

100
2e1



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

**“PROPUESTA PARA UNA REFORMULACION DE NUCLEOS,
QUE CONTIENEN COMO PRINCIPIOS ACTIVOS
MANDELATO DE METENAMINA Y
CLORHIDRATO DE FENAZOPIRIDINA, PARA GRAGEAS”**

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a :

Ma. de Lourdes Navarrete García

México, D. F.

Enero 1990





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.

INDICE

I	OBJETIVOS E INTRODUCCION	1
II	PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE GRANULADOS	3
III	OPERACIONES UNITARIAS	9
IV	ASPECTOS GENERALES DE TABLETAS	15
	IV.a. Definición	
	IV.b. Ventajas y Desventajas	
	IV.c. Propiedades que debe reunir una tableta	
	IV.d. Clasificación	
	IV.e. Manufactura	
	IV.f. Componentes de tabletas	
	IV.g. Evaluación de tabletas	
V	PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS	46
VI	PARTE EXPERIMENTAL	52
	VI.a. Materia Prima	
	VI.b. Equipo	
	VI.c. Preformulación	
	- Densidad Aparente	
	- Densidad Real	
	- Densidad Verdadera	
	- Por Ciento de Porosidad	
	- Deformación Elástica	
	- Perfil de Compresibilidad	
	- Tamaño de Partícula	

VI.d. Compresión Directa

VI.e. Precompresión

VI.f. Vía Húmeda

VI.g. Formulaci3n

VII	ANALISIS DE RESULTADOS	103
VIII	CONCLUSIONES	114
IX	BIBLIOGRAFIA	115

OBJETIVOS E INTRODUCCION

Las tabletas son la forma farmacéutica más empleada, desde hace ya varios años en la Industria Farmacéutica, ya que ofrece múltiples ventajas.

En la investigación farmacéutica, se estudian día con día las variables involucradas en los procesos de fabricación de tabletas, para facilitar su manufactura, conservar las propiedades de los principios activos y, por lo tanto, la calidad del producto.

Un aspecto muy importante es el costo de manufactura, porque debido a la situación económica actual, se debe obtener productos farmacéuticos rentables y accesibles a la mayoría de la población.

El motivo de este estudio es hecho de contar con una formulación para núcleos de Mandelato de Metenammina y Clorhidrato de Fenazopiridina, que presentan algunos problemas de fabricación y calidad.

Las características de estos núcleos son las siguientes: carecen de dureza apropiadas, son de consistencia pegajosa y tienden a laminarse.

El Mandelato de Metenammina es un antiséptico urinario, que se descompone con la luz y en medio ácido, el Clorhidrato de Fenazopiridina es un analgésico urinario, estos principios activos se administran como tabletas recubiertas con capa entérica.

Para reformular los núcleos se harán estudios de pre-formulación; y en base a las características de los principios activos, se propondrán los excipientes y por lo tanto, el método de manufactura.

Se pretende obtener una fórmula con mejores características de calidad y menor precio, para poder cumplir con el objetivo del estudio.

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE GRANULADOS

La calidad de las tabletas se ve determinada por las propiedades fundamentales del granulado, las cuáles influyen en la compresibilidad, precisión en la dosis, porosidad, dureza, - friabilidad, tendencia a la laminación, desintegración, velo - cidad de disolución, etc... (21, 24, 34)

Las propiedades fundamentales son: la composición química y estructura del gránulo, tamaño, densidad y porosidad, electrostáticas, de flujo, facilidad de consolidación.

A) Composición Química y Estructura del Gránulo

Es necesario considerar los mecanismos involucrados en la adhesión y cohesión, para la formación de enlaces partícu - la-partícula de los gránulos.

Se han encontrado fuerzas que actúan entre partículas veci - nales, las cuáles pueden ser de valencia y/o de Vander - Waals; además, los polvos poseen cargas electrostáticas, - sin embargo, se da más importancia a las de Vander Waals, ya que se considera forman enlaces interparticulares.

En la granulación húmeda el líquido enlaza las partículas y la fuerza de los enlaces aumenta si se incrementa la cantidad de líquido adicionado; además, durante la granulación las partículas y gránulos son sujetos a fuerzas de consolidación por la máquina o de abrasión interparticular. Durante el secado, los enlaces interparticulares son el resultado de la fusión o recristalización y acción del agente aglutinante.

Además puede afectar a la estructura del gránulo, el tipo del agente granulante, la cantidad de agua y el equipo empleado.

B) Tamaño:

Los gránulos deben ser de tamaño uniforme, de lo contrario la presencia de finos, puede ocasionar los siguientes problemas: flujo pobre del granulado, variación de peso, - alta friabilidad y laminación de tabletas.

Para determinar el tamaño los métodos más empleados son: Tamiz o Malleo y Microscopía; y las menos empleadas son: absorción de la luz por suspensiones, adsorción de gases en la superficie de sólidos, etc...

C) Densidad y Porosidad:

Puesto que las partículas o gránulos pueden tener poros abiertos o cerrados, y la superficie grietas y fisuras. Se han definido tres tipos de densidad:

c.i. Densidad Verdadera: Es la masa de una(s) partícula(s), dividida por el volumen de la(s) - misma(s), excluyendo poros abiertos y cerrados.

c.i.i. Densidad Aparente: Es la masa de una(s) partícula(s), dividida(s) por el volumen de la(s) misma(s), excluyendo los poros abiertos.

c.i.i.i. Densidad Real: Es la masa de una(s) partícula(s) dividida(s) por el volumen de la(s) misma(s), incluyendo poros abiertos y cerrados.

Porosidad: Se define como el espacio interparticular de volumen total compactado expresado como:

$$\%P_o = \frac{\rho_r - \rho_a}{\rho_r}$$

ρ_r = Densidad Real

ρ_a = Densidad Aparente

$\%P_o$ = Porosidad

D) Propiedades Electroestáticas

Sólo basta el contacto y separación de sólidos para inducir cargas electroestáticas, las cuáles ejercen efectos adversos, por ejemplo: la acción de mezclar, produce con frecuencia cargas estáticas de superficie, lo cual puede ocasionar el fenómeno de demezclado. En general las operaciones de mezclado, tamizado y compresión provocan la presencia de cargas electroestáticas.

Probablemente las fuerzas electroestáticas no jueguen un papel significativo en el flujo de gránulos producidos por el método de vía húmeda, ni tampoco en la formación inicial de los gránulos.

E) Propiedades de Flujo

Una de las medidas de las fuerzas interparticulares que se emplean como índice de flujo es el ángulo de reposo.

El ángulo de reposo se define como la medida de las fuerzas de rozamiento de un polvo, es decir, el mayor ángulo posible, que puede formar la superficie de una cantidad de polvo con el plano de la horizontal en el cual se apoya.

La tangente del ángulo de reposo es igual al coeficiente de rozamiento existente entre las partículas, por lo tanto, cuanto más toscas e irregulares sean las superficies de las partículas, mayor será el ángulo de reposo.

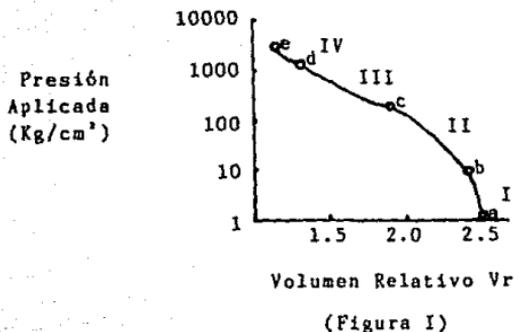
Se ha observado en general que los granulados con ángulos de reposo de 30° fluyen libremente y con ángulos de 40° su flujo es pobre.

F) Facilidad de Consolidación: (21, 24)

En los procesos de consolidación en la formación de los comprimidos, tienen lugar eventos internos que actúan - simultáneamente, los cuales son:

- f.i. Rearreglo de partículas
- f.i.i. Fractura de partículas
- f.i.i.i. Deformación plástica

El proceso de consolidación puede representarse en una gráfica, considerando el efecto de la presión sobre el volumen relativo de un comprimido. (Vr).



Paso I.- (de a a b) disminuye Vr. por el acomodo del polvo. Las partículas continúan un rearrreglo, hasta que quedan inmóviles por el empacamiento tan cercano.

Paso II.- (de b a c) se caracteriza por la formación de columnas y vacíos como resultado del aumento de puntos de contacto interparticulares. Estas estructuras soportan la carga compresiva.

Paso III.- (de c a d) al aumentar la carga compresiva se destruyen las estructuras anteriores por fractura o deformación plástica. Empieza a aumentar el área de contacto y ocurre la unión.

Paso IV.- (de d a e) ocurren reuniones más rápidamente que las fragmentaciones, puede presentarse deformación plástica en esta etapa.

III OPERACIONES UNITARIAS (19, 24)

Las operaciones de manufactura se consideran como variables, capaces de influir en la eficacia terapéutica de las tabletas, siendo crítico el aspecto bio-farmacéutico.

Las operaciones involucradas en la manufactura de tabletas son: molienda, tamizado, mezclado, granulación, secado y compresión.

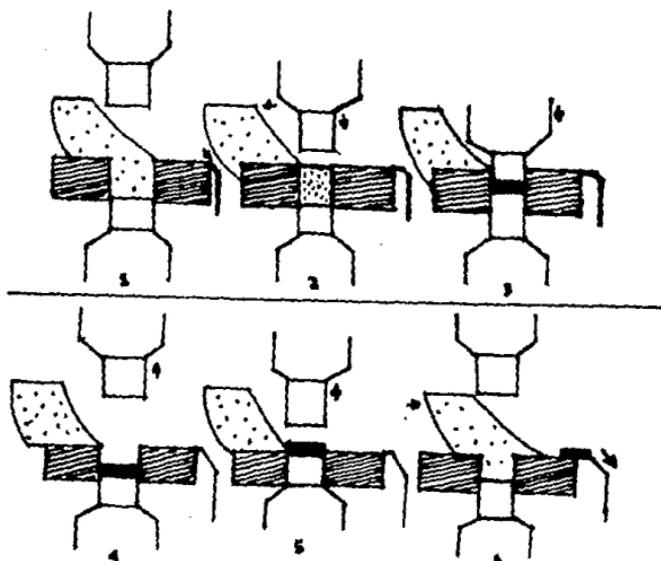
- La molienda es necesaria para reducir, a un tamaño uniforme los sólidos que intervienen en la elaboración de la tableta (fármacos y excipientes).

- El mezclado se requiere para homogenizar la dilución de los sólidos seleccionados. En una forma farmacéutica dosificada como en el caso de la tableta, la dosis del fármaco deberá diluirse homogéneamente con excipientes, que impartirán las características mecánicas, fisicoquímicas y biofarmacéuticas que se requieren del producto final.

- La granulación proporciona cohesión, flujo libre y uniforme a la mezcla de polvos, cuando los ingredientes de la formulación no son directamente compresibles. La granulación puede ser por vía húmeda o por vía seca.

Cuando se granula por vía húmeda, el secado elimina el líquido utilizado, por medio de evaporación.

- La Compresión tiene como objeto llevar a cabo la compactación mecánica de polvos o granulados para obtener la forma farmacéutica conocida como comprimido. Los pasos de la compresión se pueden ilustrar en la Figura II.



- 1.- Llenado de la matriz con el alimentador.
- 2.- Descenso del punzón superior.
- 3.- Compresión.
- 4.- Ascenso del punzón superior.
- 5.- Expulsión de la tableta por el ascenso del punzón inferior.
- 6.- Llenado de la matriz y expulsión de la tableta de la máquina.

En el proceso de compresión pueden considerarse varias etapas.

- 1) Reempaque transitorio o rearrreglo de partículas.- Durante el ciclo de compresión las partículas del gránulo fluyen - unas con respecto a otras. Las partículas más finas entran en los huecos entre las partículas más grandes y la densidad de la granulación se incrementa.

Las partículas esféricas se someten a un menor reordenamiento que las partículas irregulares, ya que las partículas - esféricas asumen un empaque u ordenamiento más cerrado inicialmente.

- 2) Deformación de los puntos de contacto. Al aplicar presión al material sólido, éste sufre una deformación (alteración de la forma). Si la deformación desaparece por completo al quitar la presión se dice que es una deformación elástica.

Una deformación que no se recupera completamente después de omitir la presión se conoce como deformación plástica. Cuando las partículas se empaquetan estrechamente de manera que no hay posibilidad de rellenar huecos y se incrementa la fuerza de compresión, ocurre la deformación plástica - de los puntos de contacto, aumentando el área de contacto

y la formación de áreas de adhesión eficaz. Los dos tipos de deformación plástica y elástica pueden ocurrir para un material dado, sin embargo, generalmente predomina uno.

- 3) Fragmentación: Con presiones mayores las partículas deformadas pueden fragmentarse, con un incremento de superficies limpias que son áreas de unión potenciales. La fragmentación promueve la densificación, con la infiltración de los fragmentos en los espacios vacíos.
- 4) Adhesión o Unión: Las superficies absolutamente limpias de un sólido se adherirán con el resto del material. Bajo presión las nuevas superficies limpias formadas por deformación y/o fragmentación promueven la interacción intermolecular en los puntos de contacto.
- 5) Deformación del cuerpo sólido: Como la presión se incrementa, el enlace sólido se consolida alrededor de un límite de densidad por una deformación plástica o elástica.
- 6) Eyección: Después que ha cesado la presión axial hay una presión lateral de la pared de la matriz. Cuando la tableta es expulsada, sufre un recobro elástico, con incremento en el volumen cuando es removida la matriz. (35)

Si se considera como V_1 al volumen inicial del polvo antes de ser comprimido y V_2 al volumen ocupado después de aplicar una fuerza de compresión P , cuando se grafica el $\log (V_1 - V_2) / V_2$ contra el $\log P$ después de la compresión la relación entre los dos es lineal. (24)

$$\log (V_1 - V_2) / V = K \log P + C$$

Donde

$$\log (V_1 - V_2) / V_2 = \text{Deformación Producida}$$

K = Constante con valores del orden de 0.1 que indica la influencia que ejerce la fuerza de compresión sobre la deformación.

P = Fuerza de compresión aplicada.

C = Constante del material a utilizar.

V_1 se obtiene de la ecuación

$$V_1 = m/da$$

Donde

V_1 = Volumen que ocupa el polvo antes de ser comprimido.

da = Densidad aparente del polvo.

m = Cantidad utilizada del polvo.

V_2 = Se obtiene con la ecuación.

$$V_2 = \pi r^2 h$$

Donde

V_2 = Volumen que ocupa el polvo dentro de la matriz después de ser comprimido.

h = Espesor de la tableta.

r = Radio de la tableta.

ASPECTOS GENERALES DE TABLETAS

- a) Definición: Existen diferentes definiciones de esta forma farmacéutica, entre las que se mencionan las siguientes:
La USP XXI las define como: formas sólidas que contienen sustancias medicinales con o sin la adición de diluentes.

La B.P.C. (British Pharmaceutical Codex, 1973) las define como: preparaciones de consistencia sólida, obtenidas por aglomeración, bajo presión, de una o varias sustancias - medicamentosas adicionadas o no de adyuvantes.

