

14
29

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



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

**REFORMULACION DE UNA FORMA
FARMACEUTICA ORAL DE LIBERA-
CION CONTROLADA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
GEORGINA TERESA GONZALEZ FABRE



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Pág.
INTRODUCCION	1
I. FUNDAMENTACION DEL TEMA	
A. LIBERACION CONTROLADA	2
B. FORMULACIONES	7
C. CARACTERISTICAS DE LAS SUSTANCIAS DE RECU- BRIMIENTO	12
D. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS	14
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
III. OBJETIVOS	19
IV. HIPOTESIS	19
V. MATERIAL Y EQUIPO	20
VI. METODOS	
A. METODOS DE FABRICACION	23
B. METODOS DE CONTROL	24
C. METODOS DE CONTROL DE PROCESO Y PARA LA DE- TERMINACION DE LAS PROPIEDADES REOLOGICAS..	30
VII. DESARROLLO EXPERIMENTAL	35
VIII. RESULTADOS	36
IX. ANALISIS DE RESULTADOS	37
X. CONCLUSIONES	101
XI. BIBLIOGRAFIA	103

I N T R O D U C C I O N

En la industria farmacéutica son introducidos al mercado nuevos medicamentos como resultado de investigaciones. Estas se realizan tanto en los principios activos, como en los excipientes que van incluidos en la formulación. Así el medicamento obtenido, deberá cumplir con ciertas características de calidad, que algunas veces estarán ya establecidas y otras se tendrán que fijar, para garantizarlo de acuerdo al uso que le será dado. En otras ocasiones, ciertos medicamentos son reformulados cuando, con el transcurso del tiempo se observa que sería benéfico un cambio, por ejemplo, por razones de estabilidad, toxicidad, mercadotecnia, etc. e por no tener un óptimo nivel de calidad.

En los preparados farmacéuticos de liberación controlada, además de los controles de calidad que se le realizan a un preparado farmacéutico convencional, es necesario demostrar el control "in - vitro" de liberación, de él o los principios activos que contienen, debido a que de éste parámetro depende la eficacia terapéutica de dichos preparados farmacéuticos. De ésta forma resulta indispensable verificar que los perfiles de liberación de los principios activos, cumplan con las especificaciones, con las que originalmente fueron diseñados.

En el presente trabajo, se desarrolló un estudio de reformulación y optimización del proceso de fabricación de una preparación farmacéutica de liberación controlada, conteniendo Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina, como principios activos deshidratados en una matriz plástica.

I. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

A. LIBERACION CONTROLADA.

1. Generalidades.

La administración oral de fármacos con el uso de formulaciones de liberación controlada, es un concepto extremadamente popular, que ha atraído la atención de los científicos farmacéuticos durante más de cuarenta años. Durante éste tiempo, han demostrado ser útiles en el mejoramiento de la liberación de fármacos cuando son diseñados apropiadamente (5).

Liberación sostenida, acción repetida, acción retardada y liberación controlada, son algunos de los términos empleados para identificar a los sistemas de liberación de fármacos, los cuales han sido diseñados para alcanzar un efecto terapéutico prolongado a través de una liberación continua del fármaco por un período de tiempo largo, después de la administración de una dosis simple. El desarrollo de la mayoría de los sistemas de liberación controlada, se basa en proporcionar una cantidad consistente de fármaco, igual a la cantidad eliminada por el organismo durante un período de tiempo predeterminado (15,30).

Además están involucradas una serie de consideraciones muy importantes relacionadas a las propiedades fisicoquímicas y biológicas del fármaco (solubilidad, estabilidad, tamaño molecular, coeficiente de partición, metabolismo, vía de administración y efectos colaterales).

El primer paso en el desarrollo de una preparación farmacéutica de liberación controlada, es decidir si éste tipo de preparación farmacéutica es adecuada para el medicamento en cuestión y un factor muy importante que debe tomarse en cuenta, además de los mencionados anteriormente es el tiempo de vida media biológica del fármaco. Los fármacos

que tienen una vida media en el organismo mayor de ocho horas, no deben usarse en preparaciones farmacéuticas de liberación controlada. Los fármacos cuya vida media oscila entre 4 y 6 horas son apropiados para liberación controlada y aquéllos que tienen una vida media de una hora o menos y se administran en dosis normales altas (más de 50 miligramos) son difíciles de formular en preparaciones de liberación controlada (22,26,29). Este tipo de preparaciones farmacéuticas ofrece una serie de ventajas, que son las siguientes: simplificación de la posología, disminución e eliminación de los efectos secundarios, prolongación de la acción terapéutica y liberación eficiente del fármaco (1). Existen muchos métodos mediante los cuales es posible, construir una barrera física que controle la liberación del fármaco de un sistema farmacéutico oral. Dentro de estos tenemos: recubrimiento entérico, erosión lenta, complejación, matriz hidrofílica, intercambio iónico, mezclas de gránulos de liberación, bomba osmótica, microencapsulación, fabricación de microesferas (23) y uno de los más utilizados es el de matriz plástica, el cual es tema del presente trabajo.

2. Matriz Plástica.

En esta clase de preparado farmacéutico, el principio activo es comprimido, después de su granulación, mezclada e recubrimiento con uno o varios excipientes insolubles de naturaleza plástica. Después de la compresión, se obtiene una estructura porosa, inerte e insoluble que contiene el fármaco (6). Posteriormente a la ingestión, cuando el comprimido llega al estómago se libera rápidamente una cierta cantidad de principio activo que provee una dosis inicial para la obtención de un efecto inmediato. Cuando los líquidos gastrointestinales penetran en el comprimido

do, disuelven el principio activo y éste difunde hacia el exterior, lográndose así la liberación prolongada del principio activo. Finalmente, una vez liberado éste, la estructura de la matriz se elimina intacta en las heces y la liberación del principio activo puede llegar a porcentajes próximos entre el 80 y 100 % (1,6,19).

Algunas de las materias primas utilizadas para formar una matriz plástica son: Polietileno, Polivinilacetate, Polimetacrilato, Cloruro de Polivinilico, Etilcelulosa, Etilmetacrilato y Derivados del Silicón (19,20).

La velocidad de liberación del principio activo a partir de una matriz plástica, según Higuchi (16), sigue la siguiente ecuación:

$$Q = \sqrt{\frac{D \cdot E}{f}} (2A - EC_s) \cdot C_s \cdot t$$

Donde:

- Q = Cantidad de fármaco liberado del comprimido por unidad de superficie expuesta a tiempo t.
- D = Coeficiente de difusión del principio activo en el medio.
- E = Porosidad de la matriz.
- f = Irregularidad de la matriz.
- A = Cantidad de medicamento por unidad de volumen de la matriz.
- C_s = Solubilidad del fármaco en el medio.

Esta ecuación muestra que, además de los factores que dependen del fármaco, también tienen importancia los relativos a la matriz. Así la velocidad de liberación puede medi

ficarse regulando la fuerza de compresión. También tienen importancia la cantidad de excipiente, puesto que aumentan de el volumen de la matriz para la misma cantidad de principio activo, disminuye el valor de A. Además Q es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo y su representación gráfica es una recta.

En resumen la liberación de un principio activo, a partir de una matriz plástica, depende de:

- . Superficie total y forma de la matriz.
- . Naturaleza del constituyente insoluble y su proporción.
- . Naturaleza y cantidad del disolvente de granulación.
- . Concentración de principio activo.
- . Granulometría y solubilidad del principio activo.
- . Presencia de excipientes (hidrófiles e hidrófobos).
- . Tamaño de los gránulos.
- . Parámetros tecnológicos como la fuerza de compresión.

3. Métodos de Control "in - vitro".

Tanto en el proceso de desarrollo, como en el de producción de preparaciones farmacéuticas de liberación controlada, es necesario controlar en forma significativa, la liberación del fármaco (22,23). Debido a que son variados los mecanismos que se utilizan para lograr una liberación controlada, no existe un dispositivo mecánico e medio de disolución adecuada para todos los casos. El método de prueba debe adaptarse al fármaco y al mecanismo de liberación particular. Un método de control "in - vitro", para cierto producto de liberación controlada debe dar resultados reproducibles y éstos deben correlacionarse con la liberación del medicamento "in - vivo", aún cuando la liberación "in - vitro" no necesariamente tiene que ser la misma que "in - vivo". Una prueba "in - vitro" se emplea para demostrar las diferencias en las propiedades de disolución

intrínsecas entre diferentes lotes de producción. Los métodos descritos en la literatura, para determinar los perfiles de liberación de éste tipo de medicamentos varían con el tipo y forma del producto. Los métodos son diferentes para cápsulas y para comprimidos y las variantes usuales son: los intervalos de muestreo, la composición de los medios de disolución y la velocidad de agitación (1). La determinación de la cantidad de fármaco liberado de la preparación farmacéutica, a intervalos preestablecidos, puede efectuarse:

- 1) Sobre el residuo remanente en la preparación farmacéutica.
- 2) Sobre el líquido de disolución.

4. Evaluación "in - vivo".

Existen publicaciones, que ponen de manifiesto la marcada diferencia, entre los métodos empleados en la evaluación "in - vivo", de algunos productos de liberación controlada (33). En el caso ideal, éstos métodos deben incluir mediciones cuantitativas de la actividad del medicamento e concentración del mismo, después de ser administrado en una preparación farmacéutica de liberación controlada; además, deben incluirse comparaciones con los datos obtenidos después de administrar el medicamento en solución e en comprimidos de rápida desintegración. En muchas ocasiones éstas mediciones no son posibles debido a la concentración tan baja del fármaco en el organismo, falta de conocimientos del metabolismo del fármaco e uso de parámetros inadecuados en la medición. En tales casos resulta apropiado un estudio clínico cuidadosamente conducido y controlado de éstas preparaciones farmacéuticas.

Algunos requerimientos aplicables en la evaluación "in - vivo" de las preparaciones farmacéuticas de liberación con

trelada sen:

- 1) Requerimientos para demostrar seguridad y eficacia (datos farmacocinéticos: absorción, distribución, metabolismo y excreción).
- 2) Pruebas de desempeño biológico (para establecer biodisponibilidad relativa) basadas en el estudio de los niveles sanguíneos, cuando éstos pueden ser correlacionados correctamente con la actividad terapéutica (27).

B. FORMULACIONES.

1. Generalidades.

La formulación de medicamentos en general, puede ser descrita como el proceso en el cual el formulador asegura que la cantidad correcta de fármaco, en la forma adecuada, es liberada en el tiempo justo, a la velocidad necesaria y en el lugar adecuado; éste comportamiento debe conservarse durante la vida de anaquel del medicamento. Aunado a estas características, la formulación debe ser rentable, es decir, debe entre otras cosas, estar constituida en lo posible por materiales de fácil y seguro acceso. El proceso de manufactura deberá tratar de realizarse a través de métodos directos, en los que se empleen el menor número de horas - hombre; con equipo de uso general que pueda utilizarse en la fabricación de varios productos. Con un programa lógico para seleccionar los excipientes y etapas de manufactura de un producto dado, se puede seleccionar también una formulación. Como regla general se dice que mientras menos compleja sea la fórmula, mejor definidas quedarán las características del fármaco y de los excipientes.

2. Optimización de Formulaciones.

El término "optimización" es usado con frecuencia en Farmacia, con respecto a la formulación y al proceso de fabricación, y se define como realizar algo tan perfecto o funcional como sea posible. En proyectos de desarrollo, se experimenta generalmente con una serie de etapas lógicas, teniendo un control de las variables y cambiando solo una a la vez, hasta que se obtenga un producto satisfactorio (35).

Los parámetros de optimización son: los tipos de problemas y las variables (2).

Las técnicas más ampliamente usadas para la optimización pueden dividirse en dos categorías:

- 1) La experimentación se realiza conjuntamente con los estudios de optimización.
- 2) La experimentación es terminada antes que la optimización se realice.

La primer categoría se lleva a cabo por el Método de operaciones evolucionarias (EVOP) y por el método simple. La segunda por los métodos matemáticos clásicos, como por ejemplo el Método de Lagrangian, en el cual es necesario, que la relación entre cualquier variable dependiente y una o más variables independientes sea conocida. Para obtener las relaciones necesarias entre dichas variables, hay dos posibles enfoques: el teórico y el empírico (2).

Al efectuar una optimización, generalmente se prosigue de la siguiente forma: primero se debe tener una formulación base y dependiendo de los resultados obtenidos, se efectúan las modificaciones necesarias (2).

Desde la formulación más simple hasta la más compleja, existen cantidades de excipientes y etapas del proceso de fabricación que pueden ser variados y cualquier información que resulte de esa variación, podrá ser utilizada por

el formulador como una base para seleccionar la mejor formulación. Una experimentación bien diseñada y realizada, y el análisis de los resultados que se produzcan a partir de la misma debe conducir no sólo al producto óptimo o más deseable, sino también al control de las propiedades del producto.

Como conclusión final se deduce que mientras más se conozca acerca de un sistema y mejor se pueda definir, más cerca se estará de lograr su optimización y control (35).

3. Lote Económico.

Entre las principales funciones del Q.F.B. en la industria farmacéutica, está lograr una productividad satisfactoria y llevarla a niveles óptimos, lo cual en la actualidad constituye una obligación a nivel nacional. Para conseguir dicha productividad, debe existir una buena planeación, la cual se obtiene con la fabricación de lotes económicos (25).

En la elaboración de una cantidad determinada de unidades, para satisfacer la demanda anual de un producto, es necesario considerar una serie de factores, que afectan el costo final del mismo, para lo cual se requiere precisar algunos conceptos básicos, para posteriormente definir lo que es un lote económico y la manera de calcularlo.

- Índice de rotación: es la relación entre la demanda anual de un producto y el inventario o existencia promedio del mismo, estimado en valores o en piezas. Entre mayor sea el índice de rotación, menor será la inversión requerida para satisfacer la venta anual.

- Costo directo y costo fijo de un proceso de manufactura: un producto terminado tiene un Costo directo representado por la suma de los costos de los ingredientes que lo forman más el de los componentes de envase, más el costo de

la mano de obra consumida en las operaciones de fabricación y de envasamiento. A este hay que añadir el costo proporcional del equipo empleado, y el de ciertos servicios como energía eléctrica y combustible. Este costo directo tiene la característica de ser constante por unidad producida, y el total depende del número de unidades producidas. Existe entre costo fijo por cada orden de producción que no importa cual sea el tamaño del lote o la cantidad de piezas a producir, y que se expresa en valores monetarios por cada orden.

- Costo de mantenimiento de existencias: es el costo que representa para la compañía, el mantener un inventario determinado de un producto en el almacén. Este costo se calcula en tanto por ciento del valor de la inversión promedio en piezas en el almacén y llevado al año.

- Costo de ordenar: incluye principalmente el precio del tiempo y de la documentación necesaria para las siguientes operaciones: revisión de existencias y decisión de ordenar un lote, emisión de la orden de producción, registros del lote, preparación y surtido del lote, recibo y comprobación de materiales por las áreas de producción, preparación del equipo de manufactura y de la línea de acondicionamiento, análisis en proceso y aprobación final del lote por Control de Calidad, entrega del producto terminado al almacén.

Por lo tanto el costo total anual de ordenar depende entonces del número de lotes que se ordenan al año.

Lote Económico, es la cantidad de un producto, que debiera comprarse o fabricarse en una sola vez, con el fin de reducir al mínimo el costo total implicado, incluyendo los costos causados por el pedido y costos de mantenimiento. También llamado "magnitud óptima de un lote" (34).

La fórmula clásica para determinar el tamaño del lote económico es :

$$Q = \sqrt{\frac{2 AP}{i}}$$

Donde:

Q = Tamaño del lote.

A = Requerimiento anual de unidades.

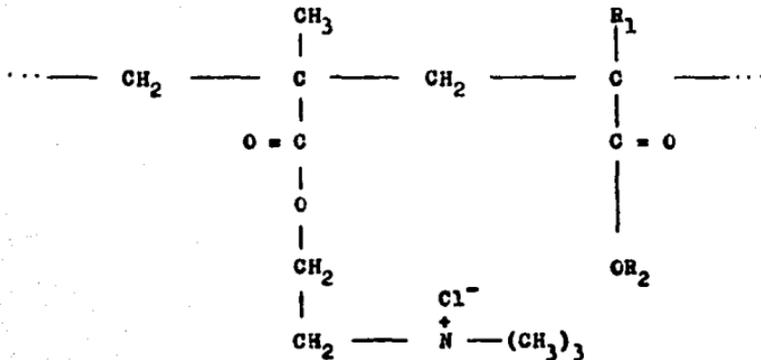
P = Coste (fijo) de ordenar cada lote,

i = Coste anual de mantenimiento de existencias expresado en relación a cada peso invertido.

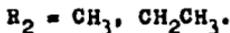
La utilización de ésta fórmula tiene ciertas limitaciones, pero aplicándola con criterio, es de gran utilidad para reducir inversiones a lo indispensable, y simplificar operaciones. Así mismo, es aplicable a la adquisición lógica de materiales (34).

C. CARACTERISTICAS DE LAS SUSTANCIAS DE RECUBRIMIENTO O RETARDANTE DE LA LIBERACION (12).

EUDRAGIT RS: Es un copolimerizado a base de acrilatos y metacrilatos, con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario. La relación molar de estos grupos amonio frente a los restantes metacrilatos acrilatos neutros es de 150,000. Los grupos amonio se hallan presentes en forma de sales y condicionan la permeabilidad de las películas. El Eudragit RS tiene la siguiente estructura:



Donde:



Descripción: Gránulos incoloros transparentes con olor ligeramente aromático.

Solubilidad: Una parte en ocho partes de metanol, acetona,

cloruro de metileno e cloroformo, así como en mezclas de disolventes a partes iguales de acetona-alcohol isopropílico y alcohol isopropílico-cloruro de metileno. Insoluble en agua y bencina.

