

72
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"**



**EFFECTO INTRAGRANULAR Y EXTRAGRANULAR DE
TRES DESINTEGRANTES EN TABLETAS DE
TARTRATO DE METOPROLOL**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
MARTHA SANDOVAL GONZALEZ



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.

CONTENIDO

	Página
INTRODUCCION	1
1. Fundamentación teórica	4
1.1 Desintegración	4
1.1.1 Antecedentes	4
1.1.2 Mecanismos de acción de los desintegrantes	4
1.1.2.1 Hinchamiento	5
1.1.2.2 Porosidad y acción capilar	9
1.1.2.3 Deformación	12
1.1.3 Factores que afectan a la desintegración	12
1.1.3.1 Efecto de formulación	12
1.1.3.2 Efecto de manufactura	14
1.1.3.3 Efecto de fuerza de compresión y dureza	15
1.1.3.4 Efecto de tamaño de partícula	15
1.2 Desintegrantes	18
1.2.1 Almidones	18
1.2.1.1 Fórmula empírica	18
1.2.1.2 Fórmula estructural	18
1.2.1.3 Método de manufactura	19
1.2.1.4 Descripción y propiedades típicas	19
1.2.1.5 Mecanismo de acción desintegrante	20
1.2.2 Croscarmelos sódicos	22
1.2.2.1 Fórmula empírica	22
1.2.2.2 Fórmula estructural	23
1.2.2.3 Método de manufactura	23
1.2.2.4 Descripción y propiedades típicas	23
1.2.2.5 Mecanismo de acción desintegrante	24
1.2.3 Croscopovidona	25
1.2.3.1 Fórmula empírica	25
1.2.3.2 Fórmula estructural	25

	Página
1.2.3.3 Método de manufactura	25
1.2.3.4 Descripción y propiedades típicas	25
1.2.3.5 Mecanismo de acción desintegrante	27
1.3 Tereftato de Metoprolol	28
1.3.1 Propiedades Fisicoquímicas del fármaco	28
1.3.2 Propiedades Farmacológicas del fármaco	29
2. Planteamiento del problema	30
3. Objetivos	31
4. Hipótesis	32
5. Materiales y métodos	33
5.1 Materiales	33
5.1.1 Equipo	33
5.1.2 Materiales de vidrio y otros	33
5.1.3 Reactivos	34
5.2 Metodología	35
5.2.1 Preparación de las tabletas	35
5.2.1.1 Formulación	35
5.2.1.2 Preparación del lote control	35
5.2.1.3 Preparación de tabletas con desintegrante intragranular	36
5.2.1.4 Preparación de tabletas con desintegrante extragranular	36
5.2.2 Determinación de dureza	36
5.2.3 Determinación de friabilidad	36
5.2.4 Prueba de desintegración	37
5.2.5 Prueba de disolución	37
5.2.6 Valoración	37
5.2.7 Solubilidad de los desintegrantes	38
5.2.7.1 Cros carmelosa eddica	38
5.2.7.2 Cros povidona	39
5.2.7.3 Almidón	39
5.2.8 Volumen de sedimentación	39
6. Desarrollo experimental	41
7. Resultados y discusión	43
7.1 Especificaciones de principio activo y desintegrantes	43

	Página
7.1.1 Especificaciones de principio activo	43
7.1.2 Especificaciones de los desintegrantes croscarmelosa sódica, crospovidona y almidón.	44
7.2 Validación de método analítico para la determinación de tartrato de metoprolol	46
7.2.1 Especificidad	46
7.2.2 Evaluación estadística del método	52
7.2.2.1 Linealidad del sistema	52
7.2.2.2 Linealidad del método	55
7.2.2.3 Precisión y exactitud	56
7.3 Volumen de sedimentación y solubilidad de los desintegrantes	58
7.3.1 Volumen de sedimentación	58
7.3.2 Solubilidad	59
7.4 Estudio del comportamiento de croscarmelosa sódica, crospovidona y almidón en relación a el líquido de granulación sobre las propiedades de las tabletas	61
7.4.1 Eficiencia de disolución	62
7.4.2 Tiempo de desintegración	65
7.4.3 Friabilidad	67
7.5 Estudio del comportamiento de croscarmelosa sódica, crospovidona y almidón en relación a la posición intragranular y extragranular sobre las propiedades de las tabletas	69
7.5.1 Eficiencia de disolución	69
7.5.2 Tiempo de desintegración	73
7.5.3 Friabilidad	75
8. Conclusiones	77
9. Bibliografía	79

INDICE DE FIGURAS

		Página
1	Absorción de un fármaco a la corriente sanguínea a partir de una forma sólida intacta	2
2	Aparato para evaluar el volumen de hinchamiento	8
3	Diseño del aparato para toma de líquido	10
4	Fórmula estructural de la amilosa	18
5	Fórmula estructural de la amilopectina	19
6	Estructura básica de la croscarmelosa sódica	23
7	Estructura básica de la crospovidona	26
8	Esquema de trabajo	42
9	Cromatografía en capa fina de tartrato de metoprolol y sus productos de degradación	49
10	Espectro de absorción UV de tartrato de metoprolol	50
11	Espectro de absorción UV de tartrato de metoprolol y productos de degradación	51
12	Linealidad del método espectrofotométrico para cuantificar tartrato de metoprolol	53
13	Eficiencias de disolución a los 30 minutos de tabletas de tartrato de metoprolol conteniendo diferentes <u>desintegrantes</u> utilizando agua y etanol como líquido de <u>granulación</u>	64
14	Tiempos de desintegración de tabletas de tartrato de metoprolol conteniendo diferentes <u>desintegrantes</u> utilizando agua y etanol como líquido de <u>granulación</u>	66
15	Eficiencias de disolución a los 30 minutos de tabletas de tartrato de metoprolol con diferentes <u>desintegrantes</u> en posición intragranular y extragranular	71
16	Tiempos de desintegración de tabletas de tartrato de metoprolol conteniendo diferentes <u>desintegrantes</u> colocados en posición intragranular y extragranular	74

INDICE DE TABLAS

TABLA		PAGINA
I	Clasificación de desintegrantes	17
II	Desintegrantes modernos	17
III	Características químicas de dos marcas comerciales de croscarmelosa sódica	24
IV	Formulaciones de tabletas	35
V	Especificaciones de tartrato de metoprolol como materia prima	43
VI	Especificaciones de croscarmelosa sódica como materia prima	44
VII	Especificaciones de crospovidona como materia prima	45
VIII	Especificaciones de almidón como materia prima	45
IX	RF de productos obtenidos en diferentes condiciones de degradación a partir de tartrato de metoprolol	48
X	Curva de calibración para tartrato de metoprolol	52
XI	Linealidad del método espectrofotométrico	55
XII	Inferencias de la pendiente y ordenada al origen	55
XIII	Por ciento de recuperación de tartrato de metoprolol en tabletas	56
XIV	Evaluación estadística de la precisión y exactitud del método espectrofotométrico para tartrato de metoprolol	57
XV	Volumen de sedimentación de desintegrantes	59
XVI	Solubilidad de desintegrantes	60
XVII	Efecto del líquido de granulación sobre la eficiencia de disolución de tabletas de tartrato de metoprolol	63
XVIII	Efecto del líquido de granulación sobre la friabilidad de tabletas de tartrato de metoprolol	67
XIX	Efecto de la posición intragranular y extragranular sobre la eficiencia de disolución de tabletas de tartrato de metoprolol.	70

XX Efecto de la posición intragranular y extragranular de los desintegrantes sobre la friabilidad de tabletas de tartrato de metoprolol

INTRODUCCION

La velocidad a la cual se absorben los fármacos tiene gran importancia debido a que afecta la duración y la intensidad de la acción terapéutica, (Mayer et al, 1980).

El proceso de absorción a partir de tabletas administradas oralmente involucra dos procesos secuenciales: la disolución del fármaco seguido por el transporte a través de las membranas biológicas a la circulación sistémica. La figura 1 muestra la vía por la cual los fármacos formulados en tabletas se vuelven disponibles en el cuerpo, en donde se observa que si el proceso de disolución es bloqueado, la absorción no tiene lugar. Si la velocidad de disolución es lenta o incompleta, el nivel de fármaco en el canzado en sangre resultará insuficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

Para la mayoría de las tabletas, la primera etapa importante en la secuencia es el rompimiento a pequeñas partículas. Para conseguir este efecto son utilizados los desintegrantes, los cuales en contacto con agua se hinchan, hidratan, cambian de volumen o posición para contrarrestar las fuerzas físicas de la tableta comprimida, (Fonner et al, 1980). El tiempo que requiere la tableta para desintegrar puede ser medido por medio de aparatos oficiales.

Cuando las tabletas rompen y forman pequeñas partículas, se ofrece una mucho mayor área superficial en el medio de disolución y por lo tanto podría estar relacionado a la biodisponibilidad del fármaco. Sin embargo, los ensayos de desintegración no ofrecen la seguridad de que la formulación liberara al principio activo; es decir, no debe esperarse una correlación entre desintegración y disolución. Pero, debido a que la disolución prosigue después de que una tableta ha sido fragmentada, se considera a la desintegración como una herramienta importante para el formulador

INTRODUCCION

La velocidad a la cual se absorben los fármacos tiene gran importancia debido a que afecta la duración y la intensidad de la acción terapéutica, (Mayer et al, 1980).

El proceso de absorción a partir de tabletas administradas oralmente involucra dos procesos sucesivos: la disolución del fármaco seguido por el transporte a través de las membranas biológicas a la circulación sistémica. La figura 1 muestra la vía por la cual los fármacos formulados en tabletas se vuelven disponibles en el cuerpo, en donde se observe que si el proceso de disolución es lento o incompleto, la absorción no tiene lugar. Si la velocidad de disolución es lenta o incompleta, el nivel de fármaco alcanzado en sangre resultará insuficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

Para la mayoría de las tabletas, la primera etapa importante en la secuencia es el rompimiento a pequeñas partículas. Para conseguir este efecto son utilizados los desintegrantes, los cuales en contacto con agua se hinchan, hidratan, cambian de volumen o posición para contrarrestar las fuerzas físicas de la tableta comprimida, (Fornar et al, 1980). El tiempo que requiere la tableta para desintegrar puede ser medido por medio de aparatos oficiales.

Cuando las tabletas rompen y forman pequeñas partículas, se ofrece una mucho mayor área superficial en el medio de disolución y por lo tanto podría estar relacionado a la biodisponibilidad del fármaco. Sin embargo, los ensayos de desintegración no ofrecen la seguridad de que la formulación liberará el principio activo; es decir, no debe esperarse una correlación entre desintegración y disolución. Pero, debido a que la formulación prosigue después de que una tableta ha sido fragmentada, se considera a la desintegración como una herramienta importante para el formulador.

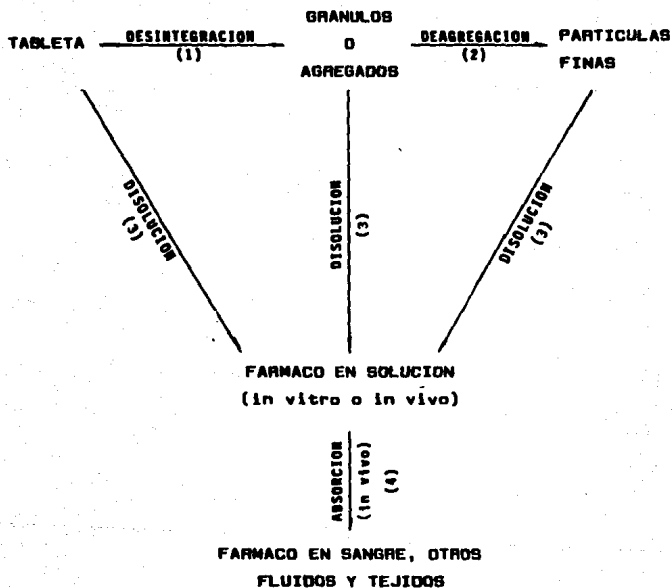


Fig. 1. Proceso involucrado cuando una tableta es expuesta en un fluido acuoso bajo condiciones in vitro o in vivo.

en el desarrollo de una fórmula óptima, así como un control de proceso para asegurar la uniformidad lote a lote, (Maden, 1977 y Fanner et al, 1980).

En relación a agentes desintegrantes, en años recientes ha ocurrido un avance significativo en el desarrollo de nuevos materiales, y existe la tendencia a reemplazar el desintegrante convencional, es decir el almidón, por otros productos. Idealmente, estos mejorarían la desintegración y disolución; además funcionarían a niveles más bajos que el almidón evitando problemas como compactos blandos o con elevados niveles de humedad, (Maden, 1977 y Sheth et al, 1980).

La evaluación de nuevos desintegrantes potenciales despertó mucho interés y aún sigue la investigación sobre ellos para continuar en la actual dirección de conseguir tiempos de desintegración y disolución más rápidos, (Maden, 1977).

En este trabajo se pretende evaluar el efecto de la posición de tres desintegrantes comunmente usados, en tabletas de tartrato de metoprolol obtenidas por granulación húmeda.

1 FUNDAMENTACION TEORICA

1.1 Desintegración

1.1.1 ANTECEDENTES

Aunque la fabricación de tabletas es desde hace más de 100 años, el estudio sistemático de la desintegración es tan sólo de cerca de 25 años. Hacia el tercer cuarto del siglo XX se aceptó el hecho de que la desintegración es una etapa necesaria para la liberación del principio activo. La necesidad de cuantificar la desintegración de tabletas por estándares oficiales no fué reconocida hasta antes de la segunda guerra mundial, apareciendo las especificaciones hasta la catorceava edición en la USP que fué publicada en 1950. La realización de subsecuentes experimentos probaron que la desintegración es seguida inevitablemente por la disolución del principio activo, lo cual la convierte en una etapa importante en el proceso de absorción de la mayoría de los fármacos, (Shengraw et al, 1980).

Actualmente, la creciente importancia de la biodisponibilidad ha ocasionado que la tendencia de los formuladores de tabletas sea obtener tiempos de desintegración y disolución más rápidos. Para este propósito se disponen de nuevos materiales, también surgidos recientemente, en respuesta a la necesidad de desintegrantes más eficientes que optimicen la exposición de partículas de fármaco con los fluidos gástrico e intestinal.

1.1.2 MECANISMOS DE ACCION DE LOS DESINTEGRANTES

Han sido propuestas varias teorías en relación a el mecanismo de

acción desintegrante. Los principales son:

1.1.2.1 Hinchamiento

1.1.2.2 Porosidad y acción capilar

1.1.2.3 Deformación

Ninguna de estas teorías ha explicado completamente las propiedades desintegrantes de todos los agentes, y aunque se enlistan los mecanismos en forma separada, probablemente existe interrelación en casi todas las formulaciones de tabletas, (Shangraw et al, 1980).

1.1.2.1 Hinchamiento. El Hinchamiento está definido como la absorción de líquidos por una sustancia sólida acompañada por un incremento en peso y volumen, puede ser capilar o molecular. En el primer caso, el líquido penetra los poros o grietas; y el segundo ocurre cuando el líquido penetra las moléculas por solvatación, (Caramella et al, 1984).

Un modelo simple para la evaluación del hinchamiento consiste de una partícula desintegrante esférica de volumen V_0 , incluida en una matriz isotrópica insoluble de una porosidad específica. Cuando el agua alcanza la partícula, esta se hincha eventualmente alcanzando un nuevo tamaño V_{max} . El cambio de volumen $V_{max} - V_0$, establece una tensión en la vecindad de la partícula desintegrante, que dependiendo de la elasticidad de la matriz, será transmitida a través de la tableta hasta alguna extensión y se acomodará localmente por cambios en la conformación de la matriz. La medida de presión transmitida resultante de la acción desintegrante, aunque es de considerable interés, tiene una limitación distinta, ya que la matriz de la tableta difiere en grado de elasticidad por lo que la presión desarrollada en el lugar de acción variará para diferentes matrices, (Audric et al, 1982).

La magnitud de la fuerza producida por los desintegrantes tiene obvia relevancia para la acción desintegrante, y la velocidad a la cual se desarrolla puede ser probablemente un factor involucrado en el gobierno de

la acción desintegrante. Si la fuerza desarrollada aumenta lentamente, la matriz de la tableta puede ser capaz de ajustarse a la tensión sin pérdida de la integridad estructural. Por otro lado, si la fuerza es desarrollada muy rápidamente no será posible el acomodamiento de la matriz y ocurrirá la desintegración.

