



22  
201  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
"ZARAGOZA"

"OPTIMIZACION DEL PROCESO DE  
FABRICACION POR EL METODO DE  
COMPRESION DIRECTA, DE UN ANTI-  
INFLAMATORIO EN CAPSULAS DE GELATINA  
DURA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

P R E S E N T A :

ROLANDO LOPEZ VILLEGAS



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1991



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

INTRODUCCION .....	1
1. Fundamentación teórica .....	2
1.1 Establecimiento de la técnica de fabricación.....	2
1.2 Encapsuladoras automáticas.....	3
1.2.1 Fundamento .....	3
1.3 Compresión directa .....	6
1.3.1 Ventajas .....	8
1.3.2 Excipientes .....	8
1.4 Caracterización de polvos .....	10
1.4.1 Tamaño de partícula .....	10
1.4.2 Flujo .....	13
1.4.3 Densidad .....	14
1.5 Optimización de formulaciones .....	16
1.6 Monografías .....	17
1.6.1 Antiinflamatorio .....	17
1.6.2 Excipientes .....	18
1.6.2.1 Lactosa Fast-flo .....	18
1.6.2.2 Elcema .....	18
1.6.2.3 Ludipress .....	18
1.6.2.4 Celulosa microcristalina .....	18
1.6.2.5 Estearato de magnesio .....	18
2. Planteamiento del problema .....	19
3. Objetivos .....	21
4. Hipótesis .....	22

5. Diseño experimental .....	23
5.1 Plan de trabajo .....	23
5.2 Materiales y métodos .....	26
5.2.1 Materiales .....	26
5.2.1.1 Equipo .....	26
5.2.1.2 Material de vidrio .....	26
5.3 Metodología .....	27
5.3.1 Caracterización de granulados y excipientes ....	27
5.3.2 Pruebas de compresión .....	28
5.3.3 Preparación de placebos .....	30
5.3.4 Selección de diluyente .....	31
5.3.5 Compactación y/o molienda del principio activo .	32
5.3.6 Selección de lubricante.....	35
5.3.7 Caracterización de granulados, encapsulado y control de las cápsulas .....	36
5.3.8 Pruebas en producción .....	36
6. Resultados .....	37
6.1 Caracterización de granulados y excipientes .....	37
6.2 Pruebas de compresión .....	38
6.3 Preparación de Placebos .....	45
6.4 Selección de diluyente .....	46
6.5 Compactación y/o molienda del principio activo .....	47
6.6 Selección de lubricante.....	50
6.7 Caracterización de granulados, encapsulado y control de las cápsulas .....	51
6.8 Pruebas en producción .....	65
7. Discusión de resultados .....	70
Conclusiones .....	75
Apéndices.....	77
Bibliografía .....	87

## INTRODUCCION

Los fármacos se administran con mayor frecuencia por vía oral mediante formas farmacéuticas sólidas como tabletas y cápsulas. Los métodos de preparación requieren la presencia de otros materiales, además de los componentes activos. También se pueden incluir en la formulación aditivos para mejorar el aspecto físico y la estabilidad y contribuir a la desintegración después de la administración. Estos componentes presuntamente inertes, así como los métodos de producción empleados, influyen en algunos casos sobre la liberación del fármaco. Esto obliga a proceder con cuidado en la selección y evaluación de excipientes y métodos de preparación [ 1 ]. Dichos métodos, deben tener como finalidad tanto la reducción de tiempo en el proceso de fabricación, como una disminución del número de equipos utilizados.

Estas consideraciones son muy importantes en la actualidad para la moderna industria farmacéutica; ya que no sólo se busca la mayor productividad, sino que también una mejor calidad de los productos que se elaboran. Este aspecto de fabricación-costo debe evaluarse muchas veces, en terminos de los métodos de fabricación ya existentes para determinado medicamento, dado que en algunos casos se involucran etapas frecuentemente no "necesarias", pudiendo reemplazarse o eliminarse; lo cual reduce en gran medida costos de producción.

En éste trabajo, se desarrolló un estudio para la optimización del proceso de fabricación de una formulación de cápsulas de gelatina dura, la cual contiene un antiinflamatorio como principio activo. Se utilizó de la formulación original el porcentaje del principio activo y el tamaño de la cápsula. El proceso para la optimización, fué el de elegir los excipientes necesarios para la nueva formulación y hacer pruebas, utilizando el método de compresión directa que comparado con el proceso de granulación que se utiliza normalmente para la fabricación de este producto; resulta ser más remunerable, pues en éste proceso se utiliza menos maquinaria, menos personal y por lógica menos tiempo para el proceso, sin encambio con la granulación vía humeda, se incrementan los costos de producción por ser un proceso que involucra más etapas, más personal, más maquinaria y aunado a esto, factores muy importantes como son el riesgo de influir en la estabilidad del producto. El proceso de encapsulado se efectuó en una máquina encapsuladora automática marca Zanazi modelo BZ-74.

## 1. FUNDAMENTACION TEORICA

### 1.1 Establecimiento de la técnica de fabricación

La importancia de los estudios del tipo de este trabajo, son de gran utilidad en el desarrollo de la técnica de fabricación más adecuada para la manufactura comercial de un producto, así como también para la evaluación de equipo utilizado en producción.

El establecimiento del proceso adecuado de fabricación, incluye varios objetivos, como són a) la evaluación de la formula, b) la evaluación de la estabilidad y uniformidad del producto, c) la evaluación de las materias primas en cuanto a sus propiedades de estabilidad y efectos negativos en el proceso de fabricación, destacando de estos, para los fines específicos de éste estudio, la estimación de capacidades de producción, costos de producción y mano de obra requerida; que a pesar de que no se trata de un lanzamiento comercial de un producto nuevo, es el punto más importante para poder dictar un cambio del proceso de fabricación.

## 1.2 Encapsuladoras automáticas

### 1.2.1 FUNDAMENTO

Con la instrumentación actual, se tiene mejor control de las variables durante el proceso de tableteado, lo cual permite el monitoreo de las fuerzas desarrolladas durante la formación y expulsión de las tabletas. Este desarrollo no solamente permite un estudio más detallado de el proceso de compactación y facilidad en el desarrollo del producto, sino que también permite el continuo monitoreo y control de la variación de peso en la producción, esto no sorprende, por lo tanto, que nuevas investigaciones busquen la aplicación similar de las técnicas de instrumentación actual para las modernas máquinas encapsuladoras automáticas. De las cuales, según la marca y el modelo, se pueden obtener velocidades de 9000 a 15000 unidades por hora [1,4].

A diferencia de la compresión de tabletas - la cual, se basa en el principio de la compresión de un volumen medido de un polvo o granulado entre punzones - las máquinas encapsuladoras automáticas varían mucho en el principio por el cual ellas operan. Estos principios incluyen por instancia, el principio del disco dosificador (Hofliger Karg; Bosch Packaging Machinery, Piscataway, New Jersey), el principio de llenado por vibración (Osaka; Pennwalt Corp., Clark, New Jersey), El principio del llenado a vacío (Accofil; Perry Industries, Inc., Hicksville, New York), y el principio del dosificador (Zanasi; Z Packaging Systems, Inc., Nanutet, New York; and Martelli MG-2; Supermatic Package Machinery, Fairfield, New Jersey). A la fecha todos los reportes sobre la instrumentación para el llenado de cápsulas involucran máquinas tipo dosificador.

Tanto en el proceso de tableteado, como en el principio del dosificador involucran un evento de compresión y uno de expulsión. El dosificador consiste de un tubo dosificador cilíndrico con un pistón móvil (Figura 1). El final del tubo es abierto y el pistón está presente para definir un volumen el cual contiene la dosis deseada de polvo.

En operación, el dosificador es empujado hacia abajo dentro de una cama de polvo que es mantenida a una determinada altura por agitadores y espátulas. La altura de la cama de polvo es mayor que la altura del pistón, de modo que, el polvo entre en el final abierto del tubo, este es ligeramente comprimido por el pistón estacionario (precompresión). El dosificador golpea el fondo, y el pistón es bajado para golpear y comprimir más el polvo. Esta acción sirve para dar forma a la dosis del polvo en una "bala" que asemeja una tableta blanda. Después de la compresión, el dosificador sostiene la "bala" sacandola de la cama de polvo y posicionandose sobre el cuerpo desocupado de la cápsula. El pistón es entonces bajado una vez más para expulsar la "bala" dentro de la cápsula y finalmente se cierra [5].

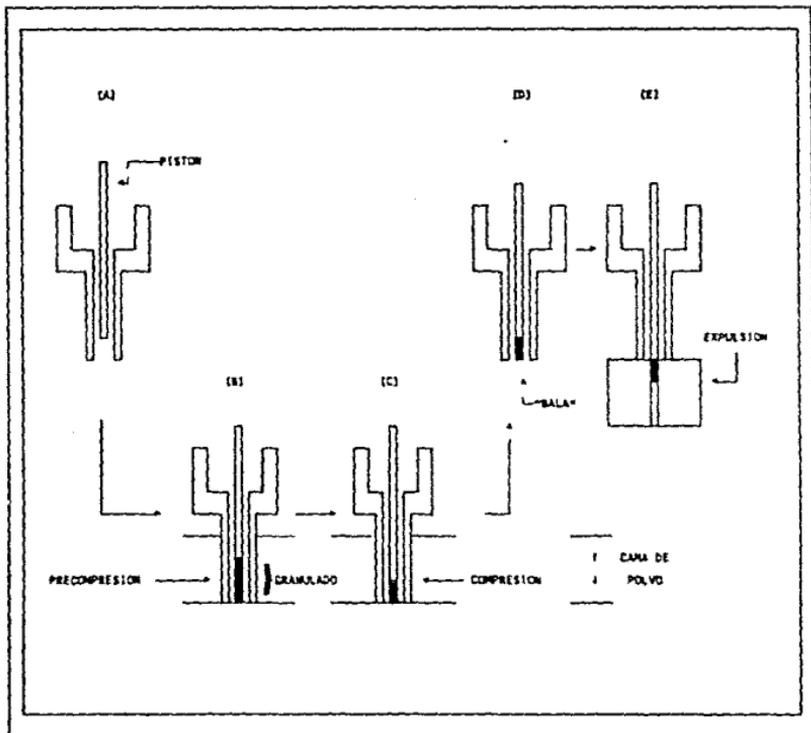


Figura 1. Principio del dosificador para el llenado de cápsulas, en él se muestran los pasos que se efectúan en una encapsuladora automática (a cual se rípe por éste principio).

### 1.3 Compresión directa

Hasta la década de los 50's, el proceso de granulación anterior a la compresión de polvos, fué el más usado en la producción de comprimidos. El desarrollo de nuevos excipientes, permitieron la compresión de polvos por el simple procedimiento de la compresión directa. Siendo este procedimiento por el cual, mezclas de polvos de los ingredientes activos y excipientes apropiados son directamente comprimidos no siendo necesario un pretratamiento de polvos mezclados por una granulación húmeda o seca (Tabla 1).

El proceso es simple, sin embargo, esta simplicidad aparente puede causar muchas fallas iniciales en el cambio de formulación de granulación vía húmeda a compresión directa, esta no se consive como una simple modificación del proceso de granulación pues se requiere una nueva y crítica vía para la selección de materias primas, propiedades de flujo de mezclas de polvos y las variables en la formulación sobre la compresibilidad.

El éxito de las formulaciones por compresión directa dependen de cuidadosas consideraciones de propiedades de los principios activos y excipientes para la optimización de la compresibilidad, fluidez y lubricación de la mezcla de polvos. En la formulación puede optimizarse la dureza de los comprimidos aplicando excesiva fuerza de compresión, mientras que al mismo tiempo asegurar su rápida desintegración y disolución [ 6 ]. En los casos cuando el fármaco conforma la menor parte del peso de la forma farmacéutica esto no es usualmente un problema, mientras que en los casos cuando el fármaco conforma la mayor parte de el peso de la formulación, las propiedades funcionales de el ingrediente activo, tipo y concentración de excipientes dominan y determinan el problema [8].

En general para el principio activo es importante considerar, el efecto del tamaño de partícula, forma (cristalina o amorfa) y la posible granulación para mejorar la compresibilidad e incrementar la densidad [6,7].

La fluidez de excipientes es importante no solamente en los efectos directos sobre la uniformidad de llenado y peso, sino que también en el mezclado y homogeneidad de los polvos [6,7].

La lubricación de mezclas de polvos para compresión directa es más complicada que para la clásica granulación. En general los problemas asociados con lubricación de mezclas para compresión directa pueden ser de dos clases 1) el tipo y cantidad necesaria para producir adecuada lubricación 2) los efectos de ablandamiento, los cuales resultan de la lubricación [9,41]. Por lo general, el promedio de tamaño de partícula de mezclas para compresión directa es menor que las de mezclas por granulación, por lo cual altas concentraciones de lubricantes son algunas veces necesarias [6].

Por lo tanto la selección de excipientes para formulaciones farmacéuticas debe involucrar un procedimiento que cuidadosamente combine cada excipiente y sus concentraciones óptimas con los requerimientos de el ingrediente activo.

(Tabla 1.) Operaciones unitarias de los tres diferentes procesos de compresión.