Permeabilidad y liberación de la sustancia activa: Las resinas acrílicas Eudragit RS, proporcionan películas insolubles en agua, con una permeabilidad definida, independiente del pH. Debido al contenido en grupos amonio cuaternario en la laca, las películas Eudragit RS son difícilmente permeables, por lo que la liberación de la sustancia activa se retarda bastante. La velocidad de difusión depende de la solubilidad de la sustancia activa, el tamaño de su molécula y el espesor de la película.

Estabilidad: Protegido de la humedad y a temperatura no mayor de 30 °C, se conserva como mínimo dos años.

EUDRAGIT RL: Es un copolimerizado de acrilatos y metacrilatos con un mínimo de grupos amonio cuaternario. los grupos amonio presentes en forma de sales condicionan la permeabilidad de las películas y forman recubrimientos insolubles en agua, pero permeables.

Descripción: Gránulos incoloros a ligeramente turbios, con olor ligeramente aromático.

Solubilidad: Muy soluble en acetona, metanol y cloruro de metileno. Así como en mezclas de partes iguales de acetona alcohol isopropílico, alcohol isopropílico-cloruro de metileno.

Permeabilidad y liberación de la sustancia activa: Las resinas acrílicas Eudragit RL, proporcionan películas insolubles en agua con una permeabilidad definida, independiente del pH. Las películas de Eudragit RL son fácilmente permeables comparadas con las que proporcionan el Eudragit RS. La velocidad de difusión de la sustancia activa depende de

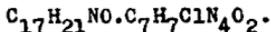
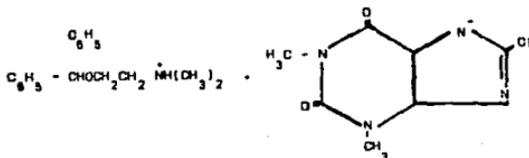
las mismas características que para el Eudragit RS. Per adición de Eudragit RS al Eudragit RL, se puede regular muy ampliamente la gama de permeabilidad de la película.

Estabilidad: Debe almacenarse en lugares sin sobrepasar una temperatura de 30 °C y protegido de la humedad.

D. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

1. Dimenhidrate (7,10).

8-Cloro-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1 H-purina-2,6-diona compuesta con 2-(difenilmetoxi)-N,N-dimetiletanamina (1:1).



P.M. = 469.97 g/mol.

8-Cloroteofilina compuesta con 2-(difenilmetoxi)-N,N-dimetiletanamina (1:1): contiene 53 - 55.5 % de difenilhidramina ($C_{17}H_{21}NO$) y 44 - 47 % de 8-cloroteofilina ($C_7H_7ClN_4O_2$).

Preparación: Per interacción de difenhidramina con 8-cloro teofilina, en alcohol isopropílico.

Descripción: Polvo cristalino blanco, con saber amargo, inodoro y funde entre 102 y 107 °C.

Solubilidad: Poco soluble en agua, soluble en alcohol y cloroforme y escasamente soluble en éter.

Usos: Principalmente como un antiemético en la enfermedad por movimiento o cinetosis y ha sido empleado con éxito en el tratamiento del vértigo asociado con el Síndrome de Ménière. También se emplea para aliviar las náuseas y vómito del embarazo.

Mecanismo de acción: Este fármaco reduce la sensibilidad de las terminaciones nerviosas en el laberinto y bloquea la transmisión de excesivos impulsos nerviosos en el centro del vómito. Su acción terapéutica tiene una duración de 4 a 6 horas.

Efectos colaterales: Somnolencia y sequedad de la boca.

Desis: 25 - 100 mg oralmente cada 4 horas.

25 - 50 mg intramuscularmente cada 4 horas.

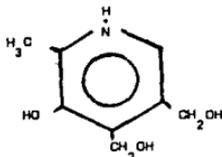
Formas de dosificación: Inyectable 50 mg/ml.

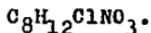
Tabletas 50 - 100 mg.

Almacenamiento: En recipientes herméticos.

2. Piridoxina, Clorhidrate (7,10).

Vitamina B₆. 3-hidroxil-4,5-di-(hidroximetil)-2-metil-piridina clorhidrate.





P.M. = 205,6 g/mol.

El clorhidrato de piridoxina contiene no menos del 98,5 % de $C_8H_{12}ClNO_3$.

La piridoxina como base libre tiene un sabor amargo y cristaliza como clorhidrato, que es la forma disponible en el comercio y la más estable de la vitamina.

Preparación: Per síntesis.

Descripción: Polvo cristalino blanco, inodoro, con ligero sabor salado, funde cerca de 208 °C con descomposición.

Solubilidad: Soluble en 5 partes de agua y escasamente soluble en alcohol.

Usos: Es un compuesto de suma importancia para el buen funcionamiento del cuerpo humano. Se usa en el tratamiento de náuseas y vómito del embarazo, debido a que éstos síntomas se deben a la deficiencia de la vitamina.

También se usa en el tratamiento de mareos por radiación y para evitar convulsiones en infantes con deficiencia de la misma.

Mecanismo de acción: La vitamina B₆ actúa en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Forma parte de la configuración molecular de muchas enzimas, en particular en la glucógeno fosforilasa y varias transaminasas, descarboxilasas y desaminasas. Estas últimas esenciales para el catabolismo y anabolismo de las proteínas. La actividad biológica de la vitamina B₆, parece ser una función de la molécula completa, ya que pequeños cambios estructurales la inactivan.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente en el mercado nacional se disponen de preparaciones farmacéuticas de liberación controlada, una de las cuales es el producto Medramina-R. Sin embargo, éste no cuenta con un adecuado perfil de liberación de los principios activos que contiene (Dimenhidrinato y Clorhidrate de Piridoxina), ya que éstos se encontraban por arriba de los valores teóricos, con los que fué diseñado el producto (13).

El presente trabajo se desarrolló con el fin de reformular dicho producto y diseñar una metodología para el control del perfil de liberación, el cual es el parámetro crítico de evaluación química, para saber si el producto cumple su efecto terapéutico; a fin de obtener un producto con un óptimo nivel de calidad.

Así como también lograr una optimización del proceso de fabricación, con el objeto de hacer económicamente rentable el producto.

III. OBJETIVOS.

1. Reformular una preparación farmacéutica oral de liberación controlada (Medramina-R), modificando la concentración del material de recubrimiento y la fuerza de compresión en la matriz plástica, para obtener el perfil de liberación adecuado de los principios activos (Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridexina), presentes en dicha preparación farmacéutica.

2. Optimizar la formulación y el procedimiento de fabricación de una preparación farmacéutica oral de liberación controlada (Medramina-R), a fin de obtener un producto económicamente rentable y con un óptimo nivel de calidad.

IV. HIPOTESIS.

Modificando la granulometría, la fuerza de compresión y la concentración del agente de recubrimiento para formar la matriz plástica, se puede lograr ajustar dentro de especificaciones el perfil de liberación de los principios activos (Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridexina), presentes en el producto Medramina-R. Por lo que si se aumenta la concentración del agente de recubrimiento y la fuerza de compresión, el perfil de liberación de los principios activos disminuye, hasta ajustarse a los valores teóricos.

V. MATERIAL Y EQUIPO.

A. MATERIALES.

1. Materias Primas.

Dimenhidrate (Base).	Grade Farmacéutico.
Piridoxina Clerhidrate.	Grade Farmacéutico.
Lactosa USP.	Grade Farmacéutico.
Aerosil 200.	Grade Farmacéutico.
Estearate de Magnesio.	Grade Farmacéutico.
Color amarillo laca # 5.	Grade Farmacéutico.
Celer azul laca # 2.	Grade Farmacéutico.

2. Disolventes.

Acetona.
 Alcohol etílico.
 Alcohol isopropílico.

3. Material de recubrimiento o retardante de la liberación.

Eudragit RS - 100. Helm de México, S.A.

4. Reactivos para la cuantificación de los principios activos.

Solución 0.1N de ácido perclórico.	Grade Reactivo Analítico.
Acido acético glacial.	Grade Reactivo Analítico.
Acido clorhídrico conc.	Grade Reactivo Analítico.
Alcohol isopropílico.	Grade Reactivo Analítico.
Metanol.	Grade Reactivo Analítico.

Dimenhidrinate. Sustancia de Referencia.
 Piridoxina Clorhidrato. Sustancia de Referencia.
 Solución valorada 0.1N de ácido clorhídrico.
 Solución 1:25 de ácido bórico.
 Solución amortiguadora de Acetato de amonio-Acido acético.
 Solución amortiguadora de Cloruro de amonio-Amoníaco.
 Solución indicadora de Cristal violeta.
 Solución indicadora de 2,6-Dicloroquinona-clorimida.
 Solución de jugo gástrico sin enzima.

B. EQUIPO.

1. Equipo de fabricación.

Vasos de acero inoxidable de 500 ml.
 Probetas de plástico de 100 y 1000 ml.
 Balanza granataria. Dial-g-Gram. OHAUS.
 Mallas de acero inoxidable No. 12, 20, 30, 40, 60, 80 y 100. Marca Mont-Inex.
 Estufa de secado. Blue-M. 20° a 200°C.
 Mezclador de corazas gemelas. Capacidad: 5 Kg. Marca: Macruz Maquinaria.
 Mezclador de corazas gemelas. Capacidad: 50 Kg. Marca: Montañó.
 Mezclador de listón. Capacidad: 50 Kg. Marca: Montañó.
 Bombe de grageado ERWEKA. Capacidad: 1 Kg.
 Bombo de grageado WALTER - BRUCKS. Capacidad: 50 Kg.
 Tableteadora STOKES, monopunzónica.
 Tamizadora de un redillo. Marca: Macruz Maquinaria.

2. Material de vidrio.

Matraces volumétricos Pyrex: 25, 50, 100, 250 y 1000 ml.

Pipetas volumétricas Pyrex: 1, 2, 5 y 10 ml.
Pipetas graduadas Pyrex: 1, 5, 10 y 25 ml.
Vasos de precipitados Kimax: 50, 150, 250 y 500 ml.
Matraces erlenmeyer Kimax: 250 ml.
Embudos de filtración rápida Pyrex.
Tubos de ensayo Pyrex No. 9820 con tapón.
Bureta Pyrex: 25 ml.

3. Instrumentos de Control de Calidad.

Espectrofotómetro Hitachi-Perkin-Helmer 139.
Disolutor Elecsa. Modelo Die 25-250.
Potenciómetro Beckman. Modelo 72.
Durómetro. Pennwalt Stokes.
Friabilizador Elecsa. Modelo Fe30A.
Determinador de Humedad. Karl-Fischer Automat. Multi-Dosimat 645. Metrohm.
Termómetro de -10° a 200°C .
Agitador magnético Thermolyne. Type 7200.

VI. METODOS.

A. METODOS DE FABRICACION.

(Métodos implementados en el laboratorio, 13).

1. Procedimiento de fabricación de granulados de Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina.

Preparar tres granulados por vía húmeda (Granulado I Blanco, Granulado II Amarillo: Dimenhidrinato; Granulado III Verde: Clorhidrato de Piridoxina). Para cada granulado: Tamizar por malla No. 20; el principio activo correspondiente y el diluyente (Lactosa USP). Mezclar durante 15 minutos. Granular con una solución de Eudragit RS-12.5%. Secar el granulado y tamizar por malla No. 12. Para el granulado II Amarillo y III Verde, disolver el color en la solución de Eudragit RS-12.5% con la que se granula.

2. Procedimiento de recubrimiento de granulados de Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina.

Colocar cada uno de los granulados por separado en un bombe de acero inoxidable, el cual está provisto con seis deflectores en posición radial y con un ángulo de inclinación de 40°. Operar a 30 r.p.m. Reciar los granulados con una solución de Eudragit RS-12.5% hasta incrementar la concentración de la película de recubrimiento en 3 %, 5 % y 7 %, empleando para ello una pistola de pulverización.

3. Procedimiento de fabricación de los comprimidos de Medramina-R.

Los granulados I, II y III (Blanco, Amarillo: Dimenhidrinato; Verde: Clorhidrato de Piridoxina), ya recubiertos, se mezclan con estearato de magnesio y aerosil 200 (previamente tamizados por malla No. 30) durante cinco minutos. Dividir el lote en 3 sublotos y comprimir a tres

fuerzas de compresión: 120, 200 y 300 Kg/cm², empleando para ello un equipo de compresión manual.

B. METODOS DE CONTROL.

1. Método para la determinación de Dimenhidrinato (32).

Pesar y pulverizar 20 comprimidos y retirar una cantidad de polvo equivalente a 150 mg de Dimenhidrinato, colocar en un matraz erlenmeyer de 250 ml, adicionar 75 ml de ácido acético glacial, agitar durante 20 minutos y titular con solución 0.1N de ácido perclórico. Determinar el punto final de la reacción potenciométricamente con un electrodo combinado de vidrio calomel. Realizar un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de solución 0.1N de ácido perclórico equivale a 47 mg de Dimenhidrinato.

2. Método para la determinación de Clorhidrato de Piridoxina (17).

Preparación de la solución problema.

Pesar y pulverizar 20 comprimidos y retirar una cantidad de polvo equivalente a 10 mg de Clorhidrato de Piridoxina, colocar en un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 40 ml de agua y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado. Agitar durante 20 minutos, llevar a volumen con agua, filtrar y desechar los primeros 20 ml del filtrado. Pasar una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 50 ml y llevar a volumen con agua, para obtener una concentración de 10 mcg/ml.

Preparación de la solución de referencia.

Pesar 25 mg de Clorhidrato de Piridoxina (sustancia de referencia), colocar en un matraz volumétrico de 250 ml y llevar a volumen con solución 0.1N de ácido clor-

hídrico. Pasar una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 50 ml y llevar a volumen con solución 0.1N de ácido clorhídrico, para obtener una concentración de 10 mcg/ml.

Procedimiento:

Colocar en dos matraces volumétricos de 25 ml (identificar como problema y estándar): 5 ml de solución problema y 5 ml de solución de referencia respectivamente y llevar a volumen con alcohol isopropílico. Colocar en cada uno de cuatro tubos de ensayo lo siguiente:

- Solución problema: 5 ml de la solución problema; 1 ml de solución amortiguadora de acetato de amonio-ácido acético; 1 ml de solución amortiguadora de cloruro de amonio-amoníaco y 1 ml de agua.

- Solución de referencia: 5 ml de la solución de referencia; 1 ml de solución amortiguadora de acetato de amonio-ácido acético; 1 ml de solución amortiguadora de cloruro de amonio-amoníaco y 1 ml de agua.

- Blanco solución problema: 5 ml de solución problema; 1 ml de solución amortiguadora de acetato de amonio-ácido acético; 1 ml de solución amortiguadora de cloruro de amonio-amoníaco y 1 ml de solución 1:25 de ácido bórico.

- Blanco solución de referencia: 5 ml de la solución de referencia; 1 ml de solución amortiguadora de acetato de amonio-ácido acético; 1 ml de solución amortiguadora de cloruro de amonio-amoníaco y 1 ml de solución 1:25 de ácido bórico.

Colocar los tubos de ensayo, en un baño de hielo durante 5 minutos. Agregar después de transcurrido este tiempo, 1 ml de solución indicadora de 2,6-Dicloroquinonacclerimida, mezclar, dejar reposar un minuto y determinar las absorbancias a 650 nm. Utilizar agua como blanco.

3. Uniformidad de Contenido para Dimenhidrinato (32).

Preparación de la solución problema.

Colocar un comprimido finamente pulverizado y previamente pesado, en un matraz volumétrico de 100 ml, llevar a volumen con metanol R.A. y agitar durante 20 minutos, filtrar y desechar los primeros 20 ml del filtrado. Pasar una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 50 ml y llevar a volumen con metanol R.A., para obtener una concentración de 20 mcg/ml.

Preparación de la solución de referencia.

Pesar 10 mg de Dimenhidrinato (sustancia de referencia), colocar en un matraz volumétrico de 100 ml y llevar a volumen con metanol R.A. Pasar una alícuota de 10 ml a un matraz volumétrico de 50 ml y llevar a volumen con metanol R.A., para obtener una concentración de 20 mcg/ml. Determinar las absorbancias a 276 nm. Utilizar metanol R.A. como blanco.

4. Uniformidad de Contenido para Clorhidrato de Piridexina (17).

Preparación de la solución problema.

Pesar y colocar un comprimido finamente pulverizado, en un matraz volumétrico de 100 ml, que contenga aproximadamente 40 ml de solución 0.1N de ácido clorhídrico, agitar durante 20 minutos y aferar a volumen con solución 0.1N de ácido clorhídrico. Filtrar, desechar los primeros 20 ml del filtrado. Pasar una alícuota de 5 ml y colocarla en un matraz volumétrico de 100 ml y aferar a volumen con solución 0.1N de ácido clorhídrico, para obtener una concentración de 10.5 mcg/ml.

Preparación de la solución de referencia.

Pesar 21 mg de Clorhidrato de Piridexina (sustancia de referencia) y colocar en un matraz volumétrico de

100 ml y llevar a volumen con solución 0.1N de ácido clorhídrico. Pasar una alícuota de 5 ml y colocarla en un matraz volumétrico de 100 ml y llevar a volumen con solución 0.1N de ácido clorhídrico, para obtener una concentración de 10.5 mcg/ml.

Procedimiento:

Se sigue el mismo procedimiento, describe para el método de determinación de Clorhidrate de Piridoxina, describe anteriormente.