El modelo propone que la velocidad de hinchamiento de un desintegrante está relacionado a la velocidad a la cual se desarrolla la fuerza desintegrante, dF/dt

$$\frac{dF}{dt} = k \frac{dV}{dt}$$

$-\frac{dV}{dt}$ = Velocidad de hinchamiento
 k = constante para una matriz
 dada a un valor de porosidad constante

Si la porosidad de la tableta es alta entonces dV/dt será gobernada por las propiedades del desintegrante, tales como área superficial o número de grupos funcionales hidratables. En cambio, si la porosidad es baja, el valor dV/dt podrá ser controlado primeramente por la velocidad a la cual el agua puede alcanzar el desintegrante, (Ruchic et al, 1982).

Otro modelo propone una ecuación que involucra a la presión de hinchamiento, ocasionada por la interacción entre solvente y macromoléculas, relacionada a el volumen específico V mediante la siguiente ecuación

$$P = k V^s$$

k y s = constantes relacionadas a
 la combinación material-solvente

La presión de hinchamiento se desarrolla a una velocidad máxima durante el estado inicial de hinchamiento, al final del fenómeno, cuando las moléculas ya han sido anteriormente relajadas se incrementa la velocidad de declinación, (Caramella et al, 1984).

La caracterización del hinchamiento de los desintegrantes en términos de la extensión y velocidad de hinchamiento, es decir, el máximo in-

crecimiento de volumen y la velocidad a la cual ocurre el incremento, respectivamente, están relacionados a la desintegración de las tabletas, pero ninguno de los dos son responsables únicos para el proceso de desintegración. Por otra parte, la capacidad de hinchamiento debe aplicarse a situaciones reales: debido a que las tabletas son comprimidas en una dimensión, es injustificable definir la matriz como isotrópica. También se ha encontrado que la velocidad de hinchamiento para algunos desintegrantes depende del pH del medio de desintegración, el cual es controlado por el pH en el medio de disolución (jugo gástrico o intestinal), o por algún componente ácido o básico dentro de la formulación, (Caramella et al, 1984 y Rucnic et al, 1982). Y por lo tanto, el desarrollo de la fuerza desintegrante en las tabletas dependerá del tipo de interacción entre materiales y solventes, y no sólo del volumen alcanzado por las partículas hinchadas. Esto explica la falta de correlación observada con algunos materiales entre la extensión del hinchamiento y la máxima fuerza de desintegración; aunque es probable que la capacidad de hinchamiento sea el proceso que active la desintegración por originar un efecto de estallamiento. Para obtener una rápida desintegración, es necesario tener cierta velocidad en el desarrollo de la fuerza. Esto coincide con las observaciones que muestran que un lento desarrollo de presión permita a la tableta aliviar la tensión generada sin romper el enlace, (Caramella et al, 1984).

Entre las técnicas que proveen una caracterización satisfactoria de las propiedades de hinchamiento de los materiales, se encuentra un método centrífugo, (Beukelaar et al, 1984), que intenta evaluar la capacidad de hinchamiento por medio de la relación

$$V_{FGS}/V_{ACEITE}$$

V = Volumen de sedimentación de una cantidad de desintegrante en fluido gástrico simulado y aceite de parafina

La desventaja de este método es que no provee una determinación dinámica del fenómeno en sí mismo.

Otra técnica para evaluar el volumen de hinchamiento (Rudnic et al, 1982), involucra el uso de un aparato específico, el cual se muestra en la figura 2.

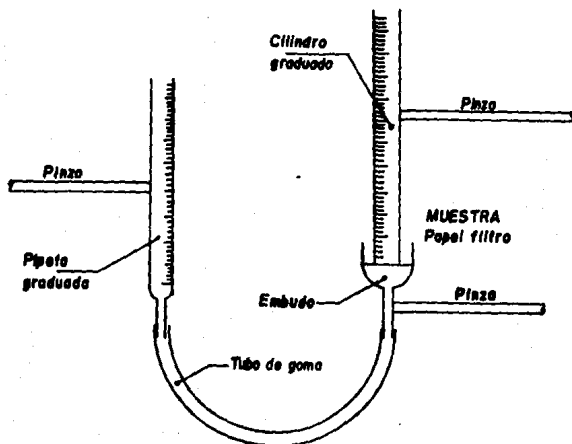


Fig. 2. Aparato para evaluar el volumen de hinchamiento.

En el tubo de muestra se colocan 500 mg de cada desintegrante y se mide el volumen de polvo y de líquido a intervalos predeterminados. El volumen de hinchamiento de los desintegrantes V_D , se estima como un porcentaje del volumen original usando la siguiente ecuación

$$V_D = \frac{(h_t - h_o)}{h_o} \cdot 100$$

h_o = altura original
 h_t = altura de la cama de polvo a tiempo t

Para evaluar la velocidad de hinchamiento intrínseco el método consiste en la observación de la humectación e hinchamiento de las partículas a través de un microscopio, registrando el evento por medio de una cámara

mera de cine. Posteriormente, las fotografías se identifican cronológicamente y por medio de una computadora se analiza dicha imagen. Por este método es posible evaluar, de manera muy aproximada, la velocidad de hinchamiento intrínseco dS/dt , mediante la siguiente ecuación

$$\frac{dS_i}{dt} = \frac{(A_t - A_0)}{A_0} \cdot 100$$

A_0 = área original de la partícula desintegrante
 A_t = área de la partícula a tiempo t

Una característica que influye de manera importante para promover la desintegración es el número de partículas desintegrantes. La contribución de un gran número de partículas a el desarrollo de la fuerza desintegrante no es la suma de las partículas individuales, es decir, no siempre se relaciona linealmente a su concentración; sobre todo para materiales que hinchan fuertemente, debido a que el comportamiento de estos es marcadamente influenciado por las partículas circunvecinas. De este modo, para algunos materiales se mantiene constante a partir de cierta concentración y para otros tiende a disminuir. Este comportamiento parece indicar que existe una concentración o rango de concentración crítica para materiales que hinchan fuertemente, (Caramella et al, 1984).

1.1.2.2 Porosidad y acción capilar. El mecanismo de desintegración por acción capilar fue sugerida por los investigadores para explicar el proceso de desintegración de materiales que hinchan muy poco. El agua puede ser conducida hacia la tableta como resultado de capilaridad a través de los poros o por sorción; este último es acompañado frecuentemente por hinchamiento, pero en ambos casos, debe estar presente suficiente material para formar una ruta continua para que tenga lugar la acción capilar, (Shangraw et al, 1980). De manera que la capacidad de las partículas para conducir el agua a través de la matriz de la tableta es esencial para una desintegración eficiente, (Kanig y Rudnic, 1984).

La porosidad de la matriz de la tableta es una influencia importante para la penetración del agua y por lo tanto para la desintegración de la

tableta, (Shangraw et al, 1980). Esto ha provocado que la porosidad de las tabletas haya sido estudiada con mayor frecuencia en años recientes usando una variedad de materiales y numerosos métodos experimentales. Vale la pena mencionar un método sofisticado para la determinación del grado y la velocidad de penetración de un líquido por los desintegrantes, desarrollado por Kamp et al en la Universidad de Groningen. El diseño del equipo se muestra en la Figura 3.

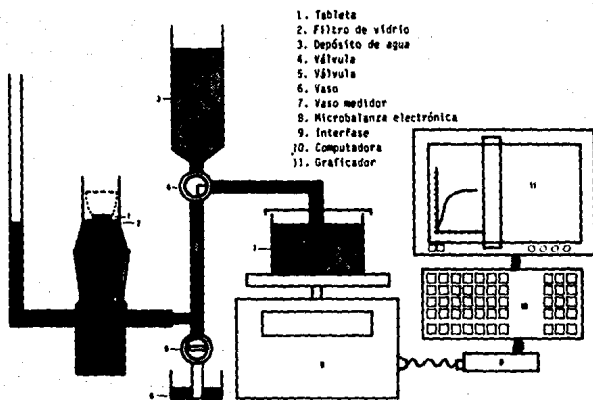


Fig. 3. Diseño del aparato para toma de líquido

El aparato determina la velocidad y capacidad de la penetración de líquido de la siguiente manera: a través de un filtro de vidrio (2), el agua es tomada por el producto bajo ensayo (1). El agua tomada causa una pérdida de peso del reservorio (7), el cual está colocado sobre una micro-balanza electrónica (8). El resultado es colectado en la memoria de un computador (10), y puede ser registrado por un trazador (11), (Reinders y Aranda-Scholts, AVEBE).

Se ha encontrado que la velocidad de penetración de fluido hacia las tabletas es proporcional a la media del diámetro del poro o porosidad. Y también es afectado por la tensión interfacial, ángulo de contacto y geometría de la superficie del sólido; así como por la viscosidad y las cargas electrostáticas, (Lowenthal et al, 1972).

Generalmente se está de acuerdo que cuando la porosidad disminuye, los tiempos de desintegración ocurren a través de un mínimo. A bajas fuerzas compresionales, las tabletas tienen elevada porosidad y el desintegrante ejerce muy poca presión contra los componentes de la matriz de la tableta y la desintegración es lenta. A presiones medianas, sin embargo, los espacios se reducen y un ligero hinchamiento del desintegrante ejerce suficiente presión en los granulos adsorbentes para causar una más rápida desintegración. Elevadas fuerzas producen tabletas con baja porosidad, lo cual disminuye la capacidad del fluido a entrar a la tableta, incrementando nuevamente el tiempo de desintegración. El fenómeno de una disminución inicial de los tiempos de desintegración con un incremento de la fuerza de compresión, es más crítica para diluentes insolubles debido a que la etapa determinante es la velocidad de penetración de agua con el subsecuente hinchamiento del desintegrante, (Shengraw et al, 1980).

En estudios de porosidad se ha sugerido que para una acción capilar eficiente son requeridas fibras firmes, de estructura uniforme y resistentes a colapsar. Y para la rápida desintegración de las tabletas, el proceso de penetración de agua hacia la tableta, más que el proceso de separación de las partículas, determina la velocidad de desintegración, (Lowenthal, 1972).

1.1.2.3 Deformación. Este mecanismo fué sugerido en base a investigaciones realizadas con el almidón. Durante mucho tiempo se pensó que los granos de almidón eran elásticos, es decir, cualquier grano que deformara por efecto de la compresión tendía a regresar a su forma y tamaño original cuando se retirara la presión. Sin embargo, con ayuda de fotomicrografías recientes, se ha encontrado que los granos de almidón se deforman debido a la compresión. Estos granos regresan a su forma original cuando las tabletas son expuestas a la humedad. Ha sido sugerido que los granos de almidón deformados son ricos en energía que es liberada cuando los granos son expuestos al agua; los granos de almidón ricos en energía hinchan rápidamente en agua a diferencia de los no deformados que requieren más calor para hinchar, es por ello que en algunos casos se mejora la desintegración cuando los granos son deformados extensivamente durante la compresión, (Shengrew et al, 1980 y Kenig et al, 1984).

1.1.3 FACTORES QUE AFECTAN A LA DESINTEGRACION

1.1.3.4 Efecto de formulación. Se ha vuelto aparente que los materiales usados en la formulación de tabletas tiene un efecto profundo sobre la desintegración.

El tipo de diluyente afectará el tiempo de desintegración de las tabletas, originado por las características de compresibilidad. Tabletillas hechas a partir de sustancias pobremente compresibles desintegrarán más fácilmente. El almidón, por ejemplo, es pobremente compresible y debilita la estructura del compacto, (Lowenthal, 1972).

La solubilidad del componente principal, ya sea el fármaco o el diluyente, afecta significativamente la velocidad y el mecanismo de desintegración de la tableta. Las tabletas compuestas primariamente de sustancias solubles en agua tienden a disolver más rápido que a desintegrar, resultando en tiempos de desintegración más largos. Cuando el fármaco o el diluyente disuelve sobre la capa externa de la matriz de la tableta, se retarda la velocidad de difusión del fluido a las capas sucesivas, particularmente si son formadas soluciones viscosas o altamente concentradas. En

contraste, las tabletas conteniendo componentes insolubles frecuentemente desintegran más rápido si está presente suficiente desintegrante. Los materiales insolubles tienden a optimizar el efecto de los desintegrantes sin importar su mecanismo de acción, (Shengraw et al, 1980).

De los estudios realizados con diferentes fármacos para determinar el efecto de varios aglutinantes sobre la desintegración se ha encontrado que estos tienen un significativo efecto. El efecto depende de la naturaleza del material base, de la concentración del aglutinante y de la presión. Los resultados coinciden en que al incrementarse la concentración de aglutinante los tiempos de desintegración aumentan; el aglutinante puede producir una barrera semejante a un gel, especialmente si es del tipo de las gomas, inhibiendo la desintegración. El pegado de las tabletas en partes del aparato de desintegración es una indicación de este fenómeno, (Lowenthal, 1972).

Otros materiales que son ampliamente usados en las formulaciones de tabletas son los lubricantes. Minimizan la fricción entre partículas durante la compresión y entre las superficies metálicas durante la expulsión. No obstante, siempre ha habido preocupación respecto a los niveles de lubricante en virtud de su naturaleza hidrofóbica, pues cantidades excesivas o prolongados tiempos de mezclado pueden producir una matriz hidrofóbica que retarde la desintegración y disolución, (Bavitz y Shirovani, 1986). Los lubricantes que han causado un incremento en los tiempos de desintegración son: estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y mezcla de estearato de magnesio más lauril sulfato. Se ha encontrado que el dióxido de silicio coloidal hidrofílico disminuye los tiempos de desintegración; mientras que, el dióxido de silicio coloidal hidrofóbico incrementa el tiempo de desintegración, (Lowenthal, 1972). Generalmente el talco y otros antiadherentes, tienen un efecto mucho menor sobre los tiempos de desintegración que los lubricantes verdaderos. Actualmente se reconoce que el tipo de lubricante es uno de los factores más significativos sobre los tiempos de desintegración y velocidad de disolución de las tabletas, (Shengraw et al, 1980).

El efecto del lubricante puede ser descrito por: adsorción o adsor-

sión a la superficie de contacto, y delaminación o deaglomeración del agente lubricante para formar una capa de recubrimiento sobre las partículas del sólido, este recubrimiento es discontinuo generalmente. La consecuencia es la formación de una capa insoluble en agua que retarda la penetración de agua y la desintegración, (Bossert y Stamm, 1980; Chohan et al, 1986 y Shangraw et al, 1980).

1.1.3.2 Efecto de manufactura. Ha sido señalado que el proceso de manufactura afecta a la desintegración, y además que no existe un método aplicable a todas las tabletas. De hecho, varias investigaciones han sido encaminadas a determinar cual es el proceso de obtención de tabletas más apropiado, (Lowenthal, 1972).

Los agentes desintegrantes son adicionados en las formulaciones tanto intragranular como extragranularmente. Las tabletas preparadas por granulación húmeda desintegran a gránulos debido a el desintegrante extragranular, los gránulos desintegran posteriormente a partículas finas debido a la porción intragranular del desintegrante, (Shangraw et al, 1980). Las investigaciones realizadas acerca de la adición de los desintegrantes a los polvos antes de la granulación, y a los gránulos secos después de la granulación muestran resultados variados. La adición de almidones o dióxido de silicón coloidal a los gránulos fué reportada como más efectiva. La adición de almidón antes y después de la granulación fué reportada como más efectiva; la adición de desintegrantes antes y después de la granulación húmeda o seca fué descrita sin efecto, (Lowenthal, 1972).

En el proceso "slugging", donde se involucra la formación de lingotes bajo altas presiones seguido de su rompimiento para obtener material de flujo libre, los desintegrantes pueden ser nuevamente adicionados antes y después de dicho proceso. Al respecto se ha mencionado que no existe diferencia en el modo de adición del desintegrante, (Lowenthal, 1972).

En formulaciones para compresión directa, la mezcla de excipientes y de ingredientes es comprimida sin ninguna etapa de granulación. Como resultado tienden a ser a los desintegrantes más efectivos, aún a bajas con

centraciones, (Shangraw et al, 1980).

1.1.3.3 Efecto de fuerza de compresión y dureza. La fuerza de compresión es uno de los factores más importantes que influyen sobre la dureza de las tabletas. Los estudios coinciden en que al aumentar la fuerza de compresión, se incrementa la resistencia de la tableta, (Vades et al, 1984).

El efecto de la fuerza de compresión y la dureza de las tabletas sobre el tiempo de desintegración ha sido investigado muchas veces bajo variadas condiciones. En numerosos estudios se ha coincidido que los tiempos de desintegración se incrementan al aumentar la fuerza de compresión. También se ha reportado que con un incremento en la dureza, los tiempos de desintegración se incrementan, (Lowenthal, 1972). En un estudio realizado con desintegrantes celulósicos, se mostró que las tabletas tienen un comportamiento típico dependiente de la fuerza compresional, la dureza se incrementa cuando aumenta la fuerza compresional. Sin embargo, para las tabletas conteniendo croscarmelosa sódica tipo A y B mostraron tiempos de desintegración aproximadamente iguales en los cuatro niveles de compresión ensayados, es decir, mostraron un comportamiento independiente de la fuerza de compresión, (Vades et al, 1984).