VIA HUMEDA	VIA SECA	COMPRESION DIRECTA
1. Molienda del fármaco y excipientes	1. Molienda del fármaco y excipientes	1. Molienda del fármaco y excipientes (no necesaria)
2. Mezclado de polvos molidos	2. Mezclado de polvos molidos	2. Mezclado de ingredientes
3. Preparación de la solución aglutinante	3. Compresión para fabricar slugs	3. Compresión
4. Mezclado de solución aglutinante c/polvos molidos para formar masa húmeda	4. Tamizado de los slugs	
5. Tamizar la masa húmeda por malla No. 6 o 12	5. Mezclado c/lubricante y desintegrante	
6. Secado de los granulos	6. compresión	
7. Tamizado de granulos secos por malla No. 14 o 20		
8. Mezclado c/lubricante y desintegrante		
9. Compresión		

### 1.3.1 VENTAJAS

Las ventajas de la compresión directa con respecto al proceso de granulación son: eliminación del humectado y el posterior secado de los componentes de las formulaciones, lo cual favorece su estabilidad; probablemente una de las ventajas menos reconocidas de la compresión directa es la optimización de la desintegración de comprimidos, en la cual cada partícula primaria del fármaco es liberada de la masa del comprimido para estar disponible para la disolución; uniformidad de tamaño de partícula y sobre todo la ventaja más obvia es la economía del proceso pues con éste método se reduce el tiempo en el proceso de fabricación así como también una reducción de equipos utilizados [11,12,6].

### 1.3.2 EXCIPIENTES

La selección de excipientes para formulaciones farmacéuticas debe, en teoría, involucrar un procedimiento científicamente designado que armonice cuidadosamente cada excipiente y su concentración óptima con los requerimientos de el ingrediente activo y con las necesidades generadas por otros excipientes en la formulación [16].

La llave para el éxito en las formulaciones para compresión directa está más estrechamente asociado con el comportamiento funcional de los excipientes, particularmente de los diluentes-aglutinantes [10]. Kanning lista 14 propiedades que un excipiente para compresión directa debe poseer [ 6 ].

1. El material debe tener alta fluidez.
2. Debe ser altamente compresible.
3. Debe ser fisiológicamente inerte.
4. Debe ser compatible con todos los tipos de ingredientes activos.
5. No debe sufrir ningún cambio físico o químico y debe ser estable al aire, a la humedad y al calor.
6. Debe tener alta capacidad, la cual es definida como la cantidad de ingrediente activo el cual el diluyente puede adecuadamente transportar en la técnica de compresión directa.
7. Debe ser incoloro e inodoro.
8. Debe aceptar colorantes uniformemente.
9. Debe ser relativamente barato.
10. Debe poseer propiedades agradables al gusto.
11. No debe interferir con la biodisponibilidad de ingredientes activos.
12. Debe poseer tamaño de partícula en un rango el cual sea equivalente a el de el ingrediente activo.
13. Debe ser capaz de reprocesarse, sin pérdida de flujo o compresibilidad.
14. Debe tener un buen perfil de presión-dureza.

En adición a estos requerimientos, la densidad de los excipientes para compresión directa es crítica [6].

En una formulación por compresión directa, los diluentes son los responsables de proveer adecuadas características de flujo y buenas propiedades de compresión y a menudo actuar como agentes desintegrantes. La desintegración de formas farmacéuticas sólidas tales como tabletas y cápsulas, es dependiente de un número de factores, además de los desintegrantes [13,14,41], por ejemplo la solubilidad de el mayor componente (fármaco o diluyente), la presencia de antiadherentes [42], el medio en el cual se está desintegrando y los factores del proceso tales como el equipo utilizado para granular (mezclador) y el método de llenado. A pesar de las relativas limitaciones de los fármacos con extremadamente altos o extremadamente bajos niveles de dosificación, la compresión directa parece ser el proceso de cambio cuando la concentración del fármaco en una formulación fluctúa entre el 10 % y 30 %. El uso del proceso fuera de éste rango es grandemente dependiente de las características de flujo y compresibilidad del fármaco [16].

En la actualidad se han hecho estudios comparativos de excipientes para compresión directa [17,18], evaluandose para ellos factores tales como propiedades de flujo, compresibilidad [6], lubricación en mezclas preparadas; y ya en comprimidos se evalúa variación de peso, tiempo de desintegración, velocidad de disolución y estabilidad. Los excipientes más comunmente usados en la Industria Farmacéutica son los siguientes:

1. Lactosa Spray-dried
2. Lactosa Fast-flo
3. Lactosa anhidra
4. Emdex (dextrosa)
5. Di-Pac (sucrosa y dextrinas modificadas)
5. Nu Tab (azucar invertido, almidón de maiz y estearato de magnesio)
6. Celulosa microcristalina (Avicel pH 101 o Avicel pH 102)
7. Fosfato dicalcico dihidratado
8. Manitol
9. Sorbitol
10. Almidón Sta-Rx 1500

#### 1.4 Caracterización de polvos

Es de gran importancia conocer las características macroscópicas tanto del fármaco como de los excipientes tales como: apariencia, color, textura, forma y tamaño de partícula, densidad aparente, densidad real, densidad verdadera y flujo, para establecer bases de comparación de futuros lotes y conocer los posibles factores que pueden ser determinantes al escoger la formulación adecuada. Además de que estos factores pueden afectar las propiedades finales de los comprimidos, como velocidad de disolución, tiempo de desintegración y dureza entre otras.

##### 1.4.1 TAMAÑO DE PARTICULA

Es importante conocer la distribución de tamaño de partícula, ya que puede influir en el peso promedio y variación del peso de la forma farmacéutica, velocidad de flujo, tiempo de desintegración, velocidad de disolución y homogeneidad de las mezclas entre otras propiedades [19,20,7].

Existen diferentes métodos para determinar el tamaño de partícula los cuales son:

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

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

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

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

Existen diferentes tipos de distribuciones para el análisis y representación de polvos [19], entre los que se pueden mencionar:

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

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

$X_{\max}$  = tamaño de partícula máximo

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

$X$  = valores determinados del tamaño de partícula

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

#### 2. Igualdad de Weibull

$$R(X) = e^{-(X/X')^n}$$

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

$n$  = medida recíproca para la dispersión de la distribución

$X$  = diámetro de las partículas

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

### 3. Distribución normal o de Gauss

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

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

$\sigma$  = medida directa de dispersión de la distribución

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

### 4. Distribución normal-logarítmica

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

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

$\sigma \ln$  = desviación estándar logarítmica, que es una medida de la dispersión de la distribución y que corresponde con el  $\ln X_{84} / X_{50}$ .

### 1.4.2 FLUJO

Las características de flujo son importantes, pues sea cual fuese la forma farmacéutica que se va a elaborar con el fármaco, siempre se maneja el polvo en algunos pasos de la producción, y conociendo el flujo, se pueden prever las dificultades en la producción de las formas farmacéuticas, ya que si un polvo fluye bien no dará problemas durante el mezclado y fluirá bien en cualquier tipo de tolva, por lo que será más fácil su manejo [20].

Una manera de observar la facilidad de flujo de un polvo o su cohesividad, es midiendo su ángulo de reposo [21,22], si se vacía el polvo a través de un embudo, éste al caer formará un cono de polvo y el ángulo de reposo será la pendiente de este cono [23].

Para conocer el ángulo de reposo se sabe que:

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

donde:  $h$  = altura

$r$  = radio

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

Ángulos de reposo menores de 25° indican que el polvo fluye libremente, de 25° a 55° el flujo es libre, de 55° a 60° flujo moderado y ángulos mayores de 60° indican que el polvo es cohesivo [19].

El ángulo de reposo se ve afectado por las fuerzas de fricción entre las partículas, el tamaño y la forma de éstas, la humedad y el uso de lubricantes. En estudios sobre estos factores, se ha visto que, por lo general, el ángulo de reposo aumenta cuando el tamaño de partícula se reduce [24], aunque en algunas ocasiones se ha observado que al graficar el ángulo de reposo contra tamaño de partícula existe un valor mínimo [21,24]; además se ha encontrado que a medida que aumenta el coeficiente de esfericidad (haciéndose las partículas más irregulares), el ángulo de reposo aumenta.

En lo que se refiere al efecto de los lubricantes y  $\phi$  de finos, se tiene que el ángulo de reposo llega a un valor mínimo y luego aumenta cuando la concentración del lubricante o finos aumenta [26,26]. La humedad que contenga el polvo también influye en el ángulo de reposo, y por consiguiente en la velocidad de flujo, pues al aumentar la humedad los polvos se vuelven cohesivos, disminuyendo el ángulo de reposo [23,27].

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

### 1.4.3 DENSIDAD [7,22]

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

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

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

$$\% C = \left[ \frac{(D_r - D_b)}{D_r} \right] * 100$$

$D_r$  = densidad real

$D_b$  = densidad aparente

La relación entre compactabilidad y fluidez se indica en la siguiente tabla [22,28]:

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

### 1.5 Optimización de formulaciones

---

En la Industria Farmacéutica, el término "optimización" se usa con respecto a la formulación y al proceso de fabricación y se define como las actividades para realizar algo tan perfecto o funcional como sea posible.

Cuando se efectúa una optimización, por lo general se realiza de la siguiente manera: primero se debe tener una formulación base y dependiendo de los resultados obtenidos se efectúan las modificaciones necesarias [29].

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 esta variación, podrá ser utilizada por el formulador como una base para seleccionar la mejor formulación.

## 1.6 Monografías

### 1.6.1 ANTIINFLAMATORIO [30,31,32,33]

1. **Propiedades físicas:**

Estado físico: Polvo cristalino o cristales blancos cremosos

Punto de fusión: 255 °C con descomposición

Espectro ultravioleta: longitud de onda máxima = 272 nm

Coeficiente de absortividad porcentual  
215.7 en solución 1 en 5000 de hidró-  
xido de sodio 0.1 N en metanol.

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

Disolvente	Solubilidad (g/l) a 25 °C
Agua	250
Metanol	200
Etanol	14
Acetona	0.102
Cloroformo	0.040
Tolueno	0.014
Benceno	0.001

3. **Indicaciones biológicas:** Antiinflamatorio, analgésico

4. **Constantes de disociación:**

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

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

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

## 1.6.2 EXCIPIENTES

1.6.2.1 Lactosa Fast-flo. Este producto consiste de agregados microcristalinos esféricos, estos microcristales son  $\alpha$ -lactosa monohidratada, color blanco, presenta un peso molecular de 342.30 g/mol, densidad aparente de 0.5158 g/ml, densidad real 0.7565 g/ml, es un material poco denso, de libre fluidez y partículas más finas [34,35,36,6].

1.6.2.2 Elcema. Es  $\alpha$ -celulosa natural, consistente en D-glucosa, cuyas moléculas forman glucósidos, polvo fino o granulado (existen 4 tipos, cuya diferencia estriba en su granulometría), inodoro e insípido, insoluble en agua. Como norma Elcema G-250 mejora la fluidez de las mezclas en polvo y la desintegración del comprimido; Elcema P-100 y F-150 aumentan la dureza del comprimido [37,6].

1.6.2.3 Ludipress. Es una preparación compuesta de lactosa como excipiente soporte, Kollidon 30 (polivinilpirrolidona pura) como aglutinante y Kolidon CL como desintegrante, polvo blanco, de alta fluidez, insípido e inodoro, no es higroscópico [38].

1.6.2.4 Celulosa microcristalina. Es un derivado de la  $\alpha$ -celulosa obtenido de una severa hidrólisis ácida para remover la celulosa amorfa, tiene las propiedades funcionales de ser a la misma vez aglutinante y desintegrante. Este producto se presenta en dos grados: pH 101, el cual es el producto original, y el pH 102 el cual es una aglomerado parcial del producto con una grande distribución de tamaño de partícula [6,36].

1.6.2.5 Estearato de magnesio. Es el lubricante que con mayor frecuencia es empleado en la elaboración de comprimidos, no importa cual vía sea utilizada, debido a las propiedades que posee [39,30,40].

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la Industria Farmacéutica se trabaja actualmente en el desarrollo de formulaciones, mediante procedimientos de fabricación por los cuales la estabilidad de los medicamentos no se vea afectada, la desintegración de las formas farmacéuticas y la liberación del fármaco sean optimizadas, se reduzca espacio, maquinaria, personal y tiempo, pero que a la vez la producción se incremente.

La compresión directa, en el caso de las formas farmacéuticas sólidas, es de gran ayuda para lograr estos propósitos ya que en éste proceso no se involucra la humectación de los polvos, la cual juega un papel muy importante en la estabilidad del fármaco, el número de etapas del proceso se ve reducido considerablemente comparado con los tradicionales métodos de compresión por vía húmeda y vía seca.

Para la realización de éste estudio en particular, se tomará como base la formulación original de el antiinflamatorio, para la cual el procedimiento de manufactura consiste en una granulación vía húmeda y para efectuar el proceso de encapsulado se utiliza una máquina encapsuladora marca Zanasi modelo BZ-72; cuyo funcionamiento se basa en el proceso de compresión de un volumen medido de polvo o también llamado el principio del dosificador.

Como se menciona, la producción de cápsulas se efectúa mediante una granulación vía húmeda del principio activo y excipientes, seguida de una compresión del granulado en la encapsuladora, la cual después de haber formado "balas" (slugs) los deposita en el cuerpo de la cápsula y por último las cierra. El problema que se presenta es el tiempo que se consume en la granulación de ésta formulación, pues actualmente su producción involucra las etapas marcadas en diagrama No. 1 para las cuales el tiempo de proceso para un lote de 153.25 Kg de granulado es de 8.08 hrs., sin contar el tiempo de encapsulado, mientras que con la optimización por compresión directa, el tiempo total de proceso estimado para un lote de la misma cantidad es de 2.00 hrs., pues el número de etapas es menor como se ve en el diagrama No. 2.