5. Determinación de la cantidad de Dimenhidri-
nato y Clorhidrate de Piridoxina liberado,
en los granulados (I,II,III) y comprimidos
de Medramina-R. Método implementado en el
laboratorio (14,17 y 32).

a. Aparato 1:

Consta de un vaso cilíndrico, de fondo esférico de 16 a 17.5 cm de alto, de 9.8 a 10.6 cm de diámetro interno, con capacidad para 1000 ml. Con una tapa que debe estar ajustada para retardar la evaporación y que permita la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso firmemente ajustado, debe estar sumergido en un baño de agua, con un ligero movimiento constante sin que sea afectado por movimiento e agitación de alguna otra parte del equipo e de la base, y manteniendo la temperatura del baño a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Es conveniente que el aparato permita la observación de la muestra. El eje transmisor mide de 6.3 a 6.5 mm e de 9.4 a 10.1 mm de diámetro y generalmente es de acero inoxidable tipo 316 y gira suavemente sin bambolear. Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 0.2 cm de cualquier punto del eje vertical del vaso. El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velo-

cidad constante, de acuerdo a lo indicado para cada producto dentro de $\pm 4.0 \%$.

La canastilla consta de dos partes: la parte superior está unida al eje transmisor del movimiento y es de metal sólido, con una abertura de 2 mm. Se ajusta a la parte inferior por medio de tres grapas para permitir que se coloque la muestra de prueba, en el interior de la canastilla y sostenga firmemente la parte inferior de ésta para que gire en forma concéntrica al eje del vase durante la rotación; es generalmente de acero inoxidable tipo 316 soldado formando un cilindro de 3.68 cm de alto por 2.02 ± 0.1 cm de diámetro interno, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa de 0.52 ± 0.2 cm de ancho, generalmente de malla del No. 40. La distancia entre el fondo del vase y la canastilla, se debe mantener constante a 2.5 ± 0.2 cm durante la prueba.

b. Medio de Disolución (Preparación) (14):

Colocar 200 ml de agua destilada en un matraz volumétrico de 1000 ml, adicionar 2 gramos de cloruro de sodio y agitar hasta completa disolución. Agregar 7 ml de ácido clorhídrico concentrado y diluir con agua destilada hasta aproximadamente un volumen de 900 ml, agitar, ajustar el pH a 1.2 y aforar a volumen con agua destilada y agitar.

c. Procedimiento de disolución para los granulados I, II y III (Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridexina) y para los comprimidos de Medramina-R. Método implementado en el laboratorio (17,32).

Colocar en los vasos del disolutor 900 ml del medio de disolución degasificado y a 37°C , e introducir las

canastillas conteniendo 300 mg de granulado o un comprimido previamente pesado y hacer girar las canastillas a 50 r.p.m. Los granulados y comprimidos, estarán sujetos a este movimiento continuo durante un período de 8 horas. Tomar muestras por triplicado a la 1a., 4a. y 8a. hora. Al finalizar el tiempo de prueba y con ayuda de una jeringa, retirar una alícuota de 50 ml del medio de disolución, filtrar y desechar los primeros 5 ml del filtrado. Secar el granulado o el comprimido (según sea el caso) contenido en la canastilla y cuantificar los principios activos de la siguiente manera:

c.1. Cuantificación de Dimenhidrinato en los granulados I,II (Blanco y Amarillo).

Pesar el granulado seco, colocar en un matraz erlenmeyer de 250 ml, disolver en 75 ml de ácido acético glacial, agitar durante 20 minutos y titular con solución 0.1 N de ácido perclórico. Determinar el punto final de la reacción potenciométricamente con un electrodo combinado de vidrio calomel. Realizar un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de solución 0.1N de ácido perclórico equivale a 47 mg de Dimenhidrinato.

c.2. Cuantificación de Dimenhidrinato en los comprimidos de Medramira-R.

Secar y pesar los comprimidos por separado, colocar cada uno en un matraz erlenmeyer de 250 ml, adicionar 75 ml de ácido acético glacial, agitar durante 20 minutos y titular con solución 0.1N de ácido perclórico. Determinar el punto final de la reacción potenciométricamente con un electrodo combinado de vidrio calomel. Realizar un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de solución 0.1N de ácido perclórico equivale a 47 mg de Dimenhidrinato.

c.3. Cuantificación de Clorhidrato de Piridexina en el granulado III (Verde).

En un matraz volumétrico de 50 ml, coleccionar 2 ml del medio de disolución previamente filtrado y llevar a volumen con solución 0.1N de ácido clorhídrico, para obtener una concentración de 13 mcg/ml. Preparar una solución de referencia a la misma concentración. Determinar las absorbancias a 289 nm, utilizar solución 0.1N de ácido clorhídrico como blanco.

c.4. Cuantificación de Clorhidrato de Piridexina en los comprimidos de Medramina-R.

Colocar en un matraz volumétrico de 25 ml, una alícueta de 10 ml del medio de disolución previamente filtrado y aferar a volumen con solución 0.1N de ácido clorhídrico, para obtener una concentración de 10 mcg/ml. Preparar una solución de referencia a la misma concentración. Y seguir el mismo procedimiento, describe anteriormente para la determinación de Clorhidrato de Piridexina.

C. METODOS DE CONTROL DE PROCESO Y PARA LA DETERMINACION DE LAS PROPIEDADES REOLOGICAS.

1. Friabilidad (9).

La fricción a los choques son las fuerzas que más a menudo causan el despostillamiento o quebradura de tabletas, por lo cual es necesaria la prueba de friabilidad, para detectar el porcentaje de tabletas susceptibles a fracturarse. El aparato para realizar esta prueba, consiste en un recipiente de plástico de 20 cm de diámetro, el cual gira a una velocidad de 20 r.p.m. El recipiente tiene una hoja interna, la cual regresa las tabletas a la altura predefinida de un lado a otro, mientras el recipiente está girando. Además está equipado con un reloj para programar el tiempo de la prueba.

La prueba se efectúa con no menos de 20 tabletas; a las cuales se les ha determinado el peso exacto. Se hacen girar por un período de 5 minutos, correspondiente a 100 r.p.m. Transcurrido el tiempo, se elimina el polvo y se pesan nuevamente. La diferencia en peso, indica el % de friabilidad, el cual se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\% F = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

Donde:

P_i = Peso inicial de las tabletas.

P_f = Peso final de las tabletas.

% F = Por ciento de friabilidad.

2. Dureza (18).

La dureza de una tableta es la resistencia, que ésta opone a ser quebrada. Es indicativa de la aptitud de resistencia contra los problemas causados por el empaque, almacenaje y transporte.

Con el aparato stokes se mide la fuerza requerida para romper la tableta, la cual es generada por un resorte y aplicada diametralmente a la tableta. La fuerza es medida en Kg. Este aparato se acciona manualmente, enroscando el tornillo para aplicar la fuerza al resorte. La lectura se observa en la escala.

3. Velocidad de Flujo (18).

Pijar a 10 cm de altura en un soporte universal, un embudo de plástico, colocar un tapón en la parte infe-

rier y posteriormente adicionar 100 g de polvo, retirar el tapón y dejar que el material fluya libremente.

Con un cronómetro medir el período de vaciamiento. Calcular la velocidad de flujo en g/seg, mediante la fórmula:

$$V = \frac{m}{t}$$

Donde:

m = Pese del polvo (g).

t = Tiempo de caída del polvo (seg).

V = Velocidad de flujo (g/seg).

4. Angulo de Reposo (18).

Fijar un embudo de plástico en un soporte universal, colocar un tapón en la parte inferior y posteriormente adicionar 100 g de polvo, retirar el tapón y dejar que el material fluya libremente desde una altura de 10 cm sobre una superficie plana, en donde se coloca un papel graduado. Medir la distancia (h) entre la superficie y la cúspide de la pila cónica formada por el material, así como el diámetro que abarca para obtener el radio (r). Calcular el ángulo de reposo (α), mediante la fórmula:

$$\alpha = \text{Arc tan } \frac{h}{r}$$

Donde:

h = Altura del polvo.

r = Radio.

α = Angulo de Repeso.

5. Densidad Aparente (18).

Llenar una prebeta graduada de plástico (con capacidad para 100 ml) con polvo, posteriormente pesar la cantidad de polvo que corresponde a ese volumen. Calcular la densidad aparente en g/ml, mediante la fórmula:

$$DA = \frac{m}{v}$$

Donde:

m = Peso del polvo (g).

v = Volumen (ml).

DA = Densidad Aparente (g/ml).

6. Densidad Verdadera (18).

Llenar una prebeta graduada de plástico (con capacidad para 100 ml) con polvo. Golpear ligeramente la prebeta sobre una superficie plana durante 25 veces, medir el volumen resultante y pesar la cantidad de polvo colocado en la prebeta. Calcular la densidad verdadera en g/ml, mediante la fórmula:

$$DV = \frac{m}{v}$$

Donde:

m = Peso del polvo (g).

v = Volumen resultante después de 25 golpes.

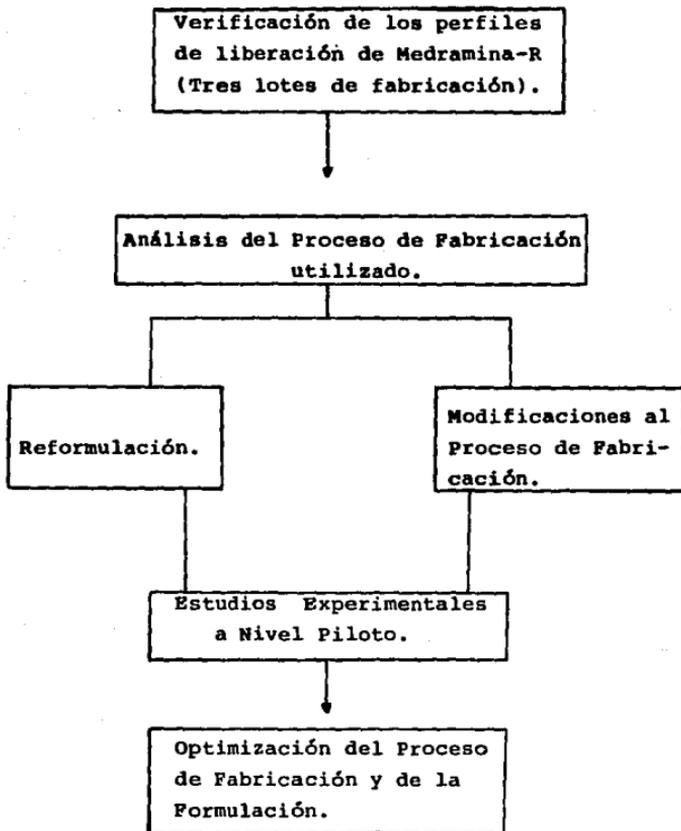
DV = Densidad Verdadera (g/ml).

7. Tamaño de Partícula (18).

Pasar 100 gramos de muestra a través de una serie de tamices marca: Ment-Inox, ordenados de tal manera, que sus orificios disminuyan progresivamente (Tamiz No.12, 20, 30, 40, 60, 80 y 100). Agitar manualmente durante 10 mi nutos en dirección vertical, para facilitar la caída del polvo. Pesar las fracciones de polvo acumuladas en cada ta miz. La fracción retenida en cada tamiz, se designa con la del superior que dejó pasar y la que retuvo.

VII. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

La parte experimental de éste trabajo, se desarrolla en base al siguiente diagrama de flujo.



VIII. RESULTADOS.

Los resultados obtenidos durante el desarrollo de éste trabajo, se muestran en las tablas No. II a la XXXI y en las figuras No. 3 a la 35.

Todos los resultados obtenidos, son el promedio de tres determinaciones realizadas, según sea el caso, al igual que los puntos graficados.

IX. ANALISIS DE RESULTADOS.

Debido a la gran cantidad de resultados que se tienen y para evitar que la información se diluya, el análisis de resultados y los resultados mismos, se encuentran inmediatamente después del desarrollo experimental y no en un capítulo aparte, tanto para los resultados como para el análisis de los mismos.

A. VERIFICACION DE LOS PERFILES DE LIBERACION DE TRES LOTES DE FABRICACION DEL PRODUCTO MEDRAMINA - R.

Se verificaron los perfiles de liberación de los principios activos desulfados en los comprimidos de Medramina-R (Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina), en tres lotes fabricados del producto (lotes: 501038, 506534 y 601005); esto con el fin de observar la variabilidad existente en los perfiles de liberación de los principios activos. Así mismo se evaluaron otros parámetros, tanto físicos (descripción, dureza, humedad, friabilidad y peso promedio), como químicos (cuantificación de los principios activos).

Los resultados se muestran en la tabla No. II y en las figuras No. 3, 4 y 5.

Análisis de resultados.

En base a los resultados obtenidos, se observa que al verificar los perfiles de liberación de los principios activos (Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina) en los lotes 501038, 506534 y 601005, éstos se encuentran muy por encima de los valores teóricos (33), los cuales se muestran en la figura No. 3 y son los siguientes:
1a. hora: 15 - 30 %; 4a. hora: 45 - 65 % y 8a. hora: 75 - 95 %.

En las figuras No. 4 y 5 se muestran los perfiles de liberación obtenidos para Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina respectivamente, en dichos lotes de fabricación. Con lo que respecta a los otros parámetros evaluados, los resultados son similares y se encuentran dentro de especificaciones (Humedad: máximo 5 %, Friabilidad: menor de 1 %, Valoración del principio activo: 90 - 110 %, Dureza: no menor de 4 Kg/cm²).

PARAMETRO	PRODUCTO: MEDRAMINA - R.		
	LOTE: 501038	LOTE: 500534	LOTE: 501855
DESCRIPCION	COMPRIMIDOS CONCAVOS RANURADOS DE COLOR BLANCO, AMARILLO Y VERDE.	COMPRIMIDOS CONCAVOS RANURADOS DE COLOR BLANCO, AMARILLO Y VERDE.	COMPRIMIDOS CONCAVOS RANURADOS DE COLOR BLANCO, AMARILLO Y VERDE.
HUMEDAD Karl - Fischer	3.7 %	4.2 %	3.2 %
DUREZA	$\bar{X} = 4.2 \text{ Kg/cm}^2$	$\bar{X} = 4.0 \text{ Kg/cm}^2$	$\bar{X} = 4.0 \text{ Kg/cm}^2$
FRIABILIDAD	$\bar{X} = 0.99 \%$	$\bar{X} = 0.94 \%$	$\bar{X} = 0.99 \%$
PESO PROMEDIO	$\bar{X} = 280.78 \text{ mg}$	$\bar{X} = 271.46 \text{ mg}$	$\bar{X} = 280.02 \text{ mg}$
VALORACION DE DIMENHIDRINATO	$\bar{X} = 107.00 \text{ mg} = 107 \%$	$\bar{X} = 100.51 \text{ mg} = 100 \%$	$\bar{X} = 99.04 \text{ mg} = 99 \%$
VALORACION DE CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA	$\bar{X} = 21.28 \text{ mg} = 101 \%$	$\bar{X} = 20.09 \text{ mg} = 99 \%$	$\bar{X} = 19.73 \text{ mg} = 93 \%$
PERFIL DE LIBERACION DIMENHIDRINATO	1a. hora = 71.3 % 4a. hora = 87.8 % 8a. hora = 91.5 %	1a. hora = 73.11 % 4a. hora = 87.48 % 8a. hora = 93.20 %	1a. hora = 69.2 % 4a. hora = 83.4 % 8a. hora = 89.2 %
PERFIL DE LIBERACION CLORHIDRATO DE PIRI- DOXINA	1a. hora = 37.10 % 4a. hora = 72.30 % 8a. hora = 87.19 %	1a. hora = 38.38 % 4a. hora = 76.63 % 8a. hora = 88.78 %	1a. hora = 36.62 % 4a. hora = 74.38 % 8a. hora = 82.16 %

Tabla No. II

Resultados obtenidos durante el análisis realizados en tres lotes del producto Medramina - R, para la verificación de los perfiles de liberación de los principios activos presentes en dicho producto.

S LIBERACION

ACUMULADO

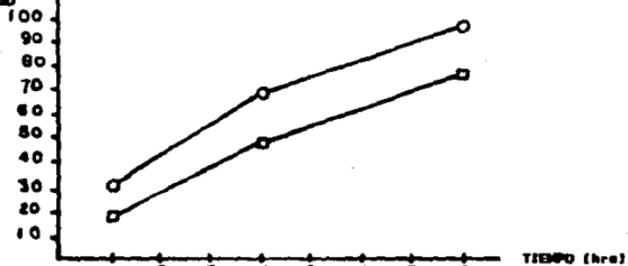


FIGURA No. 3 PERFILES DE LIBERACION TEORICOS PARA O DISPERSORIZADO Y
 □ CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, EN LOS COMPRIMIDOS DE NEBRAMINA R.

S LIBERACION

ACUMULADO

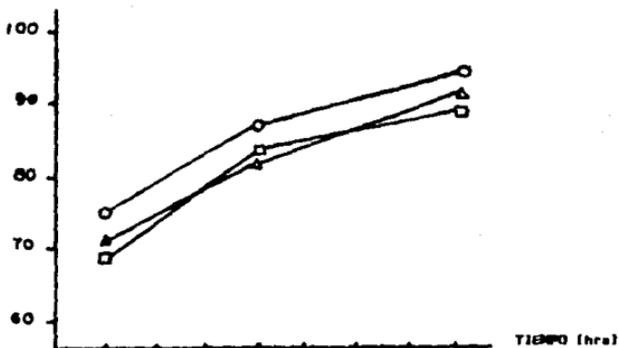
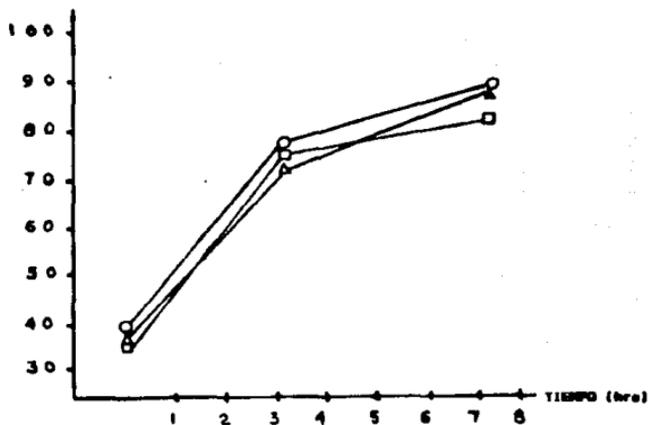


FIGURA No. 4 PERFILES DE LIBERACION DE DIMENHIDRINATO, OBTENIDOS EN LOS LOTES:
 △ 801926. ○ 800834 y □ 801889, DE COMPRIMIDOS DE
 NEBRAMINA R.