1.1.3.4 Efecto de tamaño de partícula. Las características físicas de los desintegrantes, como el tamaño de partícula, obviamente tiene alguna relación de hinchamiento y acción capilar. A este respecto varios autores han intentado relacionar el tamaño de partícula de los desintegrantes a su eficacia relativa. Las investigaciones realizadas por Smallembroek et al con granos de almidón, mostraron que tamaños de partícula relativamente grandes son desintegrantes más efectivos que los grados más finos. Similares resultados fueron obtenidos con croscopovidona y almidón glicolato de sodio; mientras que para la goma guar, el material de grado más fino fué reportado como mejor desintegrante en comparación a el grado más grueso, especialmente cuando fueron usados niveles relativamente bajos de goma guar, (Kerig y Rudnic, 1984).

1.2 Desintegrantes

"Desintegrante" es un término usado para describir un agente adicionado a una tableta con el propósito de causar su rompimiento cuando sea colocada en un ambiente acuoso, (Gunsel y Kanig, 1976).

En la última década los desintegrantes han recibido más y más atención por la Industria Farmacéutica. Se ha vuelto evidente la necesidad de agentes desintegrantes más eficientes para optimizar la exposición de las partículas del fármaco con los fluidos gástrico e intestinal. Esta preocupación por tiempos de disolución más rápidos ha estimulado las investigaciones hacia mejores agentes desintegrantes que el almidón, el cual ha sido el agente desintegrante de elección para la mayoría de las formulaciones de tabletas por más de 75 años, (Shengraw et al, 1980).

Los desintegrantes han sido clasificados en seis categorías básicas. En la tabla I se muestran las categorías, así como también, los materiales representativos en cada una de ellas.

Debe ser notado que muchos desintegrantes también poseen propiedades aglutinantes o adhesivas. Debido a que la desintegración es la operación opuesta a la aglutinación con la subsecuente formación de compactos fuertes, estos dos fenómenos deben ser cuidadosamente considerados en el diseño de la tableta, (Banker et al, 1981).

Además de los desintegrantes tradicionales mencionados en la tabla I, actualmente se dispone de nuevos agentes que han sido preparados recientemente. Se trata de tres grupos principales de compuestos que hinchan a varias veces su tamaño original cuando son colocados en agua, y al mismo tiempo, producen efectos de viscosidad mínimos, (Shengraw et al, 1980). Los nuevos desintegrantes se muestran en la tabla II, y además se menciona su nombre comercial.

TABLA I. Clasificación de desintegrantes

CATEGORIA	MATERIALES GENERALMENTE EMPLEADOS
ALMIDONES	Almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz, tapioca, almidón de papa dulce.
ARCILLAS	Veegum Alta Viscosidad y Bentonita
CELULOSAS	Metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y cálcica, celulosa microcristalina.
ALGINATOS	Acido algínico, alginato de sodio, alginato de calcio, alginato de amonio.
GOMAS	Goma acacia, goma guar, goma de tragacanto, ácido arábigo
MISCELANEOS	Compuestos de silicón, proteínas (gelatina), resinas de <u>in</u> tercambio iónico

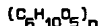
TABLA II. Desintegrantes modernos

NOMBRE QUIMICO	MODIFICACION	NOMBRE COMERCIAL
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO	Almidón glicolato de sodio o carboximetil almidón con entrecruzamiento interno	PRIMOJEL EXPLOTAB
CROSCAMELOSA SODICA	Carboximetilcelulosa sódica con entrecruzamiento <u>in</u> terno	AC-DI-SOL
CROSPROVIDONA	Polivinilpirrolidona con <u>en</u> tercruzamiento interno	POLIPLASOONE

1.2.1 ALMIDONES

Los almidones son los agentes desintegrantes más populares, los más comúnmente utilizados son el almidón de maíz y el almidón de papa, a pesar de que existe una amplia variedad de ellos.

1.2.1.1 Fórmula empírica. El almidón no es un compuesto único, sino una mezcla de polímeros de alto peso molecular. Su fórmula empírica puede ser considerada como



donde n es de 300 a 1 000. El peso molecular, por lo tanto, es variable.

1.2.1.2 Fórmula estructural. Los polímeros que constituyen el almidón son polisacáridos consistentes de unidades de D-glucopiranosas conectadas por enlaces 1-4. Estos polímeros, denominados amilosa y amilopectina, se muestran en la figura 4 y 5 respectivamente.

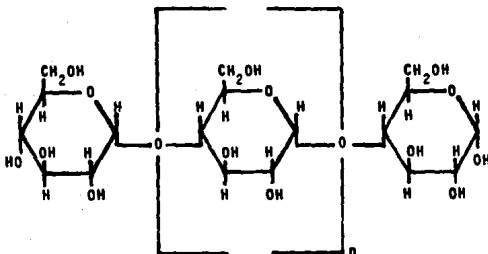


Fig. 4. Fórmula estructural de la Amilosa

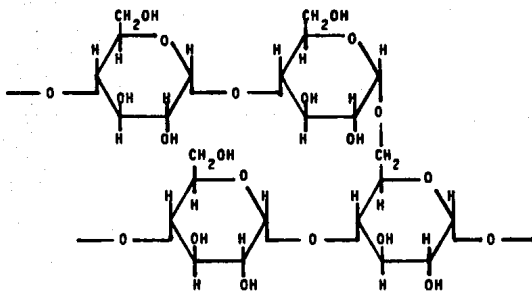


Fig. 5. Fórmula estructural de la Amilopectina

La amilosa constituye del 20 al 30 por ciento del grano de almidón; es una fracción de cadena recta, insoluble en agua y además hincha. Mientras que la amilopectina es un compuesto de estructura ramificada que constituye del 70 al 80 por ciento del grano de almidón y forma rápidamente una solución coloidal viscosa a temperatura ambiente, (Shengraw et al, 1980).

1.2.1.3 Método de manufactura. El almidón es obtenido por un proceso de extracción a partir de fuentes vegetales. Las etapas involucradas son: una etapa de molido grueso seguido de lavados sucesivos con agua, una etapa de tamizado húmedo y posteriormente una separación centrífuga para obtener el almidón libre de residuos de plantas y de materiales de otro origen. El almidón húmedo es secado, molido y finalmente empacado para el mercado.

1.2.1.4 Descripción y propiedades típicas. El almidón es un polvo blanco, fino, inodoro e insípido, de gránulos esféricos u ovoides pequeños cuyo tamaño y forma es característica de cada variedad botánica.

Característicamente, todos los almidones absorben rápidamente la humedad atmosférica, el equilibrio de humedad aproximado, a un valor de 50 por ciento de humedad relativa, para el almidón de maíz es del 11 por ciento, para el almidón de trigo es del 14 por ciento y para el almidón de papa es del 18 por ciento. Datos de isoterma de sorción revelan que entre 30 y 80 por ciento de humedad relativa el almidón de maíz es la forma menos higroscópica, mientras que el almidón de papa es el más higroscópico.

El almidón es un material versátil, sus aplicaciones farmacéuticas incluyen su uso como diluyente para la fabricación de tabletas o cápsulas. Una pasta de almidón recientemente preparada (de 5 a 25 por ciento p/p) es ampliamente utilizada como aglutinante para la granulación de tabletas. Sin embargo, el uso más común de los almidones es como desintegrante, la selección de la cantidad requerida para un sistema dado puede ser determinado mediante estudios de optimización.

El almidón es estable durante el almacenamiento si se protege de elevadas humedades. Sin embargo, las soluciones o pastas son rápidamente atacadas por microorganismos para formar una amplia variedad de derivados de almidón con propiedades físicas únicas.

El National Formulary especifica que los almidones son producidos del maíz, trigo o papa; y la British Pharmacopoeia, también permite que sean obtenidos del arroz. En países tropicales y subtropicales donde no son obtenidos fácilmente otros almidones, la British Pharmacopoeia permite el uso del almidón de tapioca, sujeto a requerimientos adicionales. Los almidones de diferentes fuentes varían en términos de la relación amilosa/amilopeptina. Estas variables modifican las propiedades físicas, de manera que no pueden ser intercambiados para una aplicación farmacéutica dada.

1.2.1.5 Mecanismo de acción desintegrante. Las teorías del mecanismo de acción del almidón fueron propuestas con incrementada frecuencia en los diez años pasados. Y aún existe gran controversia sobre qué constitu-

ya el mecanismo de acción, (Lowenthal y Burruss, 1971).

El conocimiento de que los granos de almidón sólo incrementan ligeramente su tamaño medio en agua a 37 °C (de 5 a 10 por ciento) y la gran afinidad que tienen los almidones por el agua, condujeron a los investigadores a proponer que la desintegración es causada, principalmente, por un proceso capilar, seguido por el desarrollo de presión dentro de la tableta debido a el hinchamiento o expansión del agente desintegrante. En relación a este mecanismo, Curlin reportó que los granos de almidón no hinchaban, pero en cambio, una gota de solución colorante colocada sobre la tableta penetraba rápidamente, (Shengraw et al, 1980). En un estudio realizado por Nogami et al, se encontró que el por ciento de porosidad fué dependiente de la concentración del almidón. También pudieron observarse entre los gránulos cadenas de almidón marcado con yodo, incluso en concentraciones bajas, (Lowenthal, 1972).

Otras investigaciones afirman que la existencia de poros o capilares no es la respuesta completa al mecanismo de acción del almidón. En un estudio se encontró que el uso de flúidos polares y semipolares logran penetrar la tableta conteniendo almidón pero sin causar el rompimiento de la misma. En otro experimento, la sustitución de almidón por celulosa microcristalina aunque es más fácilmente humectable y produce poros iguales que el almidón, origina tiempos de desintegración mayores, ya que solamente permite la entrada de agua transportándose dentro de los poros; el almidón por el contrario, además absorbe agua. También pudo concluirse que, grandes porosidades no siempre causan rápidos tiempos de desintegración, así como tampoco pequeños diámetros de poro impidieron desintegraciones eficientes, (Lowenthal y Burruss, 1971).

En un estudio utilizando microscopía de barrido no fueron evidentes la existencia de poros o canales que condujeran el agua dentro de la tableta. Al estudiar la estructura y localización del gránulo de almidón en el compacto, fueron observados aglomerados de almidón en secciones superiores y transversales. La ruptura por adición de agua ocurrió donde se encontraban aglomerados de almidón. Se postuló que la razón de los aglomerados es debido a que el almidón es pobremente compresible y al parecer

no se adhiere a sí mismo ni a otros materiales en la tableta, por lo que no es distribuido uniformemente. Con la adición de agua ocurre la hidratación de los grupos hidroxilos y la absorción de agua podría causar el ligero hinchamiento del almidón, del 5 al 10 por ciento, que podría resultar en un incremento de volumen de cerca del 70 por ciento y tomaría pocos segundos. Estas dos combinaciones, la adhesión de moléculas de agua y el incremento de volumen origina la suficiente fuerza para romper la tableta, (Lowenthal y Wood, 1973).

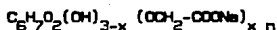
La deformación como posible mecanismo de acción desintegrante, fué estudiada usando microscopía electrónica. Después de observaciones cuidadosas, se encontró que el grano de almidón deformado por la presión mostró cierto grado de restauración cuando se contactó con agua, sin embargo el rompimiento de la tableta fué atribuida principalmente a el hinchamiento y no a la deformación, (Lowenthal y Wood, 1973). También fué reportado un estudio que mostró que los granos de almidón deforman debido a la presión, pero no pudo observarse la recuperación de los granos en presencia del agua; en cambio, fué observado claramente un efecto de hinchamiento de los granos de almidón, (Lowenthal, 1972).

Ninguna de las tres teorías logra explicar por sí sola el mecanismo de acción del almidón en la desintegración. Es posible que los tres contribuyan en menor o en mayor medida a el proceso total en el rompimiento de la tableta.

1.2.2 CROSCARMELOSA SÓDICA

La croscarmelosa sódica es conocida también con otros nombres no comerciales, ellos son: Carboximetilcelulosa sódica con entrecruzamiento in terno tipo A y goma de celulosa modificada.

1.2.2.1 Fórmula empírica. La croscarmelosa sódica es un polímero insoluble de elevado peso molecular. Su fórmula empírica puede describirse como:



1.2.2.2 Fórmula estructural. La estructura básica de la croscarmelosa sódica se muestra en la figura 6.

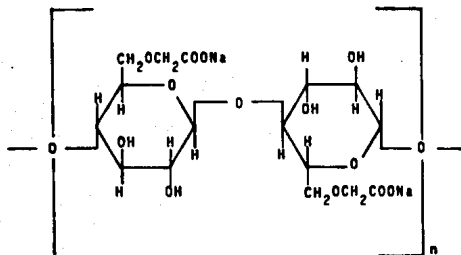


Fig. 6. Estructura básica de la croscarmelosa sódica

1.2.2.3 Método de manufactura. La croscarmelosa sódica es obtenida de la carboximetilcelulosa sódica a la cual se le cambian unos pocos grupos carboximetil sódico a el ácido libre y se consigue la reacción de esterificación entre el ácido libre y el grupo hidroxilo de la unidad adyacente de anhidroglucosa, con este proceso se obtiene la carboximetilcelulosa sódica con entrecruzamiento interno, (Shangraw et al, 1980).

1.2.2.4 Descripción y propiedades típicas. La croscarmelosa sódica es un polvo blanco, inodoro de libre Flujo, es esencialmente insoluble en agua pero es altamente absorbente, (FMC, SD-1).

Las propiedades exactas de la croscarmelosa sódica dependen del grado de sustitución, de polimerización y del número de entrecruzamiento interno. Existen, comercialmente disponibles, dos tipos de carboximetilcelu

losa sódica con entrecruzamiento interno. Aunque tienen estructuras químicamente idénticas y son preparadas por las mismas reacciones generales, difieren en algunas propiedades. La tabla III muestra las diferencias entre las dos marcas comerciales.

TABLA III. Características químicas de dos marcas comerciales de crocarmelos sódicos.

FUENTE	AC-DI-SOL	CLO
	FIBRAS DE ALGODÓN	PULPA DE MADERA
GRADO DE SUSTITUCIÓN	0.70	0.63 - 0.95
CONTENIDO DE MATERIAL SOLUBLE	6.0 %	15.0 %
CONTENIDO DE HUMEDAD	10.0 %	10.0 5
PH DE UNA SUSPENSIÓN AL 1.0 POR CIENTO	5 - 7	6 - 8

La crocarmelosa sódica es de naturaleza fibrosa, semejante a cilindros. Muchos estudios han coincidido en que es un material que hincha fuertemente por lo que provee excelentes disoluciones y desintegraciones a niveles tan bajos como 0.5 por ciento, (PMC, SD-1; Caramella et al, 1984; Bolhuis et al, 1982; Beukelear et al, 1982 y Miller et al, 1980).

1.2.2.5 Mecanismo de acción desintegrante. La crocarmelosa sódica puede ser clasificada como un material que hincha fuertemente, la característica de hinchamiento ha sido mostrada en varias ocasiones por muchos autores. Diversas técnicas, tales como microscopía, método Coulter Counter, método centrífugo y difracción por rayos X, han permitido determinar la extensión del hinchamiento e incluso, con el uso de la difracción por rayos X, se ha permitido la observación del hinchamiento molecular, (Caramella et al, 1984; Bolhuis et al, 1982 y Beukelear et al, 1984).

Varios estudios han propuesto que el hinchamiento es el mecanismo primario para el proceso de desintegración de la croscarmelosa sódica, es el fuerte hinchamiento el que ocasiona una ruptura en cadena de la matriz de la tableta. Incluso, la gran capacidad de hinchamiento ha mostrado ser independiente de la presencia de estearato de magnesio, tanto en partículas individuales como en las tabletas. Esta independencia es atribuida a que el agua que penetra a el desintegrante a través de imperfecciones de la capa hidrofóbica es suficiente para que el fuerte hinchamiento rompa la capa de lubricante, (Bolhuis, 1982).

La croscarmelosa sódica ha presentado superioridad respecto a otros desintegrantes al proveer el mayor incremento en la velocidad de desintegración y disolución de tabletas, (Shangraw et al, 1980 y Miller et al, 1980).

1.2.3 CROSPVIDONA

La crospovidona es un homopolímero sintético con entrecruzamiento interno de N-vinil-2-pirrolidona. La crospovidona también es conocida como polivinilpirrolidona con entrecruzamiento interno o como PVP insoluble.