Según la F.E.U.M. (1988) las tabletas o comprimidos son: sólidos obtenidos por compresión o moldeo que incluye a los principios y aditivos.

- b) Ventajas y Desventajas

Ventajas:

- Precisión en la dosis.
- Reduce problemas de estabilidad y de incompatibilidad.
- Eliminación de caracteres organolépticos.
- Facilidad de: acondicionar, transportar, almacenar, administrar.

- Su fabricación tiene un costo razonable y está bastante automatizada.

Desventajas:

- No se puede administrar a pacientes lactantes o en esta do de coma.
- La absorción del principio activo con respecto a otras formas farmacéuticas es lenta.

c) Propiedades Que Debe Reunir Una Tableta

- 1.- Debe ser suficientemente fuerte y resistente al rompimiento o desmoronamiento; durante la producción, acondicionamiento, almacén, transporte y uso.
- 2.- El o los principio(s) activo(s) debe(n) ser biodisponible(s).
- 3.- Las tabletas deberán presentar uniformidad de peso y contenido de principio activo.
- 4.- El principio activo debe conservar: estabilidad química y acción terapéutica.
- 5.- Debe de estar libre de defectos como raspaduras, roturas, decoloraciones, manchas y contaminación.

6.- Debe ser de aspecto elegante y con características de color, forma y marca.

d) Clasificación:

Podemos mencionar la siguiente

TABLETAS ORALES PARA INGESTION

- Estándares
- De cubierta entérica
- Recubiertas de azúcar
- Film-coated
- De acción retardada
- Efervescente
- Masticables

TABLETAS USADAS EN CAVIDAD ORAL

- Bucales
- Sublinguales

TABLETAS ADMINISTRADAS POR OTRAS RUTAS

- De implantación
- Vaginales

e) Manufactura

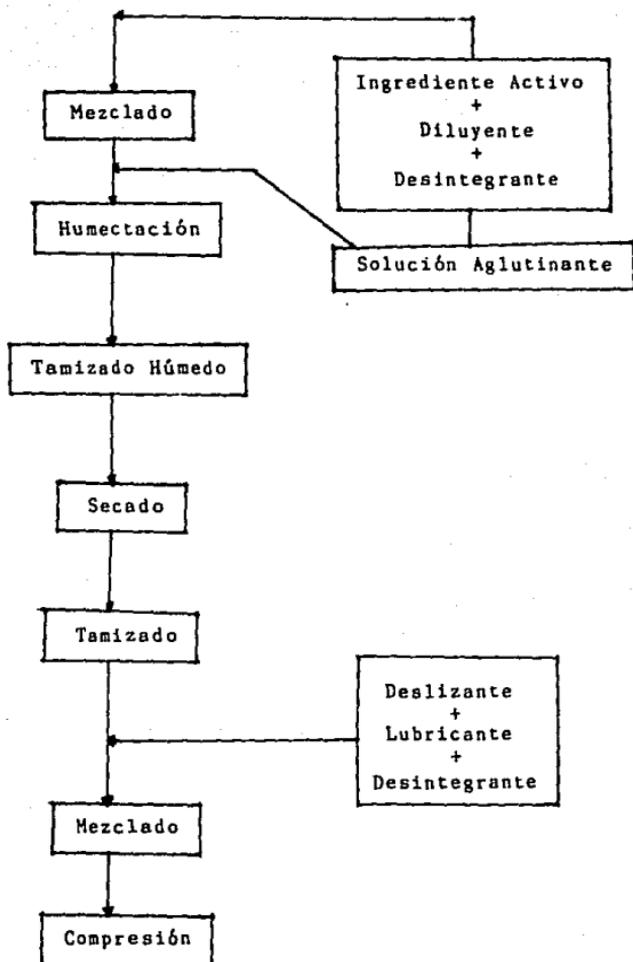
Es bien sabido que pocas sustancias tienen la propiedad de comprimirse directamente, tales como el cloruro de amonio, el ácido benzoico, citrato de cafeína, KBr, KCl, $KMnO_4$, NaCl, citrato de sodio y algunas más, lo cual se ha explicado basándose en el hecho de que durante la compresión, las partículas se rompen y son forzadas a unirse entre sí, por lo tanto, parece ser que las formas cristalinas cúbicas por tener iguales sus aristas pueden unirse mejor, - pues no requieren de una determinada orientación para conseguir una unión, de tipo iónico o por fuerzas de Van-Der Waals, la cual sí sería necesaria en formas no cúbicas y principalmente las irregulares, por lo que es menos probable su unión. Es por ello que la gran mayoría de los fármacos, requieren de un tratamiento previo, que se conoce como granulación, para poder ser comprimidos, o cuando se requieren dosis tan pequeñas, con adición de sustancias autocompresibles, pueden obtenerse tabletas adecuadas. El granulado debe reunir las siguientes características para poder obtener tabletas de buena calidad. (2, 24, 25)

- 1.- Flujo adecuado para un llenado uniforme dentro de la matriz.
- 2.- Propiedades suficientemente cohesivas para formar - tabletas firmes y fuertes bajo presión.
- 3.- Propiedades de lubricación para prevenir la adhesión de las tabletas a los punzones y la matriz.
- 4.- Uniformidad de principio o de principios activos en cada tableta.
- 5.- Capaz de ser procesado a alta velocidad de producción.
- 6.- Niveles satisfactorios del o los principios activos después de la administración.

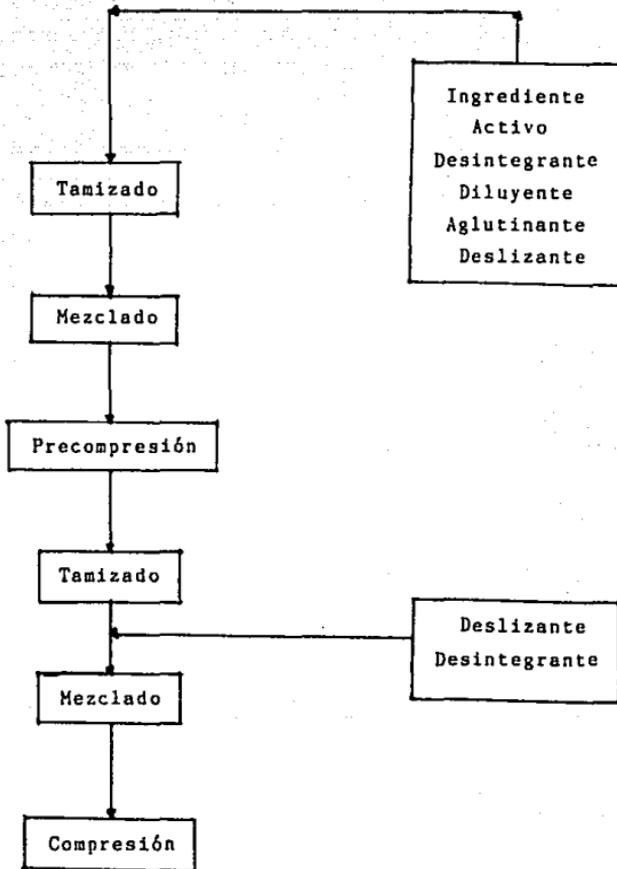
Existen 3 métodos generales para la elaboración de tabletas, los cuáles se ilustran en la siguiente Tabla.

GRANULACION HUMEDA	GRANULACION SECA	COMPRESION DIRECTA
- Tamizar fármaco(s) y excipientes	- Tamizar fármaco(s) y excipientes	- Tamizar fármacos y excipientes
- Mezclar los polvos	- Mezclar los polvos	- Mezclar los polvos
- Preparar la solución aglutinante	- Comprimir la mezcla de polvos	- Comprimir la mezcla de polvos
- Mezclar la solución aglutinante con la mezcla de polvos hasta formar una masa húmeda	- Triturar los comprimidos	
- Tamizar la masa húmeda usando mallas # 6 y 12	- Mezclar el granulado desintegrante y lubricante	
- Secar gránulos húmedos	- Comprimir el granulado	
- Triturar gránulos secos mediante mallas # 14 a 20		
- Mezclar los gránulos con lubricante y desintegrante		
- Comprimir el granulado		

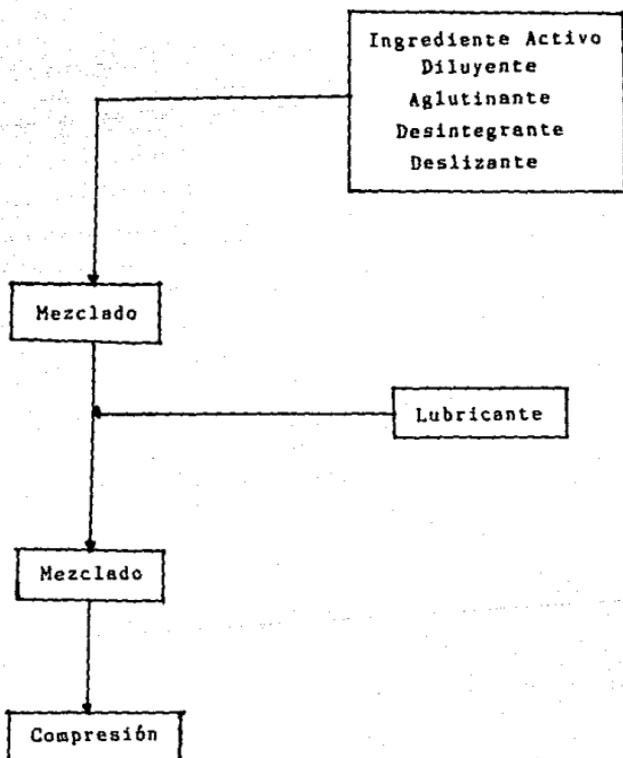
Granulación Por Vía Húmeda



Doble Compresión



Compresión Directa



Granulación Húmeda

La granulación húmeda es el método de manufactura que consiste en la conversión de polvos en gránulos, que posean flujo y cohesividad adecuada para comprimir. Como su nombre lo indica, un líquido, usualmente, agua es incorporado para formar una masa húmeda, la cual será secada y procesada hasta llegar a una forma granular.

Raramente los polvos tienen suficiente adhesividad con agua (u otros líquidos), para formar gránulos duros y fuertes, - cuando se secan. Usualmente se requiere un aglutinante para formar enlaces entre partículas. (2, 24)

Ventajas de la Granulación Húmeda

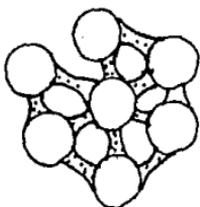
- 1) Aumento en la cohesividad de los polvos, por efecto del aglutinante adicionado.
- 2) Distribución del (los fármacos) y/o colorantes en bajas concentraciones.
- 3) Previenen la segregación de componentes de una mezcla homogénea de polvos durante el proceso, transferencia y manejo.

- 4) Permite obtener granulados con tamaño de partículas homogéneas.
- 5) Puede mejorar la disolución de un fármaco hidrofóbico, con la selección adecuada de solvente y aglutinante.

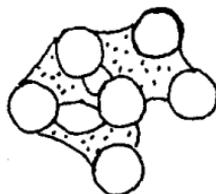
Desventajas de la Granulación Húmeda

- 1) Costo: Es un proceso caro debido al trabajo, tiempo, equipo, energía y espacios requeridos.
- 2) Cualquier incompatibilidad entre los componentes de la formulación, se vería aumentada con el solvente granulante, al ponerlos en contacto íntimo.
- 3) Si se emplea horno de charolas, puede presentarse migración de color en los gránulos durante el proceso de - - secado.
- 4) Posibilidad de contaminación cruzada.
- 5) No se puede utilizar con principios activos sensibles al calor y a la humedad.
- 6) Pueden presentarse problemas de cristalización.
- 7) El material con que se trabaja puede formar masas pegajosas.

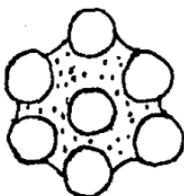
En la granulación húmeda el líquido se puede distribuir de la siguiente manera:



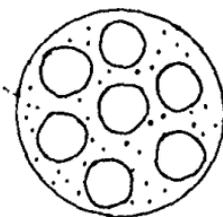
Pendular



Funicular



Capilar



Droplet

La distribución de líquido entre las partículas de polvo determina la distribución de puentes de agentes aglutinantes, que actúan cementando las partículas, las cuáles servirán como enlazante durante la compresión.

Desafortunadamente los puentes contienen a menudo atrapados a las sustancias cristalizadas; lo cual tiene efecto negativo en la dureza, friabilidad y propiedades de aglutinamiento.

Granulación Seca (2, 25)

La granulación por vía seca se refiere a la granulación de una mezcla de polvos por compresión, sin el uso de calor ni disolventes.

Existen dos procedimientos para llevarla a cabo:

- 1.- Precompresión con una tableteadora: Se comprime polvo en una tableteadora y los comprimidos obtenidos son triturados.
- 2.- Precompresión con un compactador de rodillos, sometidos a presión y las láminas de polvo son trituradas.

Ventajas

- Requiere poco equipo y espacio.
- Elimina la necesidad de emplear soluciones aglutinantes y el paso de secado.
- Método alternativo para materiales sensibles a la humedad y el calor.
- Ayuda a mejorar la desintegración, ya que las partículas de polvo no están enlazadas tan fuertemente como cuando se utiliza una aglutinación por vía húmeda.

Desventajas

- Requiere de equipo especial para obtener tabletas precomprimidas (slugs).
- El proceso tiende a obtener tabletas con mayores riesgos de laminación, problemas de friabilidad y fracturas.

Compresión Directa

El término compresión directa se usa actualmente para definir el proceso por el cual las tabletas se comprimen directamente, a partir de mezclas de polvos de ingrediente(s) activo(s) y excipientes, sin pretratamiento de mezcla. (20, 22, 27)

Ventajas

- Proceso económico.
- Mantiene la estabilidad de los ingredientes de la formulación.
- Elimina el empleo de calor y humedad.
- Disminuye las etapas del proceso para obtener la forma farmacéutica.
- Optimiza la desintegración de la tableta, la cual depende de la cantidad suficiente de desintegrante y de su distribución uniforme en la tableta final.

Desventajas

- Cuando los medicamentos contienen principios activos en concentraciones bajas, pueden presentarse problemas de uniformidad de contenido por deficiencias en el mezclado.
- No pueden emplearse fármacos que se administren en dosis altas (mayor a 500 mg), que ocupen gran volumen y que - además posean baja compresibilidad y fluidez.

Componentes de Tabletas (2, 5)

A Ingrediente activo o fármaco: Es el componente principal de la tableta, ya que su función es llevar a cabo el efecto terapéutico. En base a las propiedades de este componente, se diseña la forma farmacéutica y se determinan las condiciones de fabricación.

Las propiedades del principio activo que se deben considerar para proponer una formulación son: Dosis, Estabilidad, Solubilidad, Polimorfismo, Compatibilidad, Sistema Cristalino, Tamaño de Partícula.