**% LIBERACION
ACUMULADA**



**FIGURA No. 8 PERFILES DE LIBERACION DE CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA OBTENIDOS EN
LOS LOTES: \triangle 801030, \circ 80634 y \square 801065, DE
COMPRIMIDOS DE NEDRAMINA R.**

B. ANALISIS DEL PROCESO DE FABRICACION Y DE LA FORMULACION DEL PRODUCTO MEDRAMINA - R.

En ésta parte del trabajo y según los resultados obtenidos al verificar los perfiles de liberación de los principios activos en tres lotes de fabricación, se realizó un análisis teórico del proceso de fabricación utilizado con el fin de plantear modificaciones y/o reformulación del producto. (Figura No. 1).

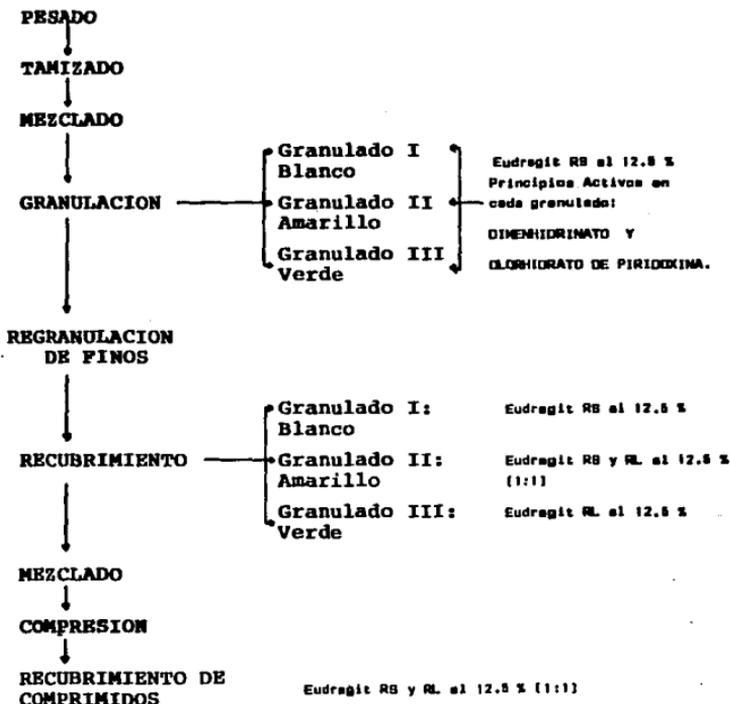


Figura No. 1 PROCEDIMIENTO DE FABRICACION Y FORMULACION ORIGINAL DEL PRODUCTO MEDRAMINA-R.

Analizando el diagrama de flujo anterior (Figura No. 1), se decidieron realizar las siguientes modificaciones al proceso de fabricación y se planteó la necesidad de reformular el producto (para ajustar a las especificaciones los perfiles de liberación de los principios activos), utilizando como agente formador de la matriz plástica Eudragit RS al 12.5 %.

En el siguiente diagrama de flujo (Figura No. 2) quedan ejemplificadas las modificaciones realizadas al proceso de fabricación y a la formulación.

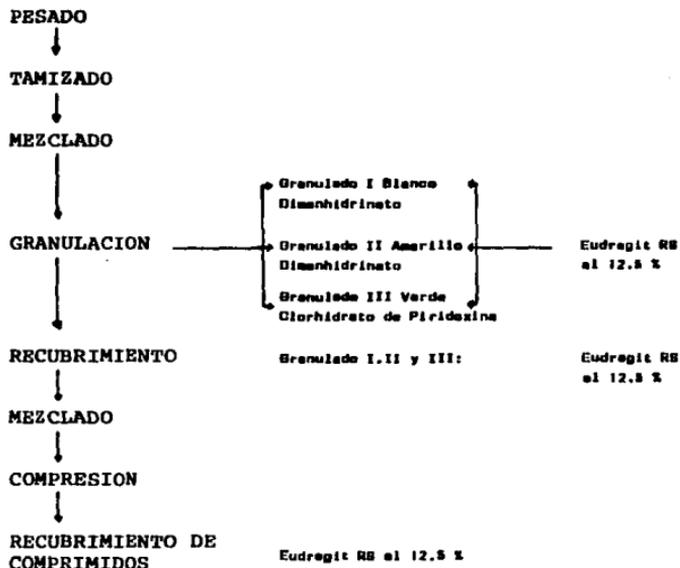


Figura No. 2 PROCEDIMIENTO DE FABRICACION Y FORMULACION MODIFICADA DEL PRODUCTO MEDRAMINA-R.

En base a estas modificaciones, se realizaron los estudios experimentales a nivel piloto mencionados en la tabla No. I, en la cual se observan las variables estudiadas, así como los parámetros de respuesta.

VARIABLES ESTUDIADAS	PARAMETROS DE RESPUESTA
Concentración de recubrimiento de los gránulos.	Perfil de liberación de los principios activos.
Fuerza de compresión.	Perfil de liberación de los principios activos.
Recubrimiento de los comprimidos.	Quantificación, Uniformidad de contenido y Perfil de liberación de los principios activos; Dureza y Friabilidad.
Escalamiento del proceso a nivel semi-industrial (lote económico).	Especificaciones de producto terminado.
Análisis comparativo de costo primario del producto.	Costo de materias primas.

Tabla No. I VARIABLES ESTUDIADAS DURANTE EL DESARROLLO EXPERIMENTAL, ASÍ COMO LOS PARÁMETROS DE RESPUESTA DE LAS MISMAS.

Análisis de resultados.

Como resultado del análisis teórico de la formulación y del procedimiento de fabricación, se realizaron algunas modificaciones tanto en la formulación como en el procedimiento de fabricación del producto.

En la formulación se eliminó el Eudragit RL al 12.5 %, debido a su alta permeabilidad y se trabajó solamente con Eudragit RS al 12,5 %, para formar la matriz

plástica y ajustar el perfil de liberación de los principios activos a las especificaciones.

En el procedimiento de fabricación se hicieron las siguientes modificaciones:

- Separación de los principios activos por granulado quedando de la siguiente manera:

Granulado I Blanco: Dimenhidrinato.

Granulado II Amarillo: Dimenhidrinato.

Granulado III Verde: Clorhidrato de Piridoxina.

Esto con el fin de facilitar su análisis y tener un mejor control de la velocidad de liberación de los principios activos.

- Eliminación de la etapa de regranulación de finos, aumentando la cantidad de agente aglutinante (Eudragit R3 al 12.5 %) al 3 %.

- Se intentó eliminar el recubrimiento final de los comprimidos, lo cual no fue posible, como se observa en los resultados mostrados en la tabla No. XXVI, ya que el perfil de liberación de los principios activos en los comprimidos sin recubrir, se encontraba aún por encima de los valores teóricos, por lo que fue necesario el recubrimiento de los mismos para ajustar el perfil de liberación de los principios activos a los valores teóricos.

De acuerdo al análisis teórico, que se realizó a la formulación y al procedimiento de fabricación original del producto Medramina-R, se hicieron las modificaciones mencionadas anteriormente, así como los estudios experimentales para seleccionar las variables adecuadas, para tener un producto con un óptimo nivel de calidad y dentro de especificaciones, además de también simplificar el procedimiento de fabricación del producto Medramina-R.

C. DETERMINACION DEL TIEMPO DE MEZCLADO PARA LA FABRICACION DE LOS GRANULADOS DE DIMENHIDRINATO Y CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA.

Previamente a los estudios experimentales a nivel piloto, se determinó el tiempo de mezclado para la fabricación de los tres granulados I, II y III.

Se realizaron dos curvas de mezclado. Una de ellas para los granulados I y II (Blanco y Amarillo), ya que ambos contienen el mismo principio activo: Dimenhidrinato. La otra curva fue para el granulado III (Verde), cuyo principio activo es Clorhidrato de Piridoxina. Se hicieron lotes de tres kilogramos para cada curva, tamizándose por malla No. 20 el principio activo y el diluyente (Lactosa USP), mezclando y tomando muestras por triplicado a diferentes tiempos (5, 10, 15 y 20 minutos) y determinándose el principio activo, según los métodos para la cuantificación de los mismos.

Los resultados se muestran en las tablas No. III y IV y en las figuras No. 6 y 7.

Análisis de resultados.

Según los resultados obtenidos en los diferentes tiempos de muestreo y al cálculo de su coeficiente de variación, el tiempo óptimo de mezclado para la fabricación de los tres granulados es de 15 minutos, como se observa en las figuras No. 6 y 7. En éste tiempo, los valores obtenidos en las determinaciones por triplicado de los principios activos y el coeficiente de variación calculado para los mismos es el menor, lo que nos indica que tienen menor variación, por lo cual ese es el tiempo óptimo de mezclado.

PARAMETRO	TIEMPO DE MEZCLADO			
	5 Minutos	10 Minutos	15 Minutos	20 Minutos
CUANTIFICACION DE DIMENHIDRINATO	$\bar{X} = 90.28 \%$	$\bar{X} = 99.22 \%$	$\bar{X} = 99.12 \%$	$\bar{X} = 104.25 \%$
COEFICIENTE DE VARIACION	1.482	3.180	0.731	3.870

Tabla No. III Resultados obtenidos para determinar el tiempo óptimo de mezclado para la fabricación de los Granulados I, II: Blanco y Amarillo (Dimenhidrinato).

PARAMETRO	TIEMPO DE MEZCLADO			
	5 Minutos	10 Minutos	15 Minutos	20 Minutos
CUANTIFICACION DE DIMENHIDRINATO	$\bar{X} = 99.47 \%$	$\bar{X} = 97.16 \%$	$\bar{X} = 102.51 \%$	$\bar{X} = 92.70 \%$
COEFICIENTE DE VARIACION	1.1509	1.2090	0.000	4.0393

Tabla No. IV Resultados obtenidos para determinar el tiempo óptimo de mezclado para la fabricación del Granulado III: Verde (Clorhidrato de Piri doxina).

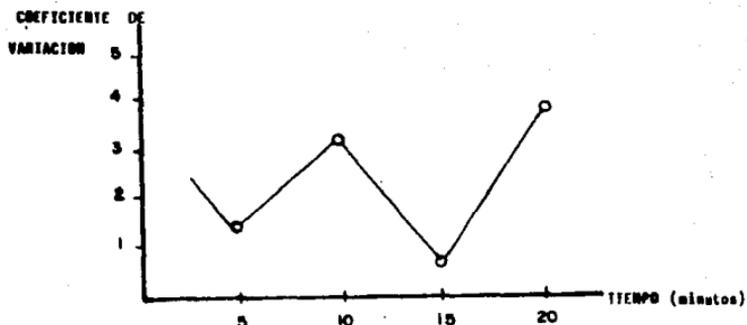


FIGURA No. 6 CURVA DE REZCLADO PARA DIFENHIDRATO (GRANULADO I, II: BLANCO Y AMARILLO).

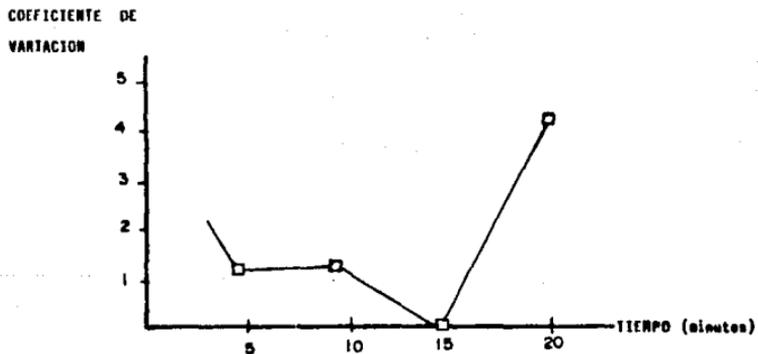


FIGURA No. 7 CURVA DE REZCLADO PARA CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA (GRANULADO III: VERDE).

D. ESTUDIOS EXPERIMENTALES A NIVEL PILOTO.

1. Efecto de la fuerza de compresión.

El objetivo de éste estudio, fue evaluar el efecto de la fuerza de compresión aplicada a la matriz plástica sobre la velocidad de liberación del Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina. Para ello se fabricaron lotes de 500 y 1000 gramos, para cada principio activo, siguiendo el procedimiento de fabricación y la formulación modificada. Cada granulado fue comprimido por separado (utilizando un equipo de compresión manual), aplicando sobre la matriz, fuerzas de compresión de 120 Kg/cm^2 (2 - 4 Kg de dureza stokes); 200 Kg/cm^2 (5 - 7 Kg de dureza stokes) y 300 Kg/cm^2 (8 - 10 Kg de dureza stokes).

Los granulados antes de ser comprimidos fueron evaluados con las siguientes pruebas: descripción, granulometría, humedad, ángulo de reposo, velocidad de flujo, valoración del principio activo y perfil de liberación del mismo. En cada matriz plástica obtenida, se evaluó el perfil de liberación del principio activo.

Como referencia se tomó el perfil de liberación de los tres granulados sin comprimir.

Los resultados se muestran en las tablas No. V a la VIII y en las figuras No. 8, 9 y 10.

PARAMETRO	GRANULADO I DIMENHIDRINATO	GRANULADO II DIMENHIDRINATO	GRANULADO III C. PIRIDOXINA
DESCRIPCION	Polvo granular de color blanco inodoro	Polvo granular de color amarillo inodoro	Polvo granular de color verde inodoro
HUMEDAD Karl-Fischer	5.5 %	5.3 %	5.4 %
ANGULO DE REPOSO	35º 11'	36º	35º 26'
VELOCIDAD DE FLUJO	8.11 g/seg	7.92 g/seg	8.3 g/seg
VALORACION P. ACTIVO	37.39 g/100 g polvo	37.41 g/100 g polvo	7.86 g/100 g polvo
GRANULOMETRIA			
Mayor Malla 12	0.695 %	0.800 %	0.300 %
Malla 12	76.000 %	73.300 %	66.290 %
Malla 20	20.370 %	23.300 %	31.590 %
Malla 30	1.190 %	1.400 %	0.800 %
Malla 40	0.951 %	0.700 %	0.200 %
Malla 60	0.099 %	0.100 %	0.300 %
Malla 80	0.099 %	0.200 %	0.200 %
Malla 100	0.596 %	0.200 %	0.300 %

Tabla No. V. Resultados obtenidos para el Granulado I, II (Dimenhidrino) y III (C. Piridoxina), sin comprimir

PARAMETRO	GRANULADO I BLANCO DIMENHIDRINATO			
	SIN COMPRIMIR	COMPRIMIDO ² 120 Kg/cm ²	COMPRIMIDO ² 200 Kg/cm ²	COMPRIMIDO ² 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Dimenhidrinato				
1a. hora	97.80 %	94.90 %	89.90 %	86.50 %
4a. hora	98.60 %	97.30 %	96.30 %	93.50 %
8a. hora	99.80 %	99.30 %	99.00 %	98.70 %

Tabla No. VI Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado I Blanco (Dimenhidrinato), en donde se muestra el efecto de tres fuerzas de compresión (120, 200 y 300 Kg/cm²).

PARAMETRO	GRANULADO II AMARILLO DIMENHIDRINATO			
	SIN COMPRIMIR	COMPRIMIDO ² 120 Kg/cm ²	COMPRIMIDO ² 200 Kg/cm ²	COMPRIMIDO ² 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Dimenhidrinato				
1a. hora	97.00 %	96.00 %	92.20 %	89.10 %
4a. hora	98.80 %	98.20 %	96.80 %	94.50 %
8a. hora	99.60 %	99.00 %	98.70 %	98.00 %

Tabla No. VII Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado II Amarillo (Dimenhidrinato), en donde se muestra el efecto de tres fuerzas de compresión (120, 200 y 300 Kg/cm²).

PARAMETRO	GRANULADO III VERDE CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA			
	SIN COMPRIMIR	COMPRIMIDO 120 Kg/cm	COMPRIMIDO 200 Kg/cm	COMPRIMIDO 300 Kg/cm
Por ciento de liberación Clorhidrato de Piridoxina				
1a. hora	96.90 %	95.20 %	91.50 %	88.30 %
4a. hora	98.70 %	97.90 %	95.40 %	93.10 %
8a. hora	99.80 %	98.90 %	98.00 %	97.20 %

Tabla No.VIII Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado III Verde (Clorhidrato de Piridoxina), en donde se muestra el efecto de tres fuerzas de compresión (120, 200 y 300 Kg/cm²).

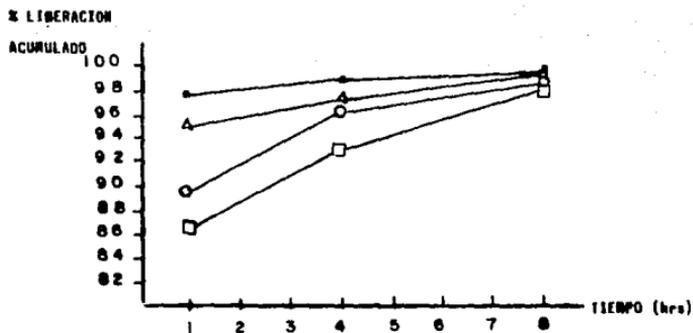


FIGURA No. 8 PERFILES DE LIBERACION DE DINITROFENATO OBTENIDOS EN EL GRANULADO I (BLANCO), ● SIN COMPRIMIR Y COMPRIMIDO A ▲ 120, ○ 200 y ◆ 2500 Kg/cm².