1.2.3.1 Fórmula empírica. La fórmula empírica de la crospovidona puede describirse como:



Homopolímero de 1-etanol-2-pirrolidona

Homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidona

1.2.3.2 Fórmula estructural. La estructura química básica de la crospovidona se muestra en la figura 7.

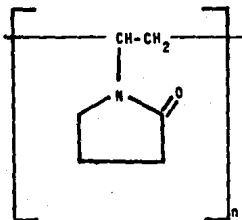


Fig. 7. Estructura química básica de la croscopolidona

1.2.3.3 Método de manufactura. La N-vinilpirrolidona puede ser polimerizada para rendir polivinilpirrolidona (povidona), polímeros de varios pesos moleculares solubles en agua y en muchos solventes orgánicos. O también puede ser transformada a una polivinilpirrolidona con entrecruzamiento interno por polimerización prolifera, lo cual resulta en un polímero insoluble (croscopolidona) debido a su elevado peso molecular y a su entrecruzamiento interno.

1.2.3.4 Descripción y propiedades típicas. La croscopolidona es un polvo blanco de libre flujo, es altamente insoluble en agua y en ácidos minerales fuertes.

A pesar que la croscopolidona es insoluble en agua, es altamente hidrofílica. Exhibe una presión de hinchamiento excepcionalmente elevada, lo cual está aparentemente relacionado con el incremento de la capacidad de hidratación del polímero. Por esa razón, la croscopolidona es particularmente útil como agente desintegrante en formulaciones farmacéuticas, (Kornblum y Stoopak, 1973 y Shengraw et al, 1980).

La croscopolidona es un material que absorbe una gran cantidad de humedad bajo condiciones isotérmicas y de humedad relativa constantes. Cuando el agua es absorbida por la red estructural, el polímero se expande y las partículas hinchan, (Kornblum y Stoopak, 1973). Se ha reportado que absor-

be de 50 a 60 por ciento de su peso en agua. Es un material de baja densidad que tiende a distribuirse uniformemente en la matriz de la tableta, incrementando el área superficial y los sitios para que tenga lugar la desintegración, (Chowhan et al, 1985).

La naturaleza inerte de la crospovidona justifica su uso en sistemas farmacéuticos. Un estudio acerca de las propiedades de sorción de la crospovidona mostró que de 32 sustancias de estructura química diversa, sólo el ácido tánico y el resorcinol exhibieron tendencias de sorción significativas, (Frömming et al, 1981).

1.2.3.5 Mecanismo de acción desintegrante. La crospovidona ha sido clasificada como un material que hincha moderadamente. Se cree que el mecanismo de desintegración primario de la crospovidona depende grandemente de la acción capilar en presencia de agua, siendo el hinchamiento el mecanismo secundario. Esta acción capilar explicaría el hecho de que al aumentar la fuerza de compresión, disminuye la velocidad de desintegración y disolución, debido a la disminución de la porosidad de la tableta, (Chowhan et al, 1985). Y también cuando se mezcla con lubricantes hidrófobos, como el estearato de magnesio, se ha observado la adhesión a las partículas de crospovidona, retardando la desintegración debido a la formación de una capa hidrofóbica que entorpece la acción capilar del desintegrante, (Caramella et al, 1984 y Chowhan et al, 1985)

La crospovidona ha mostrado propiedades desintegrantes muy aceptables. Ha demostrado ser efectiva a concentraciones tan bajas como 0.5 a 5 por ciento, en parte esto es debido, a la baja densidad del material que permite una amplia distribución en la matriz de la tableta, incrementando el número de sitios para la acción capilar. Ha sido mostrado en un estudio, que el área superficial específica de la crospovidona es mucho mayor a el valor esperado, a partir de la distribución del tamaño de partícula y de la forma de la misma, posiblemente debido a la rugosidad de las fibras, (Caramella et al, 1984 y Shangraw et al, 1980).

1.3 Tartrato de Metoprolol

Los agentes bloqueadores beta adrenérgicos han sido objeto de gran interés en la última década por su utilidad en el tratamiento de trastornos cardiovasculares que incluyen hipertensión, angina pectoris y arritmias cardíacas, (Goodman y Gilman, 1980).

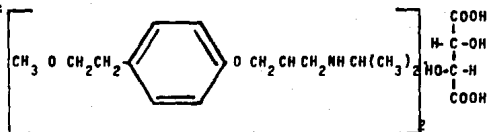
El metoprolol forma parte del grupo de agentes que bloquean a los receptores beta adrenérgicos. Los medicamentos incluidos en esta categoría comparten la característica común de antagonizar los efectos de las catecolaminas en los receptores beta adrenérgicos, actuando de manera competitiva reduciendo la posibilidad de ocupación del receptor por las catecolaminas y por otros agonistas beta, (Goodman y Gilman, 1975)

El metoprolol es un antagonista adrenérgico beta₁ relativamente selectivo desprovisto de actividad agonista. Esta relativa selectividad beta₁ es la base de su ventaja terapéutica potencial sobre agentes menos selectivos, (Goodman y Gilman, 1980).

1.3.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DEL FARMACO

Nombre genérico:	Metoprolol, Tartrato de
Nombre químico:	2-propanol, 1-4-(2-metoxietil)fenoxi-3-(1-metiletil)-amino-, (- ⁺)-, R-(R,R)-2,3-dihidroxi-butanodioato (2:1) (sal). (- ⁺)-1-(isopropilamino)-3-p-(2-metoxietil)fenoxi-2-propanol L-(+)-sal de tartrato (2:1) 1-(isopropilamino)-3-p-(2-metoxietil)fenoxi-2-propanol (2:1) dextro, sal de tartrato.
Fórmula empírica:	$(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$
Peso molecular:	684.82
Descripción:	Polvo cristalino blanco, prácticamente inodoro

Fórmula desarrollada:



solubilidad:

Libremente soluble en agua, cloroformo y en cloruro de metileno; soluble en alcohol y prácticamente insoluble en acetona y en éter.

1.3.2 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DEL FÁRMACO

El metoprolol es un antagonista β_1 selectivo con ligera actividad antagonista β_2 . Suprime la taquicardia inducida adrenérgicamente e incrementa la resistencia del latido del corazón y disminuye la actividad de renina en plasma. Posee una ligera acción agonista parcial sobre los receptores de células grasas y por lo tanto causa una elevación de los ácidos grasos libres. (Harvey, 198).

El metoprolol es usado eficazmente en el tratamiento de la hipertensión de la enfermedad leve o moderada. Acerca de la relación estructura-actividad ha sido reportado que la cadena lateral del metoprolol con un sustituyente isopropilo en la amina parece favorecer la interacción con los receptores β . Y la naturaleza del sustituyente del anillo aromático determina el efecto de bloqueo, así como también la cardioselectividad. El hidroxilo alifático parece ser esencial para la actividad, de a la molécula actividad óptica. Los bloqueadores de la forma levógiro son más potentes que la forma dextrógiro. Esta diferencia es útil para distinguir los efectos del bloqueo de β receptores de los de otras acciones farmacológicas, (Goodman y Gilman, 1980).

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tableta comprimida es la forma de dosificación más ampliamente utilizada, pero al mismo tiempo presenta los problemas más difíciles con respecto a la biodisponibilidad de un fármaco para su absorción. El problema principal es la transferencia de fármaco sólido a fármaco en solución en los líquidos gastrointestinales, ya que existe una gran resistencia en el área superficial efectiva de fármaco como consecuencia de su proceso de fabricación.

En la última década, los materiales usados para causar el rompimiento de la tableta, los desintegrantes, han recibido incrementada atención por la industria farmacéutica. Se ha vuelto evidente la necesidad de conseguir desintegraciones relativamente rápidas y así cumplir con el requisito de optimizar la exposición de partículas de fármaco con los fluidos gástrico e intestinal para obtener disoluciones más rápidas.

La tendencia de obtener tiempos de disolución más cortos impulsaron, en años recientes, un avance significativo en el desarrollo de nuevos desintegrantes; lo cual ha resultado en agentes más eficientes que los que se habían venido utilizando tradicionalmente.

Respecto a la fabricación de tabletas, existe un proceso que es utilizado comúnmente, la granulación húmeda. Durante este proceso, un desintegrante en particular puede ser afectado en su funcionalidad debido a que sufre humectación y secado durante este tipo de granulación; provocando así el deterioro en la eficiencia de desintegración y de disolución de las tabletas y por lo tanto en la liberación del fármaco.

La evaluación del efecto que tiene el proceso de granulación húmeda sobre los desintegrantes, estimando los tiempos de desintegración y las eficiencias de disolución, permitirá determinar si dicho proceso provocará problemas de biodisponibilidad potencial en un sistema de tabletas.

3 OBJETIVOS

- 1) Validar el método analítico para la determinación de Tartrato de Metoprolol durante el ensayo de valoración y disolución.
- 2) Evaluar la solubilidad y el volumen de sedimentación de los desintegrantes seleccionados.
- 3) Preparar una formulación base para tabletas de Tartrato de Metoprolol sin desintegrante a fin de utilizarlo como control.
- 4) Comparar el efecto de la granulación húmeda sobre los desintegrantes colocados intragranularmente contra los colocados extragranularmente, respecto a las propiedades de las tabletas obtenidas.
- 5) Evaluar el efecto del líquido de granulación sobre el desintegrante intragranular con respecto a las propiedades de las tabletas obtenidas.

4 HIPOTESIS

Dado el mecanismo de acción de los desintegrantes, se espera que cuando estos sean colocados extragranularmente, se obtendrán mayores eficiencias de disolución y tiempos de desintegración más cortos que los desintegrantes colocados intragranularmente.

5 MATERIALES Y METODOS

5.1 Materiales

5.1.1 EQUIPO

Balanza analítica marca BARTORIUS Mod. S-200, capacidad 200 g, sensibilidad 0.1 mg

Balanza granataria marca OHAUS, capacidad 600 g

Agitador de ultrasonido marca ASTRASON Mod SHT

Desecador con vacío marca GCA/PRECISION SCIENTIFIC

Aquimeter Karl-Fisher marca BECKMAN Mod KF 4B

Espectrofotómetro marca PYE UNICAM Mod SP8-5

Tableteadora marca CHERRY-BUFFELL Mod 204

Durómetro marca STRONG COBB APPER Mod B 310

Frisibilizador marca EQUIPHOS

Desintegrador marca ELECSA Mod DC E30

Disolutor marca M-MINARIK VISI TACH

Muestreador automático marca MEDIX TECHNOLOGIES Mod DB 500 UP

5.1.2 MATERIAL DE VIDRIO Y OTROS

Material de vidrio de laboratorio marca PYREX

Papel filtro Whatman No. 5

Mallas de acero inoxidable

Charoles de acero inoxidable

Borra magnética de 5.0 cm

Placas para cromatografía en capa fina de sílice gel KF 60 254

Filtro membrana 0.45 micras

Tartrato de Metoprolol (Dinex Limited Corp.)

Croscarmellose sódica NF (Ac-Dia-Sol, FMC Corp.)

Crospovidona NF (Poliplexdone, GAF Corp.)

Almidón de maíz (Productos de maíz S. A.)

5.1.3 REACTIVOS

Acido clorhídrico R.A. BAKER J.T.

Bromuro de potasio R.A. BAKER J.T.

Cloroformo R.A. BAKER J.T.

Cloruro de sodio R.A. TECNICA QUIMICA

Etenol 96° R.A.

Hidróxido de amonio conc. R.A. TECNICA QUIMICA

Hidróxido de sodio R.A. BAKER J.T.

Sulfato de sodio anhidro R.A. BAKER J.T.

Peróxido de hidrógeno 30% R.A. MERCK

5.2 Metodología

5.2.1 PREPARACION DE LAS TABLETAS

5.2.1.1 Formulación. Fueron preparados lotes de 500 tabletas conteniendo Tartrato de Metoprolol como principio activo. Los excipientes de las tabletas fueron idénticos para todos los lotes preparados, únicamente fué modificado el desintegrante a dos concentraciones; donde se varió la concentración, se ajustó la cantidad de diluyente para mantener el mismo peso final de la tableta.

Las formulaciones se muestran en la tabla IV.

TABLA IV. Formulaciones de tabletas.*

INGREDIENTE	CONTROL	I	II	III	IV
Tartrato de Metoprolol	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Diluyente	202.07	198.83	195.79	186.87	170.67
Aglutinante	8.79	8.79	8.79	8.79	8.79
Desintegrante	-----	3.14	6.28	15.2	31.4
Lubricante	3.14	3.14	3.14	3.14	3.14

I y II: Para los desintegrantes croscarmelosa sódica y crospovidona

III y IV : Para el desintegrante almidón

* miligramos de ingrediente por tableta

Los desintegrantes fueron pasados a través de malla 50 antes de su incorporación en los sistemas de tabletas.

5.2.1.2 Preparación del lote control. Las cantidades requeridas de fármaco, diluyente y lubricante fueron pesadas y tamizadas a través de una malla 50. El fármaco y el diluyente fueron mezclados por agitación vigorosa en una bolsa de plástico durante 3.5 minutos. La cantidad requerida de

aglutinante fué pesada y disuelta en 18 ml de agua. La mezcla fué granulada con esta solución y después fué pasada manualmente por malla 8. La masa húmeda fué colocada en charolas de papel en un horno de secado a 50°C donde fué mantenida hasta alcanzar una humedad de 3.0 a 3.5 por ciento. El granulado seco fué pasado manualmente y de manera sucesiva por malla 8, 12 y 16. Posteriormente los gránulos obtenidos fueron mezclados con el lubricante durante 1 minuto. El lote fué comprimido usando la tableteadora adaptada con punzones cóncavos de 10 milímetros de diámetro a un peso de 314 miligramos por tableta.

5.2.1.3 Preparación de tabletas con desintegrante intragranular. Las tabletas con desintegrante intragranular fueron obtenidas utilizando el mismo procedimiento que el control, la cantidad requerida de desintegrante fué pesada y adicionada junto con el principio activo y el diluyente.

5.2.1.4 Preparación de tabletas con desintegrante extragranular. Las tabletas con desintegrante extragranular fueron obtenidas utilizando el mismo procedimiento que el control. La cantidad requerida de desintegrante fué pesada y adicionada a los gránulos secos después de que fueron tamizados por malla 16 y se mezclaron durante 1.5 minutos.

5.2.2 DETERMINACION DE DUREZA

La dureza fué determinada en 10 tabletas utilizando el durómetro STRONG COBB APPER y el resultado se reportó como el promedio de las observaciones.

5.2.3 DETERMINACION DE FRIABILIDAD

20 tabletas previamente pesadas fueron colocadas en el friabilizador, el cual fué rotado durante 5 minutos para someter las tabletas a 100 caídas. Las tabletas fueron pesadas posteriormente, y la pérdida de peso fué

calculada en términos de friabilidad.

5.2.4 PRUEBA DE DESINTEGRACION

El tiempo de desintegración para las tabletas fué realizado usando el aparato USP, sin discos, empleando agua mantenida a 37°C, determinando el tiempo requerido para que todos los gránulos pasaran a través de la malla 10 de la canastilla. Los tiempos de desintegración se reportaron como el promedio de las seis tabletas.

5.2.5 PRUEBA DE DISOLUCION

Fuó empleado el método I para determinar la disolución in vitro usando el aparato USP de canastilla rotatoria operado a 100 rpm. El medio de disolución consistió de 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzima, equilibrado a 37°C \pm 0.5°C. Fueron tomadas muestras a intervalos de 3, 6, 10, 15, 20 y 30 minutos con ayuda de un muestreador automático. Se determinó la concentración de Tartrato de Metoprolol disuelto en las porciones filtradas de las soluciones en prueba en un espectrofotómetro UV a un máximo de absorbancia de 274 nm, en comparación con una solución estándar de Tartrato de metoprolol de concentración conocida.

Los resultados obtenidos fueron expresados como eficiencia de disolución. La eficiencia de disolución es definida como el área bajo la curva de disolución a un cierto tiempo, expresado como un porcentaje de el área del rectángulo descrita por el 100 por ciento de disolución en el mismo tiempo.

5.2.6 VALORACION

Se pesaron 20 tabletas y se calculó el peso promedio. Se molieron hasta polvo fino y se pesó el polvo equivalente a 100 mg de Tartrato de Metoprolol. Se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 ml, se agregó

ron 75 ml de solución 0.1 N de ácido clorhídrico y se agito con ultrasonido durante 15 minutos. Se aforó a la marca con solución 0.1 N de ácido clorhídrico y se mezcló. Se filtró una porción de la solución a través de papel filtro Whatman No. 5, se descartaron los primeros mililitros, y se tomó una alícuota de 10 ml, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 ml, se diluyó la muestra con solución 0.1 N de ácido clorhídrico a el volumen y se mezcló, (conc. 100 mcg/ml)

Se determinó la absorbancia de la solución de la muestra en un espectrofotómetro UV a 274 nm contra un blanco de solución 0.1 N de ácido clorhídrico.