Por lo tanto se trabajó en la optimización de dicha formulación y así seleccionar los excipientes y por lo tanto la formulación específica para este antiinflamatorio, la cual se pueda comprimir directamente en este tipo de encapsuladoras, tomando como base la concentración de principio activo por cápsula (89.72 %) y el volumen de la cápsula utilizada es del número 2.

DIAGRAMA No. 1

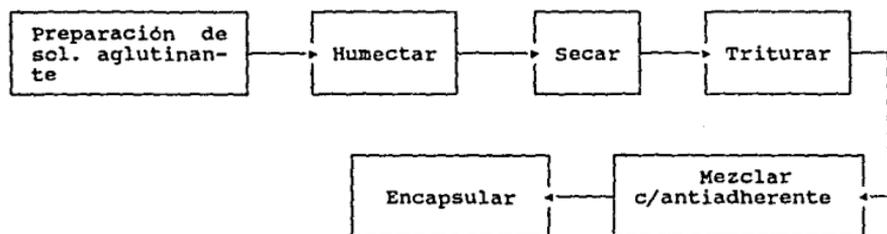
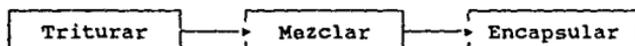


DIAGRAMA No. 2



### 3. OBJETIVOS

---

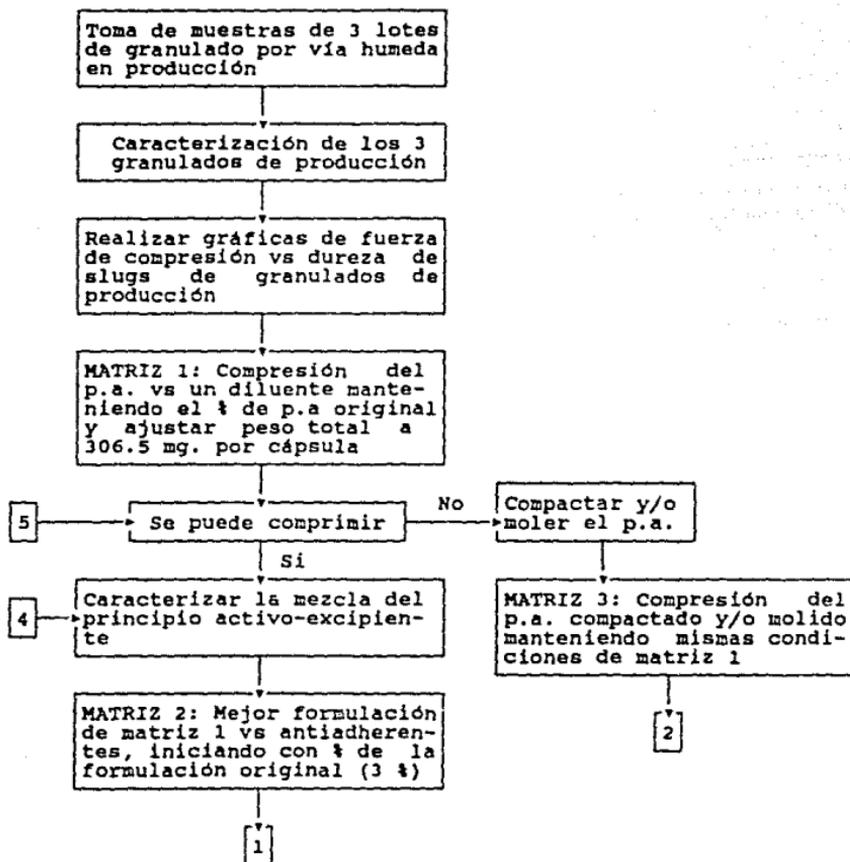
- a. Realizar matrices de experimentación necesarias para la selección de excipientes que conformarán la formulación para compresión directa.
- b. Comparar las características físicas de el granulado por vía húmeda, tales como distribución del tamaño de partícula, ángulo de reposo, densidad aparente y densidad real etc., con las de las mezclas de prueba, seleccionar las que más se asemejen al primero para así asegurar que el volumen de la cápsula no se vea rebazado por la cantidad de polvo y además que el funcionamiento de la encapsuladora sea el adecuado.
- c. Realizar pruebas de escalamiento en producción para comprobar que la formulación seleccionada es la mejor.
- d. Realizar las pruebas para cápsulas, marcadas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, a la nueva formulación.

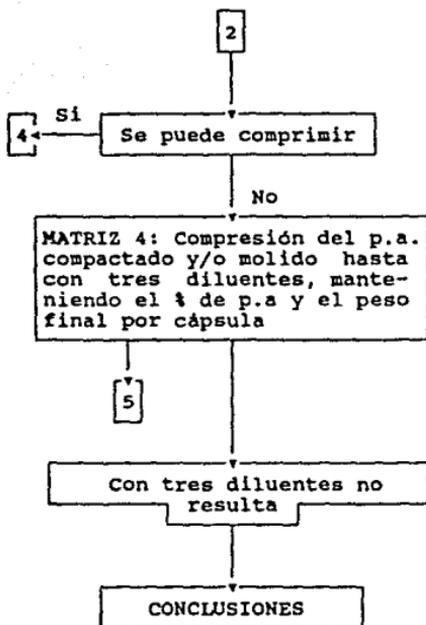
#### 4. HIPOTESIS

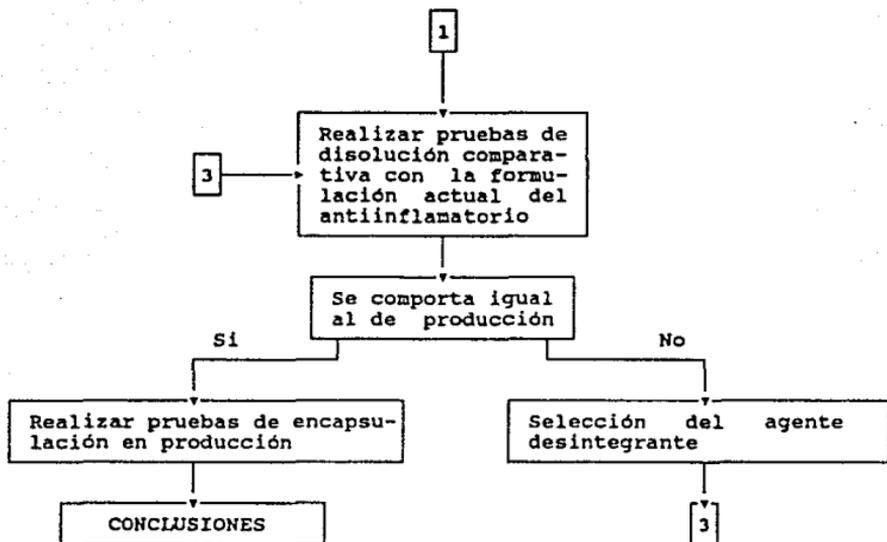
Al hacer la selección adecuada de los excipientes para compresión directa, tomando en cuenta sus características físicas, se espera que la optimización de el proceso de fabricación del antiinflamatorio, se logrará y el tiempo de producción disminuirá considerablemente obteniendose con ésto una reducción del costo por unidad producida.

## 5. DISEÑO EXPERIMENTAL

### 5.1 Plan de trabajo







## 5.2 Materiales y métodos

### 5.2.1. MATERIALES

#### 5.2.1.1 Equipo.

Dual autotap Mod. DA 1 marca CUANTA CROME  
Rotap modelo B marca CETYLER  
Mallas de acero inox. marca MONT-INOX  
Balanza granataria modelo D-04 marca OAHUS  
Balanza anaítica modelo AM-100 marca METTLER  
Análómetro  
Flujómetro  
Mezclador planetario marca HOBART  
Prensa manual modelo C marca FRED S. CARVER INC.  
Tableteadora tipo Rud marca KILIAN & CO.  
Durómetro Key modelo HT-300 marca KEY INTERNATIONAL INC  
Encapsuladora modelo BZ-72 marca ZANASI  
Disolutor modelo 72-RL marca HANSON RESEARCH CORP.  
Espectrofotómetro modelo 8451 marca HEWLETT PACKARD  
Desintegrador modelo DDE marca ELECSA  
Compactador de polvos Roller compactor  
Molino Fitz mill

#### 5.2.1.2 Material de vidrio y otros.

Material de vidrio de laboratorio marca PYREX  
Charolas de acero inoxidable  
Espátulas de acero inoxidable  
Papel glacié  
Lactosa Fast-flo  
Elcema G-250, P-100  
Ludipress  
Avicel pH 101, pH 102  
Di-tab  
Estearato de magnesio  
Lauril sulfato de sodio  
Almidón de maíz

### 5.3 Metodología

#### 5.3.1 CARACTERIZACION DE POLVOS

Se muestrearon tres lotes diferentes de cápsulas y granulado del antiinflamatorio de producción, esto con el fin de realizar las caracterizaciones de los granulados, desintegración de las cápsulas y dureza de las "balas" de las mismas; para que con estos resultados se tuviera referencia de las características físicas (tamaño de partícula, ángulo de reposo, velocidad de flujo y densidades) de los granulados con los cuáles se trabaja óptimamente en las máquinas encapsuladoras.

Se midieron los siguientes parámetros para los granulados preparados en producción:

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

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

- Porosidad
- ‡ Espacio vacío
- ‡ Compactabilidad

Los procedimientos y equipos para la caracterización, determinación de dureza, y desintegración de las cápsulas se describen en el Apéndice No. 1.

### 5.3.2 PRUEBAS DE COMPRESION

Se efectuó la compresión del granulado de los tres diferentes lotes del antiinflamatorio de producción, en una prensa manual a diferentes fuerzas de compresión (10, 20, 30, 40 y 50 Kg/cm<sup>2</sup>) para usar como referencia las durezas de las "balas" que se produzcan, con las fabricadas con los granulados de prueba y seleccionar el o los excipientes que adquieran durezas semejantes.

El procedimiento y equipo para la compresión, se describe en el Apéndice No. 2.

#### Prueba No. 1 COMPRESION DE LOS GRANULADOS DE PRODUCCION A DIFERENTES FUERZAS DE COMPRESION.

FUERZA DE COMPRESION (Kg/cm <sup>2</sup> )	DUREZA (USC)		
	LOTE 049614	LOTE 059753	LOTE 059761
10	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
20	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
30	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
40	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
50	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Puntos realizados de la prueba

Se seleccionaron los diluentes para compresión directa comunmente usados y disponibles en el laboratorio, a los cuales se les efectuó una prueba de compresión en la tableteadora Kilian; esto con el fin de formar "balas" y determinarles su dureza para que en base a esto tener una visión general de los posibles excipientes que podrían funcionar en la formulación.

El procedimiento y equipo para la compresión y la determinación de dureza se describen en el apéndice No. 2.

PRUEBA No. 2 DILUENTES PARA COMPRESION DIRECTA  
USADOS

LACTOSA FAST-FLO
ELCEMA G-250
ELCEMA P-100
AVICEL pH 101
LUDIPRESS
DI-TAB
AVICEL pH 102

### 5.3.3 PREPARACION DE PLACEBOS

Se realizaron las siguientes pruebas y matrices experimentales para seleccionar el diluyente adecuado para la formulación, preparando mezclas de cada uno de éstos con el principio activo y comprimiéndolas manualmente, utilizando una prensa para tal efecto.

Se tomó como base la concentración de principio activo presente en la formulación original, la cual es:

Principio activo	89.72 ‡
Diluyente	7.28 ‡
Antiadherente	3.00 ‡

### PRUEBA No. 3. COMPRESION DE PLACEBOS EN LA PRENSA MANUAL

		DUREZA (USC)
(100.0 ‡)  D I L U E N T E S	LACTOSA FAST-FLO	<input type="text"/>
	ELCEMA G-250	<input type="text"/>
	ELCEMA P-100	<input type="text"/>
	AVICEL pH 101	<input type="text"/>
	LUDIPRESS	<input type="text"/>
	DI-TAB	<input type="text"/>
	AVICEL pH 102	<input type="text"/>

Puntos realizados

El procedimiento y equipo para ésta prueba se describen en el apéndice No. 3.

5.3.4 SELECCION DE DILUENTE

Se realizó la siguiente matriz experimental para seleccionar el diluyente, comprimiendo el antiinflamatorio (original del cuñete) con los diferentes diluyentes a una misma concentración, respetando el porcentaje de principio activo de la formulación base.

El procedimiento se describe en el apéndice 4.

## MATRIZ No. 1: SELECCION DE DILUENTE.

		ANTIINFLAMATORIO (89.72 %)	
D I L U E N T E S	(10.28 %)	LACTOSA FAST-FLO	<input type="text"/>
		ELCEMA G-250	<input type="text"/>
		ELCEMA P-100	<input type="text"/>
		AVICEL pH 101	<input type="text"/>
		LUDIPRESS	<input type="text"/>
		DI-TAB	<input type="text"/>
		AVICEL pH 102	<input type="text"/>

Puntos realizados de la matriz experimental; la compresión se realizó en la prensa manual.

### 5.3.5 COMPACTACION Y/O MOLIENDA DEL PRINCIPIO ACTIVO

Se realizó la siguiente matriz experimental para la selección del diluyente y observar el efecto que tiene un tratamiento previo del principio activo (molienda en mortero) sobre la dureza de los comprimidos.

El procedimiento de molienda del principio activo, equipo y compresión de éste con los diferentes diluentes, se describe en el Apéndice No. 5.