B Excipientes

Las tabletas contienen materiales inertes, los cuáles se ha denominado excipientes.

Los ingredientes no activos ayudan a obtener: La liberación satisfactoria del fármaco y las características físicas y mecánicas aceptables en la tableta que facilitan su manufactura. (1, 2, 38)

De los excipientes que comunmente se utilizan, puede distinguirse cinco categorías principales:

- 1.- Diluentes
- 2.- Aglutinantes o Adhesivos
- 3.- Desintegrante
- 4.- Lubricante, Deslizante o Antiadherente
- 5.- Excipientes que mejoran propiedades organolépticas (Colorantes, Saborizantes y Edulcorantes).

Kaning enlista 14 propiedades que debe poseer un excipiente ideal:

- 1.- Tener buena fluidez
- 2.- Tener alta compresibilidad
- 3.- Ser fisiológicamente inertes
- 4.- Ser compatible con cualquier tipo de ingrediente activo
- 5.- No mostrar cambios físicos y químicos al envejecer y -
debe ser estable al aire, calor y humedad
- 6.- Tener gran capacidad, que en compresión directa se defi-
ne como la cantidad de principio activo que puede aca-
rrear el diluyente
- 7.- Ser incoloro e insaboro
- 8.- Aceptar colorantes uniformemente
- 9.- Ser relativamente barato
- 10.- Tener sabor agradable si se usa en tabletas masticables
o sublinguales
- 11.- No interferir con la biodisponibilidad de los principios
activos
- 12.- Tener un rango de tamaño de partícula equivalente a la
mayoría de los ingredientes activos
- 13.- Capaz de ser reprocesado, sin perder su fluidez o compre
sibilidad
- 14.- Tener buen perfil de presión-dureza

Diluentes

Excipiente que se considera como el material que da volumen y cuerpo a la tableta y es conveniente que posea propiedades de aglutinamiento y lubricantes. (1, 24, 26, 27)

Entre los diluentes más comunes podemos citar:

**Diluentes Insolubles
en Agua**

Sulfato de calcio NF

Fosfato dibásico de calcio NF

Fosfato tribásico de calcio NF

Almidón

Carbonato de calcio

Celulosa microcristalina

Almidones modificados

**Diluentes Solubles
en Agua**

Lactosa

Sacarosa

Manitol

Sorbitol

Aglutinantes y Adhesivos

Excipientes que imparten cohesividad a los polvos, aglutinándolos para la formación de gránulos.

Los criterios básicos para la selección de aglutinantes son: compatibilidad con la formulación, que imparta adhesión suficiente a los polvos y proporcione la biodisponibilidad adecuada para la absorción del fármaco.

Una cantidad muy alta de aglutinante aumenta el tiempo de desintegración de las tabletas. Los aglutinantes se pueden adicionar en solución (aglutinante), o en seco (adhesivos) dependiendo de los ingredientes y del método de manufactura

En la siguiente tabla se puede observar algunos aglutinantes que comunmente se utilizan y la forma de incorporarlos a la formulación.

Ejemplos de Sistemas Típicos de Aglutinantes (2, 24)

Material	Solución (% de granulante) Sistema Normalmente Utilizado	Concentración Usada (% de fórmula)
Acacia	10 - 20	2 - 5
Derivados de celulosa	5 - 10	1 - 5
Gelatina	10 - 20	1 - 5
Gelatina-Acacia	10 - 20	2 - 5
Glucosa	25 - 50	2 - 25
Polivinilpirrolidona	3 - 15	2 - 5
Almidón (Pasta)	5 - 10	1 - 5
Sacarosa	50 - 85	2 - 25
Sorbitol	10 - 25	2 - 10
Almidón Pregelatinado	2 - 5	1 - 5
Goma de Tragacanto	3 - 10	1 - 4
Alginato de Sodio	3 - 5	2 - 5

Desintegrantes

La única forma de asegurar que una tableta se disgregara en partículas pequeñas que faciliten la liberación y la absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal, es incorporar en la formulación agentes desintegrantes. Estos agentes normalmente actúan al absorber agua, entonces se hinchan por efecto de la hidratación y aumentan la porosidad de la tableta, produciendo su desintegración. Algunos actúan por capilaridad; o son sólo la mecha que enciende el mecanismo de incorporación de agua en el sustrato de la tableta. Los mejores desintegrantes son aquéllos que tienen la propiedad de hidratarse, no sólo en agua sino en el medio ácido ($\text{pH} = 1$) del estómago. Algunos desintegrantes utilizados son: Avicel, Bentonita, Veegum, Acido Algínico (Kelacid), Goma Guar (Supercol), PVP de enlace cruzado, Ac-Di-Sol, - Almidón, Primojel o Explotab. (3, 4, 25)

Existen 3 métodos de incorporación:

- 1) Intragranular - El desintegrante se mezcla con el resto del polvo antes de la humectación, quedando así incorporado en el gránulo.
- 2) Extragranular - El desintegrante se agrega al granulado, justo antes de la compresión.

- 3) **Combinación de ambas:** Adicionar parte de desintegrante internamente y parte externamente.

Deslizantes, Lubricantes y Antiadherentes

Los deslizantes tienen como función reducir la fricción interparticular y promover el flujo.

Algunos deslizantes son:

Deslizante	Rango Usual (%)
Almidón	2 - 5
Talco	0.3 - 10
Estearato de Magnesio	0.2 - 2
Estearato de Calcio	0.25- 3
Estearato de Zinc	0.2 - 2
Oxido de Magnesio	0.5 - 2.5
Silicato de Calcio	0.5 - 1
Aerogeles de Sílica	0.1 - 0.5

Antiadherentes: Tienen como función reducir la adhesión entre partículas y el equipo.

Antiadherentes Comunes

Antiadherente	Rango Usual (%)
Talco	1 - 5
Almidón de Maiz	3 - 10
Sílicas Microfinas	0.5 - 3
Lauril Sulfato de Na	1
Estearatos Metálicos	1

Lubricantes: Reducen la fuerza de eyección necesaria para expulsar la tableta de la matriz o lubricantes.

Lubricantes Comunes

Hidrofóbicos	Hidrofilico
Estearato de Magnesio	Cloruro de Sodio
Estearato de Calcio	Acetato de Sodio
Estearato de Zinc	Acido Bórico
Mono estearato de polioxietileno	Polietilenglicol 4000
Talco	Polietilenglicol 6000
Aceite mineral ligero	Benzoato de Sodio
Etc...	Lauril Sulfato de Sodio
	Lauril Sulfato de Magnesio
	Etc...

OTROS COMPONENTES

Colorantes

Los colores se adicionan comunmente a las formulaciones de tabletas por cuatro razones principalmente.

- 1.- Estética y elegancia del producto
- 2.- Diferenciación con otros productos
- 3.- Observar mezclado uniforme
- 4.- Cubrir colores desagradables naturales de algunos fármacos

Los colorantes pueden adicionarse en el fluido granulante, o mezclados con los polvos en seco, los más empleados son los colores pastel.

Los colores pueden ocasionar principalmente tres problemas: La decoloración con el tiempo, disminución de la disolución a determinadas concentraciones y migración en el secado de la granulación por vía húmeda.

Materiales de Recubrimiento

Estos materiales son: capas aislantes, como la goma laca; de recubrimiento a base de azúcar; con propiedades entéricas, como Ftalato de Celulosa y Acetato Ftalato de Celulosa; agen-

tes opacantes como el óxido de titanio, agentes adherentes entre capa y capa, por ejemplo: goma arábica, gelatina, CaSO_3 , CaSO_4 , etc...

Los objetivos principales de los materiales de recubrimiento son tres:

- 1.- Para controlar el tiempo de liberación del ingrediente activo en el sitio deseado
- 2.- Para enmascarar sabores desagradables
- 3.- Para aislar una determinada sustancia por ser inestable a los factores ambientales, o por tener incompatibilidad con algún otro ingrediente activo que forma parte de la formulación

IV.g. EVALUACION DE TABLETAS

Las tabletas se evalúan para establecer sus propiedades físicas, químicas y biológicas.

Estas propiedades describen la calidad total de una formulación dada, de acuerdo a su método de manufactura, acondicionamiento y condiciones de almacenamiento. La interrelación de las tres propiedades tiene un perfil significativo en la estabilidad del producto.

Las pruebas que se hacen a una tableta son:

- a) Tamaño y forma
- b) Apariencia visual (color entre otras)
- c) Marcas de identificación
- d) Peso
- e) Dureza
- f) Friabilidad
- g) Desintegración
- h) Variación de peso
- i) Contenido de principio activo y uniformidad de contenido
- j) Biodisponibilidad
- k) Disolución
- l) Estabilidad del medicamento

EVALUACIONES FISICAS DE TABLETAS

Peso:

Las tabletas deben tener un peso determinado, el cual es controlado por medio de un método estadístico, que consiste en controlar los pesos individualmente, así como los pesos promedio.

Dureza:

Se define como la fuerza requerida para romper una tableta en una prueba de compresión diametral. (6)

Se puede usar varios aparatos para medir la dureza por presión estática. M-Stokes, Strong-Cobb, Erweka.

Los cuáles trabajan con el mismo principio: sobre un bloque firme de metal se coloca la tableta de perfil, en el otro extremo de su diámetro se forza un punzón superior que desciende, incrementando gradualmente la presión, ya sea mecánica o manual. En el punto en que la tableta se rompe, el punzón deja de ejercer presión automáticamente y se toma la lectura de la dureza. (11, 12)

En aparatos más modernos, se lleva a cabo una presión hacia los bordes de la tableta, colocada horizontalmente.

La presión se ejerce por un bloque de metal que se desliza sobre un segundo bloque que contiene a la tableta.

Los aparatos que siguen este mecanismo se conocen como tipo Heberlein. (11, 12)

Friabilidad:

Esta se relaciona con la habilidad de la tableta para resistir el choque y la abrasión sin desmoronarse durante su manejo en la manufactura, empaque, transporte y uso.

Los límites aceptables en pérdida de peso para cada tamaño de tableta, deben estar basados en otros factores físicos, sin embargo, se considera satisfactorio una pérdida de peso como máximo del 1.0%.

Desintegración: (15)

Se define como "La disgregación de la tableta en pequeñas partículas o gránulos". En la USP XXI se considera que una tableta se ha desintegrado si ésta se fragmenta y las partí

culas que se originan pasan a través de una malla # 10 en el aparato de desintegración.

Disolución: (15, 23)

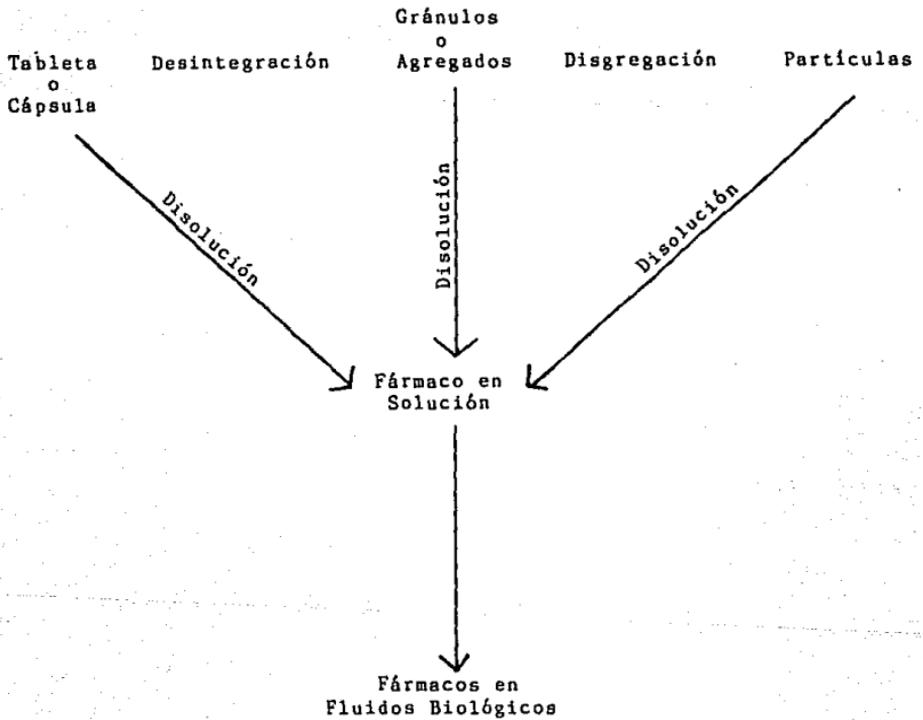
Puesto que los fármacos normalmente deben estar en solución, antes de que tenga lugar la absorción, las tabletas orales deben tener disuelto su contenido en el tracto gastrointestinal, antes de que pueda ocurrir la absorción. Con frecuencia la velocidad de absorción está determinada por la velocidad de disolución del fármaco a partir de la tableta que lo - - contiene.

Los objetivos de una prueba de disolución deben demostrar que:

- 1) La liberación del fármaco de la tableta, hasta que la concentración de principio activo pueda tener efecto terapéutico.
- 2) La velocidad de liberación es uniforme de lote a lote y es la misma de aquellos lotes que se ha probado son bio-disponibles y clínicamente efectivos.

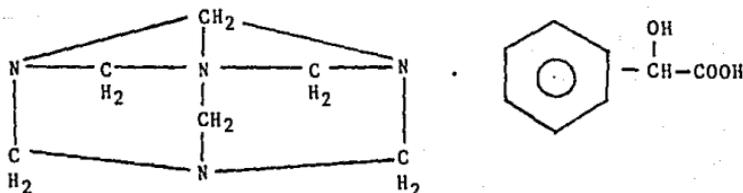
Podemos mencionar tres factores generales que afectan la disolución:

- a) Los que surgen del medio disolutor. Como son velocidad de agitación y temperatura del medio, características físicas y químicas del medio, por ejemplo: viscosidad, pH, etc...
- b) Provenientes de la forma farmacéutica. Los excipientes como son lubricantes, desintegrantes, aglutinantes, etc.. Asimismo la influencia del método de granulación y de las propiedades con que resulten los gránulos.
- c) Causados por el fármaco. Los factores pueden ser solubilidad del líquido en el medio disolutor, polaridad de la molécula, polimorfismo, porosidad, etc...



V PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS
(8, 30, 39, 40)

Mandelato de Metenamina:



Peso molecular: 292.34

Fórmula Condensada: $C_6 H_{12} N_4 \cdot C_8 H_8 O_3$

Nombre Químico: Acido Benceneacético

compuesto 2 - hidroxí con 1, 3, 5, 7 - Tetraazotriciclo, - -
Hexametileno, Tetramina, Monomandelato.

Contiene cuando menos 96% de $C_6 H_{12} N_4 \cdot C_8 H_8 O_3$ y cuando menos el 50% de ácido mandélico ($C_8 H_8 O_3$) calculado sobre base seca.

Características: Polvo cristalino blanco, sabor ácido, inodoro o con ligero olor, pero almacenado por largo tiempo puede desarrollar olor.