Se calculó la concentración de Tartrato de Metoprolol, extrapolando el valor de absorbancia de la curva de calibración, y se calculó la cantidad de principio activo en la porción de polvo utilizada. Se relacionó este valor al peso promedio de las tabletas obtenido al principio de la determinación.

5.2.7 SOLUBILIDAD DE LOS DESINTEGRANTES

5.2.7.1 Crocarmelosa sódica. Se pesaron 10 g de muestra y se dispersaron en 500 ml de agua. Se agitó por 1 minuto cada 10 minutos durante los primeros 30 minutos. Se permitió reposar por una hora adicional, se descartaron cerca de 200 ml de líquido en un papel Whatman No 4 adaptado a un embudo de filtración a vacío y se recolectaron cerca de 150 ml de filtrado. El filtrado obtenido fué vertido en un vaso de precipitados de 250 mililitros, previamente tarado, se pesó y se calculó el peso en gramos de el filtrado por diferencia. Se concentró la muestra a un pequeño volumen por medio de una parrilla de calentamiento, casi a sequedad, posteriormente se seco en una estufa a 105 °C durante 4 horas, se peso nuevamente y se calculó el peso en gramos de el residuo (W_1), por diferencia. Se calculó la solubilidad del material por la siguiente fórmula

$$100 W_1(800 + W_2)/W_2W_3(1.0 - 0.01b)$$

donde W_2 , es el peso en gramos de la muestra tomada, W_3 , es el peso en gramos del filtrado y b es el porcentaje de pérdida al secado de la muestra tomada.

5.2.7.2 Crospovidona. Se transfirieron 25 gramos de crospovidona a un vaso de precipitados de 500 ml y se adicionaron 200 ml de agua y una barra magnética de 5 cm. Se agitó durante 1 hora y posteriormente se pasó a un metraz volumétrico de 250 ml con ayuda de 25 ml de agua, se adicionó agua a el volumen y se mezcló. Fué permitida la sedimentación del volumen de sólidos y después se filtraron cerca de 100 ml de el sobrenadante, a través de un filtro membrana de 0.45 micras. Se transfirieron 50 ml de el filtrado a un vaso de precipitados de 100 ml, previamente tarado, se evaporó hasta casi sequedad, y posteriormente, se secó en una estufa a 110°C durante 3 horas y finalmente se pesó el residuo. La solubilidad del material se expresó como un porcentaje a partir del peso del residuo obtenido, en relación a la muestra tomada inicialmente.

5.2.7.3 Almidón. La determinación de la solubilidad del almidón se realizó de la misma manera que para crospovidona, se emplearon 25 gramos de muestra.

La solubilidad de los desintegrantes fué realizada también en etanol usando la mismas técnicas descritas anteriormente, unicamente se cambió el disolvente agua por etanol.

5.2.8 VOLUMEN DE SEDIMENTACION

El volumen de sedimentación para cada desintegrante fué determinado en agua y en etanol usando la siguiente técnica.

Se pesaron 1.5 gramos de muestra y se adicionerón poco a poco a una

probeta graduada de 50 ml que contenia 25 ml de solvente, se agitó vigorosamente después de cada adición, se agregó agua hasta hacer 50 ml, y se agitó nuevamente hasta que el polvo fué distribuido homogéneamente. Se permitió reposar durante 4 horas y se anotó el volumen de la masa sedimentada.

6 DESARROLLO EXPERIMENTAL

En la figura 8 se muestra la secuencia de trabajo propuesta.

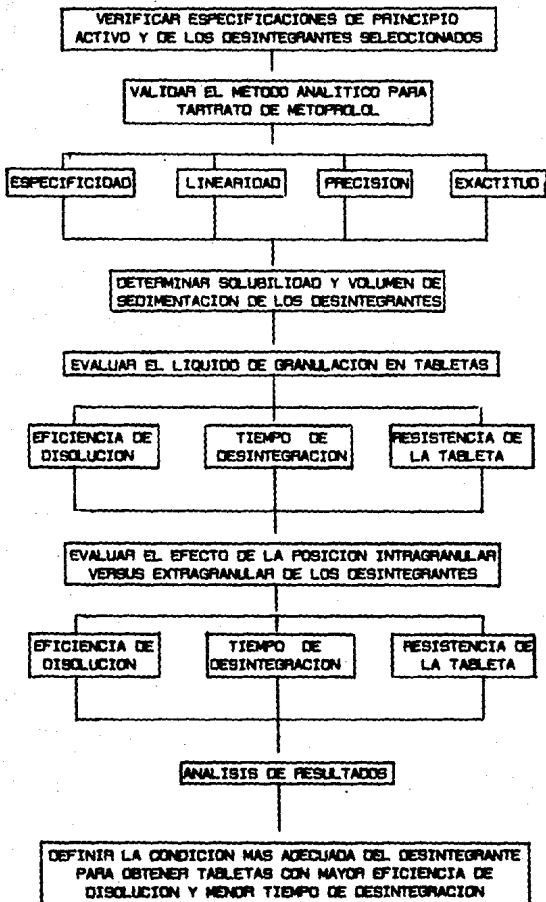
Para este estudio es necesario contar con un método analítico adecuado para la cuantificación de fármaco.

Para conocer como se ven afectados los desintegrantes por la granulación húmeda se requiere evaluar las características que estén relacionadas directamente: la eficiencia de disolución y los tiempos de desintegración de las tabletas. Estas dos determinaciones son las de mayor importancia para poder comparar entre formulaciones obtenidas con el desintegrante colocado antes y después de realizar la granulación.

En la granulación húmeda la producción de los gránulos está basada en el mezclado de los polvos con un líquido apropiado, (Appelgren, 1985). De este modo, existe la posibilidad de reducir la afectación de los desintegrantes al usar un líquido de granulación diferente al agua (por la cual los desintegrantes muestran gran afinidad y donde absorben e hinchan) tal como el etanol y así obtener mejores eficiencias de disolución y más cortos tiempos de desintegración que al usar agua.

Este estudio permitirá definir cual es la posición del desintegrante más adecuada para conseguir la máxima eficiencia de disolución y el menor tiempo de desintegración de las tabletas de Tetrato de Metoprolol.

Fig. 7.6 ESQUEMA DE TRABAJO



7 RESULTADOS Y DISCUSION

7.1 Especificaciones de Principio activo y Desintegrantes

7.1.1 ESPECIFICACIONES DE PRINCIPIO ACTIVO

Para que el principio activo pueda ser usado en la elaboración de tabletas, debe reunir las especificaciones marcadas en la USP XXI. En la tabla V se enlistan los resultados obtenidos para Tartrato de Metoprolol.

TABLA V. Especificaciones de Tartrato de Metoprolol como materia prima.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Identificación I.R.	Compara con sustancia de referencia	Compara
Rotación específica	De +6.5 a +10.5	+8.52
pH	Entre 6.0 y 7.0	6.3
Pérdida al secado	No más de 0.5 %	0.005 %
Residuo a la ignición	No más de 0.1 %	0.09 %
Metales Pesados Método I	Menos de 0.001 %	Menos de 0.001%
Pureza cromatográfica	Menos de 1.0% de impurezas	Pasa la Prueba
Valoración	Entre 99.0 y 101.0 %	99.7 %

De acuerdo a los resultados presentados en la Tabla V, El Tartrato de Metoprolol reúne las especificaciones requeridas por la USP XXI por lo que puede ser utilizada en la elaboración de tabletas.

7.1.2 ESPECIFICACIONES DE LOS DESINTEGRANTES AC-DI-SOL, POLIPLASDONE Y ALMIDON

Los desintegrantes seleccionados para el estudio deben encontrarse dentro de las especificaciones que propone la USP XXI. Los resultados para Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), Crospovidona (Poliplasdone) y Almidón se muestran en las tablas VI, VII y VIII, respectivamente.

TABLA VI. Especificaciones de Croscarmelosa Sódica como materia prima.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Identificación A, B, C	Positiva	Positiva
pH	Entre 5.0 y 7.0	6.0
Pérdida al secado	No más de 10.0 %	2.2 %
Contenido de material soluble	Entre 1.0 y 10.0 %	5.66 %
Metales Pesados método II	Menos de 0.001 %	Menos de 0.001 %
Grado de sustitución	Entre 0.6 y 0.85	0.69
Cloruro de sodio y glicolato de sodio	La suma de los porcentajes no es más de 1.0	0.16 %
Volumen de sedimentación	Entre 10.0 y 30.0 ml	18.0 ml

TABLA VII. Especificaciones de Crospovidona como materia prima.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Identificación A, B,	Positiva	Positiva
pH	Entre 5.0 y 8.0	6.7
Agua, Método I	No más de 5.0 %	3.0 %
Sustancias solubles	No más de 1.5 %	1.43 %
Metales pesados método II	Menos de 0.001 %	Menos de 0.001 %
Vinil pirrolidona	No más de 0.1 %	0.04 %
Contenido de nitrógeno	De 11.0 a 12.8 %	11.9 %

TABLA VIII. Especificaciones de Almidón como materia prima.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Identificación A, B,	Positiva	Positiva
pH	Entre 4.5 y 7.0	3.9
Pérdida al secado	No más de 14.0 %	7.8 %
Residuo a la ignición	No más de 0.5 %	0.12 %
Hierro	No más de 0.002 %	Menos de 0.002 %
Sustancias oxidables	No más de 0.002 %	Menos de 0.002 %
Dióxido de azufre	No más de 0.008 %	Menos de 0.008 %

De acuerdo a los resultados presentados en las tablas VI, VII y VIII los desintegrantes reúnen las especificaciones establecidas en la USP XXI y NF XVI, por lo que pueden ser utilizados en la elaboración de tabletas.

7.2 Validación del método analítico para la determinación de Tetrato de Metoprolol

La Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica en su edición XXI (1985), establece dos métodos para la cuantificación de Tetrato de Metoprolol en tabletas. Un método por cromatografía de líquidos a alta presión para el ensayo de valoración y un método espectrofotométrico para la cuantificación de principio activo en la prueba de disolución.

Debido a que el método cromatográfico requiere de equipo, solventes y reactivos costosos además de necesitar más tiempo y mayor complejidad en la preparación de las muestras, se procedió a validar el método espectrofotométrico, que es más sencillo, rápido y de bajo costo, para la valoración y disolución de tabletas de Tetrato de metoprolol. La importancia de la validación radica en asegurar la confiabilidad y la utilidad de los resultados, (Guerra y Finkelson, 1986). La metodología utilizada se encuentra reportada en la página 37.

7.2.1 ESPECIFICIDAD

Para evaluar la especificidad del método se colocó el tetrato de metoprolol en condiciones severas de degradación:

- a) Degradación en medio ácido. Se disolvieron 2 g de tetrato de metoprolol en 50 ml de ácido clorhídrico 3 N.
- b) Degradación en medio básico. Se disolvieron 2 g de tetrato de metoprolol en 100 ml de hidróxido de sodio 2 N.
- c) Oxidación. Se disolvieron 2 g de tetrato de metoprolol en 25 ml de agua y se adicionaron 25 ml de peróxido de hidrógeno al 30 por ciento.

Las soluciones se almacenaron a 50°C y fueron analizadas por cromatografía en capa fina a intervalos de 4 días. La muestra sometida en condi-

ciones básicas no presentó degradación al término de 32 días. En el mismo lapso, la muestra en ácido clorhídrico manifestó ligera degradación, por lo que fué incrementada la temperatura a 105 °C durante 48 horas, observándose al término, mayor cantidad de productos de degradación. La muestra en presencia de H_2O_2 presentó degradación en 4 días. A las soluciones que mostraron degradación se les realizó el respectivo análisis espectrofotométrico. Los resultados obtenidos de este análisis se muestran en la tabla IX y en las figuras 9, 10 y 11.

De los resultados obtenidos sobre la especificidad del método espectrofotométrico para tartrato de metoprolol, se puede decir que este no posee la capacidad analítica para determinar productos de degradación, por lo que no podría ser empleado en un estudio de estabilidad.

TABLA IX. Rf de productos obtenidos en diferentes condiciones de degradación a partir de Tetrato de metoprolol.

PRODUCTO	FRENTE DEL DISOLVENTE	DISTANCIA DE LA MANCHA	Rf
Estándar de Tetrato de metoprolol	15 cm	8.7 cm	0.580
Degradación condiciones ácidas	15 cm	1.9 cm	0.126
		7.8 cm	0.520
		8.8 cm	0.586
Degradación condiciones básicas	15 cm	8.7 cm	0.580
Degradación por oxidación	15 cm	0.8 cm	0.053
		1.0 cm	0.066
		8.5 cm	0.56

Placa: Sílice Gel G F254

Fase móvil: Cloroformo (saturado con vapores de NH_3)

Siembra: 0.4 mg

Revelador: UV 254 nm

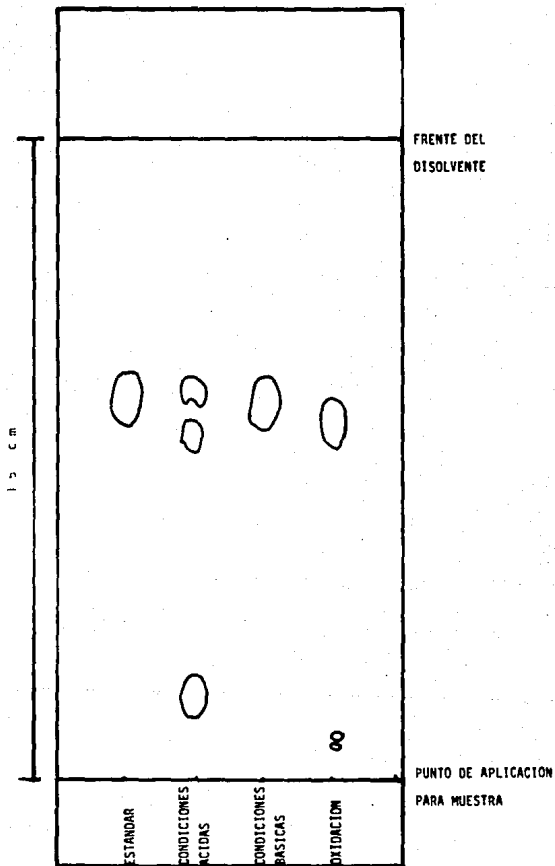


Fig. 9. Cromatografía en capa fina de Tartrato de metoprolol y sus productos de degradación.