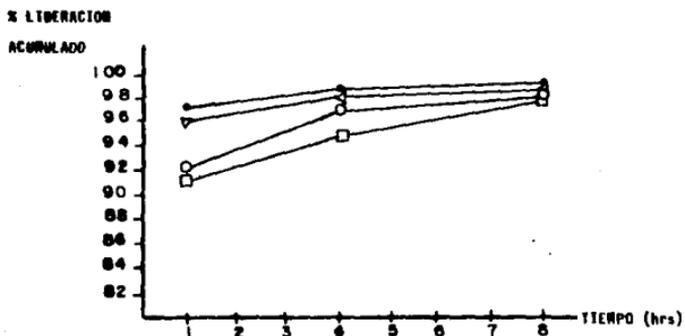


FIGURA No. 9 PERFILES DE LIBERACION DE DINITROFENATO OBTENIDOS EN EL GRANULADO II (AMARILLO), ● SIN COMPRIMIR Y COMPRIMIDO A ▲ 120, ○ 200 y □ 300 Kg/cm².

% LIBERACION
ACUMULADA

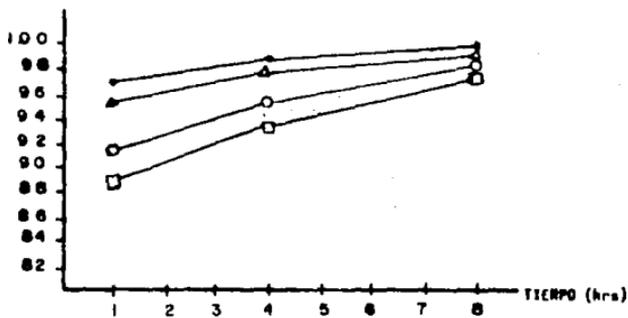


FIGURA No. 10 PERFILES DE LIBERACION DE CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA OBTENIDOS EN EL GRANULADO III (VERDE). ● SIN COMPRIMIR Y COMPRIMIDO A Δ120, ○ 200 y ◻ 300 kg/cm².

Análisis de resultados.

Al evaluar los granulados antes de ser comprimidos, éstos presentan un comportamiento muy similar. El tamaño de partícula predominante en los granulados es igual a la malla No. 12, éste factor influye en el perfil de liberación de los principios activos, por lo que es importante tener un control sobre él y mantenerlo constante. Con lo que respecta a la velocidad de flujo y al ángulo de reposo los resultados son muy semejantes en los tres granulados. Estos parámetros nos indican que los granulados tienen buena fluidez y por lo tanto no se tendrán problemas durante el proceso de compresión de los mismo.

En las matrices plásticas obtenidas, el perfil de liberación de los principios activos disminuye conforme se aumenta la fuerza de compresión y esto es más marcado al comprimir a 200 y 300 Kg/cm², lo cual indica que existe una relación inversamente proporcional entre la fuerza de compresión y el perfil de liberación de los principios activos.

2. Efecto de la concentración de recubrimiento de los gránulos.

El objetivo de éste estudio, fué evaluar el efecto de la concentración del agente de recubrimiento aplicado a los gránulos, sobre la velocidad de liberación del Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina. Para ello se fabricaron lotes de granulados de 500 y 1000 gramos para cada principio activo, siguiendo el procedimiento de fabricación y la formulación modificada. A cada granulado se le aplicaron tres concentraciones del agente de recubrimiento (Eudragit RS al 12.5 %) al 3, 5 y 7 %.

Los granulados recubiertos se evaluaron con las siguientes pruebas: descripción, humedad, ángulo de reposo, velocidad de flujo, granulometría, valoración del principio activo y perfil de liberación del mismo. Se tomó como referencia el perfil de liberación de los principios activos en los granulados sin recubrir.

Los resultados se muestran en las tablas No. IX a la XII y en las figuras No. 11, 12 y 13.

PARAMETRO	GRANULADO I DIMENHIDRINATO	GRANULADO II DIMENHIDRINATO	GRANULADO III C. PIRIDOXINA
DESCRIPCION	Polvo granular de color blanco inodoro	Polvo granular de color amarillo inodoro	Polvo granular de color verde inodoro
HUMEDAD Karl-Fischer	2.04 %	2.97 %	2.89 %
ANGULO DE REPOSO	32º 38'	31º 49'	33º 27'
VELOCIDAD DE FLUJO	7.81 g/seg	8.1 g/seg	7.35 g/seg
VALORACION P. ACTIVO	37.39 g/100 g polvo	37.43 g/100 g polvo	7.81 g/100 g polvo
GRANULOMETRIA			
Mayor Malla 12	1.900 %	0.900 %	1.300 %
Malla 12	34.730 %	39.000 %	32.600 %
Malla 20	24.800 %	24.400 %	20.000 %
Malla 30	18.000 %	19.600 %	18.400 %
Malla 40	12.300 %	13.700 %	11.200 %
Malla 60	4.600 %	1.500 %	10.400 %
Malla 80	1.600 %	0.500 %	4.300 %
Malla 100	1.800 %	0.400 %	1.800 %

Tabla No. IX. Resultados obtenidos para el granulado I, II (Dimenhidrinato) y III (C. Piridoxina), sin recubrir.

PARAMETRO	GRANULADO I BLANCO DIMENHIDRINATO			
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTO AL 3 %	RECUBIERTO AL 5 %	RECUBIERTO AL 7 %
Por ciento de liberación Dimenhidrinato				
1a. hora	97.79 %	79.20 %	76.84 %	72.85 %
4a. hora	98.56 %	87.60 %	83.21 %	81.12 %
8a. hora	99.72 %	96.40 %	95.30 %	93.26 %

Tabla No. x Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado I Blanco (Dimenhidrinato), en donde se muestra el efecto de tres concentraciones de recubrimiento (3, 5 y 7 %).

PARAMETRO	GRANULADO II AMARILLO DIMENHIDRINATO			
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTO AL 3 %	RECUBIERTO AL 5 %	RECUBIERTO AL 7 %
Por ciento de liberación Dimenhidrinato				
1a. hora	96.58 %	77.63 %	74.30 %	72.20 %
4a. hora	98.30 %	86.56 %	80.27 %	78.30 %
8a. hora	99.56 %	95.72 %	93.47 %	91.36 %

Tabla No. XI Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado II Amarillo (Dimenhidrinato), en donde se muestra el efecto de tres concentraciones de recubrimiento (3, 5 y 7 %).

PARAMETRO	GRANULADO III VERDE CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA			
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTO AL 3 %	RECUBIERTO AL 5 %	RECUBIERTO AL 7 %
Por ciento de liberación Clorhidrato de Piridoxina				
1a. hora	97.20 %	82.43 %	77.32 %	71.18 %
4a. hora	98.70 %	89.28 %	85.24 %	81.39 %
8a. hora	99.85 %	97.30 %	95.40 %	93.15 %

Tabla No. XII Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado III Verde (Clorhidrato de Piridoxina), en donde se muestra el efecto de tres concentraciones de recubrimiento (3, 5 y 7 %).

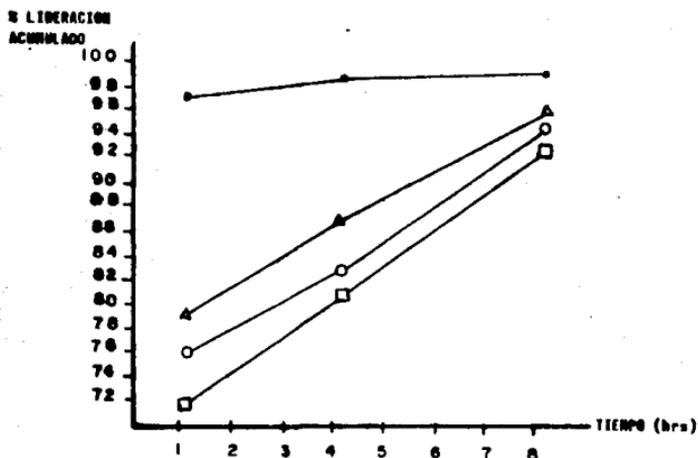


FIGURA No. 11 PERFILES DE LIBERACION DE DINITROFENATO OBTENIDOS EN EL GRANULADO I (BLANCO), ● SIN RECUBRIR Y RECUBIERTO AL ▲ 3%, ○ 5% Y ◻ 7%.

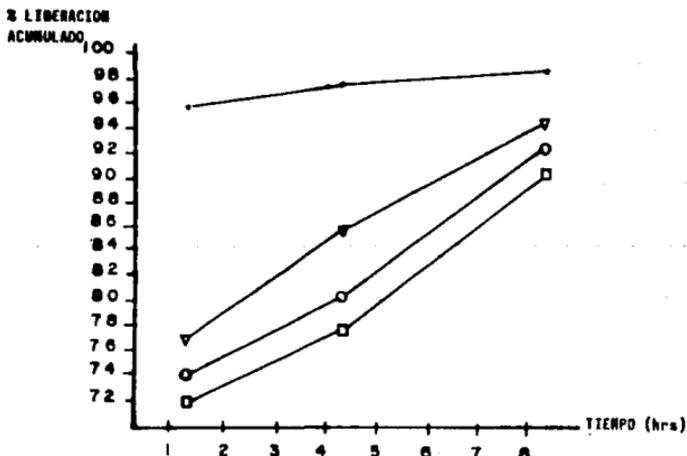


FIGURA No. 12 PERFILES DE LIBERACION DE DINITROFENATO OBTENIDOS EN EL GRANULADO II (AMARILLO), ● SIN RECUBRIR Y RECUBIERTO AL ▲ 3%, ○ 5% Y ◻ 7%.

% LIBERACION

ACUMULADO

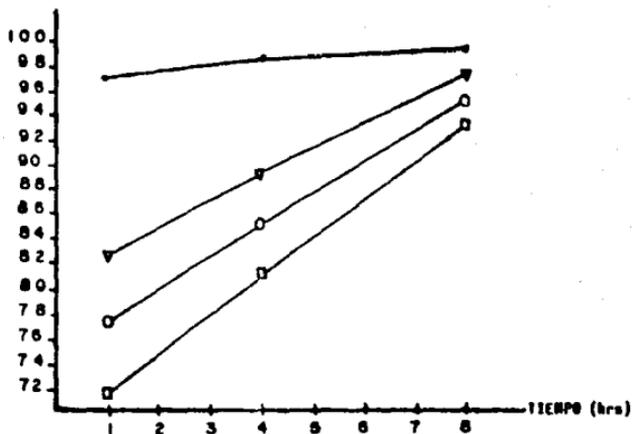


FIGURA No. 13 PERFILES DE LIBERACION DE CLONIDRATO DE PIRIDOXINA OBTENIDOS EN EL GRANULADO III (VERDE). ● SIN RECOBRIR Y RECOBIERTO AL
 ▲ 3%, ○ 5% y □ 7%.

Análisis de resultados.

En los gránulos sin recubrir, se observa que los resultados obtenidos, son similares para los tres granulados (I, II y III), éstos tienen buena fluidez y el tamaño de partícula predominante es igual a la malla No. 12, lo cual es importante para lograr el perfil de liberación adecuado del principio activo.

Al aumentar la concentración del agente de recubrimiento el perfil de liberación de los principios activos disminuye, debido a que existe una relación inversamente proporcional entre estas variables. De las tres concentraciones estudiadas, se observa un efecto más notorio de disminución del perfil de liberación, entre la concentración del 3 y 5 % del agente de recubrimiento, que entre la concentración del 5 y 7 %, como se observa en las figuras No. 11, 12 y 13. Y en base a eso se selecciono la concentración del 5 % de Eudragit RS al 12.5 %, para recubrir los granulados.

3. Efecto combinado de la fuerza de compresión y de la concentración del agente de recubrimiento.

Se estudiaron tres fuerzas de compresión (120, 200 y 300 Kg/cm²) y tres concentraciones del agente de recubrimiento (3, 5 y 7 %); tanto en los granulados por separado como en la mezcla de los mismos (Granulados I, II y III). Se fabricaron lotes de 500 y 1000 gramos, siguiendo el procedimiento de fabricación y la formulación modificada. Se evaluó el perfil de liberación de los principios activos, tomándose como referencia el perfil de liberación de los granulados sin recubrir.

Los resultados se muestran en las tablas No. XIII a la XXIV y en las figuras No. 14 a la 31.

Análisis de resultados.

Conforme se aumenta la concentración del agente de recubrimiento y la fuerza de compresión, el perfil de liberación de los principios activos disminuye, lo que indica que existe una relación inversamente proporcional y que ambos factores se potencian. Resultados similares en el perfil de liberación de los principios activos, se obtuvieron en los tres granulados. Al mezclar los tres granulados y evaluarlos, se seleccionaron las variables óptimas (fuerza de compresión 200 Kg/cm² y concentración del agente de recubrimiento 5 %), para lograr el perfil de liberación adecuado de los principios activos. Estas variables fueron seleccionadas entre concentraciones del agente de recubrimiento del 3 y 5 % y fuerzas de compresión de 120 y 200 Kg/cm² y se observa que la diferencia entre los perfiles de liberación de los principios activos es más notoria entre éstas variables, efecto que no sucede entre concentraciones del agente de recubrimiento del 5 y 7 % y fuerzas de compresión de 200 y 300 Kg/cm², como se observa en las figuras No. 23 a la 31.

PARAMETRO	GRANULADO I BLANCO DIMENHIDRINATO				
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTO AL 3 %	COMPRIMIDO 120 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 200 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Dimenhidrinato					
1a. hora	97.79 %	78.10 %	38.10 %	25.43 %	24.50 %
4a. hora	98.56 %	87.10 %	83.60 %	79.30 %	68.12 %
8a. hora	99.72 %	96.90 %	94.10 %	91.20 %	88.60 %

Tabla No. XIII Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado I Blanco (Dimenhidrinato), recubierto al 3 % y comprimido a 120, 200 y 300 Kg/cm².

PARAMETRO	GRANULADO I BLANCO DIMENHIDRINATO				
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTO AL 5 %	COMPRIMIDO 120 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 200 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Dimenhidrinato					
1a. hora	97.79 %	75.96 %	36.50 %	24.00 %	21.64 %
4a. hora	98.56 %	82.70 %	72.94 %	71.63 %	64.60 %
8a. hora	99.72 %	96.85 %	95.60 %	93.44 %	91.43 %

Tabla No. XIV Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado I Blanco (Dimenhidrinato), recubierto al 5 % y comprimido a 120, 200 y 300 Kg/cm².

PARAMETRO	GRANULADO I BLANCO DIMENHIDRINATO				
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTO AL 7 %	COMPRIMIDO ² 120 Kg/cm ²	COMPRIMIDO ² 200 Kg/cm ²	COMPRIMIDO ² 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Dimenhidrinato					
1a. hora	97.79 %	73.18 %	34.72 %	23.15 %	20.18 %
4a. hora	98.56 %	80.56 %	72.55 %	70.38 %	63.56 %
8a. hora	99.72 %	94.33 %	93.17 %	92.80 %	90.03 %

Tabla No. XV Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado I Blanco (Dimenhidrinato), recubierto al 7 % y comprimido a 120, 200 y 300 Kg/cm².

PARAMETRO	GRANULADO II AMARILLO DIMENHIDRINATO				
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTO AL 3 %	COMPRESO 120 Kg/cm ²	COMPRESO 200 Kg/cm ²	COMPRESO 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Dimenhidrinato					
1a. hora	96.58 %	79.43 %	36.98 %	26.20 %	23.92 %
4a. hora	98.30 %	88.56 %	86.25 %	83.69 %	70.12 %
8a. hora	99.56 %	95.30 %	94.42 %	93.30 %	92.10 %

Tabla No. XVI Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado II Amarillo (Dimenhidrinato), recubierto al 3 % y comprimido a 120, 200 y 300 Kg/cm².

PARAMETRO	GRANULADO II AMARILLO DIMENHIDRINATO				
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTO AL 5 %	COMPRIMIDO 120 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 200 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Dimenhidrinato					
1a. hora	96.58 %	76.30 %	35.90 %	25.00 %	23.50 %
4a. hora	98.30 %	81.62 %	74.00 %	72.50 %	65.70 %
8a. hora	99.56 %	96.70 %	94.87 %	92.87 %	90.21 %

Tabla No. XVII Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado II Amarillo (Dimenhidrinato), recubierto al 5 % y comprimido a 120, 200 y 300 Kg/cm².

PARAMETRO	GRANULADO II AMARILLO DIMENHIDRINATO				
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTO AL 7 %	COMPRIMIDO 120 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 200 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Dimenhidrinato					
1a. hora	96.58 %	74.20 %	33.89 %	24.60 %	21.20 %
4a. hora	98.30 %	81.78 %	72.76 %	70.95 %	64.20 %
8a. hora	99.56 %	95.10 %	93.52 %	92.71 %	91.26 %

Tabla No. XVIII Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado II Amarillo (Dimenhidrinato), recubierto al 7 % y comprimido a 120, 200 y 300 Kg/cm².

PARAMETRO	GRANULADO III VERDE CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA				
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTO AL 3 %	COMPRIMIDO 120 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 200 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Clorhidrato de Piridoxina					
1a. hora	97.20 %	81.43 %	35.74 %	25.27 %	24.84 %
4a. hora	98.70 %	87.92 %	85.97 %	76.30 %	68.75 %
8a. hora	99.85 %	95.10 %	96.11 %	94.60 %	93.10 %

Tabla No. XIX Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado III Verde (Clorhidrato de Piridoxina), recubierto al 3 % y comprimido a 120, 200 y 300 Kg/cm².