#### MATRIZ No. 2 SELECCION DE DILUENTE UTILIZANDO P.A. PREVIAMENTE MOLIDO.

		ANTIINFLAMATORIO ( MOLIDO ) ( 89.72 % )	
D I L U E N T E S	(10.28 %)	LACTOSA FAST-FLO	<input type="text"/>
		ELCEMA G-250	<input type="text"/>
		ELCEMA P-100	<input type="text"/>
		AVICEL pH 101	<input type="text"/>
		LUDIPRESS	<input type="text"/>
		DI-TAB	<input type="text"/>
		AVICEL pH 102	<input type="text"/>

Puntos realizados de la matriz experimental; la compresión del principio activo se realizó en un mortero de porcelana

P.A. Principio activo

Se realizó la siguiente matriz experimental, basandose en la comparación de los resultados de durezas de las "balas" de la matriz No. 2, para encontrar un procedimiento práctico con el cual el principio activo adquiriera características de aumento de tamaño de partícula o rearreglo en su estructura; por lo tanto se utilizaron dos equipos disponibles en el laboratorio, los cuales son un compactador Roller compactor y un molino Fitz Mill.

Con éstos equipos se le dará un tratamiento previo al principio activo para después, comprimirlo con el excipiente seleccionado de la matriz anterior, en la prensa manual, utilizando diferentes fuerzas de compresión.

El procedimiento de tratamiento previo al principio activo, compresión del mismo con el excipiente seleccionado y equipo, se describen en el Apéndice No. 5.

MATRIZ No. 3: SELECCION DEL TRATAMIENTO PREVIO AL PRINCIPIO ACTIVO, MIDIENDO LAS DUREZAS DE LOS COMPRIMIDOS.

PRINCIPIO ACTIVO (89.72 %) + DILUENTE SELECCIONADO(10.28 %)		
FUERZA DE COMPRESION (Kg/cm <sup>2</sup> )	PRINCIPIO ACTIVO COMPACTADO* (ROLLER COMPACTOR)	PRINCIPIO ACTIVO MOLIDO (FITZ-MILL)
10		
20		
30		
40		
50		

Puntos realizados de la matriz experimental

- \* El principio activo se compactó en este equipo a una fuerza de compresión de 70 Kg/cm<sup>2</sup> y después se tamizó por malla 60 para homogeneizar el tamaño de partícula ya que durante la compactación se forman "lenguetas".

Se realizó la siguiente matriz experimental utilizando el Roller compactor para compactar el principio activo a diferentes fuerzas de compresión, para después tamizar éste por mallas de diferente número, esto con el fin de evaluar como afecta la fuerza de compresión del principio activo y el tamaño de partícula de éste en la dureza de los comprimidos. Después del tratamiento previo al principio activo, se mezcló con el diluyente para finalmente realizar la caracterización de las mezclas de polvos.

MATRIZ No. 4: EFECTO DE LA FUERZA DE COMPRESION Y TAMAÑO DE PARTICULA DEL PRINCIPIO ACTIVO SOBRE LA DUREZA DE LAS "BALAS"

FUERZA DE COMPRESION (Kg/cm <sup>2</sup> )	NUMERO DE MALLA			
	16	20	40	60
	DUREZA (USC)			
40		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
70	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
100		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Puntos realizados de la matriz experimental

Se caracterizaron las mezclas que se indican en la matriz para finalmente elegir la que tuviera características físicas (tamaño de partícula, densidad, ángulo de reposo etc.) semejantes a las de los granulados de producción.

El procedimiento de la compactación del principio activo y el tamizado, se describen en el Apéndice No.6. La caracterización de las mezclas se describe en el Apéndice No.1.

### 5.3.6 SELECCION DE LUBRICANTE

Después de la selección del diluyente y el tratamiento previo al principio activo con los cuales se logra la compresión de los mismos, se realizan las siguientes matrices para la selección del agente antiadherente, tomándose como base también el porcentaje de éste en la formulación original la cual es de 3.00 %.

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

MATRIZ No. 5: LUBRICANTES A DIFERENTES CONCENTRACIONES.

		LUBRICANTES							
		Est. Mg.		L.S.S		Talco		Cab-O-Sil	
Mejor		3 %	4 %	2 %	3 %	2 %	3 %	1.5 %	2 %
Formulación		<input type="checkbox"/>							

Puntos realizados de la matriz experimental

### 5.3.7 DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA DE GRANULADOS, ENCAPSULADO Y CONTROL A LAS CÁPSULAS

Se determinó la distribución de tamaño de partícula de las mezclas del principio activo compactada a las diferentes fuerzas de compresión y tamizado por las mallas de diferente número, mezclado con el diluyente y el lubricante a las concentraciones que mejores resultados dieron en cuanto a las pruebas de dureza y facilidad de expulsión de las "balas" de la matriz.

El procedimiento de la realización de la distribución del tamaño de partícula de las mezclas se describe en el apéndice No. 1.

Se prepararon comprimidos con el mejor granulado, comprimiendo estos en la prensa manual a una fuerza de compresión de 50 Kg/cm<sup>2</sup>, después se colocaron los comprimidos manualmente dentro de cápsulas y finalmente se les realizó los siguientes controles:

- Variación de peso
- Desintegración
- Disolución

Los procedimientos y equipo para la realización de los controles de las cápsulas se describen en el Apéndice No. 6.

### 5.3.8 PRUEBAS EN PRODUCCION:

Se efectuaron tres pruebas de encapsulado en producción, utilizando la encapsuladora automática. La primera que se efectuó fue de un placebo con el diluyente, el antiadherente elegidos.

La segunda prueba que se efectuó, fue ya con una mezcla que contenía al principio activo y a los excipientes a las mismas concentraciones que las de la formulación base. La última fue realizada ya con granulado a las concentraciones de excipientes que se encontraron, fueron las óptimas para la formulación final.

A las cápsulas producidas bajo las condiciones de la tercera prueba, se les efectuó la prueba de disolución.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Caracterización de granulados y excipientes

Los resultados de la caracterización de los tres granulados del antiinflamatorio de producción se muestran en las siguientes tablas:

L O T E	Db (g/ml)	Dr (g/ml)	P (ml/g)	Dv (g/ml)	% C	AR
049614	0.564	0.795	0.969	1.245	29.056	49.289
059753	0.592	0.787	0.944	1.341	24.777	46.507
059761	0.568	0.816	1.012	1.336	30.392	43.408

Db = Densidad aparente  
 Dr = Densidad real  
 P = Porosidad  
 Dv = Densidad verdadera  
 % C = Porcentaje de compactabilidad  
 AR = Angulo de reposo

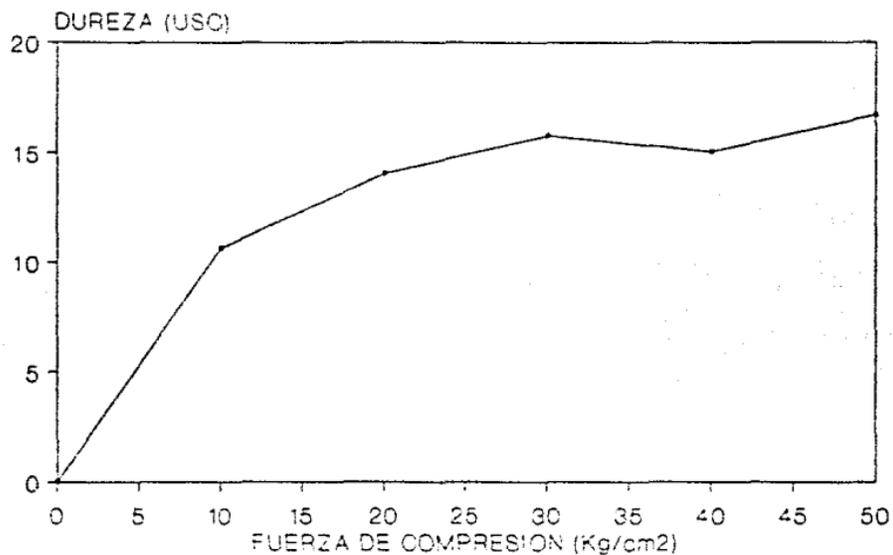
6.2 Pruebas de compresión

Prueba No. 1 PRUEBAS DE COMPRESION DE LOS GRANULADOS DE PRODUCCION A DIFERENTES FUERZAS DE COMPRESION.

FUERZA DE COMPRESION (Kg/cm <sup>2</sup> )	DUREZA $\bar{X}$ (USC)		
	LOTE 049614	LOTE 059753	LOTE 059761
10	10.630	10.533	12.430
20	14.066	15.530	15.930
30	15.800	15.500	21.930
40	15.060	15.800	21.860
50	16.733	17.530	22.600

$\bar{X}$  = Durezas promedio de los comprimidos en USC.

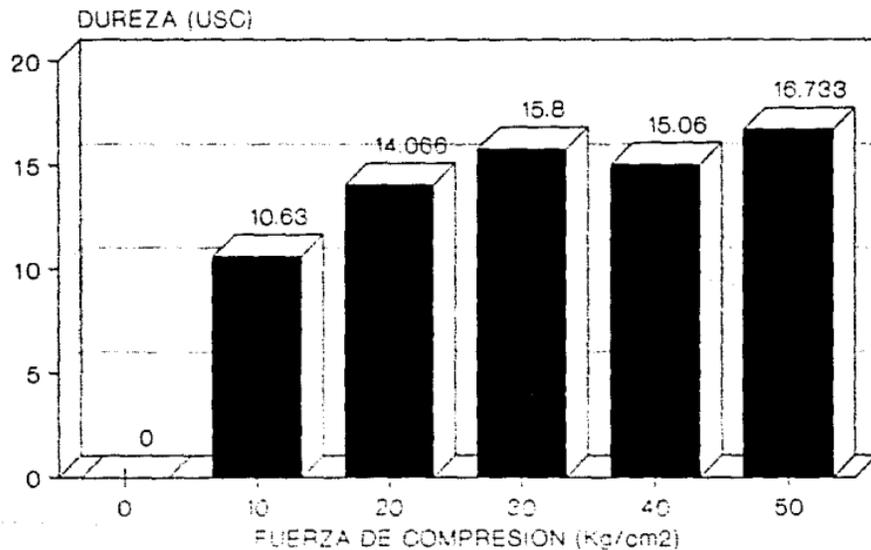
# PRUEBA DE COMPRESION GRANULADO DE PRODUCCION



LOTE 049614

# PRUEBAS DE COMPRESION

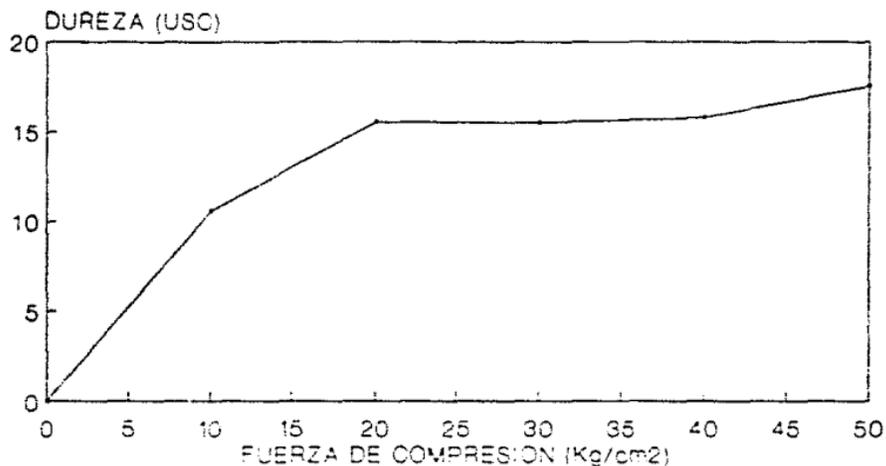
## GRANULADO DE PRODUCCION



LOTE 049614

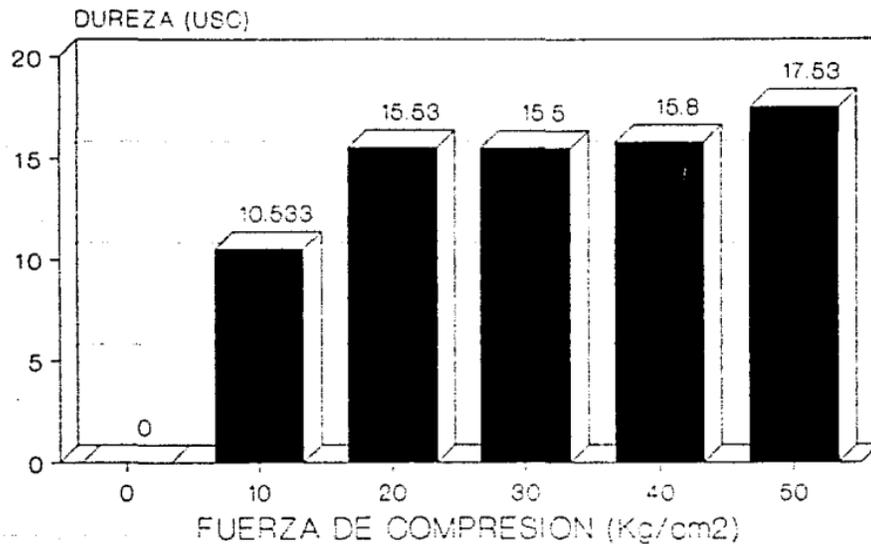
# PRUEBA DE COMPRESION

## GRANULADO DE PRODUCCION



LOTE 059753

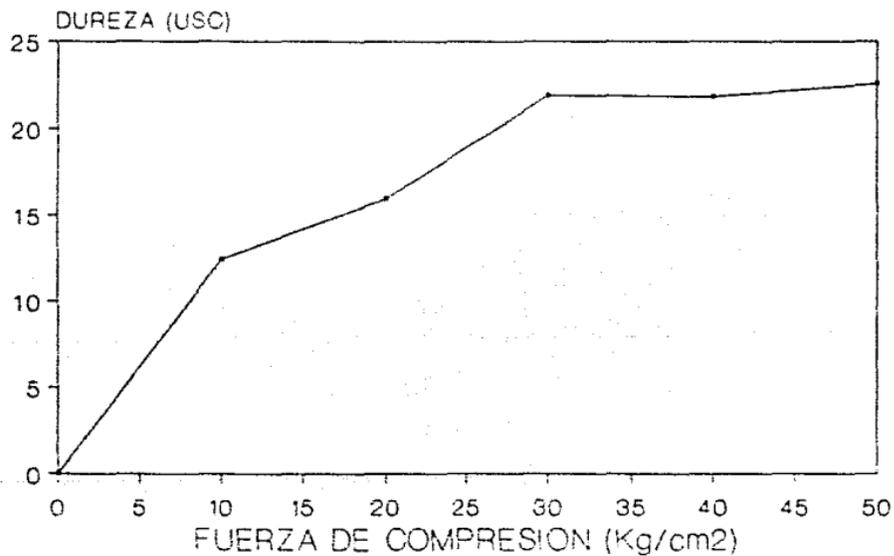
# PRUEBA DE COMPRESION GRANULADO DE PRODUCCION