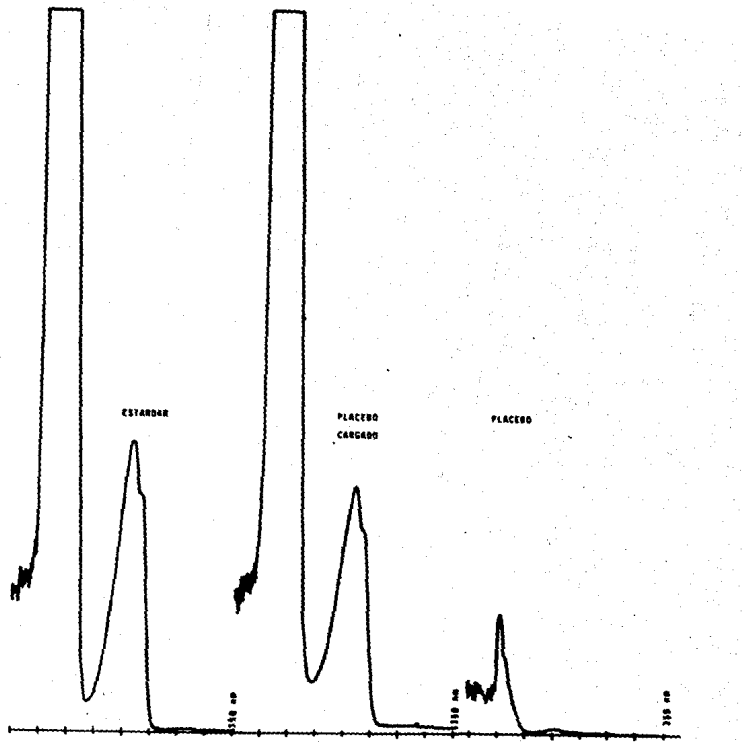


Fig. 10 Espectros de absorción de tartrato de metoprolol

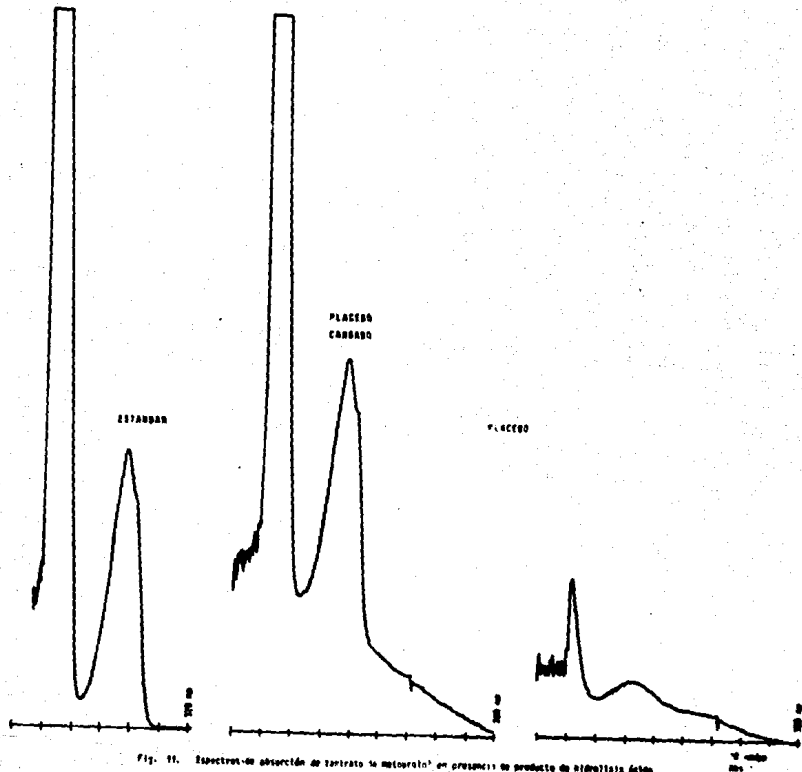


Fig. 11. Espectros de absorción de tartrato de metoclorol en presencia de producto de hidrólisis ácido

7.2.2 EVALUACION ESTADISTICA DEL METODO

7.2.2.1 Linealidad del sistema. Para conocer la linealidad del sistema se prepararon soluciones a partir de sustancias de referencia de terrato de metoprolol en ácido clorhídrico 0.1 N a 5 diferentes concentraciones. Las concentraciones evaluadas y los valores de absorbancia obtenidos a la longitud de onda de máxima absorción (274 nm), se muestra en la tabla X y en la figura 12.

TABLA X. Linealidad del sistema para terrato de metoprolol.

CONCENTRACION mcg/ml	ABSORBANCIA	
	\bar{x}	s
25	0.105	0.0014
50	0.204	0.0058
100	0.402	0.0045
125	0.506	0.0010
150	0.614	0.0016

Ordenada al origen: 0.0013
 Pendiente : 0.00405
 Coeficiente de correlación : 0.99905

\bar{x} : Promedio de cuatro determinaciones
 s : Dev. estándar

CURVA ENCONTRADA : $Y = 0.00405 x + 0.0013$

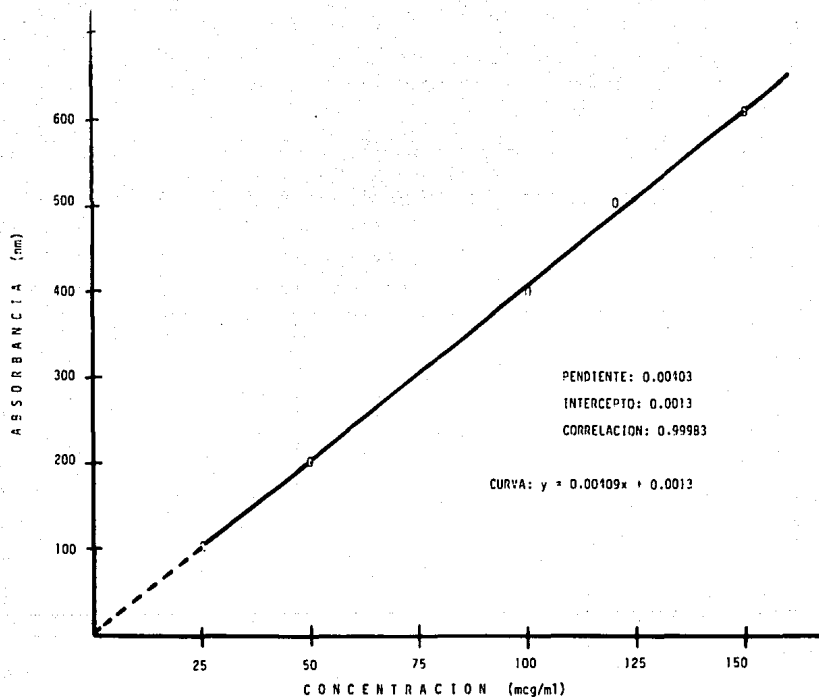


Fig. 12. Linearidad del método espectrofotométrico para cuantificar tartrato de metoprolol.

En la figura 12, se observa una curva de calibración típica en el intervalo de concentraciones de principio activo de 25 a 150 mcg/ml. Mediante el análisis de regresión lineal se obtuvo un coeficiente de 0.99985 el cual indica una linealidad significativa en este intervalo de concentraciones, para tartrato de metoprolol.

Se estimó el límite de detección; como la concentración más baja que pueda ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, multiplicando por 3 la desviación estándar de las respuestas analíticas de los blancos. El límite de detección correspondiente, expresado en unidades de concentración, se calculó de la curva de calibración, obteniéndose:

$$L. D. = 0.0012 \times 3 = 0.0036/0.00405 = 0.88 \text{ mcg/ml}$$

También se estimó el límite de cuantificación, como la concentración más baja que puede ser determinada con aceptable precisión y exactitud; multiplicando por 10 la desviación estándar de las respuestas de los blancos. El límite de cuantificación correspondiente, expresado en términos de concentración, se calculó de la curva de calibración, obteniéndose:

$$L. C. = 0.0012 \times 10 = 0.012/0.00405 = 2.963 \text{ mcg/ml}$$

De este estudio puede decirse que existe una relación lineal entre la concentración y la absorbancia para la cuantificación de tartrato de metoprolol. Con un límite de detección de 0,88 mcg/ml y un límite de cuantificación de 2,96 mcg/ml.

7.2.2.2 Linealidad. Para conocer la linealidad del método, se adicionaron cantidades conocidas de patrón de referencia de tartrato de metoprolol a placebo de la formulación. Las muestras, preparadas por quintuplicado, se leyeron en el espectrofotómetro y se calcularon las cantidades recuperadas. La tabla XI muestra los resultados obtenidos.

TABLA XI. Linealidad del método espectrofotométrico.

mg ADICIONADOS	mg RECUPERADOS	
	\bar{X}	S
25	25.31	0.32
50	50.99	0.21
100	98.69	0.32
125	124.81	0.20
150	150.89	0.21

\bar{X} : Promedio de cinco determinaciones

S : Desviación estandar

Para conocer la linealidad del método se aplicó la prueba "t de student" a los datos presentados en la tabla XI. Los resultados obtenidos para las inferencias de la pendiente y de la ordenada al origen, se presentan en la tabla XII.

TABLA XII. Inferencias de la pendiente y ordenada al origen.

FUENTE DE VARIACION	HIPOTESIS	ESTADIGRAFO DE CONTRASTE	
		t_c	t_t
A	Ho: A = 0 Hi: A \neq 0	0.467	2.77
B	Ho: B = 1 Hi: B \neq 1	-0.296	2.77

A : Ordenada al origen

B : Pendiente

I C 95 %

t_c : t student calculada

t_c : t student de tablas

t_t : t student de tablas

Area de aceptación : $-t_t < t_c < t_t$

De acuerdo a los datos reportados en la tabla XII, se puede afirmar que el método tiene una ordenada al origen igual a cero y una pendiente igual a uno, por lo que es lineal.

7.2.2.3 Precisión y exactitud. Para determinar la precisión y la exactitud del método se prepararon nueve muestras, con placebo de la formulación, a una sola concentración de tartrato de metoprolol y se leyeron en el espectrofotómetro. Las absorbancias encontradas fueron interpoladas en la curva de calibración y finalmente fué calculada la cantidad recuperada de fármaco. La tabla XIII presenta los resultados obtenidos.

TABLA XIII Por ciento de recuperación de tartrato de metoprolol en tabletas.

mg ADICIONADOS	mg RECUPERADOS	% DE RECUPERACION
100	101.65	101.65
100	100.67	100.67
100	100.17	100.17
100	100.42	100.42
100	100.67	100.67
100	100.17	100.17
100	99.19	99.19
100	98.44	98.44
100	98.44	98.44

Media : 99.98

Desviación estandar 1.08

C.V.% 1.08

Para evaluar la precisión del método se utilizó la prueba CHI-CUADRA DA (χ^2), y para la exactitud la prueba "t de student". El resultado del análisis estadístico de los datos de la tabla XIII, se muestran en la tabla XIV.

TABLA XIV. Evaluación estadística de la precisión y exactitud del método espectrofotométrico para tartrato de metoprolol.

PARAMETRO	HIPOTESIS	ESTADIGRAFO DE CONTRASTE		AREA DE ACEPTACION
		CALCULADO	TABLAS	
Precisión	$H_0 : \sigma^2 \leq 1$ $H_1 : \sigma^2 > 1$	$\chi^2_c = 9.37$	$\chi^2_t = 17.53$	$\chi^2_c < \chi^2_t$
Exactitud	$H_0 : \mu = 100$ $H_1 : \mu \neq 100$	$t_c = 0.055$	$t_t = 2.305$	$-t_t < t_c < t_t$

χ^2_c : χ^2_1 Calculada

t_c : t calculada

χ^2_t : χ^2_1 de tablas

t_t : t de tablas

I.C. : 95 %

I.C. : 95 %

En base a los resultados obtenidos, se puede decir que el método espectrofotométrico es preciso y exacto a un nivel de confianza del 95 %.

Después del análisis de los parámetros estadísticos, se encuentra que el método espectrofotométrico de tartrato de metoprolol cumple con los requisitos para poder ser utilizado en la cuantificación de rutina y para la determinación de fármaco liberado en la prueba de disolución.

7.3 Volumen de sedimentación y solubilidad de desintegrantes

Es bien sabido que durante el fenómeno de hinchamiento ocurre una interacción entre el solvente y las macromoléculas que producen un incremento en el peso y volumen de los desintegrantes, (Caramella et al, 1984).

Cuando en la granulación húmeda es utilizada agua como solvente de granulación, los desintegrantes absorben agua e hinchan, se espera que este proceso se revierta durante la etapa de secado de manera que las partículas semejen el material inicial. Sin embargo, se ha reportado que el secado de las partículas hinchadas no es reversible y que ocurre una modificación permanente a los granos de desintegrante, reduciéndose la eficiencia de desintegración en las tabletas, (Khan y Rhodes, 1975; Mitreva y Hollenbeck, 1982).

Este estudio fué encaminado a determinar que diferencia existe entre la interacción de los desintegrantes con agua y etanol respectivamente, dos líquidos de granulación comúnmente usados, utilizando una técnica de volumen de sedimentación y solubilidad.

7.3.1 VOLUMEN DE SEDIMENTACION

En este estudio se examinaron a los desintegrantes croscarmelosa sódica, crospovidona y almidón empleando dos solventes de granulación comúnmente utilizados, agua y etanol. El hinchamiento fué determinado como volumen de sedimentación utilizando una técnica descrita en la USP XXI. La metodología se detalla en la página 39. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla XV.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se puede decir que los volúmenes de sedimentación para croscarmelosa sódica y crospovidona son menores en etanol que en agua. El efecto más marcado fué para croscarmelosa sódica, para el almidón, sin embargo, no se observó diferencia por ser un material que hincha ligeramente.

TABLA XV. Volumen de sedimentación de desintegrantes

DESINTEGRANTE	AGUA	ETANOL
Croscarmellose sódica	16	4.0
Crospovidona	9.0	8.0
Almidón	2.5	2.5

Variable de respuesta: ml de sedimentación

Promedio de dos determinaciones por tratamiento

7.3.2 SOLUBILIDAD

La prueba de solubilidad fué utilizada como una manera de determinar el grado de interacción de los desintegrantes con los solventes agua y etanol. La determinación de la solubilidad para cada desintegrante se realizó como se describe en la metodología. Y los resultados se muestran en la tabla XVI.

De acuerdo a los datos de la tabla XVI, se observa que para los tres desintegrantes la solubilidad es menor en etanol que en agua; es decir, existe una menor interacción de los desintegrantes con el etanol, en comparación con el agua.

TABLA XVI. Solubilidad de desintegrantes.

DESINTEGRANTE	AGUA	ETANOL
Croscarmellose sódica	5.65	0.37
Croscopovidone	1.43	0.56
Almidón	0.34	0.14

Variable de respuesta: Por ciento de material soluble
Promedio de dos determinaciones por tratamiento

De acuerdo a los resultados obtenidos con el volumen de sedimentación y solubilidad, se propone analizar a los desintegrantes en sistemas de tabletas usando agua y etanol para evaluar si la menor interacción anteriormente observada con etanol se reflejará favorablemente en la desintegración y disolución de las tabletas.

7.4 Estudio del comportamiento de croscarmelosa sódica, crospovidona y almidón en relación a el líquido de granulación sobre las propiedades de las tabletas.

La granulación húmeda para la obtención de tabletas es la más antigua y la más ampliamente usada; permite asegurar una buena distribución y uniformidad de contenido para fármacos solubles en bajas dosis y aditivos de color si estos son adicionados en la solución granulante, mejora la cohesividad y compresibilidad de los polvos, es el proceso de elección en formulaciones que contienen altas dosis de fármaco con pobre compresibilidad y flujo, previenen la segregación de los componentes de una mezcla de polvo homogéneo durante su procesamiento, transferencia y manejo. La desventaja es el costo, ya que es un proceso caro debido a la labor, equipo, energía y requerimientos de espacio. La granulación de materiales sensibles a la humedad puede ser superada por el uso de solventes anhidros con aglutinantes solubles en dicho solvente, (Shet et al, 1981).

Tomando en consideración que si la efectación de los desintegrantes durante la granulación con agua se debe a la activación por éste, es factible suponer que la utilización de etanol, un solvente donde los desintegrantes presentan una menor interacción, será una condición más favorable para la desintegración de las tabletas.

El propósito de este estudio fue examinar si el uso de etanol presenta ventajas en comparación al agua, respecto a la eficiencia de disolución, tiempo de desintegración y friabilidad de las tabletas obtenidas por granulación húmeda.

En este estudio se evaluaron concentraciones de 1 y 2 por ciento para los desintegrantes croscarmelosa sódica y crospovidona, y de 5 y 10 por ciento para almidón en una formulación base de tabletas de tertreto de metoprolol. La elaboración de las tabletas se describe en la metodología. Las variables de respuesta fueron eficiencia de disolución, tiempo de desintegración y friabilidad de las tabletas.

7.4.1 EFICIENCIA DE DISOLUCION

Los porcentajes de la eficiencia de disolución a los 30 minutos de las tabletas de metoprolol preparados con los diferentes desintegrantes usando como líquido de granulación agua y etanol se muestran en la tabla XVII y en la figura 13.

De la figura 13 se observa que para la croscarmelosa sódica se obtienen mayores eficiencias de disolución cuando se granula con etanol que cuando se granula con agua. Este efecto puede atribuirse a que el etanol afecta menos que el agua a los granos de croscarmelosa sódica durante la granulación.

Para la crospovidona puede apreciarse que las formulaciones con etanol dan mayores eficiencias de disolución en comparación al agua. Pero también puede apreciarse de la gráfica, que para cada líquido de granulación existe poca diferencia en las eficiencias de disolución al aumentar las concentraciones de 1 a 2 por ciento. La crospovidona es un material altamente hidrofílico que ejerce su mecanismo de acción principalmente mediante la sorción de líquido a través de los poros de la tableta, acción capilar, y posteriormente el polímero se expande causando la desintegración de la tableta, (Chowhan et al, 1985). Las observaciones sugieren, que para las condiciones del estudio, la porosidad constituye la etapa limitante en el proceso de desintegración. Debe considerarse que la granulación con etanol proporcione una estructuración diferente de los gránulos de las tabletas en comparación a la obtenida con el agua, debido a la propia característica del aglutinante. El etanol forma gránulos menos densos y por tanto más porosos que dan como resultado que el desintegrante realice más fácilmente el proceso de desintegración al volverse más favorecida la penetración del fluido hacia la matriz de la tableta.