Punto de Fusión: 128 - 130°C

Incompatibilidades: Reacción alcalina y formación de sales con ácidos débiles y sales ácidas. Se descompone con ácidos fuertes y soluciones concentradas de ácidos orgánicos con liberación de formaldehído.

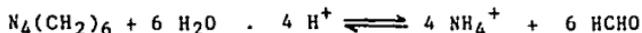
Es incompatible con sulfatiazoles, sulfonamidas, tiosulfatos.

Forma precipitado con ácido tánico, la mayoría de los alcaloides y algunas sales metálicas (Ejem: fierro, mercurio, plata) y sales de calcio.

Almacenamiento: En contenedores protegidos del aire y de la luz.

Farmacología: La metenammina es un antiséptico del tracto urinario que debe su actividad al formaldehído.

El compuesto se descompone en agua generando formaldehído según la siguiente reacción:



Con pH 7,4 casi no hay descomposición, pero 6% de la cantidad teórica de formaldehído se obtiene con pH=6 y 20% con pH=5.

En esta forma la acidificación de la orina promueve la acción

antibacteriana dependiente del formaldehído. La reacción es bastante lenta y se necesitan 3 horas para llegar al 90% del equilibrio.

La metenamina se absorbe por vía oral, pero un 10 a 30% se descompone en el jugo gástrico a menos que la droga esté protegida por una capa entérica.

Toxicología: La metenamina se distribuye ampliamente en los líquidos corporales, pero se descompone tan poco en la sangre y los tejidos que no hay toxicidad sistémica por amoníaco ni formaldehído. La excreción por la orina es casi cuantitativa.

Debido al amoníaco producido, la metenamina está contra-indicada en la insuficiencia hepática. El mandelato de metenamina está contra-indicado en la insuficiencia renal; es posible la cristaluria producida por el mismo.

Dosis mayores de 500 mg, cuatro veces por día causan con frecuencia disturbios gastrointestinales, incluso con tabletas de revestimiento entérico. Micción dolorosa y frecuente, - hematuria y erupciones pueden resultar de dosis de 4 a 8 g diarios, durante más de 3 o 4 semanas.

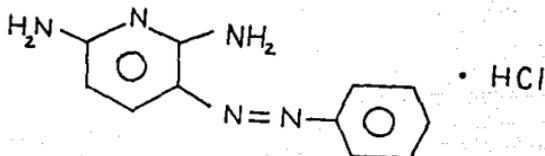
Dosis: 0.5 a 2.0 g cuatro veces por día en tabletas o suspensión oral.

Disolución: Realizada conforme USP XXI (pag 711) con las siguientes condiciones:

Medio	:	Agua 900 ml
Aparato	:	Canastilla 100 rpm
Tiempo	:	45 min
máx	:	257 nm

Tolerancia: No menos del 75% de principio activo disuelta en 45 minutos.

Clorhidrato de Fenazopiridina. (8, 30, 39, 40)



2,6 Piridendiamina, 3 (fenilazo)-mono-clorhidrato

2,6 Diamino, 3 (fenilazo monohidrocloruro)

Características: polvo microcristalino, con sabor ligeramente amargo, color rojo claro u oscuro o violeta oscuro.

Punto de Fusión: 235°C con descomposición.

Solubilidad: Ligeramente soluble en agua fría, 1 parte en 300, soluble en agua hirviendo cerca de una parte en 20, soluble en etilenglicol y propilenglicol.

Ligeramente soluble en alcohol, lanolina, soluble en ácido acético, insoluble en acetona, benceno, cloroformo.

Incompatibilidades: Es incompatible con preparados que contienen mercurio, plata, sulfuros, ácidos minerales, cloruros o - yoduros y con soluciones que contienen alcohol. Se degrada - con ácidos débiles.

Almacenamiento: En contenedores protegidos del aire.

Dosis: Adultos 200 mg diarios, niños 100 mg diarios.

Farmacología: El clorhidrato de fenazopiridina tiene acción analgésica sobre el tracto urinario y alivia los síntomas de disuria, polaquiuria, ardor y urgencia miccional.

Toxicología: Las molestias gastrointestinales se ven hasta en el 10% de los pacientes, la sobre-dosis puede causar meta-hemoglobinemia.

VI PARTE EXPERIMENTAL

La parte experimental consta de dos etapas: preformulación y formulación.

En la primera se caracterizó físicamente al principio activo, realizando las pruebas de: densidad aparente, real y verdadera, % porosidad, deformación elástica, perfil de compresibilidad y tamaño de partícula.

En la segunda etapa; en base a los resultados obtenidos, se propusieron diferentes mezclas de excipientes elaborando - lotes de 3.0 Kg cada uno, hasta proponer en base a los resultados obtenidos, la formulación que dio mejores características de calidad.

Posteriormente se evaluó el costo de la formulación y se - comparó con la anterior.

VI a. MATERIA PRIMA

Principios Activos

Clorhidrato de Fenazopiridina

Mandelato de Metenammina

Excipientes

Ac-Di-Sol

Almidón Starx 1500

Agua destilada

Avicel pH 101

Avicel pH 102

Cab-O-Sil

Gelatina

Goma de Tragacanto

Lactosa Code 312

Lactosa Cristalina Malla 100

Lactosa Fast Flow

Lactosa Spray Dried

Estearato de Magnesio

Methocel

Polietilenglicol 400

Polietilenglicol 4000

Polietilenglicol 8000

Polivinilpirrolidona K29-32

Polivinilpirrolidona K85-90

Talco

VI b. EQUIPO

- 1.- Prensa hidráulica Mettler
- 2.- Mezclador tipo planetario "Hobart"
- 3.- Mallas de acero inoxidable números 8, 16, 20, 40 y 60
- 4.- Horno de Charolas "Stabil Thermo"
- 5.- Granulador Oscilante "Erweka"
- 6.- Tableteadora "Killian" modelo Prescoter III
- 7.- Punzones cóncavos forma oblonga de 0.747 x 0.346 pulg
(18.97 x 8.78 mm)
- 8.- Balanza Analítica
- 9.- Durómetro "Schleuniger" modelo ZE-106
- 10.- Fragilizador "Elecsa"
- 11.- Desintegrador "Elecsa"
- 12.- Disolutor "Elecsa"

VI c. PREFORMULACION

Se realizaron las siguientes pruebas conforme al procedimiento indicado, y se trazaron las gráficas correspondientes:

- Densidad Aparente
- Densidad Real
- Densidad Verdadera
- % Porosidad
- Deformación Elástica
- Perfil de Compresibilidad
- Tamaño de Partícula

A Densidad Aparente

- 1.- Pesar probeta de 50 ml.
- 2.- Vaciar cristales de principio activo en probeta hasta llevar a volumen igual a 50 ml y determinar peso de principio activo.
- 3.- Tamizar el principio activo por malla 40 y realizar los mismos pasos que para cristales de principio activo sin tamizar.

$$\text{Densidad Aparente} = \frac{\text{g de principio activo}}{\text{Volumen}_1}$$

B Densidad Real

Colocar las probetas de A en agitador "Mixer" durante 1 minuto o hasta que el polvo llegue a volumen constante, determinar los mililitros ocupados en la probeta.

$$\text{Densidad} = \frac{\text{g de principio activo}}{\text{Volumen}_2}$$

C Densidad Verdadera

- 1.- Pesar el picnómetro de 25.0 ml de semisólidos vacío y anotar peso.

- 2.- Llenar el picnómetro con vaselina líquida, pesar y anotar peso.
- 3.- Colocar 3 gramos exactamente pesados, adicionar vaselina líquida hasta la mitad del picnómetro dejar reposar 10 minutos, llenar el picnómetro con vaselina líquida, pesar y anotar peso.
- 4.- Lavar el picnómetro con agua destilada, pesar y anotar peso.

$$\text{Densidad Verdadera} = \rho = (B \times E) / (A + B + C - D) = \text{g/ml}$$

A = Peso de picnómetro vacío

B = Peso de granulado (3g)

C = Peso de vaselina

D = Peso de picnómetro con principio activo y vaselina líquida

E = Densidad de vaselina

ρ = Densidad de principio activo / Densidad del agua

D % Porosidad

$$\% \text{ Porosidad} = \frac{\frac{1}{\rho_a} - \frac{1}{\rho_r}}{\frac{1}{\rho_{\text{Aparente}}}}$$

E Deformación Elástica Producida

- 1.- Determinar densidad aparente de principio activo.
- 2.- Comprimir en prensa hidráulica a 50, 100, 150 y 200 Kg/cm² de presión en prensa hidráulica.
- 3.- Determinar peso, altura y diámetro de tabletas.

$$V_1 = \text{masa/densidad aparente} \quad V_2 = \pi r^2 h$$

$$\text{Deformación Producida} = \frac{\log (V_1 - V_2)}{V_2}$$

F Perfil de Compresibilidad

- 1.- Elaborar tabletas de 150 mg de diferentes excipientes utilizados en compresión directa y de los principios activos en prensa hidráulica a 50, 100, 150 y 200 Kg/cm² de presión en prensa hidráulica.

Punzones de 8 mm de diámetro

Determinar Dureza y Tabletas y Graficar

- 2.- Elaborar tabletas de mezclas de principio activo más excipientes utilizados en compresión directa en proporciones de 50, 100, 150 y 200 Kg/cm² de presión, -

en prensa hidráulica.

Determinar Dureza de Tabletas y Graficar

- 3.- De la mezcla con características de compresibilidad mejores determinar peso promedio, altura, diámetro, dureza y proponer tamaño del punzón.

G Determinación de Tamaño de Partícula

- a.- Colocar en forma ascendente las siguientes mallas.
Base, 60, 50, 40, 20, 16.
- b.- Colocar sobre la malla 16, 100 gramos de principio activo y tapar.
- c.- Colocar las mallas sobre "ROTAP" y someter a agitación y golpeteo durante 15 minutos.
- d.- Pesar el granulado de cada una de las mallas y la Base y anotar.

A, B y D

Mandelato de Metenamina (Malla 20)

Densidad Aparente y Real

Gramos	Volumen 1	Volumen 2	Densidad Aparente	Densidad Real
29.68	50 ml	38 ml	0.5936	0.7810
29.40	50 ml	38 ml	0.5880	0.7730
29.59	50 ml	38 ml	0.5918	0.7786

$$\rho_a = 0.5911 \text{ g/ml}$$

$$\rho_r = 0.7646 \text{ g/ml}$$

$$\% \text{ Porosidad} = \frac{\frac{1}{0.5911} - \frac{1}{0.7642}}{\frac{1}{0.5911}} \times 100 = 22.65\%$$

Mandelato de Metenamina (Malla 40)

Densidad Aparente y Densidad Real

Gramos	Volumen 1	Volumen 2	Densidad Aparente	Densidad Real
26.05	50 ml	32 ml	0.5210	0.8140
28.14	50 ml	36 ml	0.5628	0.7816
26.48	50 ml	34 ml	0.5296	0.7788
27.02	50 ml	34 ml	0.5404	0.7947

$$\rho_a = 0.5384 \text{ g/ml}$$

$$\rho_r = 0.7914 \text{ g/ml}$$

$$\% \text{ Porosidad} = \frac{\frac{1}{0.53845} - \frac{1}{0.7642}}{\frac{1}{0.53845}} \times 100 = 29.54\%$$

C

Densidad Verdadera

$$\gamma = (B.E) / (A+B+C-D) = \text{g/ml}$$

Picnómetro sólo = 32.2990 g

Picnómetro más agua = 64.3604 g

Picnómetro más vaselina = 59.8505 g

Picnómetro más vaselina más 3 g de Principio Activo = 60.8992 g

Agua = 32.0614 g

Vaselina = 60.8992

Vaselina + P.Ac = 28.6002

$$\gamma = \frac{3.0 \times 1.8994}{32.2920 + 3.0 + 60.8992 - 60.8992} = 0.1614 \text{ g/ml}$$

Deformación Elástica

Mandelato de Metenamina

Cristales Malla 40

$$f_{ap} = 0.53845$$

Presión (Kg/cm ²)	mg	d(mm)	r(mm)	h(mm)
50	151.34	0.8030	0.4015	0.2484
100	150.11	0.8036	0.4018	0.2479
150	149.81	0.8049	0.4022	0.2499
200	151.19	0.8036	0.4018	0.2528

$$V_2 = \pi r^2 h$$

$$V_1 = \text{masa/densidad ap.}$$

$$\text{Deformación Elástica Producida} = \log \frac{V_1 - V_2}{V_1}$$

50 Kg/cm²

$$V_1 = \frac{0.15134}{0.53845} = 0.2810$$

$$\log \frac{(0.2810 - 0.12606)}{0.12606} = 0.08969$$

100 Kg/cm²

$$\frac{0.15011}{0.53845} = 0.2787$$

$$\log \frac{(0.2787 - 0.1261)}{0.1261} = 0.08307$$

150 Kg/cm²

$$\frac{0.14981}{0.53845} = 0.2782$$

$$\log \frac{(0.2782 - 0.12701)}{0.12701} = 0.0756$$

200 Kg/cm²

$$\frac{0.15119}{0.53845} = 0.2807$$

$$\log \frac{(0.2807 - 0.12825)}{0.12825} = 0.07507$$

Deformación Elástica

Mandelato de Metenamina

Cristales Malla 20

$$\rho_{ap.} = 0.5911 \text{ g/ml}$$

Presión (Kg/cm ²)	mg	d(mm)	r(mm)	h(mm)
50	148.06	0.8018	0.40093	0.2581
100	148.00	0.8041	0.40233	0.2585
150	148.39	0.8061	0.403096	0.2593
200	147.35	0.8046	0.402336	0.2560

$$V_2 = \pi r^2 h$$

$$V_1 = m/\text{densidad aparente}$$

$$\text{Deformación Producida} = \frac{\log \frac{V_1 - V_2}{V_2}}$$

50 Kg/cm²

$$V_1 = \frac{0.14806}{0.5911 \text{ g/ml}} = 0.2504 \text{ ml}$$

$$\log \frac{(0.2504 - 0.1303)}{0.1303} = -0.03569$$

100 Kg/cm²

$$V_1 = \frac{0.1480}{0.5911} = 0.2503 \text{ ml}$$

$$\log \frac{(0.2503 - 0.131607)}{0.131607} = -0.04485$$

150 Kg/cm²

$$V_1 = \frac{0.14839}{0.5911} = 0.2510 \text{ ml}$$

$$\log \frac{(0.2510 - 0.13239)}{0.13239} = -0.0477$$

200 Kg/cm²

$$V_1 = \frac{0.14735}{0.5911} = 0.2492 \text{ ml}$$

$$\log \frac{(0.2492 - 0.13020)}{0.13020} = -0.03908$$

F Perfil de
Compresibilidad

I

DUREZA (U.S.C.) Gráfica I

	50 Kg/cm ²	100 Kg/cm ²	150 Kg/cm ²	200 Kg/cm ²
Mandelato de Metenamina	1.7	3.0	1.7	1.7
Clorhidrato de Fenazopirina	No es compresible			
Avicel pH 101	Dureza mayor a 28 USC			
Avicel pH 102	Dureza mayor a 28 USC			
Almidón Starx 1500	13.5	16.09	14.33	14.83
Lactosa Fast Flow	No es compresible			
Lactosa Spray Dried	No es compresible			
Lactosa Malla 100	No es compresible			