PARAMETRO	GRANULADO III VERDE CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA				
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTO AL 5 %	COMPRIMIDO 120 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 200 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Clorhidrato de Piridoxina					
1a. hora	97.20 %	76.29 %	37.40 %	23.92 %	22.16 %
4a. hora	98.70 %	83.70 %	73.98 %	70.18 %	66.50 %
8a. hora	99.58 %	95.97 %	94.30 %	92.20 %	91.16 %

Tabla No. XX Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado III Verde (Clorhidrato de Piridoxina), recubierto al 5 % y comprimido a 120, 200 y 300 Kg/cm².

PARAMETRO	GRANULADO III VERDE CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA				
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTO AL 7 %	COMPRIMIDO 120 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 200 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Clorhidrato de Piridoxina					
1a. hora	97.20 %	69.10 %	30.96 %	22.64 %	20.93 %
4a. hora	98.70 %	80.34 %	69.53 %	61.57 %	59.57 %
8a. hora	99.58 %	95.20 %	92.75 %	90.15 %	89.36 %

Tabla No. XXI Por cientos de liberación obtenidos para el Granulado III Verde (Clorhidrato de Piridoxina), recubierto al 7 % y comprimido a 120, 200 y 300 Kg/cm².

PARAMETRO	MEZCLA DE GRANULADOS		
	COMPRIMIDO 120 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 200 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Dimenhidrinato.			
1a. hora	41.00 %	36.00 %	34.00 %
4a. hora	74.50 %	72.00 %	70.50 %
8a. hora	93.00 %	92.50 %	90.00 %
Por ciento de liberación Clorhidrato de Piridoxi- na.			
1a. hora	39.00 %	35.00 %	33.00 %
4a. hora	73.00 %	70.30 %	70.00 %
8a. hora	92.00 %	90.00 %	89.00 %

Tabla No. XXII

Por ciento de liberación obtenidos para la mezcla de los Granulados I, II y III (Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina), recubiertos al 3 % y comprimidos a 120, 200 y 300 Kg/cm².

PARAMETRO	MEZCLA DE GRANULADOS		
	COMPRIMIDO 120 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 200 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Dimenhidrinato.			
1a. hora	34.00 %	32.00 %	29.50 %
4a. hora	70.00 %	69.00 %	65.50 %
8a. hora	91.50 %	89.00 %	85.00 %
Por ciento de liberación Clorhidrato de Piridoxi- na.			
1a. hora	33.00 %	30.00 %	28.00 %
4a. hora	68.00 %	67.50 %	64.50 %
8a. hora	90.00 %	89.50 %	86.00 %

Tabla No. XXIII: Por ciento de liberación obtenidos para la mezcla de los Granulados I, II y III (Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina), recubiertos al 5 % y comprimidos a 120, 200 y 300 Kg/cm².

PARAMETRO	MEZCLA DE GRANULADOS		
	COMPRIMIDO 120 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 200 Kg/cm ²	COMPRIMIDO 300 Kg/cm ²
Por ciento de liberación Dimenhidrinato.			
1a. hora	32.50 %	28.00 %	26.50 %
4a. hora	68.50 %	66.50 %	62.00 %
8a. hora	87.50 %	82.00 %	80.50 %
Por ciento de liberación Clorhidrato de Piridoxi- na.			
1a. hora	31.00 %	27.50 %	25.50 %
4a. hora	67.00 %	63.50 %	61.00 %
8a. hora	86.00 %	82.00 %	80.00 %

Tabla No. XXIV

Por cientos de liberación obtenidos para la mezcla de los Granulados I, II y III (Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina)₂, recubiertos al 7 % y comprimidos a 120, 200 y 300 Kg/cm².

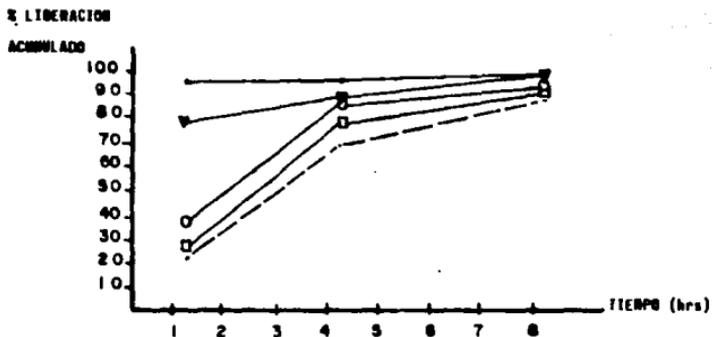


FIGURA No. 14 PERFILES DE LIBERACION DE DINITROFENATO OBTENIDOS EN EL GRANULADO I (BLANCO), ● SIN RECUBRIR, ▲ RECUBIERTO AL 3% Y COMPRIMIDO A ○ 120, □ 200 Y --- 300 Kg/cm².

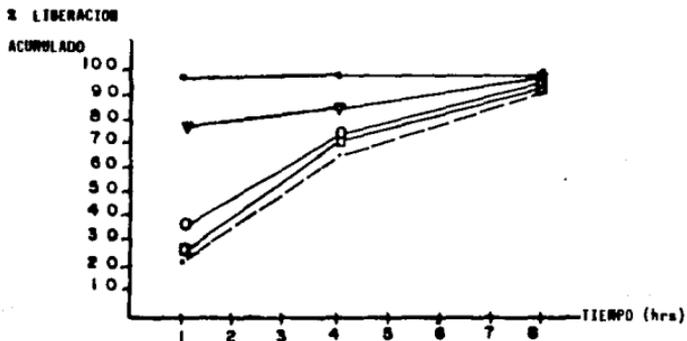


FIGURA No. 15 PERFILES DE LIBERACION DE DINITROFENATO OBTENIDOS EN EL GRANULADO I (BLANCO), ● SIN RECUBRIR, ▲ RECUBIERTO AL 5% Y COMPRIMIDO A ○ 120, □ 200 Y --- 300 Kg/cm².

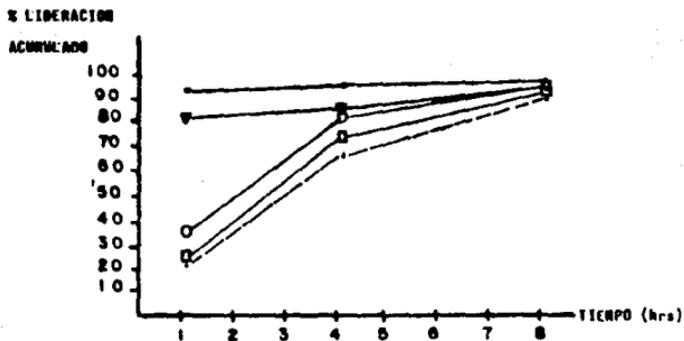


FIGURA No. 16 PERFILES DE LIBERACION DE DINITROFENILAMINO OBTENIDOS EN EL GRANULADO I (BLANCO), ● SIN RECUBRIR, ▲ RECUBIERTO AL 7% Y COMPRIMIDO A ○ 120, ◊ 200 Y --- 300 Kg/cm².

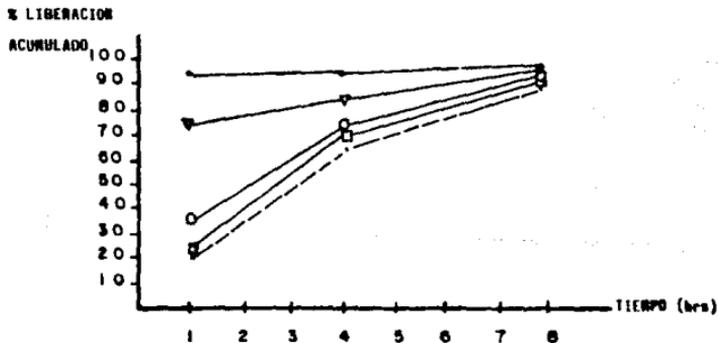
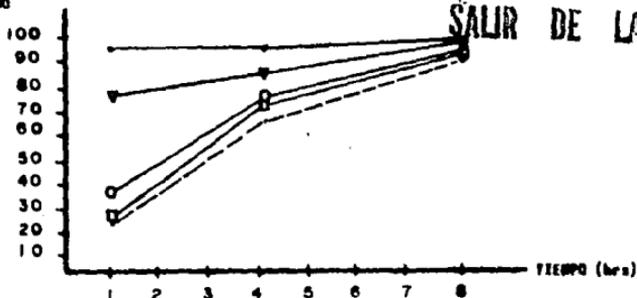


FIGURA No. 17 PERFILES DE LIBERACION DE DINITROFENILAMINO OBTENIDOS EN EL GRANULADO II (AMARILLO), ● SIN RECUBRIR, ▲ RECUBIERTO AL 3% Y COMPRIMIDO A ○ 120, ◊ 200 Y --- 300 Kg/cm².

% LIBERACION
ACUMULADO



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

FIGURA No. 18 PERFILES DE LIBERACION DE DINITROFENOL OBTENIDOS EN EL GRANULADO II (AMARILLO), ● SIN RECUBRIR, ▲ RECUBIERTO AL 5 % Y COMPRIMIDO A ○ 120, □ 200 Y --- 300 Kg/cm².

% LIBERACION
ACUMULADO

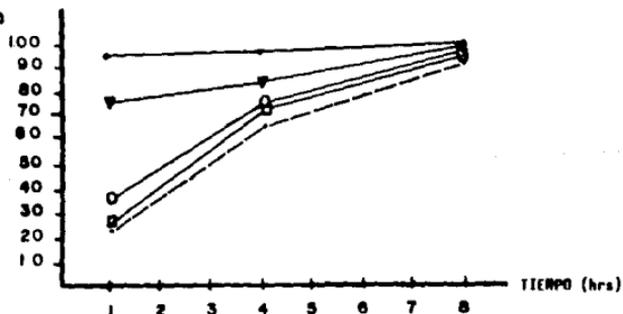


FIGURA No. 19 PERFILES DE LIBERACION DE DINITROFENOL OBTENIDOS EN EL GRANULADO II (AMARILLO), ● SIN RECUBRIR, ▲ RECUBIERTO AL 7 % Y COMPRIMIDO A ○ 120, □ 200 Y --- 300 Kg/cm².

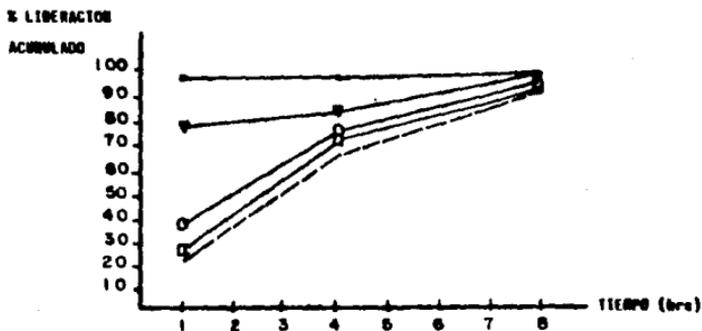


FIGURA No. 20 PERFILES DE LIBERACION DE CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA OBTENIDOS EN EL GRANULADO III (VERDE), ● SIN RECUBRIR, ▲ RECUBIERTO AL 3% Y COMPRIMIDO A ◻ 200 Y --- 300 Kg/cm².

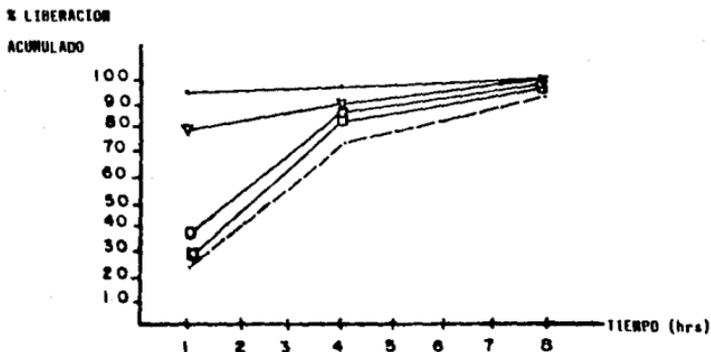


FIGURA No. 21 PERFILES DE LIBERACION DE CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA OBTENIDOS EN EL GRANULADO III (VERDE), ● SIN RECUBRIR, ▲ RECUBIERTO AL 5% Y COMPRIMIDO A ◻ 200 Y --- 300 Kg/cm².

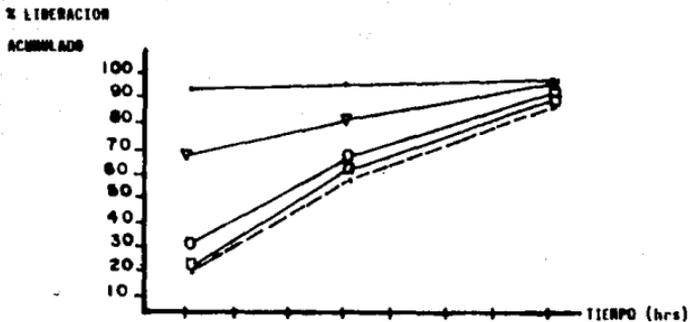


FIGURA No. 22 PERFILES DE LIBERACION DE CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA OBTENIDOS EN EL GRANULADO III (VERDE), ● SIN RECUBRIR, ▲ RECUBRIMIENTO AL 7% Y COMPRIMIDO A ○ 120, □ 200 Y --- 300 Kg/cm².

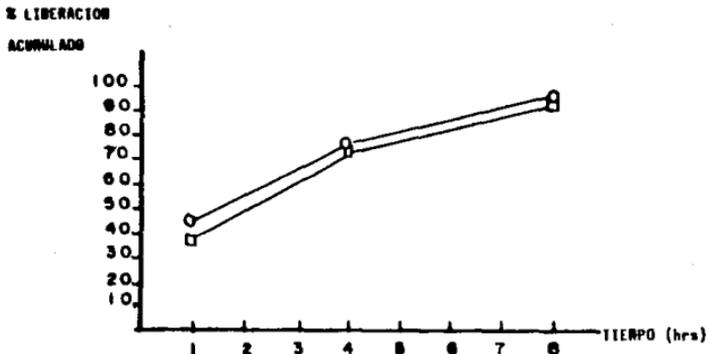


FIGURA No. 23 PERFILES DE LIBERACION DE ○ DIHIDROCLORATO Y □ CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, OBTENIDOS PARA LA MEZCLA DE LOS GRANULADOS I, II, III (BLANCO, AMARILLO, VERDE), RECUBRIMIENTO AL 3% Y COMPRIMIDOS A 120 Kg/cm².

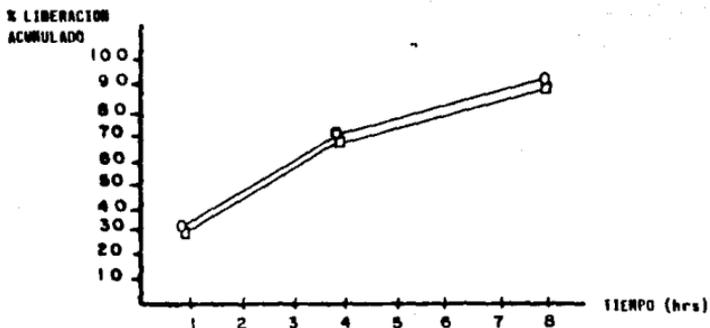


FIGURA No. 24 PERFILES DE LIBERACION DE ○ DIMENHIDRINATO Y □ CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, OBTENIDOS PARA LA MEZCLA DE LOS GRANULADOS I, II, III (BLANCO, AMARILLO, VERDE), RECUBIERTOS AL 3% Y COMPRIMIDOS A 200 Kg/cm².

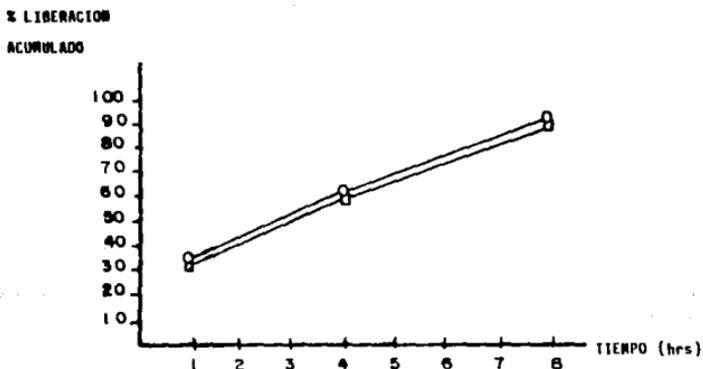


FIGURA No. 25 PERFILES DE LIBERACION DE ○ DIMENHIDRINATO Y □ CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, OBTENIDOS PARA LA MEZCLA DE LOS GRANULADOS I, II, III (BLANCO, AMARILLO, VERDE), RECUBIERTOS AL 3% Y COMPRIMIDOS A 300 Kg/cm².

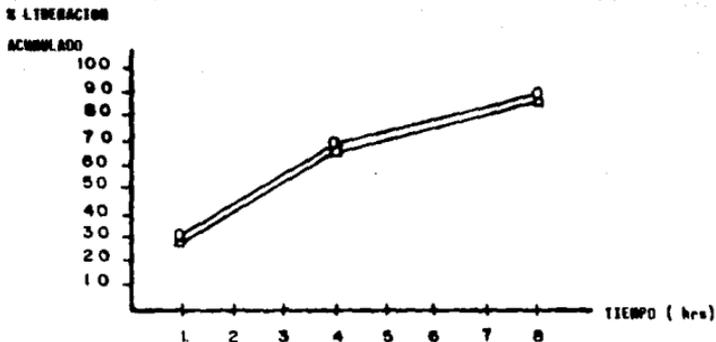


FIGURA No. 26 PERFILES DE LIBERACION DE ○ DIMECLORINATO Y □ CLORHIORATO DE PIRIDOXINA, OBTENIDOS PARA LA MEZCLA DE LOS GRANULADOS I, II, III (BLANCO, AMARILLO, VERDE), RECUBIERTOS AL 5% Y COMPRIMIDOS A 120 Kg/cm².