LOTE 059753

# PRUEBAS DE COMPRESION

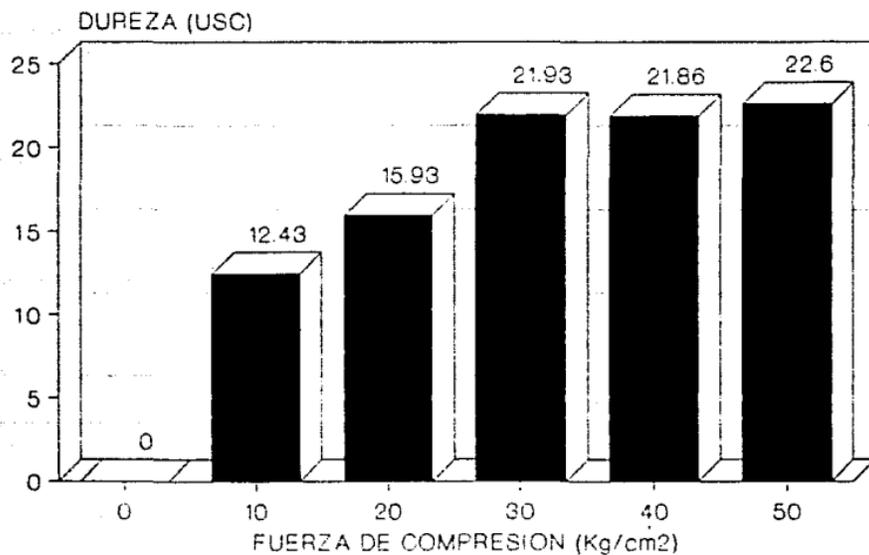
## GRANULADO DE PRODUCCION



LOTE 059761

# PRUEBA DE COMPRESION

## GRANULADO DE PRODUCCION



LOTE 059761

### 6.3 Preparación de placebos

En la siguiente matriz se muestran los resultados de las durezas obtenidas de las "balas" fabricadas (placebos) utilizándose para efectuar la compresión, la prensa manual y una fuerza de compresión de 50 Kg/cm<sup>2</sup> seleccionada de la prueba de compresión.

#### Prueba No.2 COMPRESION DE PLACEBOS EN LA PRENSA MANUAL

	* 50 Kg/cm <sup>2</sup>	DUREZA X (USC)
	(100 %)	LACTOSA FAST-FLO
D I L U E N T E S	ELCEMA G-250	22.26
	ELCEMA P-100	D. A.
	AVICEL pH 101	D. A.
	LUDIPRESS	10.30
	DITAB	12.93
	AVICEL pH 102	D. A.

D. A. = Dureza alta (no medible en el durómetro)

\* Fuerza de compresión utilizada

X = Durezas promedio de los comprimidos en USC.

6.4 Selección de diluyente

MATRIZ No. 1 SELECCION DE DILUENTE

		ANTIINFLAMATORIO (89.72 %)
		- DUREZA X (USC)
D I L U E N T E S	(10.28 %)	LACTOSA FAST-FLO
		4.46
		ELCEMA G-250
		4.46
		ELCEMA P-100
		6.23
		AVICEL pH 101 *
	6.73	
	LUDIPRESS	
	4.60	
	DITAB	
	4.33	
	AVICEL pH 102	
	5.16	

\* Diluyente con el cuál el principio activo forma compactados de mayor dureza

-  
X = Durezas promedio de los comprimidos en USC.

6.5 Compactación y/o molienda del principio activo

MATRIZ No. 2 SELECCION DEL DILUENTE UTILIZANDO PRINCIPIO ACTIVO  
PREVIAMENTE MOLIDO

		ANTIINFLAMATORIO (MOLIDO) (89.72 g)
		- DUREZA X (USC)
D I L U E N T E S	(10.28 g) LACTOSA FAST-FLO	4.16
	ELCEMA G-250	4.40
	ELCEMA P-100	8.03
	AVICEL pH 101 *	8.40
	LUDIPRESS	6.50
	DITAB	6.23
	AVICEL pH 102	6.70

\* Diluyente con el cuál el principio activo forma compactados de mayor dureza

-  
X = Durezas promedio de los comprimidos en USC.

MATRIZ No. 3 SELECCION DEL TRATAMIENTO PREVIO AL PRINCIPIO ACTIVO, MIDIENDO LAS DUREZAS PROMEDIO DE LAS "BALAS" EN USC.

PRINCIPIO ACTIVO (89.72 %) + AVICEL pH 101 (10.28 %)		
FUERZA DE COMRESION (Kg/cm <sup>2</sup> )	PRINCIPIO ACTIVO COMPACTADO (ROLLER COMPACTOR)	PRINCIPIO ACTIVO MOLIDO (FITZ MILL)
10	9.00	8.93
20	11.60	11.23
30	10.27	11.20
40	10.89	12.23
50	11.60	12.20

MATRIZ No. 4 EFECTO DE LA FUERZA DE COMPRESION Y TAMAÑO DE PARTICULA DEL PRINCIPIO ACTIVO SOBRE LA DUREZA DE LAS "BALAS"

FUERZA DE COMPRESION * (Kg/cm <sup>2</sup> )	NUMERO DE MALLA			
	16	20	40	60
	DUREZA X (USC)			
40		10.875		13.775
70	14.225		14.700	
100		10.450		12.725

\* Fuerza de compresión aplicada al principio activo para posteriormente tamizarlo, mezclarlo con el diluyente y finalmente comprimir las mezclas en la prensa manual a una fuerza de compresión de 50 Kg/cm<sup>2</sup>.

X = Dureza promedio de los comprimidos es USC.

### 6.6 Selección de lubricante

MATRIZ No. 5 SELECCION DE LUBRICANTE

		LUBRICANTES							
		Est. Mg.		LSS		Almidón		Cab-O-sil	
MEJOR	FORMULACION	3 †	4 †	2 †	3 †	2 †	3 †	1.5 †	2 †
				+	-	++ +	++	++ ++ +	++ ++

Est. Mg. = Estearato de magnesio

LSS = Lauril sulfato de sodio

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

6.7 Distribución de tamaño de partícula de granulados, encapsulado y control a las cápsulas

En la siguiente tabla se muestran los resultados de las determinaciones de la distribución de tamaño de partícula de los granulados preparados en base a la matriz No. 4.

NUMERO DE MALLA	RETENIDO					
	GRANULADO					
	A	B	C	D	E	F
40	40.159	24.103	25.250	0.200	0.000	0.000
50	4.970	3.984	4.008	3.245	0.000	0.000
60	6.759	6.175	6.212	12.373	0.000	0.000
80	3.777	3.585	3.607	7.302	0.200	1.408
150	9.542	12.948	12.625	20.283	14.859	14.084
250	14.115	21.713	21.242	24.340	44.779	39.637
325	16.103	17.131	18.032	14.198	32.128	33.802
BASE	4.572	10.358	11.022	18.052	8.032	11.066

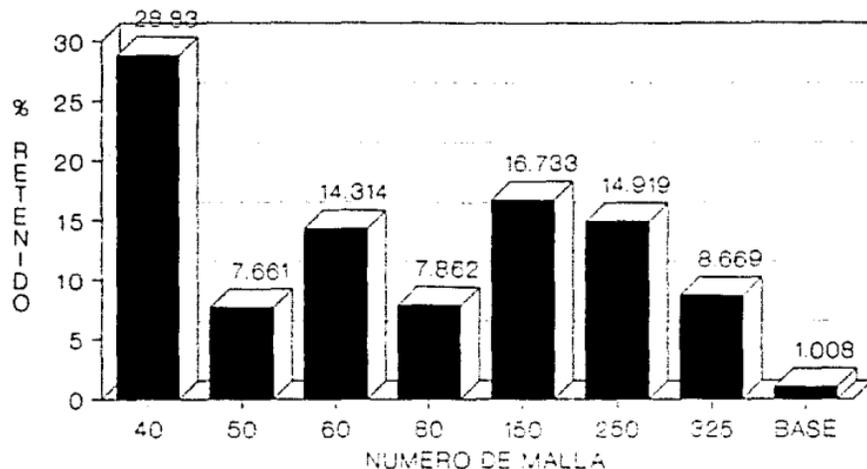
FZA. DE COMP. (Kg/cm <sup>2</sup> )	NO. MALLA			
	16	20	40	60
40		B		E
70	A		D	
100		C		F

De los granulados de la matriz No. 4 se seleccionó el granulado que reunía características semejantes a los de producción, encontrándose que el que reunía esas características era el granulado en el cual el principio activo se comprimía a una fuerza de compresión de 70 Kg/cm<sup>2</sup> y tamizado por malla No. 16. A este se determinaron sus características reológicas comparandose estas con las de los granulados de producción, los resultados se muestran en la siguiente tabla:

No MALLA	L O T E No.			GRANULADO DE PRUEBA
	049614	059753	059761	
40	28.830	30.538	26.4	40.159
50	7.661	7.584	7.4	4.970
60	14.314	12.375	12.6	6.759
80	7.862	7.185	7.2	3.777
150	16.733	13.572	15.4	9.542
250	14.919	9.580	11.2	14.115
350	8.669	17.564	17.2	16.103
BASE	1.008	1.596	2.6	4.572

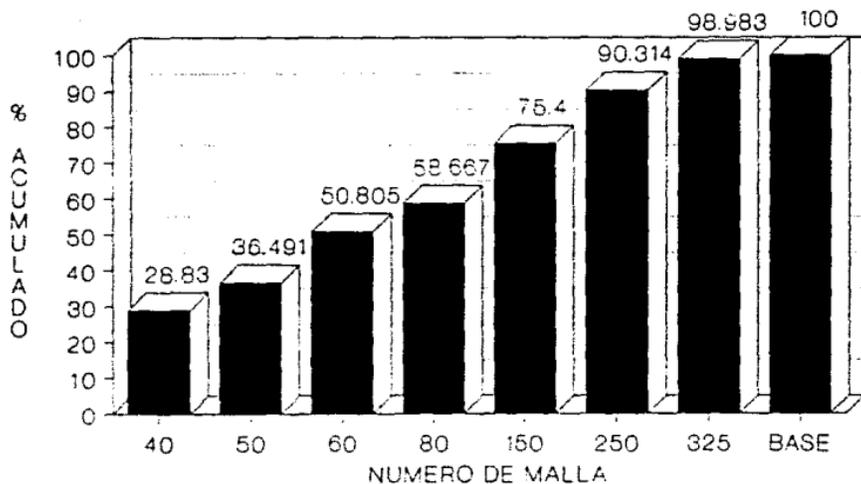
La tabla muestra los resultados del porcentaje retenido de granulado en cada malla.

## DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA GRANULADO DE PRODUCCION



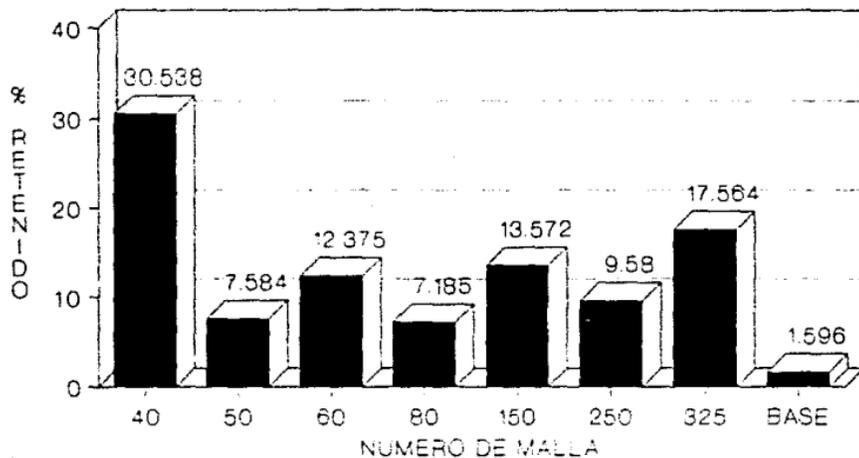
LOTE 049614

## DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA GRANULADO DE PRODUCCION



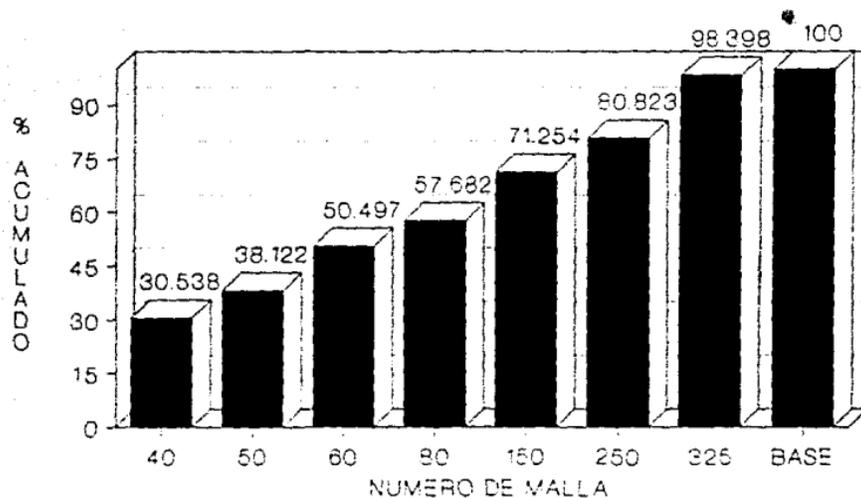
LOTE 049614

## DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA GRANULADO DE PRODUCCION



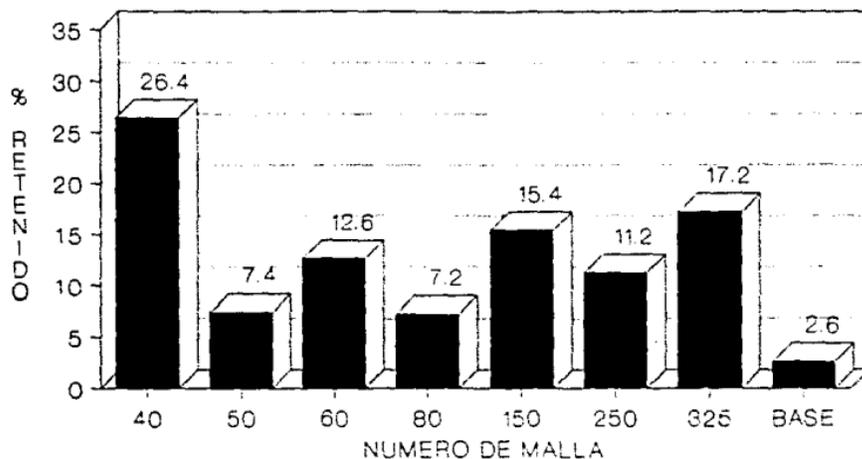
LOTE 059753

## DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA GRANULADO DE PRODUCCION



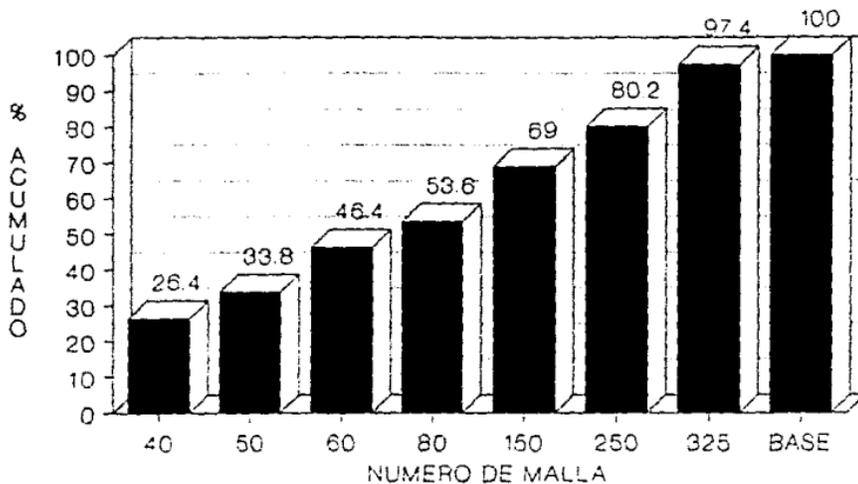
LOTE 059753

## DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA GRANULADO DE PRODUCCION



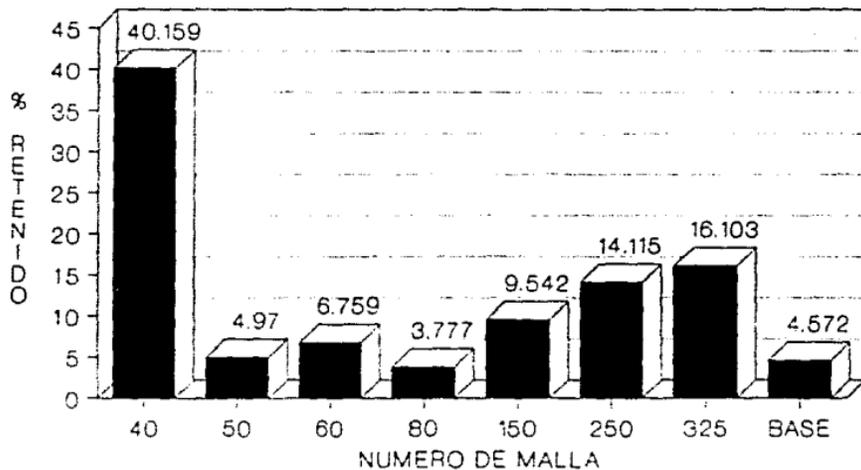
LOTE 059761

## DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA GRANULADO DE PRODUCCION

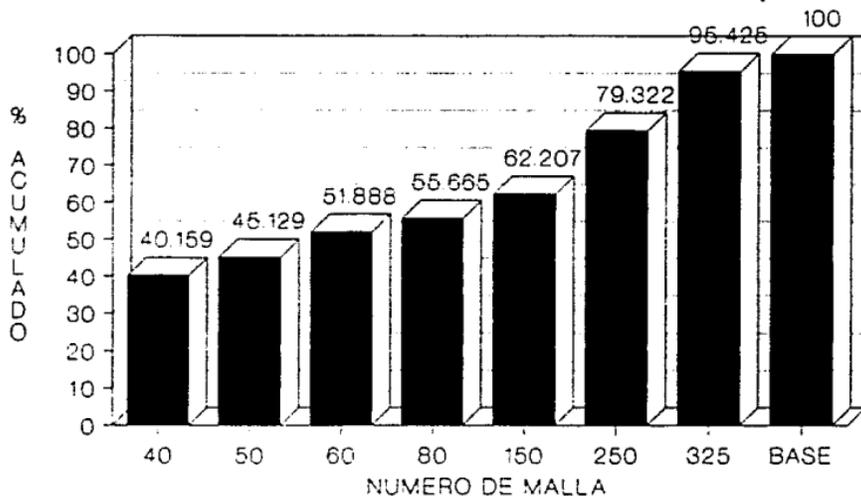


LOTE 059761

## DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA GRANULADO FINAL DE PRUEBA



## DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA GRANULADO FINAL DE PRUEBA



La siguiente tabla muestra los resultados de las reologias de los granulados de producción y de prueba, esto con el fin de comparar sus densidades, para que con ellas se asegurará la funcionalidad de el equipo empleado en la encapsulación.

GRANULADO	DENSIDAD APARENTE (g/ml)	DENSIDAD REAL (g/ml)	% COMPACTABILIDAD	ANGULO DE REPOSO
049614	0.564	0.795	29.056	49.289°
059753	0.592	0.787	24.777	46.507°
059761	0.568	0.816	30.392	43.408°
DE PRUEBA	0.580	0.796	27.135	49.939°

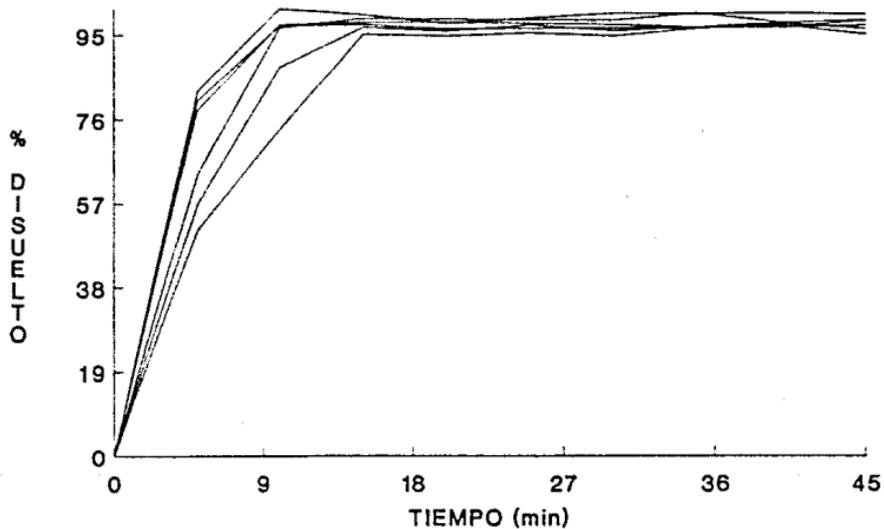
Controles de las cápsulas

	Experimentales	Teóricos
Variación de peso:	315.7 mg $\pm$ 15	315.7 mg $\pm$ 15
Desintegración:	20.44 min $\pm$ 0.35	no más de 30 min.
Disolución:	75 % en 9 min.	75 % en 45 min.

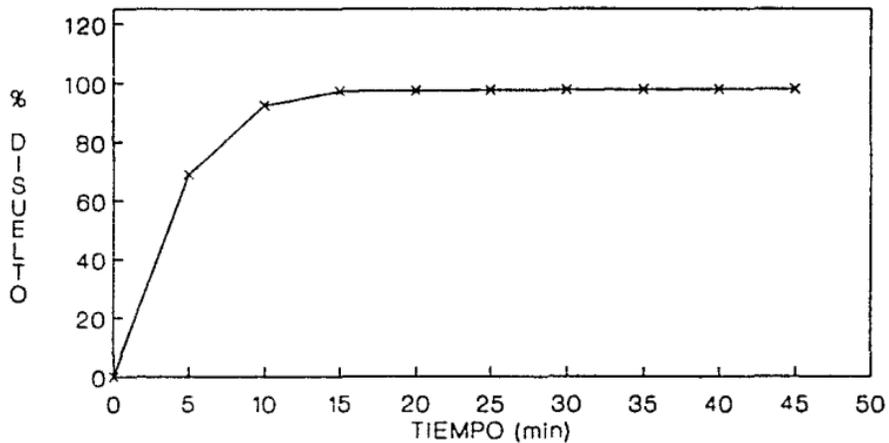
DATOS DE DISOLUCION:

t (min)	% Disuelto
5	68.8
10	92.3
15	97.1
20	97.3
25	97.6
30	97.6
35	97.7
40	97.8
45	97.9

# PRUEBA DE DISOLUCION ANTIINFLAMATORIO



# PERFIL DE DISOLUCION ANTIINFLAMATORIO



### 6.8 Pruebas en producción

Se efectuaron tres pruebas en producción utilizando la encapsuladora automática. La primera que se efectuó fue la de tratar de encapsular un placebo de los excipientes presentes en la formulación ( las concentraciones de diluyente y lubricante fueron las seleccionadas para la mejor formulación ), presentandose el problema de que había variación de peso de las cápsulas llenas, además de que no se logró llenarlas al peso especificado por cada una, esto debido a que la densidad del polvo era mayor, por lo cual, el polvo ocupaba un mayor volumen.

La segunda prueba que se efectuó fue ya un granulado que contenía al principio activo y excipientes a la concentración de prueba :

Antiinflamatorio	89.72 ‰
Diluyente	7.28 ‰
Lubricante	3.00 ‰

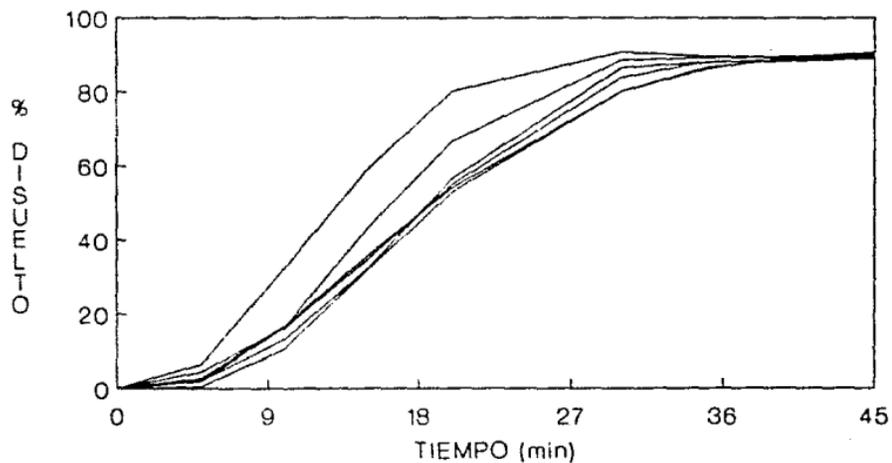
El antiinflamatorio se compactó en el Roller compactor a una fuerza de compresión de 70 Kg/cm<sup>2</sup> y se tamizó por malla No. 60; al encapsular el granulado se observó que aún se tenía el problema de que no se llegaba al peso deseado por cápsula pero ya se formaban las "balas" lo cual indicaba que la formulación estaba actuando para los fines deseados. De aquí se tomó como base de que debería de tamizarse el antiinflamatorio por malla con la cual se obtuviera un tamaño de partícula mas grande.