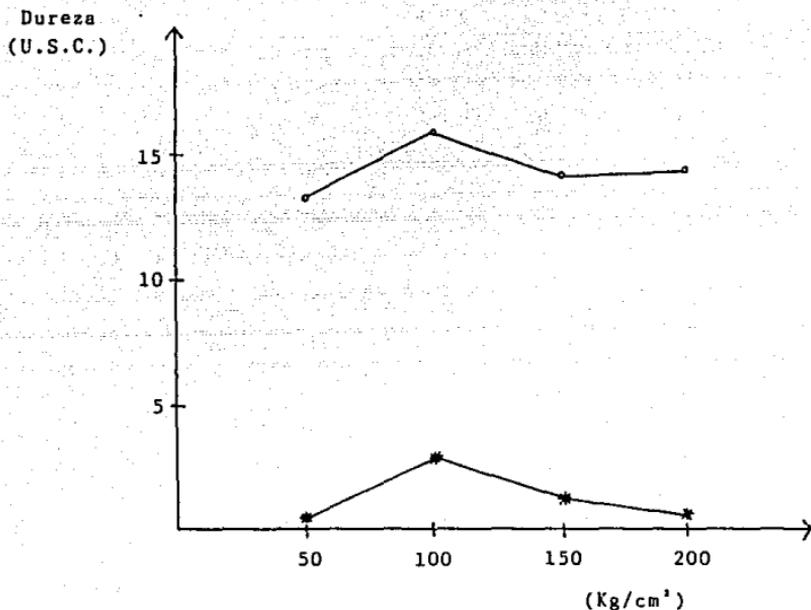
DUREZA (U.S.C.) Gráficas II y III

II

Presión	Mandelato de Metenamina / Avicel pH 101			Mandelato de Metenamina / Avicel pH 102		
	25/75	50/50	75/25	25/75	50/50	75/25
50 Kg/cm ²	7.00	10.35	19.75	8.04	12.15	21.60
100 Kg/cm ²	8.04	10.70	21.5	9.33	15.25	26.20
150 Kg/cm ²	8.35	12.60	23.6	9.66	15.20	Mayor 28 USC
200 Kg/cm ²	7.55	12.0	23.0	9.40	14.08	Mayor 28 USC
	Gráfica II			Gráfica III		

Gráfica I

Dureza de Principio Activo y Excipientes.



● Clorhidrato de Fenazopiridina (No es compresible)

◆ Mandelato de Metenamina

● Almidón Starx - 1500

● Lactosa Fast Flow (No es compresible)

● Lactosa Cristalina Malla 100 (No es compresible)

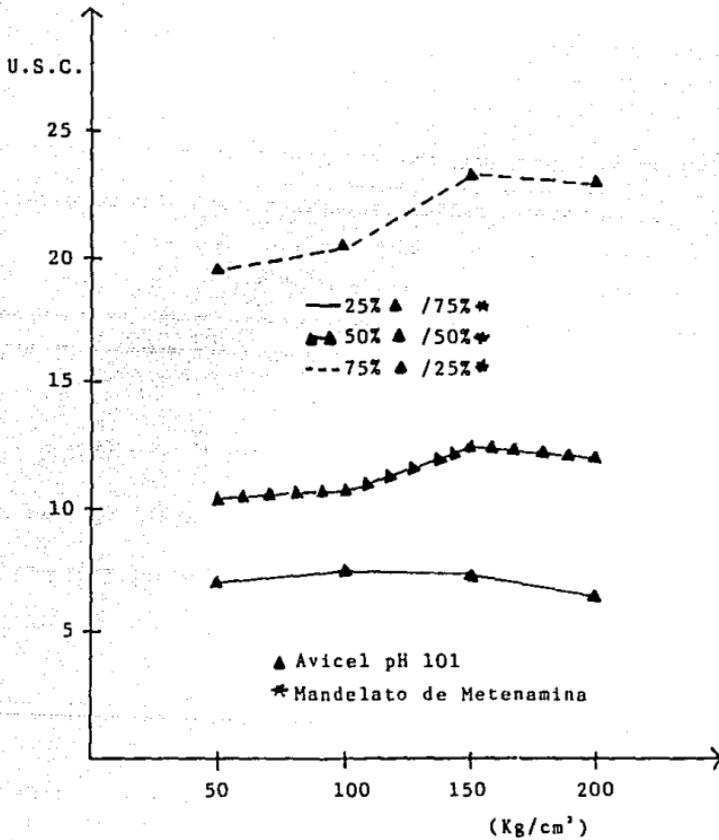
● Lactosa Spray Dried (No es compresible)

▲ Avicel pH 101 (Dureza mucho mayor a 28 U.S.C.)

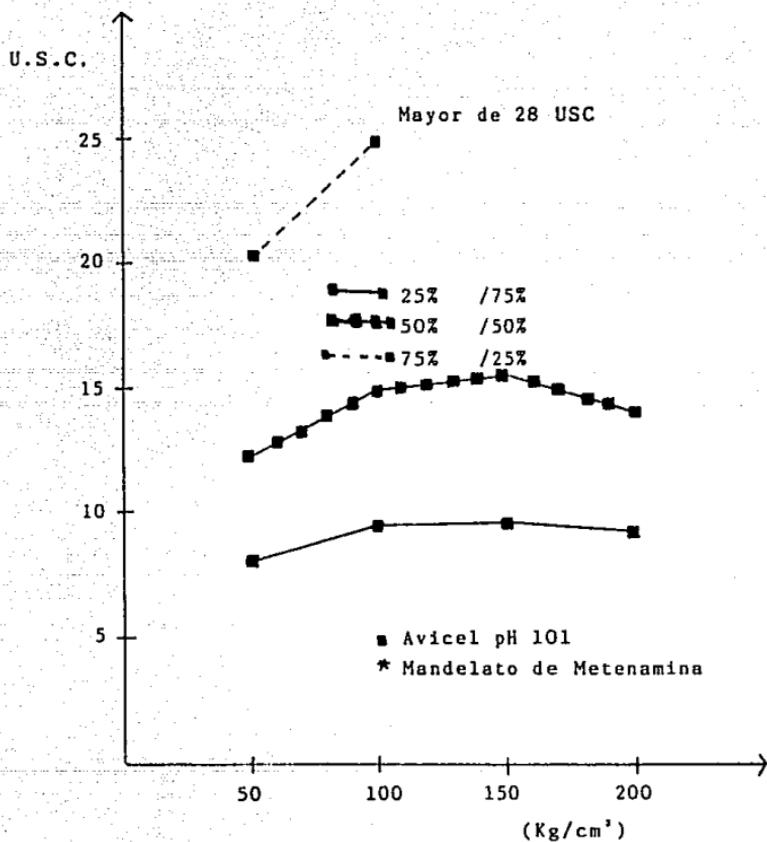
● Avicel pH 102 (Dureza mucho mayor a 28 U.S.C.)

Gráfica II

Dureza de Tabletas de Principio Activo
y Excipientes para Compresión Directa



Gráfica III

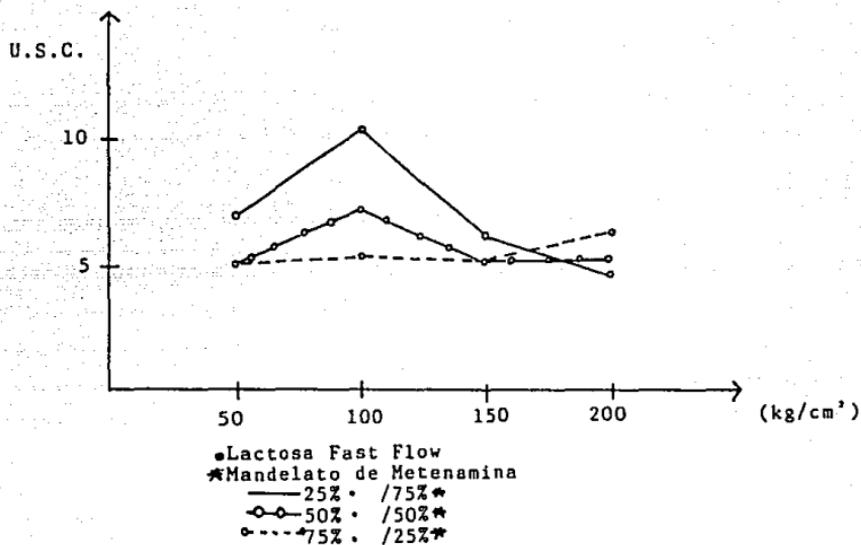


	Mandelato de / Lactosa Metenamina / Fast Flow			Mandelato de / Lactosa Metenamina / Cristalina			Malla 100
	Presión	25/75	50/50	75/25	25/75	50/50	75/25
50 Kg/cm ²	7.0	5.1	5.2	3.44	3.2	3.0	
100 Kg/cm ²	10.5	7.3	5.5	4.33	3.36	4.04	
150 Kg/cm ²	6.2	5.0	5.0	3.58	4.57	3.58	
200 Kg/cm ²	4.75	5.4	6.6	4.76	5.1	2.3	
	Gráfica IV			Gráfica V			

DUREZA (U.S.C.)						
	Mandelato de / Lactosa Metenamina / Spray Dried			Mandelato de / Almidón Metenamina / Starx 1500		
	Presión	25/75	50/50	75/25	25/75	50/50
50 Kg/cm ²	3.0	3.88	3.02	1.0	1.0	1.0
100 Kg/cm ²	4.80	4.20	4.20	1.0	1.0	1.0
150 Kg/cm ²	3.75	4.56	3.80	1.0	1.0	1.0
200 Kg/cm ²	4.25	3.45	4.10	1.0	1.0	1.0
	Tendencia a la Laminación			Tendencia a la Laminación		
	Gráfica VI			Gráfica VII a VII b VII c		

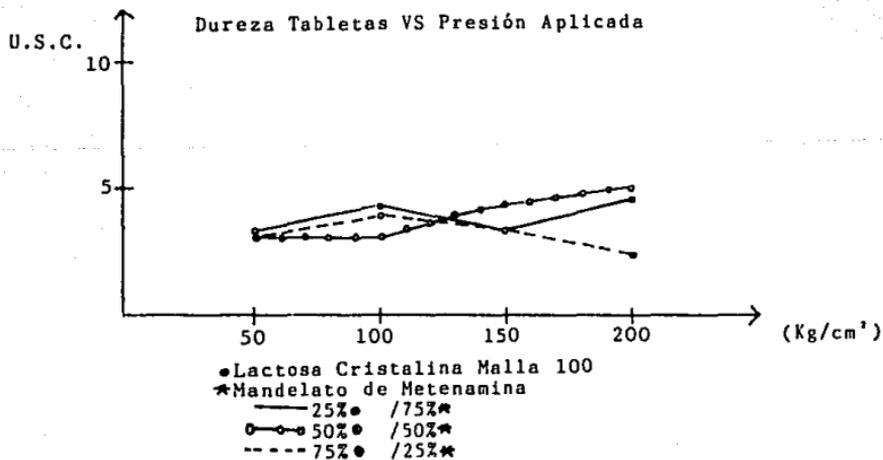
Gráfica IV

Dureza Tabletas VS Presión Aplicada



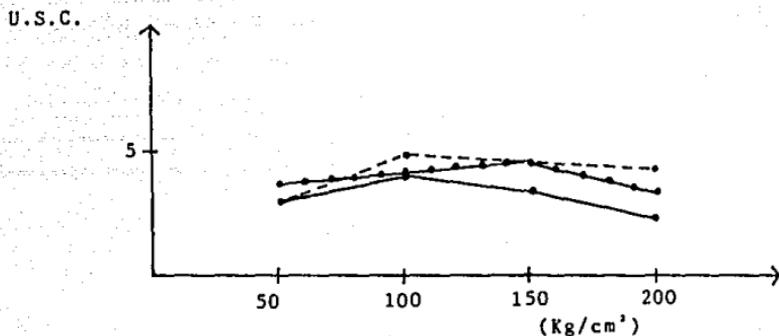
Gráfica V

Dureza Tabletas VS Presión Aplicada



Gráfica VI

Dureza Tabletas VS Presión Aplicada



● Lactosa Spray Dried

★ Mandelato de Metenamina

— 25% ● / 75% ★

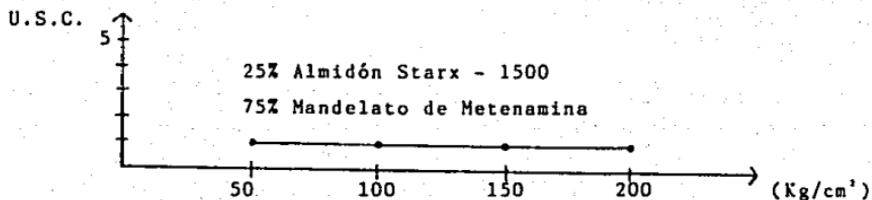
— ● — 50% ● / 50% ★

— ● — 75% ● / 25% ★

Tendencia a Laminación en las
Tres Presiones Aplicadas

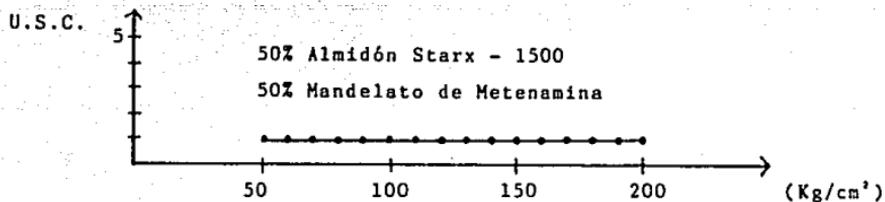
Gráfica VII A

Dureza Tabletetas VS Presión Aplicada



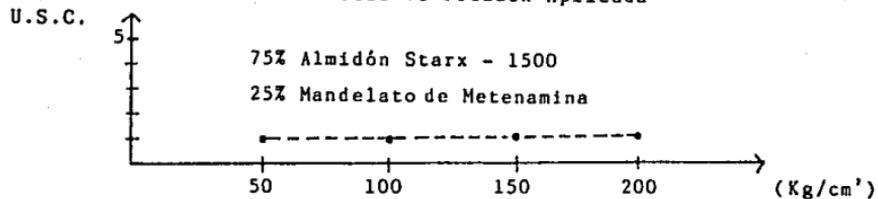
Gráfica VII B

Dureza Tabletetas VS Presión Aplicada



Gráfica VII C

Dureza Tabletetas VS Presión Aplicada



- 4.- Elaborar tabletas de 150 mg de peso con 50% de Mandelato de Metenamína y 50% de mezclas de Avicel pH 101 y Avicel pH 102 en diferentes proporciones a 100 Kg/cm² en prensa hidráulica.

Determinar Dureza, Altura, Diámetro, Peso Promedio.

