío)
- D = Peso del picnómetro con granulado y vaselina
- E = Densidad de la vaselina

4. ANGULO DE REPOSO (α).

Material:

- Vernier Ultra Test No. MG-JDC-6
- Cilindro hueco de cartón
- Plato

Procedimiento:

- A. Medir el diámetro del plato
- B. Poner el cilindro hueco sobre el plato
- C. Llenar el cilindro con el principio activo o granulado
- D. Levantar lentamente el cilindro
- E. Medir la altura del cono formado sobre el plato
- F. Calcular el ángulo de reposo con la siguiente fórmula:

$$\alpha = \tan^{-1} (h/r)$$

r = radio del plato

h = altura del cono

5. VELOCIDAD DE FLUJO (VF).

Material:

- Flujómetro
- Cronómetro
- Balanza

Procedimiento:

- A. Llenar el flujómetro con el principio activo o granulado
- B. Abrir el flujómetro por 3 seg
- C. Pesar el granulado que pasó por el flujómetro
- D. Calcular la velocidad de flujo con la siguiente fórmula:

$$VF = (m / t)$$

m = peso del granulado (g)

t = tiempo (seg)

6. TAMAÑO DE PARTICULA

Equipo:

- Ro-tap Tyler, Modelo B, serie 8050
- Mallas de acero inoxidable Mont-inox
- Balanza

Procedimiento:

- A. Colocar en forma ascendente las mallas (la malla más abierta arriba, la más cerrada abajo)
- B. Colocar sobre la malla superior 100.00 g del principio activo o granulado y tapar.
- C. Colocar la pila de mallas sobre el Ro-tap y someter a agitación con golpeteo durante 5 minutos.
- D. Pesarse el granulado de cada una de las mallas y anotar el peso.
- E. Calcular:
 - Media aritmética (X_a)
 - Media de superficie (X_s)
 - Media de volumen (X_v)
 - Media de volumen de superficie (X_{vs})
 - Media de peso (X_w)

$$X_a = (\sum_i X_i) / N$$

$$X_s = [(\sum_i (X_i)^2) / N]^{1/2}$$

$$X_v = [(\sum_i (X_i)^3) / N]^{1/3}$$

$$X_{vs} = (\sum_i (X_i)^3) / (\sum_i (X_i)^2)$$

$$X_w = (\sum_i (X_i)^4) / (\sum_i (X_i)^3)$$

Calcular:

- POROSIDAD (P): $P = (1/D_b) - (1/D_v)$
- ESPACIO VACIO (EV): $EV = \{ (1/D_b) - (1/D_v) \} / (1/D_b)$
- % COMPACTABILIDAD: $\%C = \{ (D_r - D_b) / D_r \} * 100$

APENDICE NO. 3

VIII.3 PROCEDIMIENTO PARA GRANULACION VIA HUMEDA

Equipo:

- Granulador oscilante Erweka, tipo FGS, No. 30647
- Mezclador Hobart Modelo C-100T, Serie 1748047
- Termobalanza Ohaus, Modelo No. 6010, Serie No. 27826
- Horno Blue M, Electric Company, Modelo OV-490A-2, Serie No. JT-543
- Mallas de acero inoxidable números 8 y 16
- Balanza

Procedimiento:

- A. Mezclar el diluyente y el principio activo en el mezclador Hobart.
- B. Disolver el aglutinante en agua destilada y adicionarlo a "A" poco a poco con intervalos de mezclado.
- C. Enjuagar el vaso de "B" con agua destilada y adicionar a "A", terminar de humectar el granulado con más agua destilada si es necesario.
- D. Pasar "C" por malla No. 8.
- E. Secar en horno a temperatura 45-50 °C.
- F. Tamizar por malla No. 16 en el granulador oscilante.
- G. Mezclar con el lubricante.

APENDICE NO. 4

VIII.4 PROCEDIMIENTO DE RECUBRIMIENTO

1. RECUBRIMIENTO, MATRIZ EXPERIMENTAL 4.

Material y equipo:

- Granulador oscilante Erweka, tipo FGS, No. 30647
- 1 Vaso de precipitado de capacidad adecuada
- Baño maría
- Termómetro
- Balanza
- Malla de acero inoxidable No. 16

Procedimiento:

- A. Poner el agente de recubrimiento en un vaso de precipitados y fundir a baño maría.
- B. Adicionar el principio activo o granulado a "A" poco a poco con agitación hasta que esté homogéneo, manteniendo la temperatura.
- C. Dejar enfriar a temperatura ambiente, con agitación.
- D. Tamizar "C" por malla No. 16 en el granulador oscilante.