Para el almidón se observa que las formulaciones con etanol disminuyen las eficiencias de disolución. Al parecer, el incremento en la porosidad debido a el etanol, provoca que el hinchamiento de los granos de almidón ejerzan muy poca presión contra los otros componentes de la matriz de

TABLA XVII. Efecto del líquido de granulación sobre la eficiencia de disolución de tabletas de tartrato de metoprolol

DESINTEGRANTE	EFICIENCIAS DE DISOLUCION			
	A G U A		E T A N O L	
	x	s	x	s
CONTROL	68.2	4.68	65.2	4.28
1 % CROSCARMELO SA SODICA	69.2	3.28	77.3	2.83
2 % CROSCARMELO SA SODICA	75.0	2.70	79.0	1.91
1 % CROSPVIDONA	75.7	1.80	77.7	1.94
2 % CROSPVIDONA	76.2	2.07	79.1	2.09
5 % ALMIDON	81.9	2.1	79.0	2.6
10 % ALMIDON	84.6	1.3	76.3	2.45

x : Medias de 6 tabletas

s : Desviación estándar

Variable de respuesta: Eficiencia de disolución a los 30 minutos
en por ciento

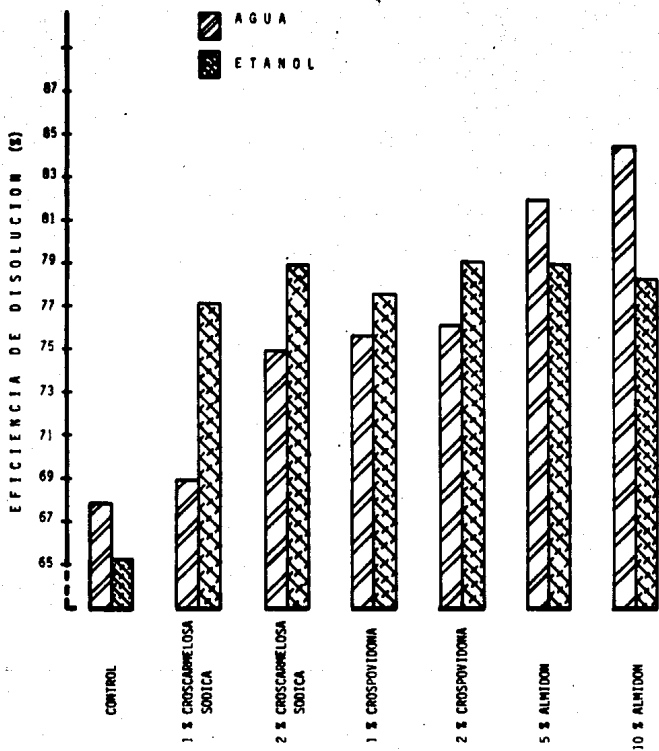


Fig. 13. Eficiencias de disolución a los 30 minutos (%) de tabletas de tartrato de metoprolol conteniendo diferentes desintegrantes utilizando agua y etanol como líquido de granulación.

la tableta originando una liberación del fármaco más lenta.

Es importante hacer notar que las granulaciones obtenidas con etanol, dan aproximadamente las mismas eficiencias de disolución para los tres desintegrantes. Esto sugiere nuevamente que la porosidad de las tabletas es un factor limitante en el proceso de disolución.

De este estudio se desprende que cuando se utilizan desintegrantes como croscarmelosa sódica y crospovidona en un proceso de granulación húmeda, el uso de etanol es más favorable debido a que los gránulos de estos desintegrantes son menos afectados que con agua, y además, el incremento de porosidad ayuda a el proceso de desintegración. Para el caso del almidón la granulación con agua presenta más ventaja que la granulación con etanol.

7.4.2 TIEMPO DE DESINTEGRACION

Los tiempos de desintegración de las tabletas de tartrato de metoprolol obtenidos con agua y etanol como líquidos de granulación se muestran en la figura 14.

Los resultados obtenidos de los tiempos de desintegración de las tabletas con los dos líquidos de granulación probados, muestran un efecto similar a lo encontrado con la eficiencia de disolución.

El empleo de etanol en la granulación es más favorable que el agua para los desintegrantes croscarmelosa sódica y crospovidona. Para el almidón el uso de etanol es desfavorable. La determinación de la prueba de desintegración sin discos como es sugerido por algunos autores, (Lowenthal, 1972; Madan, 1977; Shotton y Leonard, 1976; Kornblum y Stoopak, 1973) permitió realizar observaciones parecidas a las de la eficiencia de disolución, pues se afirma que los discos provocan abrasión de las tabletas y también ocasionan gran turbulencia del medio lo cual daría menores tiempos de desintegración, pero también enmascara diferencias de formulaciones.

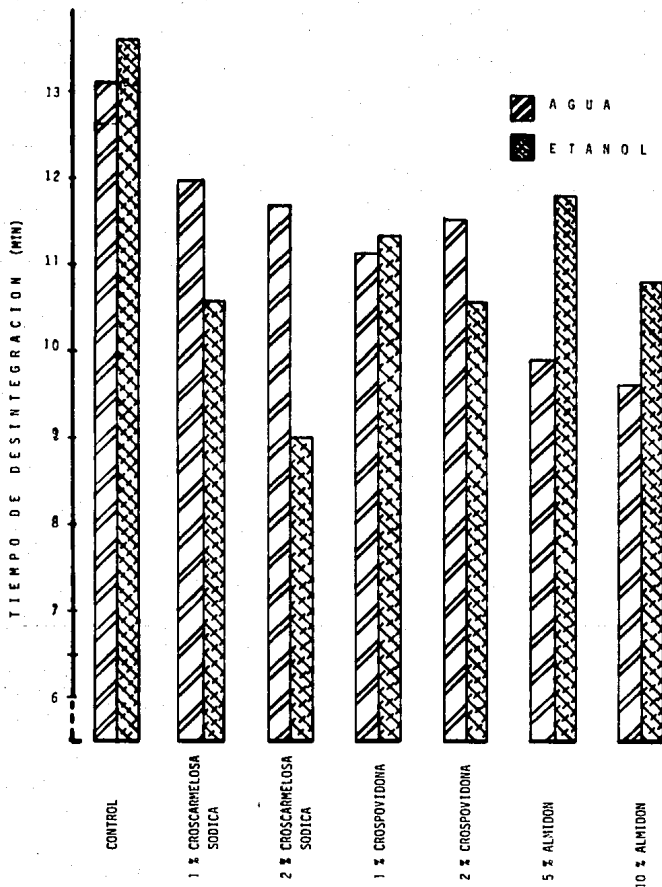


Fig. 14. Tiempos de desintegración de tabletas de tartrato de metoprolol conteniendo diferentes desintegrantes utilizando agua y etanol como líquido de granulación.

7.4.3 FRIABILIDAD

La friabilidad es una medida de la resistencia de la tableta, esta determinación es importante pues se requiere que las tabletas mantengan su integridad durante el manejo, empaque, embarque y uso por el consumidor, (Banker y Anderson, 1986).

La tabla XVIII muestra los resultados de friabilidad de las tabletas conteniendo diferentes desintegrantes y obtenidas por granulación húmeda con agua y etanol.

TABLA XVIII. Efecto del líquido de granulación sobre la friabilidad de tabletas de tartrato de metoprolol.

DESINTEGRANTE	FRIABILIDAD	
	AGUA	ETANOL
1 % CROSCARMELOSA SODICA	0.34	0.39
2 % CROSCARMELOSA SODICA	0.36	0.36
1 % CROSPROVIDONA	0.32	0.34
2 % CROSPROVIDONA	0.30	0.32
5 % ALMIDON	0.36	0.36
10 % ALMIDON	0.38	0.38

Variable de respuesta: Friabilidad en por ciento realizada en 20 tabletas.

La tabla XVIII muestra que la friabilidad no se ve afectada por el tipo de desintegrante y el líquido de granulación.

El uso de desintegrantes en tabletas mejora la desintegración y disolución de las tabletas de tartrato de metoprolol, en comparación a la fórmula sin desintegrante. Respecto a el empleo de etanol en vez de agua para la granulación, se obtienen mayores eficiencias de disolución para los sistemas con los llamados "superdesintegrantes", croscarmelosa sódica y crospovidona; pero menores para el almidón.

El tipo de desintegrante y el empleo de etanol no afecta la friabilidad de las tabletas. Respecto al etanol, este tiene la ventaja que disminuye los tiempos de secado por ser más volátil que el agua, pero sin embargo, es más costoso y existen dificultades en el manejo. El uso de disolventes volátiles e inflamables crea un problema de seguridad, debe existir una ventilación adecuada para reducir efectos tóxicos y para mantener la concentración de vapor abajo de los límites de explosión. Además, el equipo debe estar conectado adecuadamente a tierra para prevenir chispas que podrían iniciar una explosión, (Banker y Anderson, 1986).

Es más conveniente utilizar la granulación con agua empleando almidón al 10% pues con el se obtienen las mayores eficiencias de disolución para las tabletas de tartrato de metoprolol.

7.5 Estudio del comportamiento de croscarmelosa sódica, crospovidona y almidón en relación a la posición intragranular y extragranular sobre las propiedades de las tabletas

Ha sido señalado que durante la fabricación de tabletas, el desintegrante colocado intragranularmente puede ser afectado durante la granulación húmeda, debido a que durante la humectación los desintegrantes absorben agua e hinchan; en el secado posterior, la reversión de estas partículas hinchadas no es completa lo cual provoca una modificación permanente de los granos de desintegrante, reduciéndose la eficiencia de desintegración en las tabletas, (Shangraw et al, 1982; Khan y Rhodes, 1975; Mitra-va] y Hollenbeck, 1982).

Con el fin de establecer el efecto de la humectación en los desintegrantes, se propuso elaborar tabletas por granulación húmeda incorporando los desintegrantes intragranular y extragranularmente, evaluando la eficiencia de disolución, el tiempo de desintegración y la friabilidad de las tabletas.

En este estudio se evaluaron concentraciones de 1 y 2 por ciento para los desintegrantes croscarmelosa sódica y crospovidona y de 5 y 10 por ciento para almidón. La elaboración de las tabletas se describe en la metodología.

7.5.1 EFICIENCIA DE DISOLUCION

La eficiencia de disolución a los 30 minutos, fué determinada en las tabletas conteniendo los desintegrantes en dos posiciones, intragranular y extragranular. Esta variable de respuesta permite examinar la efectividad del desintegrante en la tableta, de una manera más apropiada que el comportamiento de desintegración del comprimido (Gordon et al, 1987). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla XIX y en la figura 15.

TABLA XIX. Efecto de la posición intragranular y extragranular sobre la eficiencia de disolución de tabletas de tartrato de metoprolol.

DESINTEGRANTE	EFICIENCIAS DE DISOLUCION			
	INTRAGRANULAR		EXTRAGRANULAR	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s
CONTROL	68.0	4.68		
1 % CROSCARMELOSA SODICA	69.2	3.28	76.3	2.10
2 % CROSCARMELOSA SODICA	75.0	2.70	86.4	1.35
1 % CROSPVIDONA	75.7	1.80	83.8	0.5
2 % CROSPVIDONA	76.2	2.07	81.9	2.03
5 % ALMIDON	81.9	2.10	83.0	3.9
10 % ALMIDON	84.6	1.3	87.2	1.44

\bar{x} : Media de 6 tabletas

s : Desviación estándar

Variable de respuesta: Eficiencia de disolución a los 30 minutos en por ciento

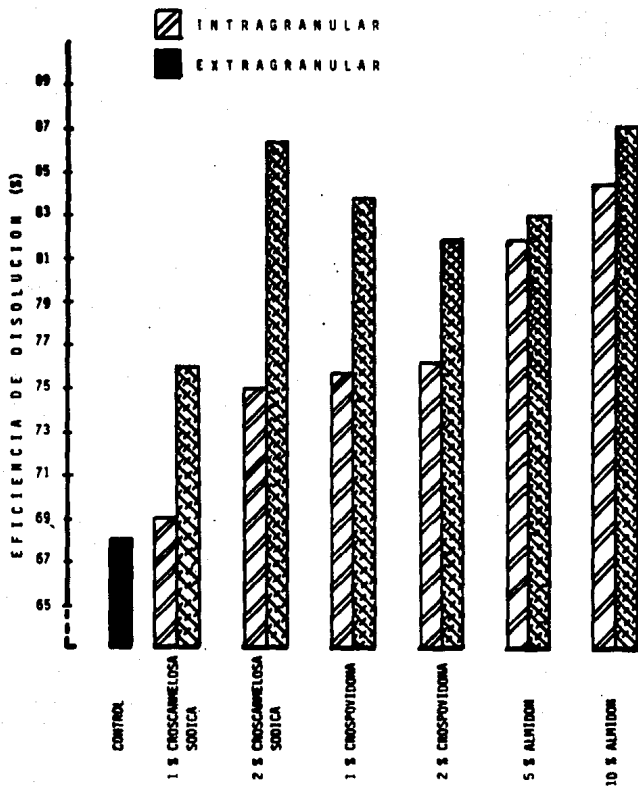


Fig. 15. Eficiencias de disolución a los 30 minutos (%) de tabletas de tartrato de metoprolol con diferentes desintegrantes colocados en posición intragranular y extragranular.

En la figura 14 se observa que la croscarmelosa sódica en la posición extragranular muestra mayores eficiencias de disolución que cuando se encuentre en la posición intragranular. Este hecho apoya la hipótesis de algunos autores al decir que el hinchamiento que se produce durante el proceso de granulación provoca un deterioro que se manifiesta como una disminución de la eficiencia de desintegración. Un estudio mostró que la croscarmelosa sódica fué mojada con una cantidad apropiada de agua y posteriormente secada. Este material se incorporó de manera extragranular a un sistema estándar de tabletas encontrándose una reducción en la eficiencia de desintegración, en comparación a un control que contenía un desintegrante estándar. Los autores señalaron en este estudio, que se debía presumiblemente al resultado de una reversión estructural incompleta del desintegrante, (Gould y Tan, 1985).

Para el caso de la crospovidona, en la posición extragranular se obtienen mayores eficiencias de disolución que en la posición intragranular. La crospovidona es un material que actúa primeramente por acción capilar seguida por un efecto de hinchamiento. Cuando el agua es absorbida por la red estructural, el polímero se expande y las partículas hinchan, (Kornblum y Stoopsk, 1973).

La explicación de las mayores eficiencias de disolución en la posición puede ser debida a la forma en que se distribuya el material. En la incorporación extragranular debe existir una mayor cantidad de crospovidona rodeando a los gránulos, existiendo más sitios para la acción capilar en comparación al desintegrante intragranular. Cuando la tableta entra en contacto con el agua ésta desintegra rápidamente a gránulos y estos por ser solubles disuelven en el medio. Cuando el desintegrante se halla intragranularmente se lleva a cabo más lentamente la acción capilar pues la solubilidad de los constituyentes de la tableta forman una barrera viscosa durante la fase de penetración retardando con ello la desintegración. La explicación anterior está basada en lo que reporta la literatura, la cual menciona que debido a la baja densidad del material, permite una amplia distribución en la matriz de la tableta, además el área específica de la crospovidona es mucho mayor a el valor esperado a partir de la distribución del tamaño de partícula y de la forma de la misma, debido po-

siblemente a la rugosidad de las fibras, (Caramella et al, 1984; Shangraw et al, 1980).

Las formulaciones conteniendo almidón en la posición extragranular muestran eficiencias de disolución ligeramente mayores en comparación a la intragranular. Este resultado coincide con un estudio realizado con de sintegrantes, el cual reporta que el almidón extragranular desintegra más rápidamente que el intragranular pero que este último forma una dispersión más fina de partículas, (Shotton y Leonard, 1976).

Se ha señalado que cuando se adiciona el almidón antes de la granulación húmeda, éste funciona como aglutinante y desintegrante; y cuando se adiciona en estado seco actúa como desintegrante, (Chowhan et al, 1983)

7.5.2 TIEMPO DE DESINTEGRACION

Los tiempos de desintegración de las tabletas de tartrato de metoprolol conteniendo los desintegrantes en dos posiciones, intragranular y extragranular se muestran en la figura 16.

Los resultados obtenidos de los tiempos de desintegración muestran un efecto similar a lo encontrado con la eficiencia de disolución. Las formulaciones extragranulares desintegran más rápidamente que la intragranulares.