Mandelato de / Avicel pH 101 Metenamína / Avicel pH 102	Peso Promedio	Dureza (USC)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
20/80	148.86 mg	15.75	2.37	8.0
40/60	149.2 mg	14.12	2.38	8.0
60/40	149.1 mg	13.79	2.35	8.0
80/20	148.99	13.83	2.37	8.0

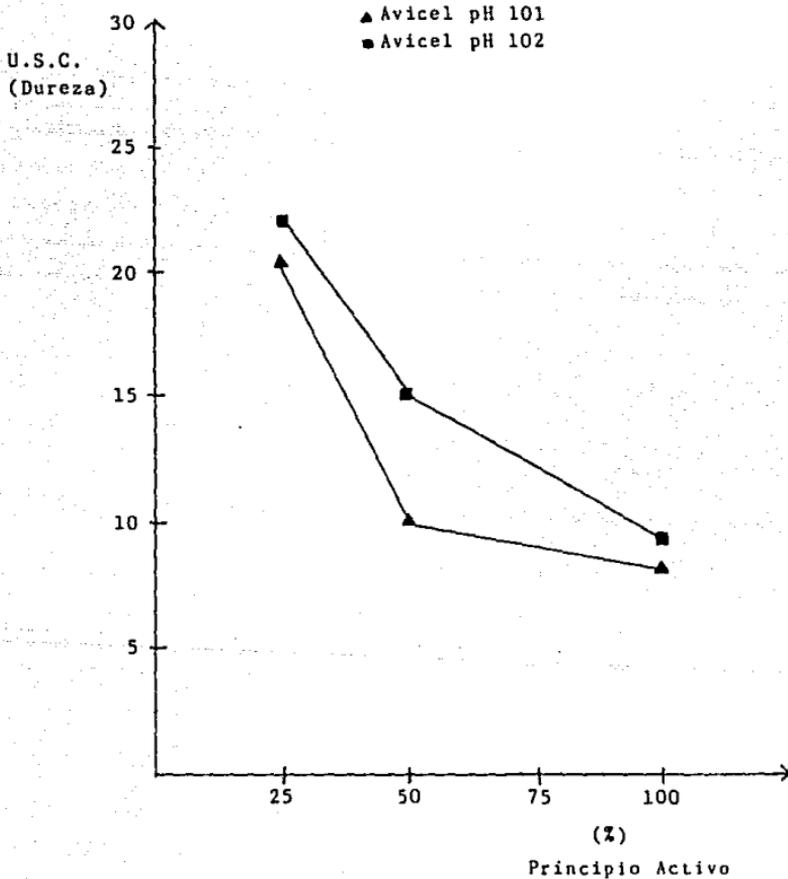
Gráficas VIII y IX

Punzón Utilizado

Debido al peso de las tabletas que tendrán el punzón será tipo ovalado cóncavo de 0.747 x 0.346 pulgadas.

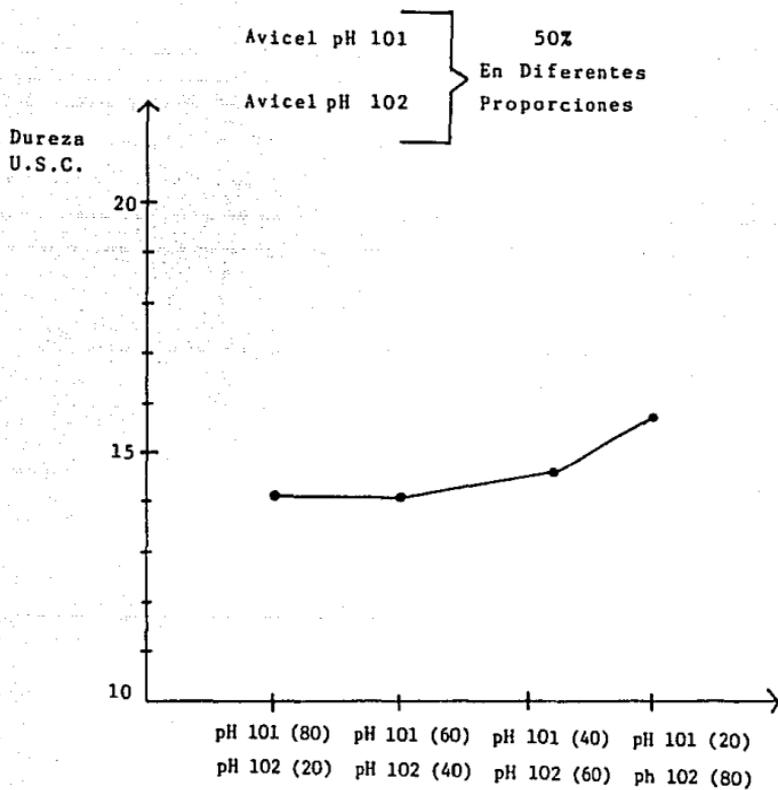
Gráfica VIII

Dureza de Tabletas de Mandelato de Metenamina
Mas Avicel pH 101 y pH 102 a 100 Kg/cm²
de Presión a Diferentes Por Cientos



Gráfica IX

Dureza de Tabletas de :
Mandelato de Metenamina 50%



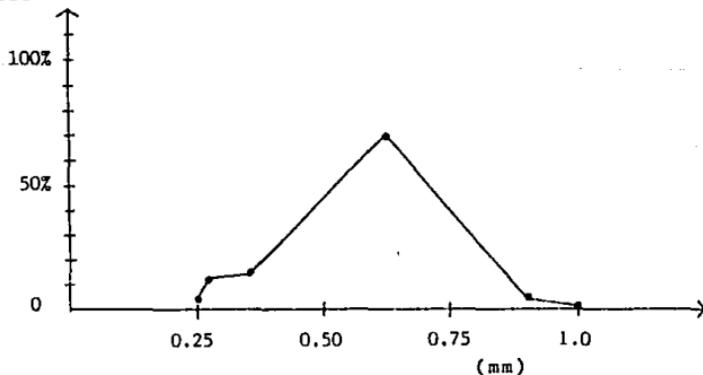
G Tamaño de Partícula de Mandelato de Metenamina (Gráfica X)

Malla	Diámetro (mm)	Peso (%)
16	1.00	1.4
16/20	0.90	2.6
20/40	0.61	68.6
40/50	0.36	13.7
50/60	0.27	11.0
Base	0.25	2.8
		<hr/> 200.0

Gráfica X

Tamaño de Partícula de Mandelato
de Metenamina

% Retenido



Abertura de Malla

VI d. FORMULACIONES PROPUESTAS

(Compresión Directa)

Formulaciones. En base a las pruebas anteriores en preformulación se propusieron las formulaciones siguientes:

Primer Bloque

- A) Relación Principio Activo / Mezcla de Avicel pH 101 y pH 102
80% / 20%

Mandelato de Metenamina 500 mg	Avicel pH 101 60%
Clorhidrato de Fenazopiridina 50 mg	Avicel pH 102 40%
80%	20%

(Antiadherente)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Cab-O-Sil	0.5%	1.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	
Talco	-	-	-	-	-	2.0%	2.0%	1.0%
P E G 8000	-	-	-	2.0%	4.0%	-	-	-
Malla	60	20	20	20	20	20	40	40

Observaciones y Proposición para Mejorar Características de la Mezcla:

I Flujo Pésimo, Dureza Mayor a 28 U.S.C.

Se propone tamizar materia prima por mallas 20 y adicionar mayor cantidad de lubricante. Se utiliza Cab-O-Sil ya que

**ESTA TESIS
NO DEBE
SALIR DE LA
BIBLIOTECA**

es el recomendado en la literatura para compresión directa.

II Se pega al punzón mala compresibilidad de la mezcla.

Se propone adicionar mayor cantidad del antiadherente utilizado (Cab-O-Sil).

III Se pega la mezcla al punzón. Formación de una película sobre el punzón.

Se propone adicionar a la mezcla polietilenglicol, ya que se reporta en la literatura como lubricante.

IV Formación de una película sobre el punzón, se pegan las tabletas.

Se propone adicionar mayor cantidad de polietilenglicol.

V Formación de una película sobre punzón. Se pegan las tabletas.

Se propone adicionar en lugar de polietilenglicol, talco, ya que se reporta como antiadherente y deslizante.

VI Buen flujo, no se pega al punzón. Falta dureza a las tabletas. Variación de peso.

Se propone tamizar por Malla 40 para evitar la variación de peso.

VII Mala compresibilidad, se pegan al punzón, muy poca dureza.

Se piensa que la formación de la película es debida al - Cab-O-Sil y la mala compresibilidad a la gran cantidad de lubricante, por lo que se prueba con Talco sólomente.

B) En las mezclas siguientes se propone sólo utilizar Avicel pH 102 para ayudar a mejorar las propiedades de flujo.

Se utiliza talco como antiadherente y deslizante.

	IX	X	XI
Principio Activo/Avicel pH 102	75/25	70/30	60/40
Talco	1.0%	1.0%	1.0%

IX Mal flujo, variación de peso, mala compresibilidad.

X Mala compresibilidad de la mezcla.

XI Debido a que la mezcla es muy fina no se alcanza el peso en la tableteadora.

C) Adicionar al principio activo mezclas de Avicel excipientes para compresión directa reportados en la literatura.

Principio Activo / Avicel 102 80 / 20

Otro Excipiente / Avicel 102 1 / 2

Incrementar cantidad de Avicel según requerimientos de compresibilidad.

	Avicel pH 102			
	20%	25%	30%	40%
Almidón Starx 1500	XII	XIII	-	-
Lactosa Fast Flow	XIV	XV	-	-
Lactosa Spray Dried	XVI	-	-	-
Lactosa Cristalina Malla 100	XVII	XVIII	XIX	XX
Lactosa Cristalina Malla 100 + PEG 400 4.0%	-	XXI	-	-
Lactosa Cristalina + PEG 400 Malla 100 8.0%	-	XXII	-	-
Lactosa Cristalina + PEG 4000 Malla 100 5.0%	-	XXIII	-	-
Lactosa Cristalina + PVP K29-32 Malla 100 10.0%	-	XXIV	-	-
Lactosa Cristalina + PVP K29-32 Malla 100 5.0%	-	XXV	-	-
Lactosa Cristalina + PVP K85-90 Malla 100 5.0%	-	XXVI	-	-
Lactosa Cristalina Malla 100 + PVP K85-90 (5.0%) + Humectación hasta 3.0% con Agua	-	XXVI b	-	-

- XII Buen flujo, falta compresibilidad a la mezcla
- XIII Mal flujo, falta compresibilidad a la mezcla, tabletas laminadas
- XIV Flujo regular. Falta compresibilidad a la mezcla
- XV Flujo pésimo. Falta compresibilidad a la mezcla
- XVI Flujo pésimo. Falta compresibilidad a la mezcla, tabletas laminadas
- XVII Muy buen flujo tabletas laminadas
- XVIII Buen flujo tabletas laminadas
- XIX Laminación de tabletas flujo regular
- XX Polvo muy fino, no se alcanza el peso en la tableteadora
- XXI No comprime. Mezcla esponjosa
- XXII No hay compresión. Mezcla esponjosa
- XXIII Se pega al punzón tabletas laminadas
- XXIV Las tabletas presentan dureza aceptable, pero se presenta laminación de tabletas
- XXV Tabletas laminadas formación de película sobre punzón
- XXVI Tabletas laminadas formación de película sobre punzón
- XXVI b Laminación de tabletas

Mezcla XXVII

Relación Principio Activo/Avicel	80/20
Avicel pH 101/Avicel pH 102	40/60
Avicel Lactosa Cristalina	2/1
Malla 100	

Flujo Regular, Tabletas Laminadas, Mala Compresibilidad

VI e. PRECOMPRESION

Procedimiento:

De las mezclas que presentaron menor problema en la compresión directa. Se hizo una compresión en punzones ovalados de 0.747 x 0.346 pulgadas (18.97 x 8.78 mm), al mayor peso posible de la matriz.

Las tabletas se trituraron en malla # 12 y posteriormente por malla # 20.

Como se observa en la siguiente tabla:

	I	II	III
Mandelato de Metenamina	67.5 %	60.01%	58.13%
Clorhidrato de Fenazopiridina	6.75%	6.01%	5.82%
Avicel pH 101	-	-	6.40%
Avicel pH 102	24.75%	24.0 %	9.59%
Lactosa Cristalina Malla 100	-	9.0 %	8.88%
PVP K29/32	-	-	10.17%
Talco	0.99%	0.99%	1.0 %

I Mala compresibilidad de la mezcla

II Mala compresibilidad de la mezcla

III Laminación de tabletas

VI f. VIA HUMEDA

Procedimiento Para Vía Húmeda

- 1.- Pesar materia prima
- 2.- Tamizar principios activos y excipientes excepto lubricante, 1/2 desintegrante y aglutinante
- 3.- Preparar solución aglutinante
- 4.- Colocar los principios activos y los excipientes tamizados en mezclador tipo planetario marca "Hobart"
- 5.- Mezclar durante 10 minutos, adicionar poco a poco la solución aglutinante
- 6.- Tamizar el granulado por malla número 8 en granulador oscilante y colocar el granulado en charolas
- 7.- Secar en horno "Stabil Termo" a 50°C hasta obtener humedad de 3.0 a 4.0%
- 8.- Determinar humedad en Termobalanza OHAUS
- 9.- Tamizar por malla número 20 en granulador oscilante
- 10.- Tomando en cuenta la cantidad de granulado restante adicionar desintegrante previamente tamizado por malla 60 mezclar 1 minuto, adicionar lubricante previamente tamizado por malla 60 mezclar 1 minuto
- 11.- Comprimir

II Vía Húmeda

Prueba Preliminar (1% Talco)

Aglutinante	Avicel/Lactosa 30:70 20%	Avicel/Lactosa 30:70 30%
PVP K29/32	V	VI

La mezcla VI presenta mejores propiedades de compresibilidad que la mezcla V.

Aglutinante	Avicel/Lactosa 30:70 30%	Humedad
PVP K29/32 3%	VIa	3%
	VIb	4%
Methocel 3%	VIIa	3%
	VIIb	4%

Mezclas VIa, VIb, VIIa, VIIb no pasan la prueba de friabilidad, tabletas porosas.

Aglutinante	Avicel/Lactosa 30:70 30%	Humedad
PVP K29/32 5%	VIII	3%
Methocel 5%	IX	3%

Mezcla IX tienden a laminar las tabletas, tabletas porosas, se pega la mezcla al punzón.

Vía Húmeda

Mezclas

Principio Activo	70%
Mezcla Base Almidón de Maiz/Lactosa Code 312 (1.1)	30%
Talco	1%

Aglutinante	Almidón/Lactosa	Humedad
PVP K29/32 3%	I	3.3%
Methocel 3%	II	2.9%
Gelatina 3%	III	3.2%
Goma de Tragacanto 3%	IV	3.1%

Mezclas I, II, III y IV no pasan la prueba de friabilidad, tabletas porosas.