2. RECUBRIMIENTO, MATRIZ EXPERIMENTAL 5 Y 6.

Material y Equipo:

- Granulador oscilante Erweka, tipo FGS, No. 30647
- Mezclador Littleford, Modelo M-5-G, Serie 40980-3594
- Bomba peristáltica Randolph, Modelo 500, No. 8021
- Malla de acero inoxidable No. 16
- Termómetro
- Balanza

Procedimiento:

- A. Fundir el agente de recubrimiento en el mezclador Littleford, recirculando agua caliente en la chaqueta del mezclador.
- B. Adicionar el granulado a "A" poco a poco con intervalos de mezclado, manteniendo la temperatura y mezclar hasta que quede homogéneo.
- C. Dejar enfriar a temperatura ambiente con intervalos de mezclado.
- D. Tamizar "C" por malla No. 16 en el granulador oscilante.

APENDICE NO. 5

VIII.5 PROCEDIMIENTO DE MICROENCAPSULACION

1. MICROENCAPSULACION POR COACERVACION COMPLEJA.

Equipo:

- Agitador Lightnin serie 20
- Horno Blue M Electric Company, Modelo OV-490A-2, Serie No. JT-543
- Recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada
- Tela Monyl

Procedimiento:

- A. Disolver el agente de recubrimiento en agua a 55°C.
- B. Ajustar "A" a pH 6.5.
- C. Adicionar el antiinflamatorio a "B" poco a poco y con agitación hasta formar una suspensión.
- D. Ajustar el pH a 4.5.
- E. Permitir que ocurra la coalescencia de las partículas sólidas suspendidas.
- F. Adicionar 10 ml de solución de formaldehído
- G. Enfriar a 10 °C en baño de hielo
- H. Ajustar a pH 9
- I. Diluir con agua y filtrar.
- J. Secar la masa.
- K. Tamizar por malla No. 16
- L. Secar a 50 °C por 24 hrs.

2. MICROENCAPSULACION POR COACERVACION SIMPLE.

Material y equipo:

- Recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada
- Malla de acero inoxidable del No. 20
- Termómetro
- Agitador Lightnin serie 20
- Tela Monyl
- Horno Blue M Electric Company, Modelo OV-490A-2, Serie No. JT-543
- Granulador oscilante Erweka, Tipo FGS, No. 30647

Procedimiento:

- A. Dispersar el agente de recubrimiento en ciclohexano.
- B. Calentar "A" a baño maria hasta la completa disolución del agente de recubrimiento.
- C. Adicionar el principio activo a "B" poco a poco y con agitación.
- D. Enfriar a temperatura ambiente con agitación.
- E. Filtrar por Tela Monyl las microcápsulas formadas en "D".
- F. Secar las microcápsulas.
- G. Tamizar las microcápsulas secas por malla No. 20 en el granulador oscilante.

APENDICE NO. 6

VIII.6 PROCEDIMIENTOS PARA REALIZAR LOS CONTROLES DE LAS TABLETAS

1. VARIACION DE PESO.

Equipo: Balanza Mettler AM100

Procedimiento: Pesar 20 tabletas individualmente y calcular peso promedio.

2. ALTURA.

Material: Vernier Ultra Test No. MG-JDC-6

Procedimiento: Medir la altura de 20 tabletas y calcular la altura promedio.

3. DUREZA.

Equipo: Durómetro Key International INC., Tipo PTB301, No. H-1876/H

Procedimiento: Determinar la dureza de 20 tabletas y calcular dureza promedio.

4. FRIABILIDAD.

Equipo: Fragilizador ELECSA, Modelo FE2-30, Serie 2008

$$\%F = [(P_i - P_f) / P_i] * 100$$

P_i = Peso inicial

P_f = Peso final

5. DISOLUCION.

FUNDAMENTO.

La disolución se lleva a cabo a 75 rpm, con un medio de disolución buffer de fosfatos pH 7.4.