La tercer prueba que se hizo fue la de encapsular el granulado que tenía características reológicas parecidas a los granulados de producción (matriz No. 4 ), pero en este, la concentración del lubricante se había modificado a un mayor porcentaje, debido a que se presentaban problemas de adherencia a los punzones y a los pistones de la encapsuladora:

Antiinflamatorio	87.10 ‰
Diluyente	8.89 ‰
Lubricante	4.00 ‰

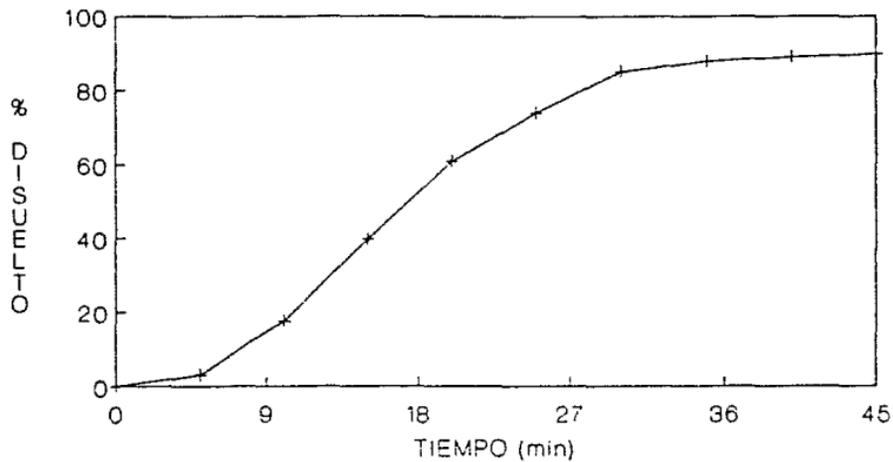
Como se observa no solo la concentración del lubricante se modifico sino que también la del antiinflamatorio y la del diluyente pero manteniendose la concentración de principio activo de la formula base; esto quiere decir que se aumentó el peso de granulado por cápsula de 306.5 mg a 315.7 mg sin presentarse el problema de que el volumen de éste excediera el de la cápsula.

## PRUEBA DE DISOLUCION ANTIINFLAMATORIO



3a. PRUEBA DE ENCAPSULACION.

## PERFIL DE DISOLUCION ANTIINFLAMATORIO



3a. PRUEBA DE ENCAPSULACION

## EVALUACION DE COSTOS DE LAS FORMULACIONES BASE Y DE PRUEBA

Se efectuó la comparación de costos entre las dos formulaciones (base y de prueba), para lo cual se tomaron los precios de las materias primas vigentes a la fecha en la cual se realizó el estudio.

## FORMULA BASE

COMPONENTE	% EN LA FORMULACION	COSTO POR Kg. DE GRANULADO
ANTIINFLAMATORIO	89.72	\$ 161550.00
DILUENTE	7.28	\$ 507.00
LUBRICANTE	3.00	\$ 143.00
		COSTO TOTAL/Kg. \$ 162200.00

Puesto que el peso por cápsula de la formulación base es de 306.5 mg., con un kilogramo de granulado se producen 3628 cápsulas siendo el precio por cápsula de \$ 49.63.

## FORMULA DE PRUEBA

COMPONENTE	% EN LA FORMULACION	COSTO POR Kg. DE GRANULADO
ANTIINFLAMATORIO	87.10	\$ 156846.00
DILUENTE	8.90	\$ 1911.00
LUBRICANTE	4.00	\$ 214.00
		COSTO TOTAL\Kg.
		\$ 158971.00

El peso por cápsula en esta formulación es de 315.7 mg., dando un total de 3168 cápsulas por kilogramo de granulado, por lo tanto el costo por cápsula es de \$ 50.18.

Como se puede observar hay una diferencia en los costos por kilogramo de ambas formulaciones, encontrándose que la formulación de prueba es mas costosa que la de base, debido a que el diluyente en este caso es más caro pues es una materia prima que por sus características, en el mercado su costo se eleva.

## 7. DISCUSION DE RESULTADOS

### 7.1 Caracterización de granulados

La caracterización de los granulados es un factor muy importante en la producción de formas farmacéuticas en las cuales estén involucrados polvos, en este caso en particular, esto es con el fin de establecer una comparación entre lote y lote y con ello prever las dificultades que se puedan presentar en la optimización del proceso. Esto ayudará a conocer si los polvos que se utilizan, fluirán adecuadamente en la maquinaria utilizada o si habrá segregación de los mismos durante el mezclado, o si se presentarán problemas en cuanto al volumen que ocuparán dichos polvos de acuerdo a su densidad.

En los resultados del presente trabajo, se observa que la distribución del tamaño de partícula de los tres granulados de producción, el mayor porcentaje se localiza en la malla 40, lo cual indica que el tamaño de las partículas que se encuentran en un mayor porcentaje es de 0.42 mm. Sus densidades son muy parecidas y por lógica también sus ángulos de reposo, los cuales están dentro del rango de un flujo libre cuyos valores son de 25° a 55°.

En las gráficas de los resultados de estas caracterizaciones, se muestra la distribución de tamaño de partícula de cada uno de los granulados, mostrándose esto en porcentaje de granulado retenido en cada malla y en porcentaje acumulado.

## 7.2 Pruebas de compresión

Como se muestra en los resultados obtenidos, las pruebas de compresión de los granulados de producción dan la pauta a seguir en cuanto a la fuerza de compresión con la cual se trabajaría, siendo esta a la cual la dureza de los comprimidos era mayor; asegurando con esto que el granulado se lograría comprimir y por lo tanto formarse el comprimido. Como se observa, la fuerza de compresión que se utilizaría en las siguientes pruebas sería de 50 Kg/cm<sup>2</sup> pues fué a esta donde mejores resultados se observaron.

Los datos obtenidos se graficaron obteniéndose con ello una mejor visualización de lo antes discutido.

## 7.3 Preparación de placebos

Con esta prueba se pudo seleccionar el diluyente que se podría utilizar en la formulación, tomando como criterio de selección, la dureza que se obtuvo de los comprimidos de cada uno de los diluyentes que se utilizaron en la prueba. El diluyente seleccionado fue el Avicel pH 101 debido a que los valores de las durezas obtenidas, fueron mayores que las de los demás y no solo esto; sino que también se tomó en cuenta la facilidad de expulsión de los comprimidos de la matriz, pues como se ve hay diluyentes los cuales dieron durezas muy altas pero la expulsión de sus comprimidos fue deficiente.

## 7.4 Selección del diluyente

A pesar de que se tomó como base que el diluyente que se podría utilizar sería el Avicel pH 101 con la preparación de placebos, se hizo la selección del diluyente mediante la prueba de compresión de los mismos diluyentes empleados en la prueba anterior, con el principio activo ya presente en los comprimidos; encontrándose que los resultados favorecían nuevamente al Avicel pH 101 pues sus comprimidos eran con los que menos problemas de expulsión de la matriz presentaban y además de que sus durezas eran superiores a las de las "balas" de los otros diluyentes.

### 7.5 Compactación y/o molienda del principio activo

Con respecto a la prueba de compactación del principio activo antes de mezclarlo con los excipientes, esto fué con el propósito de encontrar un granulado que tuviera características físicas semejantes a las de los granulados de producción; obteniéndose que si el principio activo se comprimía previamente al mezclado con excipientes, el granulado que se obtenía se podía comprimir con mayor facilidad cuando éste ya se encontraba mezclado.

De los dos tratamientos que se estudiaron para el principio activo, el que se optó para usar fue el de utilizar el compactador Roller compactor pues con éste el tamaño de partícula aumentaba sucediendo lo contrario cuando se molía en el Fitz mill; los resultados se muestran en la matriz No.3 observándose que a fuerza de compresión de 50 Kg/cm<sup>2</sup> se obtienen "balas" de mayor dureza, siendo mayor ésta cuando se utiliza el molino Fitz mill pero presentándose el problema de que el volumen del polvo aumenta considerablemente comprobándose esto cuando se llenaban las matrices para la compresión del mismo.

Una vez seleccionado el pretratamiento al principio activo, lo que se procedió fue encontrar la fuerza de compresión y el tamaño de partícula (número de malla por la cual se tamizaría) óptimos a utilizar en la formulación; por lo cual se efectuó la matriz No. 4 encontrándose que a la fuerza de compresión de 70 Kg/cm<sup>2</sup> y número de malla 16, la dureza de las "balas" era mayor, además de que siendo bajo estas condiciones a las cuales no se presentaba el problema de que hubiera tanta adherencia del polvo a los punzones y por consecuencia había menor dificultad de expulsión.

## 7.6 Selección del lubricante

La selección del lubricante se efectuó utilizando la mejor formulación de las pruebas anteriores, encontrándose que el estearato de magnesio era el lubricante que mejor funcionaba en la formulación cuando éste se utilizaba a una concentración del 4.00 por ciento. Como se observa la concentración del lubricante es muy alta comparada con los valores reportados en la bibliografía sobre su uso, pero esto se puede explicar basándose en que se trata de una compresión directa queriendo decir con esto que se necesita una mayor cantidad de estearato para "cubrir" un gran número de partículas que no se encuentran aglomeradas como es en el caso de una granulación vía húmeda; la concentración del principio activo en la formulación es muy grande, afectando esto por las propiedades del mismo pues es un polvo con un flujo muy pobre y además de que posee ciertas características de cohesividad.

En cuanto a la distribución del tamaño de partícula, se efectuó esta prueba a los granulados de la matriz No. 4 encontrándose que cuando el principio activo se precomprimía a una fuerza de compresión de 70 Kg/cm<sup>2</sup>, las características de estos granulados eran más parecidas a las de los granulados de producción observándose esto en la tabla de resultados de la página No. 52, observándose también que entre menor era el número de malla, había un tamaño de partícula mayor. La selección de el mejor granulado no solo se hizo en base a la distribución del tamaño de partícula sino que también a una prueba de compresión de estos granulados evaluándose aquí la facilidad de expulsión y por lo tanto la dureza de las "balas"; concluyéndose que el granulado que mejor funcionaba era el "A".

Una vez hecha la selección del mejor granulado se evaluaron las características de ángulo de reposo y densidades, encontrándose que los resultados corroboraban la selección antes hecha (tabla de resultados de la página No. 53); siendo finalmente este granulado el que cumple con los requerimientos necesarios para la nueva formulación.

Las pruebas de encapsulado que se hicieron en producción, fueron realizadas con los porcentaje de excipientes y principio activo de la formulación base, encontrándose que la cantidad de lubricante no era suficiente, por lo cual se aumentó este porcentaje corriendo el riesgo de que se afectara la disolución; no sucediendo esto pues se hizo la compresión del granulado final así como la encapsulación. Se hicieron las pruebas de desintegración y disolución, dando como resultado que la formulación pasaba la prueba de acuerdo a los límites marcados para estas especificaciones.

### CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos y de acuerdo al plan de trabajo propuesto en el diseño experimental, se concluye lo siguiente:

- A. La toma de muestras y caracterización de los granulados de producción, conlleva a la conclusión de que se trata de un granulado que tiene un flujo libre y que el tamaño de partícula se encuentra distribuido en un mayor porcentaje en la malla 40.
- B. Con las gráficas de fuerza de compresión contra la dureza de las "balas" de granulados de producción, se encuentra que de las fuerzas de compresión probadas, la óptima es la de 50 Kg/cm<sup>2</sup>; pues es con ésta con la cuál se obtienen comprimidos con mayor dureza y menores problemas de expulsión.
- C. No se logra una buena formulación al comprimir directamente el principio activo con los excipientes; por lo cual se debe compactar y tamizar al antiinflamatorio antes de mezclarlo con los demás componentes de la formulación. Por lo tanto la optimización del proceso ya no es por el método de compresión directa, sino por una variación de éste la cual se consideraría en cierta forma una granulación vía seca.
- D. El avicel PH 101 es el diluyente óptimo para utilizar en el proceso, pues es con el cuál, se logra una buena compresión de las "balas" impartiendo durezas adecuadas.
- E. La cantidad de lubricante se debe aumentar con respecto a la concentración de la formulación original.
- F. A pesar de que la concentración del lubricante es alta, no se ve afectada la disolución, pues el avicel además actúa como desintegrante y el porcentaje del principio activo es la mayor cantidad de la formulación; necesitandose para ello una mayor cantidad de lubricante.

- G. Se logra que la formulación final, presente características físicas semejantes a las de los granulados de producción, asegurando con ésto que el funcionamiento de la máquina encapsuladora sea el adecuado cuando se trabaje con la nueva formulación.
- H. La optimización del proceso se obtiene en cuanto a tiempo, pues un lote de granulado de 153 Kg que comunmente se produce en 8 hrs, con el nuevo proceso, la producción de la misma cantidad de granulado será de 2 hrs. En cuanto a costos, aparentemente no es adecuado, pues el precio por unidad producida se incrementa debido a los componentes que se utilizan en la formulación; por lo cuál se tendría que hacer un estudio económico más a fondo pues como se ve, se tendría una mayor producción en menor tiempo, lo cual compenzaría el gasto por materias primas.