Las mezclas I y II presentan poca compresibilidad, mezclas III y IV presentan muy mala compresibilidad.

Aglutinante	Almidón/Lactosa	Humedad
PVP K29/32 5%	Ib	3%
	Ic	4%
Methocel 5%	IIb	3%
	IIc	4%

Mezclas Ib, Ic, IIb y IIc se parten a la mitad en la prueba de friabilidad, tabletas porosas.

VIII Tabletas con buena apariencia, falta un poco de lubricación a la mezcla.

Se obtuvieron tabletas de dureza promedio de 16 USC y 19 USC respectivamente, las primeras presentan friabilidad de 0.48% y tiempo de desintegración de 14 minutos. Las segundas presentan friabilidad de 0.30% y tiempo de desintegración de 16 minutos.

Mezcla Base	Lubricantes			
	Estearato de Mg	Cab-O-Sil	Polietilenglicol 8000	Aglutinante
	1%	1%	1%	5%
Avicel pH 101 Lactosa Code 312 30:70 (30%)	X	XI	XII	PVP K29/32

X Buena lubricación, no hay formación de película sobre punzón. Un poco de consistencia falta a las tabletas.

XI Tabletas porosas, no pasan la prueba de friabilidad, formación de película sobre punzones.

XII Friabilidad 0.81% dureza 10 USC desintegración 19 minutos. Falta un poco de lubricación. Las tabletas se ven rayadas.

Nota

- 1) Se utilizó PVP K85/90 en lugar de PVP K29/32
- 2) Como lubricante se utilizó Estearato de Magnesio al 0.5%

Desintegrante AC-DI-Sol	Avicel/Lactosa 30:10 30%	
0.0%	Xa	Aglutinante PVP K85/90 5%
1.0%	Xb	Lubricante Estearato de Magnesio 0.5%
2.0%	Xc	

Xa Friabilidad 0.59%. Desintegración 25 minutos.

Xb Friabilidad 0.52%. Desintegración 15 minutos. Disolución
88.77% promedio mínimo % de disuelto 75%.

Xc No aprueba friabilidad. Desintegración 16 minutos.

VI g. FORMULACION

Método de Manufactura: Granulación Húmeda

	%	mg	350 g
Mandelato de Metenamina	58.10	500.0	203.4
Clorhidrato de Fenazopiridina	5.8	50.0	20.3
Avicel pH 101	8.9	76.7	31.2
Lactosa Code 312	20.8	179.1	72.8
PVP K85/90	4.9	42.6	17.2
Ac-Di-Sol	1.0	8.5	3.5
Estearato de Magnesio	0.5	4.4	1.8
	<u>100.0%</u>	<u>861.3 mg</u>	<u>350.2 g</u>

Agua Destilada

27 ml

Formulación Propuesta

Peso Promedio y Variación de Peso				Dureza (USC)
1) 828.0	11) 821.0	$\bar{X} = 844.6$	1) 13.0	
2) 849.5	12) 868.6	+ 2.84%	2) 16.5	$\bar{X} = 15.1$ USC
3) 870.2	13) 860.4	- 3.14%	3) 16.5	
4) 847.7	14) 850.4		4) 13.0	
5) 854.4	15) 843.0		5) 19.0	
6) 827.2	16) 847.9		6) 15.0	
7) 863.5	17) 846.6		7) 15.0	
8) 828.0	18) 818.0		8) 12.0	
9) 839.2	19) 851.4		9) 12.0	
10) 831.3	20) 845.3		10) 19.0	
			<u>151.0</u> USC	

Peso Teórico = 861.3 mg ± 5%
 peso máximo = 904.36
 peso mínimo = 818.23

Desintegración Máximo = 30 minutos
 Desintegración 1 = 15 minutos
 Desintegración 2 = 16 minutos

Friabilidad Máximo 1%

Pi = 6.7098 g	Pi = 6.7829 g
Pf = 6.6722 g	Pf = 6.7493 g
Diferencia = 0.0374 g	Diferencia = 0.0336 g

$$\frac{0.0374 \text{ g}}{6.7096 \text{ g}} \times 100 = 0.55\%$$

$$\frac{0.0336 \text{ g}}{6.7829 \text{ g}} \times 100 = 0.49\%$$

Medio = 900 ml de agua

Disolución

Aparato 1 : 100 rpm (canastillas)

Lote Xb

Tiempo : 45 minutos

	Absorbacia (257 nm)	mg/Tab
1.-	0.124	840.7
2.-	0.168	837.3
3.-	0.140	850.9
4.-	0.128	841.6
5.-	0.150	847.5
6.-	0.148	849.8
	St 0.160	

St = materia prima de Mandelato de Metenamina

$$\text{Factor St} = \frac{\text{mg}}{\text{aforo}} \times \frac{\text{alícuota}}{\text{aforo}} = \text{Pot. Real de Estándar}$$

$$\frac{\text{Abs mta} \times \text{Factor St} \times \text{aforo F} \times \frac{\text{Aforo II}}{\text{alícuota}} \times \text{PM}}{\text{Abs (St)} \times \text{Peso Muestra}} = \text{mg de muestra de principio activo}$$

$$550 \text{ mg} - 100\%$$

$$\text{mg P.Ac} - x = \%$$

$$\frac{60.7 \text{ mg st}}{50 \text{ ml}} \times \frac{20 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} = 0.2428 \text{ mg}$$

$$1) \frac{0.124 \times 0.2428 \times 900 \times \frac{50}{20} \times 844.6}{0.160 \times 840.7} = 425.34 \text{ mg}$$

$$550 \text{ mg} - 100\%$$

$$425.34 \text{ mg} - x = 77.33\%$$

$$2) \frac{0.168 \times 0.2428 \times 900 \times 2.5 \times 844.6 \text{ mg}}{0.160 \times 837.3} = 578.61 \text{ mg}$$

$$105.20 \%$$

$$3) \frac{0.140 \times 0.2428 \times 900 \times 2.5 \times 844.6}{0.160 \times 850.9} = 474.4 \text{ mg}$$

$$86.26 \%$$

$$4) \frac{0.128 \times 0.2428 \times 900 \times 2.5 \times 844.6}{0.160 \times 841.6 \text{ mg}} = 438.59 \text{ mg}$$

79.74 %

$$5) \frac{0.150 \times 0.2428 \times 900 \times 2.5 \times 844.6}{0.160 \times 847.5} = 510.40 \text{ mg}$$

92.80 %

$$6) \frac{0.148 \times 0.2428 \times 900 \times 2.5 \times 844.6}{0.160 \times 849.8} = 502.23 \text{ mg}$$

91.31 %

$$\bar{X} = \underline{88.77 \%}$$

Límite Mínimo 75%

Comparación de Calidad y Costos de Formulación Anterior con la Propuesta

Formulación Anterior	mg
Mandelato de Metenamina	500.0
Clorhidrato de Fenazopiridina	50.0
Almidón de Maíz	23.0
Goma Shelack	11.0
Estearato de Magnesio	6.0
	<hr/>
	590.0
Alcohol Etilico	0.035 ml
Reformulación Propuesta	
Mandelato de Metenamina	500.0
Clorhidrato de Fenazopiridina	50.0
Avicel pH 101	76.1
Lactosa Code 312	179.1
PVP K85/90	42.6
Ac-Di-Sol	8.5
Estearato de Magnesio	4.4
	<hr/>
	861.3
Agua Destilada	0.066 ml

Lista de Precios Julio 1988

Nombre de la Materia Prima	Precio por Kg.
1) Ac-Di-Sol	\$ 64,515
2) Acetona	2,650
3) Acetato Fralato de Celulosa	54,000
4) Alcohol Etílico	3,300
5) Almidón de Maíz	2,600
6) Azul de Pavo Real	17,000
7) Avicel pH 101	23,115
8) Azúcar	980
9) Cera de Carnauva	26,000
10) Esperma de Ballena	30,000
11) Estearato de Magnesio	5,280
12) Eudragit	299,578
13) Gasolvente	5,200
14) Lactosa Code 312	3,294
15) PVP K85/90	30,060
16) Shelack	29,000
17) Talco	2,850
18) Grenetina	21,000

Formulación Anterior

Núcleo

	Kg	\$
Mandelato de Metenamina	42.000	
Clorhidrato de Fenazopiridina	4.200	
Almidón de Maiz	1.940	5,044
Goma Shelack	1.000	29,000
Estearato de Magnesio	0.540	2,851
Alcohol	3 1	9,000
		<u>46,795</u>

Sellado

Acetato Ftalato de Celulosa	1.000	54,000
Talco	1.000	2,850
Acetona	3 1	26,500
		<u>83,350</u>

Blanqueado

Grenetina	0.300	6,300
Talco	20.000	57,000
Azúcar	14.000	13,720
		<u>77,020</u>

Coloreado

Azúcar	7.000	6,860
Azul de Pavo Real	1.200	20,400
		<u>27,260</u>

	Kg	\$
Brillado		
Cera de Carnauva	0.180	4,680
Esperma de Ballena	0.180	5,400
Gasolvente	0.5 1	<u>2,600</u>
		12,680

Método Anterior

Pasos	Tiempo (min)
1.- Recepción de materias primas	5
2.- Vaciar materia prima al caso mezclador	15
3.- Preparar mezclador	5
4.- Disolver Shelack en alcohol	90
5.- Mezclar materias primas	10
6.- Agregar solución granulante	25
7.- Mezclado para humectar	30
8.- Preparar Granulador	15
9.- Granular	45
10.- Preparar para secado	10
11.- Secado	180
12.- Lavado de área y equipo	120
13.- Enfriar en medio ambiente	45
14.- Preparar para triturado	15
15.- Triturar granulado	50
16.- Mezclado	20
17.- Etiqueta y entrega de cuñetes	20
18.- Lavado de áreas y equipo	<u>120</u>
19.- Tableteado	13.60 = 820 minutos horas

20.-	Sellado	Minutos
	1a. Capa	60
	Reposo	300
	2a. Capa	60
	Reposo	1020
	3a. Capa	60
	Reposo	300
	4a. Capa	60
	Reposo	1020
	Blanqueado	60
	Reposo	1440
	Coloreado	240
	Reposo	1440
	Brillado	<u>45</u>

110.1 horas = 6605 minutos

110.1 + 13.60 = 123.68 horas

123.68 horas x 8892 = \$ 1'099,792.10

Costo de Excipientes = \$ 247,105.00

Costo de Fabricación = 1'099,792.00

Costo Total = 1'346,897.00

	Kg	\$
Formulación Propuesta		
Mandelato de Metenamina	42.000	
Clorhidrato de Fenazopiridina	4.200	
Avicel pH 101	6.392	147,751.10
Lactosa Code 312	15.044	49,554.90
PVP K85/90	3.578	107,554.70
Ac-Di-Sol	0.714	46,063.70
Estearato de Magnesio	<u>0.369</u>	<u>11,948.30</u>
	72.297	352,872.70
Grageado	2.1	<u>629,113.80</u>
Eudragit		981,986.50

Horas Hombre Costo = \$ 8892.00 hora

Método Propuesto

	minutos
1.- Recepción de materias primas	5
2.- Vaciar materia prima al caso mezclador	15
3.- Preparar mezclador	5
4.- Disolver PVP en agua	90
5.- Mezclar materias primas	10
6.- Agregar solución granulante	25
7.- Mezcla para humectar	30
8.- Preparar granulador	15
9.- Granular	45
10.- Preparar para secado	10
11.- Secado	180
12.- Lavado de área y equipo	120
13.- Enfriar en medio ambiente	45
14.- Preparar para triturado	15
15.- Triturar granulado	50
16.- Mezclado	15
17.- Etiquetado y entrega de cuñetes	20
18.- Lavado de áreas y equipo	120
Tableteado	<u>815 minutos</u>
1.- Grageado	150 "
	<u>965</u>
965 minutos = 16.08 horas x 8892 = \$ 143,013.00	
Costo de excipientes	\$ 981,986.50
Costo de fabricación	<u>143,013.00</u>
	1'124,999.50

VII ANALISIS DE RESULTADOS

PREFORMULACION

Deformación Elástica:

La producción de un compacto por compresión de polvos es dependiente de la utilización efectiva de las fuerzas aplicadas en los mismos; y la deformación característica del material.

Los procesos asociados a la deformación durante la compresión, son los principales responsables de las fracturas o fallas de la formación de compactos.

En este estudio se observó que los cristales de Mandelato de Metenammina malla 40 presentan mayor deformación elástica que los cristales malla 20. A medida que aumentó la presión de compresión, disminuyó la deformación elástica.

Mientras el tamaño de partícula disminuye, aumenta la deformación elástica, debido a la presencia de cargas electrostáticas de superficie, ocasionadas por la fricción interparticular del movimiento.

Si la presión aumenta disminuye la deformación elástica, debido a que se empaacan más estrechamente las partículas, ocurre la deformación plástica en los puntos de contacto, aumentando

la formación de áreas de adhesión efectivas.

El Clorhidrato de Fenazopiridina es un polvo muy fino, difícil de manipular, con tendencia a laminarse y malas propiedades de compresibilidad, por lo que no se determinó la deformación - elástica a este principio activo.

Compresibilidad:

El perfil de compresibilidad es un indicativo de las propiedades de compactación de excipientes y tendencia a laminación de principios activos, excipientes o mezclas de éstos, pero el - comportamiento real en la tableteadora es en algunas ocasiones impredecible.

El problema principal presentado en este trabajo fue la laminación, la cual se debe a varios factores: gran cantidad de finos, cuando el valor de la deformación elástica supera el de - la plástica, aire atrapado, exceso de humedad en el granulado y exceso o falta de lubricante.

Las características de compresibilidad de principios activos y excipientes de este estudio son:

Avicel pH 102 >	Avicel pH 101 >>	Mandelato de >	Lactosa Spray Dried
		Metenamina	Lactosa Fast Flow,
			Lactosa Cristalina
			malla 100, Almidón
			Starx 1500 (todos
			con tendencia a la
			minación)

Número de Malla:

La malla 60 se utilizó sólo en una mezcla porque el flujo era pésimo.

Las mezclas tamizadas por malla 20 presentaron mejor flujo que las tamizadas por malla 40, pero observaron variación de peso.

Si la mezcla o el granulado tiene gran cantidad de finos, ocasionará variación de peso, ángulo de reposo elevado, menor velocidad de flujo y cargas electrostáticas.

La diferencia en el tamaño de partícula de una mezcla, también puede ocasionar variación de peso, debido al llenado irregular de la matriz y además pobre distribución de partículas después del mezclado ocasionado por la aglomeración.

Lubricantes:

Con el antiadherente Cab-O-Sil (Silica Microfina), utilizado en concentración del 0.5 al 2.0% de la formulación, se formaba una capa sobre el punzón; además el flujo y la compresibilidad de la mezcla eran malos.

El Cab-O-Sil al 2.0% combinado con un lubricante hidrofílico polietilenglicol 8000 (Carbowax 8000) al 2.0 y 4.0% o Talco (asbesto libre) al 2.0% considerado como lubricante, antiadherente y deslizante, no mejoró el flujo, la compresibilidad de la mezcla disminuía y la caps formada sobre el punzón no desapareció.