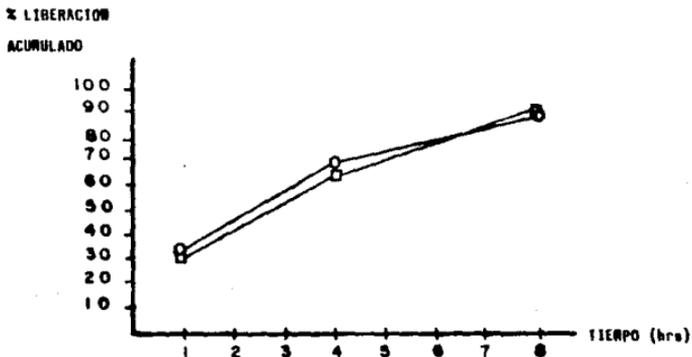


FIGURA No. 27 PERFILES DE LIBERACION DE ○ DIMECLORINATO Y □ CLORHIORATO DE PIRIDOXINA, OBTENIDOS PARA LA MEZCLA DE LOS GRANULADOS I, II, III (BLANCO, AMARILLO, VERDE), RECUBIERTOS AL 5% Y COMPRIMIDOS A 200 Kg/cm².

% LIBERACION
ACUMULADO

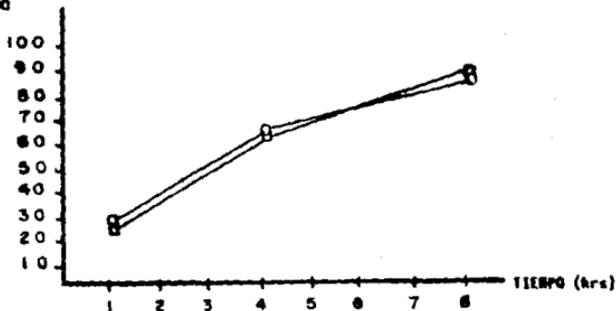


FIGURA No. 28 PERFILES DE LIBERACION DE \circ DIHIDROCLORATO Y \square CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, OBTENIDOS PARA LA MEZCLA DE LOS GRANULADOS I, II, III (BLANCO, AMARILLO, VERDE), RECUBIERTOS AL 5% Y COMPRIMIDOS A 300 Kg/cm^2 .

% LIBERACION
ACUMULADO

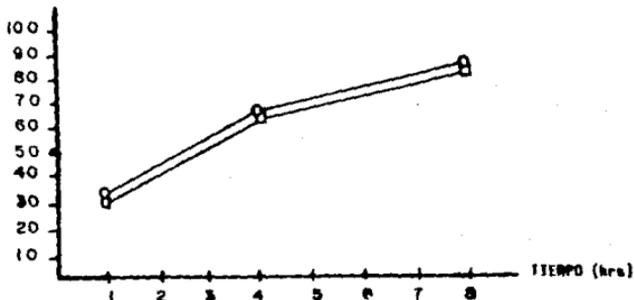


FIGURA No. 29 PERFILES DE LIBERACION DE \circ DIHIDROCLORATO Y \square CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, OBTENIDOS PARA LA MEZCLA DE LOS GRANULADOS 2, II, III (BLANCO, AMARILLO, VERDE), RECUBIERTOS AL 7% Y COMPRIMIDOS A 120 Kg/cm^2 .

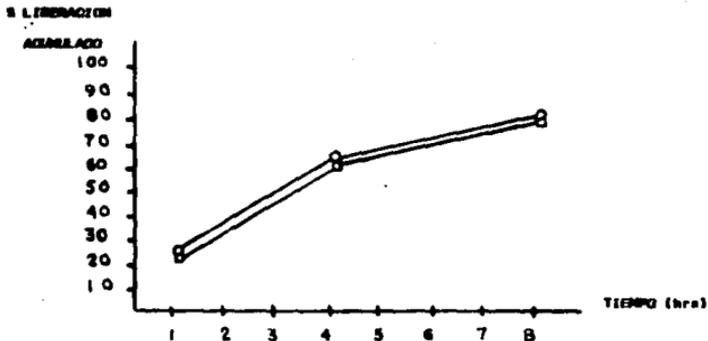


FIGURA No. 30 PERFILES DE LIBERACION DE ○ DIMENHIDRINATO Y □ CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA OBTENIDOS PARA LA MEZCLA DE LOS GRANULADOS I, II, III (BLANCO, AMARILLO, VERDE), RECUBIERTOS AL 7 % Y COMPRIMIDOS A 200 Kg/cm^2 .

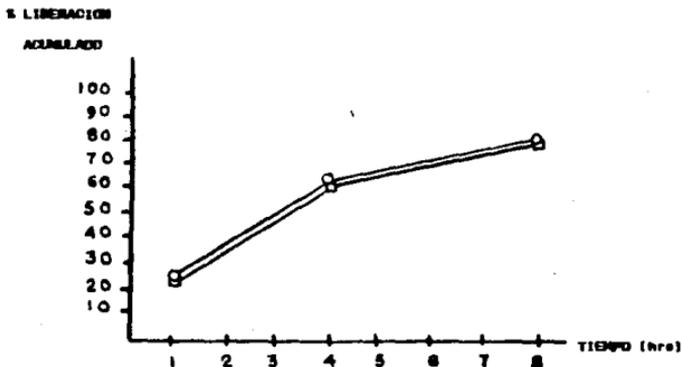


FIGURA No. 31 PERFILES DE LIBERACION DE ○ DIMENHIDRINATO Y □ CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA OBTENIDOS PARA LA MEZCLA DE LOS GRANULADOS I, II, III (BLANCO, AMARILLO, VERDE), RECUBIERTOS AL 7 % Y COMPRIMIDOS A 300 Kg/cm^2 .

4. Determinación del tiempo óptimo para el mezclado final de los granulados de Dimenhidriate y Clorhidrate de Piridoxina.

Se realizó una curva de mezclado para determinar el tiempo de mezclado final de los granulados I, II y III (Blanco, Amarillo y Verde). Se hizo un lote de 3.0 Kg. Los granulados recubiertos al 5 % (concentración del agente de recubrimiento seleccionada), se mezclaron, tomándose muestras per triplicado a diferentes tiempos (5, 10, 15, - 20, 25 y 30 minutos), cuantificándose los principios activos, según los métodos para la determinación de los mismos.

Los resultados se muestran en la tabla No. XXV y en la figura No. 32.

Análisis de resultados.

De acuerdo a los resultados obtenidos en los diferentes tiempos de muestreo y al coeficiente de variación calculado, el tiempo óptimo para el mezclado final de los tres granulados se encuentra entre un rango de 10 a 15 minutos, como se observa en la figura No. 32. En éstos tiempos de muestreo, el coeficiente de variación calculado para los mismos es menor, lo que indica que no existe mucha variación en la concentración del principio activo, en estos tiempos y que el contenido de principio activo está bien distribuido en toda la mezcla, y es uniforme.

PARAMETRO	TIEMPO DE MEZCLADO					
	5 Minutos	10 Minutos	15 Minutos	20 Minutos	25 Minutos	30 Minutos
CANTIFICACION DE DIMENHIDRINATO	$\bar{X} = 86.98 \%$	$\bar{X} = 88.84 \%$	$\bar{X} = 100.87 \%$	$\bar{X} = 126.18 \%$	$\bar{X} = 101.98 \%$	$\bar{X} = 84.84 \%$
COEFICIENTE DE VARIACION	0.7220	0.4466	0.7313	0.8252	2.8366	0.2488
CANTIFICACION DE CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA	$\bar{X} = 88.73 \%$	$\bar{X} = 88.88 \%$	$\bar{X} = 100.38 \%$	$\bar{X} = 121.22 \%$	$\bar{X} = 102.88 \%$	$\bar{X} = 89.88 \%$
COEFICIENTE DE VARIACION	1.8711	0.8836	0.8193	1.2317	2.8886	3.8188

Tabla No. XXV Resultados obtenidos para determinar el tiempo óptimo de mezclado para la mezcla de los Granulados I, II y III (Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina).

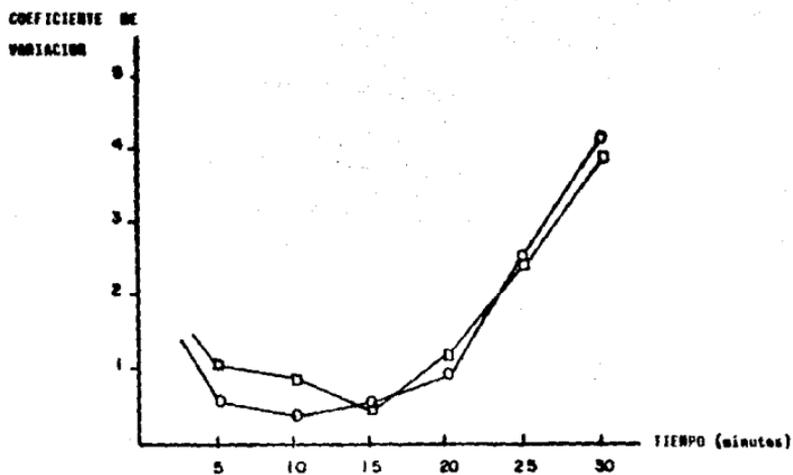


FIGURA No. 32 CURVA DE MEZCLADO PARA \circ DIBENHIDRINATO Y \square CLORIDRATO DE PIRIDOXINA (GRANULADO I, II, III: BLANCO, AMARILLO Y VERDE).

5. Recubrimiento de los comprimidos.

El objetivo de éste estudio fue evaluar si era o no necesario recubrir los comprimidos, para así simplificar aún más el procedimiento de fabricación del producto (figura No. 2), eliminando la etapa del recubrimiento de los comprimidos. Se realizó en un lote pilote de 4.0 Kg, siguiendo el procedimiento de fabricación y la formulación medicada y las variables óptimas seleccionadas (recubrimiento de los gránulos 5% y fuerza de compresión de 200 Kg/cm²), para obtener el perfil de liberación adecuado de los principios activos. Se evaluó el perfil de liberación en los comprimidos sin recubrir y recubiertos. La concentración de recubrimiento de los comprimidos fué del 1%, de una solución de Eudragit RS al 12.5%.

Los resultados se muestran en la tabla No. XXVII y en la figura No. 33.

Análisis de resultados.

Los resultados obtenidos muestran que no fue posible eliminar la etapa de recubrimiento de los comprimidos, debido a que los perfiles de liberación de los principios activos en los comprimidos sin recubrir, todavía estaban por arriba de los valores teóricos (1a.hora: 15-30%; 4a.hora: 45-65%; 8a.hora: 75-95%), aunque la diferencia era pequeña. Al recubrir los comprimidos con una solución de Eudragit RS al 12.5%, en una concentración del 1% y evaluar los perfiles de liberación de los principios activos, estos quedaron dentro de especificaciones, los cuales a través del desarrollo del trabajo se fueron ajustando para lograr que quedarán dentro de los valores teóricos con los cuales fué diseñado el producto (13).

6. Fabricación de lotes piloto.

Según los resultados obtenidos en los estudios experimentales descritos en los puntos anteriores, se seleccionaron las variables óptimas para obtener el perfil de liberación adecuado de los principios activos (Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina), dosificados en los comprimidos de Medramina-R. Se fabricaron dos lotes piloto de 4.0 y 10.0 Kg, siguiendo el procedimiento de fabricación esquematizado en la figura No. 2. Se evaluaron tanto granulados y comprimidos sin recubrir y recubiertos.

Los resultados se muestran en las tablas No. XXVI a la XXVIII y en las figuras No. 33 y 35.

Análisis de resultados.

Al evaluar los lotes piloto de 4.0 y 10.0 Kg, fabricados con las variables seleccionadas (recubrimiento de los gránulos 5 % y fuerza de compresión de 200 Kg/cm^2), se observa que los resultados son reproducibles y similares a los obtenidos en los estudios experimentales anteriores.

Las variables de proceso son las adecuadas para lograr que el perfil de liberación de los principios activos esté dentro de especificaciones, así como los demás parámetros evaluados.

PARAMETRO	GRANULADOS					
	SIN RECUBRIR			RECUBIERTOS		
	BLANCO	AMARILLO	VERDE	BLANCO	AMARILLO	VERDE
DESCRIPCION	POLVO GRANULAR FINO DE COLOR BLANCO, INCOGN.	POLVO GRANULAR FINO DE COLOR AMARILLO, INCOGN.	POLVO GRANULAR FINO DE COLOR VERDE, INCOGN.	POLVO GRANULAR FINO DE COLOR BLANCO, INCOGN.	POLVO GRANULAR FINO DE COLOR AMARILLO, INCOGN.	POLVO GRANULAR FINO DE COLOR VERDE, INCOGN.
HUMEDAD Karl - Fischer	4.0 %	3.8 %	4.2 %	2.07 %	2.08 %	2.07 %
ANGULO DE REPOSO	36°30'	36°20'	36°52'	36°31'	36°23'	36°46'
VELOCIDAD DE FLUJO	8.4g/seg	8.8g/seg	8.3g/seg	7.8g/seg	8.2g/seg	8.1g/seg
VALORACION	DIMENHIDRINATO	DIMENHIDRINATO	C.PIRIDOXINA	DIMENHIDRINATO	DIMENHIDRINATO	C.PIRIDOXINA
PRINCIPIO ACTIVO	37.87g/100 g.	37.89g/100 g.	7.88g/100 g.	36.57g/100 g.	36.37g/100 g.	7.78g/100 g.
GRANULOMETRIA						
Mayor malla 12	0.70 %	10.45 %	0.00 %	0.30 %	6.00 %	0.00 %
Malla 12	82.24 %	77.84 %	78.80 %	38.20 %	31.00 %	37.10 %
Malla 20	9.11 %	8.00 %	0.01 %	21.00 %	24.00 %	20.00 %
Malla 30	0.85 %	1.03 %	1.35 %	16.00 %	10.00 %	11.00 %
Malla 40	1.11 %	2.50 %	2.72 %	11.00 %	12.00 %	0.00 %
Malla 60	0.22 %	1.13 %	0.27 %	4.40 %	4.00 %	5.10 %
Malla 80	0.53 %	0.50 %	0.54 %	4.80 %	1.00 %	2.00 %
Malla 100	0.44 %	0.78 %	0.01 %	1.00 %	1.00 %	1.30 %
PERFIL DE LIBERACION DE PRINCIPIO ACTIVO	DIMENHIDRINATO	DIMENHIDRINATO	C.PIRIDOXINA	DIMENHIDRINATO	DIMENHIDRINATO	C.PIRIDOXINA
1a. HORA	97.20 %	88.30 %	87.80 %	78.70 %	78.30 %	77.00 %
4a. HORA	98.80 %	88.20 %	88.80 %	84.20 %	81.00 %	82.00 %
8a. HORA	98.00 %	88.80 %	88.70 %	83.00 %	82.80 %	80.70 %

Tabla No. XXVI Resultados obtenidos, para los granulados de Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina, sin recubrir y recubiertos al 5 %, de un lote piloto de 4.0 Kg.

PARAMETRO	COMPRIMIDOS	
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTOS
DESCRIPCION	COMPRIMIDOS CONCAVOS LISOS DE COLOR BLANCO, AMARILLO Y VERDE.	COMPRIMIDOS CONCAVOS LISOS DE COLOR BLANCO, AMARILLO Y VERDE.
HUMEDAD Karl - Fischer	$\bar{X} = 2.67 \%$	$\bar{X} = 2.95 \%$
DUREZA	$\bar{X} = 7.00 \text{ Kg/cm}^2$	$\bar{X} = 7.26 \text{ Kg/cm}^2$
FRIABILIDAD	$\bar{X} = 0.59 \%$	$\bar{X} = 0.25 \%$
PESO PROMEDIO	$\bar{X} = 263.75 \text{ mg}$	$\bar{X} = 264.92 \text{ mg}$
VALORACION DE DIMENHIDRINATO	$\bar{X} = 100.89 \text{ mg/comprimido} = 100.6 \%$	$\bar{X} = 99.75 \text{ mg/comprimido} = 99.7 \%$
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DIMENHIDRINATO	$\bar{X} = 97.14 \text{ mg/comprimido} = 97.1 \%$	$\bar{X} = 95.46 \text{ mg/comprimido} = 95.4 \%$
PERFIL DE LIBERACION DIMENHIDRINATO	1a. hora = 35.9 % 4a. hora = 70.3 % 8a. hora = 97.1 %	1a. hora = 24.7 % 4a. hora = 88.2 % 8a. hora = 97.9 %
VALORACION DE C. PIRIDOXINA	$\bar{X} = 21.38 \text{ mg/comprimido} = 101.6 \%$	$\bar{X} = 20.92 \text{ mg/comprimido} = 99.6 \%$
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA	$\bar{X} = 21.12 \text{ mg/comprimido} = 100.6 \%$	$\bar{X} = 20.92 \text{ mg/comprimido} = 99.1 \%$
PERFIL DE LIBERACION CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA	1a. hora = 34.0 % 4a. hora = 89.7 % 8a. hora = 95.8 %	1a. hora = 23.0 % 4a. hora = 82.8 % 8a. hora = 90.7 %

Tabla No. XXVII

Resultados obtenidos para los comprimidos sin recubrir y recubiertos al 1 %, de un lote piloto de 4.00 Kg.