La cantidad disuelta del antiinflamatorio y del antipirético se determina por espectrofotometría en un aparato HP 8451A, empleando un programa de análisis de multicomponentes. Determinación cuantitativa por la comparación de los espectros de absorción de la muestra problema y de las soluciones estándar de concentración conocida en un rango de longitud de onda de 200 a 350 nm.

APARATOS.

- A. Aparato de disolución oficial USP con canastilla Hanson Research Corporation Modelo 72R equipado con:
 - a. baño de agua con termostato
 - b. 6 vasos de vidrio de fondo redondo de 1000 ml de capacidad (USP)
 - c. 6 canastillas
 - d. 6 cubiertas de plástico para los vasos de disolución de 135 mm de diámetro.
 - e. control de velocidad de agitación de 25-150 rpm
 - f. cronómetro
- B. Termómetro
- C. Filtros nucleoporo de 0.5 μ de porosidad y 5 mm de diámetro
- D. Espectrofotómetro Modelo 8451A equipado con:
 - a. lámpara de diodos
 - b. bomba peristáltica modelo HP 890225A
 - c. porta válvulas (VICI-Velco Instruments Inc.)
 - d. porta discos modelo HP 9121D
 - e. impresor modelo HP 2225A
 - f. tablero modelo HP 89057A

REACTIVOS.

- A. Medio de disolución: Solución buffer de fosfatos 0.1M pH 7.4
- B. Solución tipo del antiinflamatorio
- C. Solución tipo del antipirético

PROCEDIMIENTO.

- A. Ensamblar el aparato de disolución y centrar las canastillas a una distancia de 2.5 ± 0.2 cm del fondo del vaso.
- B. Adicionar 900 ml del medio de disolución en cada uno de los vasos, sumergirlos en el baño de agua hasta que se equilibre la temperatura a $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$.
- C. Ajustar la velocidad de agitación a 75 rpm.
- D. Colocar los conductos o mangueras en el orden adecuado para el blanco, las soluciones tipo y las muestras.
- E. Programar las computadora-espectrofotómetro.
- F. Leer los estándares de referencia.
- G. Una vez establecidos todos los parámetros, el espectrofotómetro indicará automáticamente con una señal audible el momento en que empezarán a ser sumergidas las canastillas con las muestras en cada uno de los vasos.
- H. Se obtendrán automáticamente los resultados de % disuelto del antiinflamatorio y del antipirético.

CAPITULO IX

BIBLIOGRAFIA

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Chewable Tablets for adults, giant untapped market? Atlas Chemical Industries Inc., Wilmington Delaware 19899, USA, Abril 1965.
2. Daruwala J.B., "Chewable Tablets", en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, (Lieberman H.A. y Lachman L.), Marcel Dekker Inc., New York, 1981.
3. King R.E., "Tablets, Capsules and Pills" en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th ed., Easton Pennsylvania, 1980.
4. Scott M.W., Robinson M.J., Pauls V.F. y Lantz R.S., J. *Pharm. Sci.*, 53, 670 (1964).
5. Helmann J., *Farmacotecnia Teórica y Práctica*, Cia Edit. Continental S.A. de C.V., Cap. 49, pp 1793-1805, México, 1982.
6. Bakan J.A. y Anderson J.L. "Microencapsulation" en *Theory & Practice of Industrial Pharmacy*, (Lachman L., Lieberman H. y Kaning J.), 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1975
7. Luzzi L.J., *J. Pharm. Sci.*, 59 (10), 1367-1376 (1970).
8. Murthy K.S., Enders N.A., Mahjour M. y Fawzi M.B., *Pharm. Tech.*, 10 (2), 36-46 (1986).
9. Dittgen M., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 11 (2&3), 269-279 (1985).
10. Chang R., Hsiao Ch. H. y Robinson J.R., *Pharm. Tech.*, 11 (1), 56 (1987).
11. Cadwell H.C. y Rosen E., *J. Pharm. Sci.*, 53, 1387 (1964).