El talco utilizado al 1.0% proporcionó mejor flujo, no hubo adhesión de la mezcla al punzón, pero la compresibilidad era mala.

**MEZCLAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES
UTILIZADOS EN COMPRESION DIRECTA**

Los principios activos al 80% de la formulación total con la mezcla Avicel pH 101 : Avicel pH (60:40) en un 20%, y los principios activos con Avicel pH 102 en las siguientes proporciones: Principio Activo / Avicel 75/25, 70/30, 60/40. Pre-

sentaron mala compresibilidad y flujo.

Se propuso mezclar el principio activo con combinaciones de Avicel y otros excipientes utilizados en Compresión Directa. Obteniendo los siguientes resultados:

Los principios activos y Avicel con Almidón Starx 1500, Lactosa Fast Flow o Lactosa Spray Dried, presentaron problemas de flujo, mala compresibilidad y tendencia a laminarse.

La mezcla de Principios Activos, Avicel y Lactosa Cristalina - malla 100, presentó muy buen flujo; pero mala compresibilidad.

La mezcla anterior en presencia de PEG 400, PEG 4000, PVP K29/32 y PVP K85/90, no mostró mejoría en la compactación.

El problema de laminado se atribuye a la gran cantidad de cristales de los principios activos y al recobro elástico.

PRECOMPRESION

Las mezclas que presentaron mejor flujo en compresión directa, se trataron por este método sin mejorar la compresibilidad, ni evitar la laminación de tabletas.

Las mezclas probadas fueron las siguientes:

Los principios activos con:

- a) Avicel pH 102 y Talco.
- b) Avicel pH 102, Lactosa Cristalina malla 100 y Talco.
- c) Avicel pH 101, Avicel pH 102, Lactosa Cristalina malla 100 PVP K29/32 y Talco.

VIA HUMEDA

Por medio de este método se aumenta la cohesividad de polvos formando gránulos uniformes por medio del aglutinante.

Durante el secado del granulado, las partículas se unen por puentes sólidos, que se han formado en el gránulo por fusión en las áreas de contacto, debido al adhesivo incorporado.

Esto mejora las propiedades de compresibilidad y de flujo cuando se comprimen tabletas con gran cantidad de principio activo.

Se eliminaron los problemas presentados anteriormente.

Para elegir los excipientes adecuados para la formulación se trabajó por separado los componentes de tabletas, según su función, concentración y disposición de materia prima.

MEZCLA BASE:

La mezcla base de Avicel pH 101/Lactosa Code 312 (30:70), proporcionó mejores características de firmeza a las tabletas, que la mezcla de Almidón/Lactosa Code 312 (1:1).

El almidón proporciona buenas propiedades como diluente, aglutinante y desintegrante, presenta muy pocas incompatibilidades. La pasta de Almidón forma gránulos suaves y cohesibles, tiene la desventaja de ser poco compresible y tiende a expandirse después de la compresión, produce tabletas suaves.

La lactosa es el diluente más empleado en la manufactura de tabletas, su costo es bajo con respecto a otros excipientes, presenta pocas incompatibilidades y es fácil de secar. Produce tabletas duras.

El Avicel (Celulosa Microcristalinas), produce tabletas duras a bajas presiones de la máquina, tiene buenas propiedades como aglutinante, desintegrante y deslizante; y medianas propiedades como lubricante, Reduce la friabilidad del gránulo.

Humedad del Gránulo:

El granulado debe tener la cantidad adecuada de humedad, ya que un granulado muy seco ocasiona laminación y de lo contrario

si este tiene exceso de agua presenta problemas de adherencia a los punzones.

En la literatura se recomienda secar hasta obtener humedad - entre 1 y 4%, en este estudio se trabajó con humedades de 3 y 4%, no encontrando diferencias significativas en los resultados obtenidos.

Número de Malla:

En la bibliografía se propone granular por malla 6 a 12 y triturar por malla 14 a 20. Se granuló por malla 8 y se trituró por malla 20 obteniendo resultados aceptables.

Aglutinantes:

Se pueden utilizar como aglutinantes materiales poliméricos ya sea naturales como almidón, gomas como la de tragacanto, la acacia y poliméricos sintéticos como polivinilpirrolidona y metilcelulosa.

Los aglutinantes estudiados fueron: La gelatina, methocel, goma de tragacanto, PVP K29/32 y PVP K85/90.

La gelatina produce enlaces medianamente fuertes y no higroscópicos.

La goma de tragacanto produce gránulos duros con enlaces fuertes no higroscópicos. Su manipulación es difícil en la granulación húmeda.

El methocel es un derivado de la celulosa que produce gránulos medianamente duros.

El PVP es un homopolímero del 1-etetil-2-pirrolidona de alto - peso molecular. Tiene gran poder aglutinante, produce gránulos duros con deslizamiento bueno. Se presenta en varios grados. El PVP K85/90 tiene mayor peso molecular que el PVP K29/32 y su solución es más viscosa.

El PVP K29/32 presentó mejores propiedades como aglutinante que el methocel, la gelatina y la goma de tragacanto, en concentración del 5.0%.

El PVP K85/90 utilizado en lugar del PVP K29/32, disminuyó friabilidad de tabletas y observó mejores características de compresibilidad.

Lubrificantes:

El Estearato de Magnesio es el más efectivo y comunmente empleado como lubricante; debido a su naturaleza hidrófoba y su composición química.

El Estearato de Magnesio es una mezcla de ácidos orgánicos y magnesio, tiene propiedades como lubricante, antiadherente y deslizante. Este proporcionó mejores resultados que el - - Cab-O-Sil y el Polietilenglicol 8000. Se utilizó en concentración del 0.5%.

Desintegrante:

El Ac-Di-Sol es carboximetilcelulosa sódica, con enlace interno cruzado, lo que asegura su insolubilidad en agua, es altamente absorbente y por lo tanto tiene muy buenas propiedades de desintegración y velocidad de disolución.

Este al 1.0% proporcionó mejores resultados que a otras concentraciones. Se observó que a mayor concentración el tiempo de desintegración es similar, pero se ve afectada la compresibilidad de la mezcla.

FORMULACION:

PRUEBAS FISICAS FARMACOPEICAS:

La apariencia de las tabletas es de aceptarse y no se observaron diferencias significativas en los resultados de friabilidad, variación de peso, peso promedio, desintegración y disolución.

En las tabletas no se observó tendencia a laminación, problemas de flujo, ni adherencia a los punzones.

Tiempo y Costo de Fabricación:

La formulación presentó menor tiempo y costo de fabricación que la existente anteriormente.

VIII CONCLUSIONES

Con los resultados de este estudio se reformuló los núcleos de Mandelato de Metenammina y Clorhidrato de Fenazopiridina, logrando eliminar los problemas de laminación, adherencia a los punzones y mal flujo; además se disminuyó el tiempo y costo de fabricación, comparando con la formulación anterior, la propuesta.

Las condiciones de fabricación por el método de Vía Húmeda deben ser las siguientes:

Número de malla para granular : 8
 Número de malla para triturar : 20
 Humedad de granulado : Entre 3.0 y 4.0%

FORMULACION	mg/tab
Mandelato de Metenammina	500.0
Clorhidrato de Fenazopiridina	50.0
Avicel pH 101	76.1
Lactosa Code 312	179.1
PVP K85/90	42.6
Ac-Di-Sol	8.5
Estearato de Magnesio	4.4
	<hr/> 861.3

Agua destilada para granular por cada tableta: 0.066 ml (7.7%)

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Avicel Microcristalline Cellulose in Wet Granulation.
F.M.C. Corporation; (1982)
- 2.- Problem Solver and Reference Manual
F.M.C. Corporation.
- 3.- Ac-Di-Sol
F.M.C. Corporation, Boletín SD-14; (1986)
- 4.- Bolhuis G.K. Smullen Broek A.J. and Lerk C.F.
"Interaction of Tablet Disintegrants and Magnesium Stearate
During, Mixing I: Effect on Tablet Disintegration.
J. Pharm. Sci. 70, 2; (1981)
- 5.- Boylan James C. Cooper Jack, Chowhan Zac.
Handbook of Pharmaceutical Excipients.
U.S.A., 45-48, 153-162, 234-239.
- 6.- Brook D.B. and Marshal "Crushing-Strength of Compressed
Tablets".
J. Pharm. Sci. 57; 481-484; (1968)
- 7.- Cartensen J.T., Marty J.P. and Puisieusand
"Bonding Mechanism and Histeresis Areas in Compression"
J. Pharm. Sci. 70, 2, pp 222-223; (1981)

- 8.- Clar Re.
Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press. pp 480.
- 9.- Danielson Douglas W. Morehend William T. and Ripple E.
"Unloading Postcompression Viscoelastic Stress Versus Strain Behavior of Pharmaceutical Solids"
J. Pharms. Sci. 72, 4, (1983)
- 10.- David S.T. and Augsburger.
"Plastic Flow During Compression of Directly Compressible Fillers and It's Efection Tablet Strenght".
J. Pharm. Sci. 66, 2, 155-159; (1977)
- 11.- Chowhan and Palagyi.
Role of Binders in Moisture Induced Hardness Increase in Compressed Tablets and It's Effects on "In Vitro" Disintegration and Dissolution.
- 12.- Chowhan and Palagyi.
Hardness Increase Induced by Partial Moisture Loss in Compressed Tablets and It's Effects on In Vitro Dissolution.
J. Ph. Sc. 67, 10, 1385-1389; (1978)
- 13.- Everett N.
"Dispersion Forces and Plastic Deformation in Tablet Bond"
J. Pharm. Sci. 74, 7; (July 1985)

- 14.- Gold G.H.B. Pandey. Duval R.N. Palermo Bot.
"A Novel Method for Evaluating the Mechanical Strength of
Tablets".
Pharmaceutical Technology pp 30-38; (Dec. 1983)
- 15.- Goodhart Frank W. Mc. Loy Robert.
New In Vitro Disintegration and Dissolution Test Method for
Tablet and Capsules.
J. Pharm. Sci. 62, 2, 297-304; (1973)
- 16.- Goodhart Frank W. Ronald J., Droper Douglas and Ninger Fred.
"Evaluation of Tablet Breaking Strength Testers".
J. Ph. Sc. Vol 62, February 1973 p 297-304.
- 17.- Hiestand Everett N.
"Dispersion Forces and Plastic Deformation in Tablet Bond"
J. Ph. Sc. Vol 74 No. 7; (July 1985).
- 18.- Hiestand E. L. Peot C. B.
"Tensile Strength of Compressed Powders and an Example of
Incompatibility as End-Point of Shear Yield Locus"
Pharmaceutical Technology.
Vol. 63 No. 4 (April 1974) p 605-112
- 19.- Hiestand E. N. Wells J.E., Peot C.B. and Ochs Jot.
"Physical Processes of Tableting"
J. Ph. Sc. Vol 66 No. 4 (April 1977) p 510-519

- 20.- Hoo R. Marcus.
"Direct Compression on Formulation"
FMC Corporation. American Viscose Division. Avicel Sales
P.A. 19061.
- 21.- Jetzer W. Leuenberger and Socker H.
"Compressibility and Compactibility of Powder Mixtures
Pharmaceutical Technology; (November 1983)
- 22.- Khan Karrar A. and Rhodes C. T.
"Effect of Variation in Compaction Force on Properties of
Six Direct Compression Tablet Formulations".
J. Ph. Sc. Vol 65 No. 12; (Dec. 1976) p 1835-1837.
- 23.- Lachman Leon and Roemer William C.
"Pharmaceutical Properties of Drugs and Dosage Forms
Affecting Physiological Availability".
Journal of American Pharmaceutical Association
Vol NS 12 No. 5 (May 1972)
- 24.- Lieberman H.A. and Lachman L.
Pharmaceutical Dosage Forms Tablets Volume I.
Marcel Dekker, Inc New York and Basel (1980) 1-59, 68-97,
110-229, 259-264, 284-287, 289-299.

- 25.- Lieberman H.A. and Lachman L.
Pharmaceutical Dosage Forms Tablets. Volume II
Marcel Dekker, Inc. New York and Basel (1980) 153-182,
239-269, 269-275.
- 26.- Lamberson R.L. and Raynor G.E. "Junior".
"Propiedades de Tabletaje de la Celulosa Microcristalina"
FMC Corporation.
Translated by Manufacturing Chemist Aerosol News (June 1976)
- 27.- Lerk C.F. Bolhuis G.K. and Boer A.H.
Effect of Microcrystalline Cellulose and Liquid Penetration
in Disintegration of Directly Compressed Tablets.
J. Ph. Sc. 68,2 (Feb. 1979)
- 28.- Ling Wilfred G.
"Tooling as a Factor in Tablet Weight Variation and Control"
Pharmaceutical Technology.
62, 12, 2007-2011 (1973)
- 29.- Lordi Nicholas and Schiroman Prafoli.
"Compressibility of Salts Drug Development and Industrial
Pharmacy".
11, I, 13-30; (1985)

30.- Martindale

The Extra Pharmacopoeia
Twenty Fifth Edition
The Pharmaceutical Press London
pp 251, 649-651

31.- Mechttersheimer Birghtand Sucker. Heinz

"The Effect of Punch-Face Geometry and Different Magnesium
Stearate/Talc Combinations on Tableting Properties"
Pharmaceutical Technology.
(November 1982).

32.- Osol Arthur

Mack Publishing Company
Remington's Pharmaceutical Sciences
16th Edition p 1104-1106 (1980)

33.- Remington's

Pharmaceutical Sciences 16th Ed. (E. W. Martined) Mac
Publishing Co. Eaton Pa. (1980)
pp 3-9, 1553-1613

34.- Remon J.P. and Schwartz J.B.

"Effect of Raw Materials and Processing on the Quality of
Granules Prepared from Microcrystalline Cellulose-Lactose
Mixtures".
Drug Development and Industrial Pharmacy
Vol. 13 p 1-14 (1987)

- 35.- Rippie Edward G. Douglas W.
"Viscoelastic Stress/Strain Behavior of Pharmaceutical
Tablets Analysis During Unloading and Postcompression
Periods".
J. Pharm. Sci. 70, 5, (May 1981)
- 36.- Sange Rar S. A. Sarl M. and Sheth P.R.
"Effect of Moisture on Physical Characteristics of Tablets
Prepared from Direct Compression Excipients.
J. Ph. Sc. Vol 61 No. 6 pp 939-944 (1972)
- 37.- Shah R.C. Raman P.V. and Sheth
"Polyetilene Glycol as a Binder for Tablets"
J. Pharm. Sc.
66, 11 pp 1551-1552 (1977)
- 38.- Shangraw R.F. Wallace J.W. and Bowers F.M.
"Morphology and Functionality in Tablet Excipients for
Direct Compression.
(October 1981)
- 39.- Swildler Gerald
Handbook of Drug Interactions Wiley Interscience
U.S.A. (1976)
- 40.- The Merk Index
9a Ed.
U.S.A. Published by Merk & Co. Inc.