La croscarmellose sódica y el almidón al 2 y 10 por ciento, respectivamente en la posición extragranular consiguen los menores tiempos de desintegración

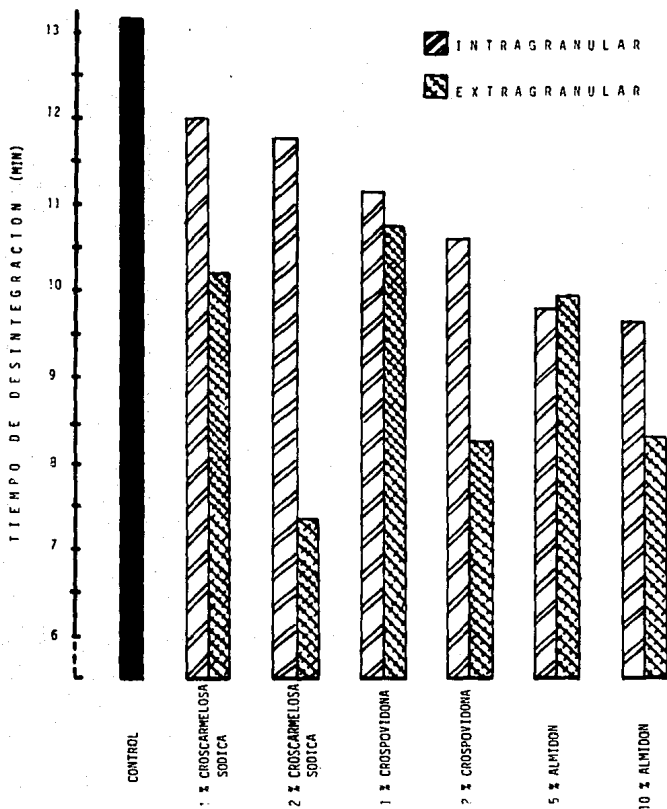


Fig. 16. Tiempo de desintegración de tabletas de tartrato de metoprolol conteniendo diferentes desintegrantes colocados en posición intragranular y extragranular.

7.5.3 FRIABILIDAD

La determinación de friabilidad es una medida importante de la resistencia de la tableta, ya que si estas tienden a perder polvo o a fragmentarse durante su manejo se puede originar una deficiente presentación que repercutirá en la aceptación por el consumidor, además puede crear procesos excesivamente polvocos en las diversas áreas de fabricación y también pueden haber variaciones de peso o problemas de uniformidad de contenido, (Barker y Anderson, 1986).

En este estudio se evaluó la friabilidad para poder determinar si los desintegrantes en dos posiciones afectan la resistencia de las tabletas. Los resultados obtenidos se encuentran en la tabla XX.

TABLA XX . Efecto de la posición intragranular y extragranular de los desintegrantes sobre la friabilidad de tabletas de tartrato de metoprolol.

DESINTEGRANTE	F R I A B I L I D A D	
	INTRAGRANULAR	EXTRAGRANULAR
1 % CROSCARMELOSA SODICA	0.34	0.32
2 % CROSCARMELOSA SODICA	0.36	0.40
1 % CROSPROVIDONA	0.32	0.32
2 % CROSPROVIDONA	0.30	0.32
5 % ALMIDON	0.36	0.39
10 % ALMIDON	0.38	0.54

Variable de respuesta: Friabilidad en por ciento, realizada en 20 tabletas.

La tabla XX muestra que para la croscarmelosa sódica y para la crospovidona la friabilidad no se ve afectada por la posición. Al respecto, se reporta en la literatura que la crospovidona es directamente compresión-

ble en forma pura, y esto se relaciona también a bajos porcentajes de friabilidad en formulaciones de tabletas, (Kornblum y Stoopak, 1973).

Para el almidón se obtuvieron las friabilidades más altas, en particular en la posición extragranular. Esto es similar a estudios realizados al respecto, que indican que la friabilidad de tabletas comprimidas con almidón en el proceso de granulación húmeda es más baja comparada con tabletas conteniendo almidón en la forma unión seca, (Chowhan et al, 1983). Esto puede ser atribuido a que el almidón en la posición intragranular además de actuar como desintegrante funciona también como aglutinante, lo que resulta en una mejor unión del compacto.

Las eficiencias de disolución de las tabletas de tartrato de metoprolol son mejores cuando los desintegrantes son colocados fuera del gránulo que cuando son colocados dentro, en un proceso de granulación húmeda.

Las mejores eficiencias de disolución se obtienen con croscarmelosa sódica al 2 % y almidón al 10 % en posición extragranular. Sin embargo, el almidón tiene la desventaja de presentar la friabilidad más alta e diferencia, la croscarmelosa sódica tiene la friabilidad más baja.

La incorporación de los desintegrantes a los gránulos secos significa una mejoría en la disolución y por lo tanto en la biodisponibilidad de las tabletas de tartrato de metoprolol. Pero se requiere de una evaluación de este proceso para determinar las condiciones que aseguren la consistencia del producto, para que no se presenten problemas por falta de uniformidad del desintegrante en la tableta por causa de segregación o por un mezclado deficiente.

CONCLUSIONES

- * En la validación del método espectrofotométrico para tartrato de metoprolol se encontró que éste reúne estadísticamente las características de linealidad, precisión, exactitud y especificidad requeridas para el análisis de rutina de la valoración y disolución del fármaco en las tabletas.
- * La menor interacción fisicoquímica entre el etanol y los desintegrantes solos, observada en el estudio de solubilidad y volumen de sedimentación, permitió seleccionar al etanol como el mejor medio de granulación para las tabletas. En relación a la eficiencia de disolución, tiempo de desintegración y friabilidad, se obtuvo que la croscarmelosa sódica y crospovidona en el sistema de tabletas, son más eficientes cuando se granula con etanol que cuando se granula con agua. Para el almidón, el empleo de etanol afecta adversamente las propiedades de las tabletas.
- * Respecto a la eficiencia de disolución, tiempo de desintegración y friabilidad de las tabletas, se obtuvo que la edición extragranular de los desintegrantes estudiados son más eficientes que cuando se colocan intragranularmente. Los mejores desintegrantes fueron croscarmelosa sódica al 2 % y almidón al 10 %, ambos en la posición extragranular.

El estudio de los desintegrantes croscarmelosa sódica, crospovidona, y almidón cumplió con los objetivos establecidos al determinar la capacidad del método analítico para su aplicación a este estudio, el efecto de agua y etanol sobre los desintegrantes en las tabletas y el efecto de la posición intra y extragranular de las tabletas.

Con los resultados de este estudio se pudo determinar que la posición extragranular es la condición más favorecida para conseguir las mayores eficiencias de disolución para las tabletas de tartrato de metoprolol obtenidas por un proceso comúnmente utilizado: la granulación húmeda. Además este estudio permite tener formulaciones alternativas para obtener adecuados resultados de disolución, desintegración y friabilidad de tabletas, en caso de escasez de materiales o por consideraciones de costo.

9 BIBLIOGRAFIA

1. Ac-Di-Sol. Goma de celulosa modificada, NF. Información técnica. Boletín SD-1 y SD-14. FMC Corporation.
2. Banker, G. S. and Anderson, N. R., "Tablets". in Lachman, L., Lieberman, H. A. and Kanig, J. L. (Eds.). THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY, 3th. edition, Lea and Febiger, USA (1986).
3. Banker, G. S., Peck, G. E. and Bailey, G. "Tablet formulation and design" in Lieberman, H. A. and Lachman, L. PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS. Vol. 1, Marcel Dekker Inc. USA (1980).
4. Cartensen J. T. PHARMACEUTICS OF SOLIDS AND SOLID DOSAGE FORMS. John Wiley and Sons, USA (1977).
5. Fanner, D. E., Anderson, N. R. and Banker, G. S. "Granulation and Tablet Characteristic" in Lieberman, H. A. and Lachman, L. (Eds.). PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS, Vol 2, Marcel Dekker Inc., USA (1981).
6. Gunesel, W. C. and Kanig, J. H. "Tablets" in Lachman, L., Lieberman, H. A. and Kanig, J. K. THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY, 2nd edition, Lea and Febiger, USA (1976).
7. HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain, USA (1986).
8. Mc. Ginity, L. T. Stavchansky, N. G. and Martin, M. R. "Bioavailability in tablet technology" in Lieberman, H. A. and Lachman, L. PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS. Vol. 2, Marcel Dekker Inc., USA (1981).

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

9. Polivinilpirrolidone para la industria farmacéutica. Información técnica. B 382 s, Kollidon, 1981.
10. Reinders, M. A. and Arnds-Scholts, A. W. APLICATIONS OF DISINTEGRANT IN TABLET MAKING, AVEBE. Holland.
11. Shet, B. B., Bandelin, F. J. and Shengraw, R. F. "Compressed tablets" in Lieberman H. A. and Lachman, L. (Eds.) PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS. Vol. 1, Marcel Dekker Inc., USA (1980).
12. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, (1985), 21st. Ed., National Formulary 16 th. Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.
13. Weiner, N. "Drogas que inhiben a los nervios adrenérgicos y bloquean a los receptores adrenérgicos" en Goodman, A. Goodman, L. and Gilman, A. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA, 6a. Ed., Editorial Médica Panamericana, México (1982).
14. Appelgren, C. "Recent advances in granulations technology and equipment". Drug Development and Industrial Pharmacy, 11(2 y 3), 725-741 (1985).
15. Savitz, J. F., Shironani, P. K. "Selection of optimum dissolution test methods in dosage forms design". Drug Development and Industrial Pharmacy, 11(4), 761-770 (1985).
16. Baukelsier, P., Mathew, A.M., Ludwig, A. and Ooteghem, M. "The influence of the swelling characteristics of disintegrants on the availability of a hidrofobic drug from hard gelatin capsules". Journal of Pharmaceutical Belgian, 39(6), 361-365 (1984).
17. Bolhuis, G. K., Smalibroek, A. J. and Lerck, C. F. "Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing I: Effect on tablet disintegration". Journal of Pharmaceutical Sciences, 70(7), 1328-1330 (1981).

18. Bolhuis, G. K., Kemp, H. V., Lerck, C. F. and Sessink, F. G. "On the mechanism of action of modern disintegrants". Acta Pharmaceutica Technologica, 28(2), 111- 114 (1982).
19. Bossert, J. and Stamm, L. " Effect of mixing on the lubrication of cristalline lactose by magnesium stearate". Drug Development and Industrial Pharmacy, 6(6), 513 (1980).
20. Caramella, C., Colombo, P., Bettinetti, G., Giordano, F., Conte, U. and La Menna, A. " Swelling properties of disintegrant". Acta Pharmaceutica Technologica, 30(2), 132-139 (1984).
21. Caramella, C., Colombo, P., Conte, U., Gazzaniga, A. and La Menna, A. "The role of swelling in the disintegration process". International Journal of Pharmaceutical Technology and Products Manufacturing, 5(2), 1-5 (1984).
22. Colombo, P., Conte, U., Caramella, C. and La Menna, A. "Disintegrant force as a new formulation parameter". Journal of Pharmaceutical Sciences, 73(5), 701-705 (1984).
23. Chowhan, Z. T., Li-Hue-Chi. "Drug-exipient interactions resulting from powder mixing II: Possible mechanism of interaction with croscovidone and its effect on in vitro dissolution". Pharmaceutics Technology, 9(40), 28-41 (1985).
24. Chowhan, Z. T. and Yang, I. C. "Effect of intergranular versus intragranular cornstarch on tablet friability and in vitro dissolution". Journal of Pharmaceutical Sciences, 72(9), 983-988 (1983).
25. Chowhan, Z. T. and Chow, Y. P. "Compression properties of granulations made with binders containing different moisture contents". Journal of Pharmaceutical Sciences, 70(10), 1134-1139 (1981).

26. Commons, K. C., Bergen, A., and Walker, G. C. "Influence of starch concentration on the disintegration time of tolbutamide tablets". Journal of Pharmaceutical Sciences, 57(7), 1253-1255 (1968).
27. Feinstein, W. Bertlucchi, A. J. "Comparative study of selected disintegrating agent". Journal of Pharmaceutical Sciences, 55(3), 332-334 (1966).
28. Frömming, K. H. Ditter, W. and Horn, D. "Sorptions properties of crosslinked polyvinylpyrrolidone". Journal of Pharmaceutical Sciences, 70(7), 738-743 (1981).
29. Guerre, J. and Finkelson, M. J. "Validation of analytical methods by FDA laboratories". Pharmaceutical Technology, 10(3), 74-84 (1986).
30. Gordon, M. S. and Chowhan, Z.T. "Effect of tablet solubility and hydroscopicity on disintegrant efficiency in direct compression tablets in terms of dissolution". Journal of Pharmaceutical Sciences, 76(12), 907-909 (1987).
31. Gould, P. L., Tan, S. B. "The effect of recompression on disintegrant efficiency in tablets prepared by wet granulations". Drug Development and Industrial Pharmacy, 11(2 y 3), 441-460 (1985).
32. Ingram, J. T. and Lowenthal, M. "Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant I: Factors that affect the swelling of starch grains at 37°". Journal of Pharmaceutical Sciences, 55(6), 614-617 (1966).
33. Ingram, J. T. and Lowenthal, W. "Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant III: Factors affecting starch grain damage and their effect on swelling of starch and disintegration of tablets". Journal of Pharmaceutical Sciences, 57(3), 393-398 (1968).
34. Kenig, J. L. and Rudnic, E. M. "The mechanism of disintegrant action". Pharmaceutical Technology, April, 52-56 (1984).

35. Khan, K. A. and Rhodes, C. T. "Disintegration properties of calcium phosphate dibasic dihydrate tablets". Journal of Pharmaceutical Sciences, 64(1), 166-167 (1975).
36. Khan, K. A. and Rhodes, C. T. "Water sorption properties of tablets disintegrants". Journal of Pharmaceutical Sciences, 64(3), 447-451 (1975).
37. Khan, K. A. and Rhodes, C. T. "Effect of disintegrant concentration on disintegration and compression characteristics of two insoluble direct compression systems". Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences, 8(3), 77-80 (1973).
38. Kornblum, S. S. and Stoopak, S. B. "A new tablet disintegrating agent: Crosslinked polyvinylpyrrolidone". Journal of Pharmaceutical Sciences, 62(1), 43-49 (1973).
39. Lerk, C. F., Bolhuis, G. K. and Boer, A. H. "Effect of microcrystalline cellulose on liquid penetration and disintegration of directly compressed tablets". Journal of Pharmaceutical Sciences, 68(2), 205-208 (1979).
40. Lowenthal, W. "Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant V: Effect on starch grain deformation". Journal of Pharmaceutical Sciences, 61(3), 455-459 (1972).
41. Lowenthal, W. "Disintegration of tablets". Journal of Pharmaceutical Sciences, 61(11), 1695-1711 (1972).
42. Lowenthal, W. and Wood, J. H. "Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant VI: Location and structure of starch in tablets". Journal of Pharmaceutical Sciences, 62(2), 287-293 (1973).
43. Lowenthal, W. and Burruss, R. A. "Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant IV: Effect of medicaments and disintegrants on mean pore diameter and porosity". Journal of Pharmaceutical Sciences, 60(9), 1325-1331 (1971).

- 60(9), 1325-1331 (1971).
44. Madan, P. L. "A combination disintegration-dissolution apparatus for fast disintegrating tablets". Drug Development and Industrial Pharmacy, 3(6), 575-484 (1977).
45. Melkowska, S., Khan, K. A., Lentle, R., Merchant, J. and Elger, G. "Effect of re-compression on the properties of tablet prepared by moist granulation". Drug Development and Industrial Pharmacy, 9(3), 349-361 (1983).
46. Miller, R. A., Down, G. R., Yates, C. H. and Millarm, J. F. "An evaluation of selected tablets disintegrants". Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences, 15(3), 55-58 (1980).
47. Patel, N. R. and Hopponen, R. E. "Mechanism of action of starch as a disintegrating agent in aspirin tablets". Journal of Pharmaceutical Sciences, 55(10), 1065-1068 (1966).
48. Rudnic, E. M., Rhodes, C. T., Welch, S. and Bernardo, P. "Evaluation of the mechanism of disintegrant action". Drug Development and Industrial Pharmacy, 8(1), 87-109 (1982).
49. Sha, N. H., Lazarous, J. H., Shet, P. R. and Jaroucky, C. F. "Carboxymethyl cellulose: Effect of degree of polymerization and substitution on tablet disintegration and dissolution". Journal of Pharmaceutical Sciences, 70(6), 611-616 (1981).
50. Shangraw, R., Mitreva, A. and Shah, M. "A new era of tablets disintegrants". Pharmaceutical Technology, 4(10), 49-57 (1980).
51. Shotton, E. and Leonard, G. S. "Effect intragranular and extragranular disintegrating agents on particle size of disintegrated tablets". Journal of Pharmaceutical Sciences, 65(8), 1170-1174 (1976).

52. Schwetz J. B., Martin, E. T. and Dehner, E. J. "Intragranular starch: Comparison of starch USP and modified cornstarch". Journal of Pharmaceutical Sciences, 64(2), 328-332 (1975).
53. Vedes, E. B., Down, G. R. and Miller, R. A. "Effect of compressional force on tablets containing cellulosic disintegrators I: Dimensionless disintegration values". Journal of Pharmaceutical Sciences, 73(6), 781 (1984).