12. Parab P. V., Oh Ch. K. y Ritschel W. A., Drug Dev. Ind. Pharm., 13 (3), 449-472 (1987).
13. Milovanovic D. y Nairn J.G., Drug Dev. Ind. Pharm., 12 (8&9), 1249-1258 (1986).
14. Luzzi L.A. y Gerraughty R.J., J. Pharm. Sci., 53, 429 (1964).
15. Luzzi L.A. y Gerraughty R.J., J. Pharm. Sci., 56, 634 (1967).
16. Luzzi L.A. y Gerraughty R.J., J. Pharm. Sci., 56, 1174 (1967).
17. Madan P.L., Luzzi L.A. y Price J.C., J. Pharm. Sci., 61 1586 (1972).
18. Mohamed A., El Egakey y El Gindy N.A., Drug Dev. Ind. Pharm., 9 (5), 895-907 (1983).
19. Chang R., Price J. y Whitworth C.W., Drug Dev. Ind. Pharm., 13 (2), 249-256 (1987).
20. Chang R., Price J. y Whitworth C.W., Drug Dev. Ind. Pharm., 13 (6), 1119-1135 (1987).
21. Gupta R.G., Rao B.C., Drug Dev. Ind. Pharm., 11 (1), 41-53 (1985).
22. Dhupar K.C., Drug Dev. Ind. Pharm., 13 (6), 1023-1030 (1987).
23. Pongpaibul Y. y Whitworth C.W., Drug Dev. Ind. Pharm., 12 (14), 2387-2402 (1986).

24. Chareonboonsit P. y Madan P.L., Drug Dev. Ind. Pharm., 12 (6), 839-849 (1986).
25. Fonner D.E., Anderson N.R., Banker G.S., "Granulation and Tablet Characteristics" en: Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 2. (Lieberman H.A., Lachman L.), Marcel Dekker Inc., USA, 1981.
26. Cohard C., Chulia D., Gonthier Y., Verain A., Int J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 6(3), 10-16 (1985).
27. Gioia A., Pharm. Tech., Feb., 65-68, 1980.
28. Pilpel N., J. Pharm. Pharmacol., 16, 705-716 (1964).
29. Carr R.L., Chemical Engineering, January 18, 1965.
30. Craik D.J., Miller B.F., J. Pharm. Pharmacol. Vol. X, Part. II, 136t-144t (1958).
31. Alleva D.S., Schwartz J.B., Drug Dev. Ind. Pharm., 12 (4), 471-487 (1986).
32. Danish F.Q., Parrott E.L., J. Pharm. Sci., 60 (4), 548-554 (1971).
33. Opankule W.O., Bhutani B.R., Bhatia V., Pharm. Tech., 64 (6), 1023-1026 (1975).
34. Fairbrother J.E., en Analytical Profiles of Drug Substances (Florey K.), Vol. 3, Academic Press, 1974.
35. The Merk Index, Tenth Edition, USA, 1983.
36. U.S. Pharmacopeia XXI, National Formulary, 1985.
37. Armstrong N.A. y Griffiths R.V., Pharm. Acta Helv., 45 (11), 692-700 (1970).

51. El-Shattawy H.H., O.Kildsig D. y Peck G.E., Drug Dev. Ind. Pharm., 10 (1), 1-17 (1984).
52. Pharmaceutical Bulletin, Higroscopicity comparison study of mannitol and sorbitol as chewable tablet excipients, Atlas Chemical Industries INC., Chemicals Division, Wilmington, Delaware 19899, USA.
53. Hoja de Información, Eudragit E (granulado), Röhm Pharma, GMBH DARMSTADT.
54. Chang R.K., Price J.C. y Whitworth C.W., Pharm. Tech., 10 (2), 24-33 (1986).
55. Villafuerte L., Diseño de Medicamentos, COSNET-ENCB-IPN, 97-114 (1984).
56. Martindale, "Extra Pharmacopoeia", 25th ed., Pharm. Press, London, 40 (1967).
57. Smith G. y Mitchell J.I., Pharm Journ., 137 (1962).
58. British Pharmacopoeia 1968, Pharm. Press, London, 707.
59. Gold G., Duvall R. N., Palermo B.T. y Slater J.G., J. Pharm. Sci., 55: 1291 (1966).
60. Helmann J., Farmacotecnia Teórica y Práctica, Cia Edit., Continental S.A. de C.V., Cap. 40, México, 1468-1484 (1981).
61. Borodkin S. y Sundberg A.P., J. Pharm. Sci., 60: 1523 (1971).