PARAMETRO	COMPRIMIDOS	
	SIN RECUBRIR	RECUBIERTOS
DESCRIPCION	COMPRIMIDOS CONCAVOS LIBROS DE COLOR BLANCO, AMARILLO Y VERDE.	COMPRIMIDOS CONCAVOS LIBROS DE COLOR BLANCO, AMARILLO Y VERDE.
HUMEDAD Karl - Fischer	$\bar{X} = 2.18 \%$	$\bar{X} = 2.88 \%$
DUREZA	$\bar{X} = 8.8 \text{ Kg/cm}^2$	$\bar{X} = 8.8 \text{ Kg/cm}^2$
FRIABILIDAD	$\bar{X} = 0.70 \%$	$\bar{X} = 8.88 \%$
PEBO PROMEDIO	$\bar{X} = 288.88 \text{ mg}$	$\bar{X} = 288.88 \text{ mg}$
VALORACION DE DIMENHIDRINATO	$\bar{X} = 88.84 \text{ mg/comprimido} = 88.8 \%$	$\bar{X} = 88.88 \text{ mg/comprimido} = 88.8 \%$
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DIMENHIDRINATO	$\bar{X} = 88.88 \text{ mg/comprimido} = 88.8 \%$	$\bar{X} = 87.27 \text{ mg/comprimido} = 87.2 \%$
PERFIL DE LIBERACION DIMENHIDRINATO	1a. hora = 38.10 % 4a. hora = 71.40 % 8a. hora = 87.72 %	1a. hora = 28.37 % 4a. hora = 82.88 % 8a. hora = 88.88 %
VALORACION DE D.PIRIDOXINA	$\bar{X} = 21.88 \text{ mg/comprimido} = 100.28 \%$	$\bar{X} = 20.84 \text{ mg/comprimido} = 88.74 \%$
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA	$\bar{X} = 21.88 \text{ mg/comprimido} = 101.74 \%$	$\bar{X} = 20.88 \text{ mg/comprimido} = 88.13 \%$
PERFIL DE LIBERACION CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA	1a. hora = 35.40 % 4a. hora = 78.28 % 8a. hora = 88.31 %	1a. hora = 22.28 % 4a. hora = 83.42 % 8a. hora = 88.81 %

Tabla No. XXVIII Resultados obtenidos para los comprimidos sin recubrir y recubiertos al 1 %, de un lote piloto de 10.00 Kg.

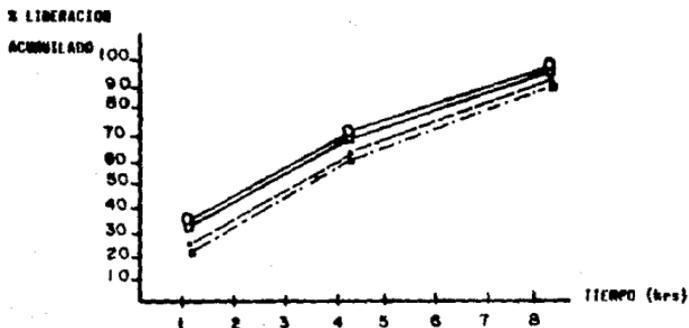


FIGURA No. 33 PERFILES DE LIBERACION DE \circ DIMENHIDRINATO Y \square CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, EN LOS COMPRIMIDOS SIN RECUBRIR Y RECUBIERTOS AL 1%, DE UN LOTE PILOTO DE 4 Kg DEL PRODUCTO MEDRAMINA - R.

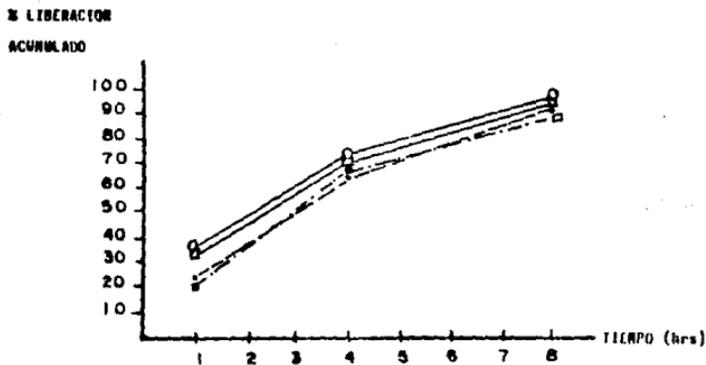


FIGURA No. 34 PERFILES DE LIBERACION DE \circ DIMENHIDRINATO Y \square CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, EN LOS COMPRIMIDOS SIN RECUBRIR Y RECUBIERTOS AL 1%, DE UN LOTE PILOTO DE 10 Kg DEL PRODUCTO MEDRAMINA - R.

E. ESCALAMIENTO DEL PROCESO A NIVEL SEMI-INDUSTRIAL (LOTE ECONOMICO).

Se realizó la fabricación de un lote a nivel semi-industrial (54.00 Kg), del producto en estudio, siguiendo el procedimiento de fabricación esquematizado en la figura No. 2, para comprobar que las especificaciones del producto en proceso y terminado son las adecuadas; hacer ajustes en las variables de proceso y formulación y verificar si los resultados obtenidos en los lotes piloto, son reproducibles a nivel semi-industrial.

Los resultados se muestran en las tablas No. XXIX y XXX y en la figura No. 35.

Análisis de resultados.

Al realizar el escalamiento del proceso a nivel semi-industrial, los resultados demuestran que son reproducibles a los obtenidos en los lotes piloto y además se comprueba que las especificaciones de producto en proceso y terminado son las adecuadas. Con lo que respecta a las variables de proceso, el tiempo de mezclado seleccionado (15 minutos), para la fabricación de los tres granulados es adecuado. Para el mezclado final y de acuerdo al tamaño de el lote, el tiempo de mezclado fué de 20 minutos, en lugar del rango que se tenía de 10 a 15 minutos, éste se evaluó tomando muestras a los 10, 15 y 20 minutos y cuantificando los principios activos según los métodos descritos anteriormente. Este tiempo de 20 minutos fué seleccionado en base al coeficiente de variación calculado de los resultados obtenidos en los diferentes tiempos de muestreo, así como al tamaño del lote, ya que éste es un factor muy importante que debe tomarse en cuenta. Al fabricar los tres granulados, se realizó un cambio en la cantidad de solventes (acetona-alcohol isopropílico) para granular y lograr una buena humectación de los granulados. La cantidad de solventes para ello se aumentó en 1 %.

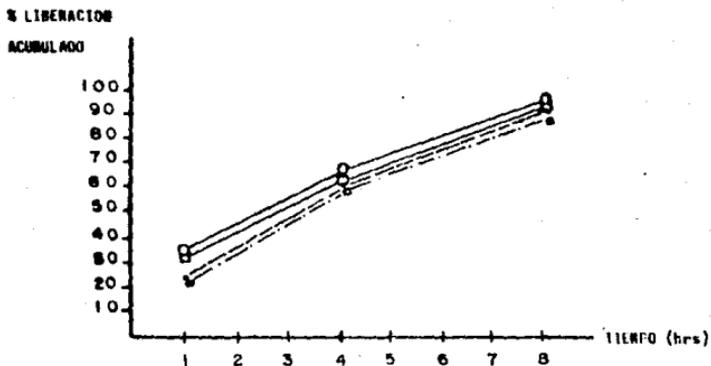


FIGURA No. 35 PERFILES DE LIBERACION DE ○ DIMERHIDRATO Y □ CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, EN LOS COMPRIMIDOS SIN RECUBRIR Y RECUBIERTOS AL 1% DE UN LOTE DE 54 Kg DEL PRODUCTO MEDRAMINA - B.

ESPECIFICACIONES PARA MEDRAMINA - R.	
PRODUCTO EN PROCESO.	
Descripción	Polvo granular fino de color blanco, amarillo y verde.
Humedad	Máximo 5 %.
Valoración: Dimenhidrinato	37.49 g/100 g polvo.
Clorhidrato de Piridoxina	7.87 g/100 g polvo.
PRODUCTO TERMINADO.	
Descripción	Comprimidos cóncavos lisos de color blanco, amarillo y verde.
Humedad	Máximo 5 %.
Dureza	Mínimo 5 Kg/cm ² (Stokes).
Friabilidad	Menos del 1 %.
Variación de peso	+ 5 % (266.7 ± 13.335 mg).
Peso promedio	266.7 mg.
Valoración: Dimenhidrinato	100 mg/comprimido.
Clorhidrato de Piridoxina	21 mg/comprimido.
Uniformidad de contenido: Dimenhidrinato	No menos del 85 %.
Clorhidrato de Piridoxina	No menos del 85 %.
Disolución: Medio jugo gástrico	
Dimenhidrinato	1a.hora: 15 - 30 mg 15 - 30 %
	4a.hora: 37.5 - 67.5 mg 37.5 - 67.5 %
	8a.hora: 68 - 95 mg 68 - 95 %
Clorhidrato de Piridoxina	1a.hora: 3.15 - 6.30 mg 15 - 30 %
	4a.hora: 7.87 - 14.17 mg 37.5 - 67.5 %
	8a.hora: 14.28 - 19.95 mg 68 - 95 %
Cuenta microbiana	No más de 100 UFC/g.

Tabla No. XXX

Especificaciones para producto en proceso y producto terminado, de Medramina - R.

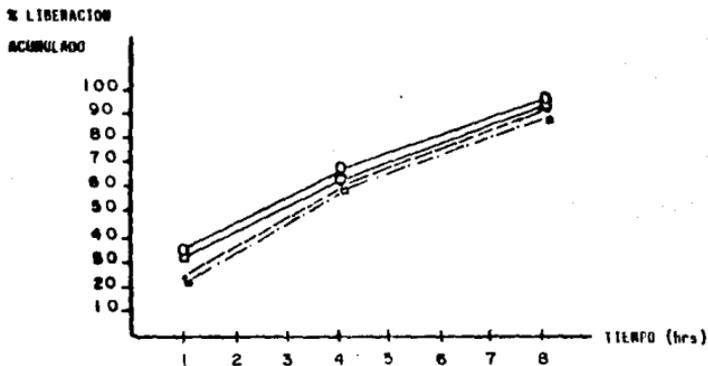


FIGURA No. 35 PERFILES DE LIBERACION DE \circ DINEHIDRATO Y \square CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA, EN LOS COMPRIMIDOS SIN RECUBRIR Y RECUBRIDOS AL 1% DE UN LOTE DE 54 Kg DEL PRODUCTO MEDRAMINA - R.

**F. ANALISIS COMPARATIVO DEL COSTO PRIMO DEL
PRODUCTO MEDRAMINA - R.**

Analizando la formulación original y modificada del producto Medramina - R, se realizó un análisis comparativo del costo de las materias primas, utilizadas en la fabricación de un lote económico de 54.00 Kg del producto en estudio. Se investigaron los precios de las materias primas, con los proveedores que las surten al laboratorio donde se realizó el estudio.

Los resultados se muestran en la tabla No. LXXI.

Análisis de resultados.

El análisis de coste primo del producto se realizó con precios de mayo de 1988. Se puede decir que entre la formulación original y la formulación modificada, existe una diferencia de 20 % aproximadamente, en cuanto al costo del producto per comprimide.

COSTO PRIMO DEL PRODUCTO**MEDRAMINA - R**

Lote económico: 200,000 comprimidos	
54.00 Kg.	
Formulación Original	Formulación Modificada
\$ 34.20/comp.	\$ 27.69/comp.

Tabla No. XXXI Comparación del costo primo de Medramina - R, entre la formulación original y la formulación modificada.

X. CONCLUSIONES.

En la actualidad, el uso de matrices plásticas en la fabricación de preparados farmacéuticos, es de gran importancia, ya que nos ayudan a lograr una liberación controlada de él e los principios activos dosificados en las mismas.

De los resultados obtenidos en los estudios experimentales realizados en ésta tesis, se puede concluir:

- Empleando solamente y en base a sus características de permeabilidad Eudragit RS para formar la matriz plástica, se puede lograr el perfil de liberación adecuado de Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina, contenidos en los comprimidos de Medramina - R.

- Para obtener el perfil de liberación adecuado de Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina, es importante controlar el tamaño de partícula, ya que éste es un factor determinante para lograr el perfil de liberación deseado de los principios activos. Para éste, se trabajó con una concentración del 3 % de Eudragit RS al 12.5 % como agente aglutinante, para tener gránulos con un tamaño de partícula igual a la malla No. 12.

- Se observó que existe una relación inversamente proporcional entre la fuerza de compresión y el perfil de liberación del Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridoxina. Lo mismo sucede entre la concentración del agente de recubrimiento y el perfil de liberación de los principios activos ya que como lo muestran los resultados obtenidos al aumentar la fuerza de compresión y la concentración del agente de recubrimiento, el perfil de liberación de los principios activos disminuye. Cuando se combinan ambos factores (fuerza de compresión y concentración del agente de recu-

brimiento), su efecto se potencia.

- De las diferentes fuerzas de compresión (120, 200 y 300 Kg/cm²) y concentraciones del agente de recubrimiento (3%, 5% y 7%), evaluadas, se seleccionaron las variables óptimas para lograr el perfil de liberación adecuado de los principios activos, las cuales son:

. Concentración del agente de recubrimiento en los gránulos del 5 %.

. Fuerza de compresión 200 Kg/cm².

. Recubrimiento de los comprimidos 1 %.

- Al fabricar los lotes piloto de 4.0 y 10.0 Kg y el lote semi-industrial de 54.00 Kg, se observa que los resultados obtenidos son reproducibles y sólo se hicieron pequeños ajustes en la cantidad de solventes utilizados para la fabricación del producto.

- Al modificar la formulación y el proceso de fabricación, del producto Medramina-R, el costo primo disminuye en aproximadamente un 20 %, en cuanto al costo primo del producto con respecto a la formulación y el proceso de fabricación anterior.

- En base a las modificaciones realizadas tanto a la formulación como al procedimiento de fabricación del producto Medramina-R, se logra que el perfil de liberación de los principios activos (Dimenhidrinato y Clorhidrato de Piridexina) contenidos en dicho producto sea el adecuado, para que cumpla con las especificaciones con las que fue diseñado (13), para lograr su efecto terapéutico.

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

1. Alache, J.M., Devissaguet, J.Ph., Biofarmacia.
Ed. El Manual Moderno. México, 1983.
2. Banker, S.G., Modern Pharmaceutics.
Marcel Dekker editor., New York, USA., 1979.
3. Bechgaard, H. "Controlled release multiple-units and single-unit doses". Drug Devel. Ind. Pharm. 4, 53(1978).
4. Bechgaard, H. "Controlled release products and official requirements". Pharm. Ind. 45, 197(1983).
5. Bogentoft, C. "Perspectivas de formas orales de liberación controlada". Pharm. Int. 3, 366(1982).
6. Brossard, C. "Matrices a action prolongée a base de polymères de solubilités variées en fonction du pH". Pharm. Acta Helv. 57, 256(1982).
7. Burger, Alfred., Química Médica.
Ed. Aguilar, S.A., Tomo I., Madrid, 1963.
8. Chambliss, W.G. "Enteric coated tablets".
Pharm. Technol. 7, 124(1983).
9. Colombo, B.N., Control and Physical Properties in Pharmaceutical Forms.
Organizzazione Editoriale. Milano. Italy. 1976.
10. Drug Evaluations.
6 th. ed., American Medical Association, USA, 1986.

11. Eudragit. Lacas para grageas.
Rohm Pharma GMBH (Folleto).
12. Eudragit RL y RS. Aplicaciones en la fabricación de medicamentos.
Rohm Pharma GMBH (Folleto).
13. Expediente Maestro del Producto Medramina - R.
Patente Mepha. Laboratorios Protein S.A. de C.V.
México, 1976.
14. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.
5a. edición. México, 1988.
15. Helman, J. Farmacotecnia Teórica y Práctica.
Ed. C.E.C.S.A., Tomo VII, México, 1981.
16. Higuchi, T.J. "Mechanism of sustained action medication theoretical analysis of rate release of solid drugs dispersed in solid matrices". J. Pharm. Sci. 52, 1145 - (1963).
17. Higuchi, T.J. Pharmaceutical Analysis.
Interscience Publishers, New York, 1961.
18. Lachman, L. et. all. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.
3 er. ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.
19. Lehmann, K. "Fabricación de comprimidos recubiertos de resina acrílica con liberación programada de la sustancia activa". Pharm. Inv. 3 (1971).

20. Lehmann, K. "Ejemplo de diferentes barnices de resina acrílica para medicamentos con cesión retardada de la sustancia activa". Pharm. Technol. Int. 33(1979).
21. Leng, James., The essential guide to prescription drugs. 3er. ed., Harper and Row Publishers. New York, 1982.
22. Madan, P.L. "Prolonged Release: Preformulation". Pharm. Mfg. 2, 23(1985).
23. Madan, P.L. "Prolonged Release: Technology". Pharm. Mfg. 2, 39(1985).
24. Madan, P.L. "Prolonged Release: Oral Products". Pharm. Mfg. 2, 41(1985).
25. Magec, F., Boodman, K.D. Planeamiento de la producción y control de inventarios. 2a. ed. Ed. Ateneo, Buenos Aires, 1981.
26. Martin, E.W. Pharmaceutical Dispensing. Ed. Mack Publishing Company, Pennsylvania, 1966.
27. Meier, J., Nuesch, E., Schmidt, R. "Pharmacokinetic Criteria for the evaluation of Retard Formulations". Europ. J. Clin. Pharmacol. 7, 429-432(1974).
28. Pondell, R. "Escalamiento del proceso de recubrimiento con película". Pharm. Tech. 9, 68(1985).
29. Remington. Farmacología. 17 ed., Ed. Médica Panamericana. Tomo I, II., Buenos Aires 1987.

30. Remington's Pharmaceutical Sciences.
15 th.ed., Ed. Mack Publishing Company, Pennsylvania,
1975.
31. Rowe, R.C. "Recubrimiento con película: proceso ideal de
liberación controlada en formas orales".
Pharm.Int. 6, 14(1984).
32. The United States Pharmacopeia. USP XXI, 1985.
33. Vallner, T.J. "A proposed general protocol for testing
bioequivalence of controlled-release drugs products".
Int.J.Pharm.Tech.Prod.Mfg. 16, 47(1983).
34. Velázquez, Mastreta.G., Administración de los sistemas
de producción.
4a.ed., Ed.Limusa, México, 1979.
35. Villafuerte, N.J. Diseño de medicamentos.
Cosnet - ENCB - IPN., México, 1984.