## APENDICE No. 1

## PROCEDIMIENTO PARA LA CARACTERIZACION DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y GRANULADOS

1. DENSIDAD APARENTE ( $D_b$ ).

## Material:

- Probeta graduada
- Balanza

## Procedimiento:

- a. Pesar la probeta.
- b. Llenar la probeta hasta el aforo de 50 ml con el granulado
- c. Pesar la probeta con el granulado contenido en la probeta "B".
- d. Calcular la densidad aparente mediante la formula:

$$D_b = m/v$$

m = peso del granulado (g)  
v = volumen ocupado (ml)

2. DENSIDAD REAL ( $D_r$ ).

## Equipo:

- Dual Autotap
- Balanza

## Procedimiento:

- a. Pesar las dos probetas del Autotap (de 100 ml).
- b. Llenar las probetas hasta el aforo de 100 ml con el granulado.
- c. Colocar las probetas en el Autotap, dar 500 golpes y leer el volumen.
- d. Dar otros 500 golpes y leer el volumen, repetir hasta volumen constante.
- e. Pesar las probetas.

f. Calcular la densidad real con la siguiente formula:

$$D_r = m/v$$

m = masa del granulado (g)

v = volumen ocupado (ml)

### 3. DENSIDAD VERDADERA (Dv).

Material:

- picnómetro de semisólidos
- Balanza

Procedimiento:

- a. Pesar el picnómetro de semisólidos vacío y anotar el peso.
- b. Llenar el picnómetro con agua destilada, pesar y anotar el peso.
- c. Vaciar el agua.
- d. Llenar el picnómetro con vaselina líquida, pesar y anotar el peso.
- e. Vaciar la vaselina líquida.
- f. Colocar 3.00 g del granulado en el picnómetro, adicionar vaselina líquida hasta la mitad del picnómetro, dejar reposar 10 min., llenar el picnómetro con vaselina líquida, pesar y anotar.
- g. Calcular la densidad verdadera con la siguiente formula:

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

A = Peso del picnómetro vacío

B = Peso del granulado

C = Peso de la vaselina (peso del picnómetro con vaselina menos el peso de picnómetro vacío)

D = Peso del picnómetro con granulado y vaselina

E = Densidad de la vaselina

4. ANGULO DE REPOSO ( $\alpha$ ).

Material:

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

Procedimiento:

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

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

r = radio del plato  
h = altura del cono

5. VELOCIDAD DE FLUJO (VF).

Material:

- Flujómetro
- Cronómetro
- Balanza granataria

Procedimiento:

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

$$VF = (m/t)$$

m = peso del granulado (g)  
t = tiempo (seg.)

## 6. TAMAÑO DE PARTICULA

## Equipo:

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

## Procedimiento:

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

- Porosidad (P):

$$P = (1/D_b) - (1/D_v)$$

- Espacio Vacío (EV):

$$EV = [(1/D_d) - (1/D_v)] / (1/D_b)$$

- % Compactabilidad:

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

PROCEDIMIENTO PARA LA DETERMINACION DE DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS

Material:

- Durómetro Key modelo C, marca KEY INTERNATIONAL INC.

Procedimiento:

- Desencapsular los comprimidos
- Colocar los comprimidos en el durómetro y accionar el equipo
- Determinar la dureza a 50 "balas" y calcular el promedio de dureza
- Graficar los resultados

PROCEDIMIENTO PARA LA DETERMINACION DEL TIEMPO DE DESINTEGRACION DE LAS CAPSULAS

Material:

- Desintegrador modelo DDE marca ELECSA
- Cronómetro

Procedimiento:

- Colocar en la canastilla del desintegrador 6 cápsulas
- Sumergir la canastilla con las cápsulas, dentro de un vaso con agua destilada a una temperatura de 37 °C.
- Accionar el mecanismo de encendido del equipo
- Tomar lectura del tiempo, con el cronómetro, que tardan en desintegrarse las seis cápsulas
- El producto pasa la prueba cuando el tiempo de desintegración es menor a 30 minutos

## APENDICE No. 2

## PRUEBAS DE COMPRESION DE GRANULADOS EN LA PRENSA MANUAL

## Equipo:

- Prensa manual
- Punzones de 5 mm de diámetro
- Matriz para tableteadora de 5 mm
- Balanza analítica Mettler AM 100

## Procedimiento:

- A. Pesar la cantidad exacta de granulado
- B. Preparar punzones y matriz a utilizar en la compresión, colocar el punzón superior dentro de la matriz, llenar la matriz con el polvo y colocar el punzón superior para efectuar la compresión. Colocar los punzones y la matriz con el polvo, en la prensa manual y aplicar la fuerza de compresión requerida.
- C. Expulsar la "bala" de la matriz y determinarle dureza

## PRUEBAS DE COMPRESION DE GRANULADOS EN LA TABLETEADORA KILIAN

## Equipo:

- Tableteadora Kilian
- Balanza analítica Mettler AM 100

## Procedimiento:

- A. Adicionar la cantidad necesaria de polvo en la tolva de la tableteadora
- B. Accionar la tableteadora y ajustar el peso de los comprimidos al requerido por cápsula
- C. Determinar dureza a las "balas" formadas

## APENDICE No. 3

## PROCEDIMIENTO PARA LA SELECCION DEL DILUENTE

## Material:

- Prensa manual
- Balanza analítica
- 

## Procedimiento:

- A. Preparar las mezclas del principio activo con los diferentes diluentes a probar, manteniendo el porcentaje de principio activo de acuerdo a la formulación original
- B. Pesar las cantidades exactas de granulado para preparar las "balas"
- C. Continuar con el procedimiento del paso B del apendice No. 2

## APENDICE No. 4

## PROCEDIMIENTO PARA LA COMPACTACION Y/O MOLIENDA DEL PRINCIPIO ACTIVO

## Material:

- Mortero de porcelana con pistilo

## Procedimiento:

- A. Colocar cierta cantidad de principio activo en un mortero de porcelana, con el pistilo "macerar" éste durante un lapso de 5 minutos
- B. Preparar con el principio activo del paso A, las mezclas con los diferentes diluentes a utilizar, manteniendo el porcentaje de principio activo de la formulación original; para lo cual se ajusta el peso total con el porcentaje del diluyente
- C. Continuar con el procedimiento del paso B del apendice No. 2

## APENDICE No. 5

## PROCEDIMIENTO PARA LA SELECCION DEL TRATAMIENTO PREVIO AL PRINCIPIO ACTIVO

## Material:

- Molino Fitz-mill
- Compactador Roller compactor
- Balanza granataria

## Procedimiento:

- A. Pesar dos porciones de 500 g. del principio activo
- B. Colocar una porción dentro de la tolva del compactador
- C. Ajustar las condiciones de fuerza de compresión que el equipo aplicará sobre el polvo (70 Kg/cm<sup>2</sup>)
- D. Accionar el mecanismo de funcionamiento del equipo
- C. Colectar las "lenguetas" que se forman del principio activo en una bolsa de plástico
- D. Tamizar el principio activo del paso C por una malla del número 60, recibiendo el granulado sobre papel glacine
- E. Preparar la mezcla del granulado del paso D, con el diluyente seleccionado de la matriz No. 2; manteniendo el porcentaje del principio activo de la formulación original
- F. Continuar con el procedimiento del paso B de el apéndice No. 2
- G. La segunda porción de 500 g. de principio activo, colocarla dentro de la tolva del molino
- D. Accionar el mecanismo de encendido del equipo y colectar el polvo en una bolsa de plástico
- E. Continuar con los pasos E y F de este apéndice

## APENDICE No. 6

## PROCEDIMIENTO PARA LA REALIZACION DE LOS CONTROLES A LAS CAPSULAS

## 1. VARIACION DE PESO

## Material:

- Balanza Mettler AM 100

## Procedimiento:

- A. Pesar 20 cápsulas individualmente y calcular el peso promedio

## 2. DISOLUCION

## APARATOS

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

## REACTIVOS

- A. Medio de disolución: Solución de fosfatos 0.1 M pH 7.4
- B. Solución estandar del antiinflamatorio

## PROCEDIMIENTO

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

**BIBLIOGRAFIA**

1. Gennaro R.A. "Remington's Pharmaceutical Sciences", Chapter Tablets, Capsules and Pills", 16th ed., Easton Pennsylvania, 1980.
2. Howard C. Ansel, "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1985.
3. King R.E., "Dispensing of Medication", 9th, Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 1884.
4. Small L.E., Augsburger L.L., "Instrumentation of an Automatic Capsule-Filling Machine", Journal of Pharmaceutical Sciences, 66 (4), 504-509 (1977).
5. Augsburger L.L., "Instrumented Capsule-Filling Machines: Development and Application", Pharmaceutical Technology, 11 (6), 152-157 (1987).
6. Lieberman A.H. and Lachman L., "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Chapter: Compressed Tablets Vol. 1, Marcel Dekker Inc., New York 1981.
7. Lieberman A.H. and Lachman L., "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Chapter Compression Vol. 2, Marcel Dekker Inc., New York, 1981.
8. Botzolakis E.J. and Augsburger L.L., "The Role of Disintegrants in Hard-Gelatin Capsule", Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 36, 77-84 (1984).
9. Botzolakis E.J. and Augsburger L.L., "Film Formulation by Magnesium Stereate Drug Mixing and its Effect on Tableting", Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 36, 77-84 (1984).
10. Kamp V.H., Bolhuis K.G., "Optimization a Formulation for Direct Compression Using a Simplex", Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 9, 265-273 (1987).

11. Cartensen W., "Pharmaceutics of Solids and Solids Dosage Forms", John W. & Sons, USA, (1977).
12. Jetzer H.L. and Sucker, "Effect of Microcrystalline Cellulose on Liquid", Pharmaceutical Technology, 7 (11), 33-41 (1983).
13. Lowenthal W., Burruss R.A., "Penetration in and Disintegration of Directly Compressed Tablets", Journal of Pharmaceutical Sciences, 60 (9), 1325-1331 (1971).
14. Caramella C. Colombo P., Bettinetti G., Acta Pharmaceutical Technology, 30 (2), 132-139 (1984).
15. Naidoo N.T., "Linear Relationship Between Tablet Properties in Systems Compressed Directly Under Fixed Compression Force", Drug Development and Industrial Pharmacy, 15 (9), 1329-1339 (1989).
16. Mendes W.E. and Roy B.S., "Tableting Excipients Comparative Evaluation of Excipients for Direct", Pharmaceutical Technology, september, 61-67 (1978).
17. Bolhuis K.G., Lerk F.C., Moes R.J., and Mulder A.W., "Part. III The Formulation of a low and a Medium Dosage Range Drug", Pharmaceutisch Weekblad, 1, 203-213 (1979).
18. Bolhuis K.G., Lerk F.C., and Moes R.J., "Part. IV The Formulation of a Low and Medium Dosage Range Drug", Pharmaceutisch Weekblad, 1, 257-265 (1979).
19. Villafuerte L., "Diseño de Medicamentos", COSNET-ENCB-IPN, 97-114 (1984).
20. Georgia A., Pharmaceutical Technology, February, 65-68 (1980).

21. Pilpel N., Journal Pharmaceutical Pharmacology, 16, 705-716 (1964).
22. Carr R.L., Chemical Engineering, January 18 (1965).
23. Craik D.J., Miller B.F., Journal of Pharmaceutical Pharmacology Part. II, 136-144 (1958).
24. Danish F.Q., Parrot E.L., "Magnesium Lauryl Sulfate in Tableting Effect on Ejection Force and Compressibility", Journal of Pharmaceutical Sciences, 60 (4), 548-554 (1971).
25. Nelson E., Journal American of Pharmaceutical Association. Sci. Ed., 44, 435 (1955).
26. Gold G., Duvall R.N., Palermo B.T. and Slater J.G. Journal of Pharmaceutical Sciences, 55 1291 (1966).
27. Alleva D.S., Schwarts J.B., "Preformulation Studies of Drug Substances for Solid Dosage Forms", Drug Development and Industrial Pharmacy, 12 (4), 471-487 (1986).
28. Cohard C., Chulia D., Gonthier Y., International Journal of Pharmaceutical Technology & Prod. Mfr., 6 (3), 10-16 (1985).
29. Banker S.G., "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker editor, New York, USA, 1979.
30. Windholz M., "The Merck Index", Tenth Edition, Merck & CO., INC., U.S.A., 1983.
31. USP "The United States Pharmacopeia XXI, The National Formulary NF XVI", U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., USA., 1985.

32. Preformulation Book for RS-3540 y RS-3650.
33. Physica-Chemical Data, File Number 21, Syntex Corporation.
34. Gennaro R.A. "Remington's Pharmaceutical Sciences", 16th ed., Easton Pennsylvania, 1980.
35. Bolhuis G.K., Lerck C.F., Industrial Pharmacy, 6, 15-33, (1980).
36. Folleto de Información, "Materiales de Compresión Directa", ROCHE S.A., de C.V., 2-6, (1988).
37. Graf E., "Aid for Direct Compression of Tablets", Technical Bulletin Pigments, Part. 2 (67), 1-23, (1976).
38. Erich A., Folleto de Información, 1 (7), 1-7, (1988).
39. Folleto Técnico, Ludipress, BASF, 1-6 (1986).
40. Kikuta J., "Aging of Tablets Prepared by Direct Compression of Bases with Different Moisture Content", Drug Development and Industrial Pharmacy, 11 (4), 845-854 (1985).
41. Caramella C., Colombo P., Journal of Pharmaceutical Technology and Products Manufacturing, 5 (2), 1-5 (1984).
42. Lowenthal W., Journal of Pharmaceutical Sciences, 61 (11), 1965-1711 (1972).
43. Comision Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos", Secretaria de Salud, Quinta Edición, México, (1988).