

15
2ºj.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
ZARAGOZA**

**ESTUDIO DE LOS FACTORES QUE MODIFICAN LAS
PROPIEDADES DE UNA FORMA FARMACEUTICA
SOLIDA (TABLETAS) DE CIMETIDINA**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
FRANCISCO TOMAS DELGADO CRUZ





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
I. FUNDAMENTACION DEL TEMA.	3
A. Monografía.	5
1. CIMETIDINA.	5
a. Nombre Químico.	5
b. Formula Condensada.	5
c. Peso Molecular.	5
d. Estructura Quimica.	5
2. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.	5
a. Descripción.	5
b. Punto de Fusión.	5
c. Color.	5
d. Solubilidad.	6
e. Características Espectrofotométricas	6
3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.	7
a. Acción Farmacologica.	7
b. Metabolismo.	7
c. Efectos Tóxicos.	8
d. Dosis.	9
B. Tabletas.	10
1. DEFINICIONES.	10
2. METODOS DE FABRICACION.	10
a. Granulación Humeda.	11
b. Granulación Seca.	11
c. Compresión Directa.	12

3. EXCIPIENTES UTILIZADOS.	13
a. Diluentes.	13
1) Características generales.	13
2) Influencia sobre la disolución.	14
b. Aglutinantes.	15
1) Características generales.	15
2) Influencia sobre la disolución.	15
c. Desintegrantes.	16
1) Características generales.	16
2) Influencia sobre la disolución.	17
d. Lubricantes.	18
1) Características generales.	18
2) Influencia sobre la disolución.	19
e. Tensoactivos.	19
1) Características generales.	19
2) Influencia sobre la disolución.	20
f. Colorantes.	23
1) Características generales.	23
2) Influencia sobre la disolución.	23
g. Saborizantes.	24
1) Características generales.	24
2) Influencia sobre la disolución.	24
h. Otros.	25
4. OPERACIONES TECNOLOGICAS.	26
a. Molienda.	27
1) Definición.	27
2) Características generales.	27
3) Influencia en los comprimidos.	29

b. Mezclado.	30
1) Definición.	30
2) Características generales.	30
3) Influencia en los comprimidos.	32
c. Granulación.	33
1) Definición.	33
2) Características generales.	33
3) Influencia en los comprimidos.	36
d. Secado.	36
1) Definición.	36
2) Características generales.	36
3) Influencia en los comprimidos.	38
e. Compresión.	39
1) Definición.	39
2) Características generales.	39
3) Efecto de la forma geométrica de los punzones.	43
4) Influencia en los comprimidos.	43
5. PROBLEMAS DE LOS COMPRIMIDOS.	44
a. Laminado.	44
b. Pegado.	45
c. Moteado.	45
d. Picado.	45
e. Fragilidad.	46
f. Variación de peso.	46
g. Disolución insuficiente.	47
C. Estudios reológicos.	48
1. REOLOGIA DE POLVOS.	48

a. Velocidad de flujo.	48
b. Angulo de reposo.	48
c. Densidad.	49
1) Densidad aparente.	50
2) Densidad real.	50
3) Densidad verdadera.	51
d. Compresibilidad.	52
e. Humedad.	52
D. Estudios de las propiedades finales de los	
Comprimidos.	53
1. CONTROLES DEL PRODUCTO FINAL.	53
a. Aspecto físico.	53
b. Friabilidad.	53
c. Dureza.	54
d. Variación de peso.	54
e. Desintegración.	55
f. Disolución.	56
g. Estabilidad física.	56
1) Incompatibilidades.	57
h. Validación.	58
E. Disolución.	59
1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DISOLUCION.	59
a. Factores del medio.	60
1) Sistema de agitación.	60
2) Temperatura.	61
3) Composición del medio.	61
4) pH.	63
5) Viscosidad.	64

6) Adsorbentes.	65
7) Tensión superficial.	65
b. Factores del sólido.	66
1) Solubilidad.	66
2) Naturaleza química.	67
3) Polimorfismo.	67
4) Impurezas.	68
5) Tamaño de partícula.	68
6) Porosidad.	69
c. Factores del equipo.	70
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	71
III. OBJETIVOS.	74
IV. HIPOTESIS.	75
V. DESARROLLO EXPERIMENTAL.	76
a. Material y equipo.	76
b. Metodología.	78
1) Granulometría del principio activo.	78
2) Pruebas de incompatibilidad.	79
3) Fabricación de comprimidos.	80
4) Estabilidad física.	82
5) Disolución.	84
VI. RESULTADOS.	86
VII. ANALISIS DE RESULTADOS.	105
VIII. CONCLUSIONES.	114
IX. SUGERENCIAS.	116
X. BIBLIOGRAFIA.	117
XI. ANEXO.	122

INDICE DE TABLAS.

TABLA 1	Solubilidad de Cimetidina en algunos disolventes.	6
TABLA 2	Propiedades espectrofotométricas de Cimetidina.	6
TABLA 3	Determinación de la variación de peso.	55
TABLA 4	Representación de los controles de fabricación de comprimidos de Cimetidina.	82
TABLA 5	Confrontaciones de Cimetidina con diferentes excipientes.	86
TABLA 6	Confrontaciones de excipientes.	87
TABLA 7	Confrontaciones de Cimetidina.	87
TABLA 8	Influencia del tamaño del granulado.	88
TABLA 9	Influencia de la humedad.	88
TABLA 10	Influencia de la dureza.	89
TABLA 11	Influencia del tamaño del punzón.	89
TABLA 12	Influencia del pH.	90
TABLA 13	Influencia del recubrimiento.	90
TABLA 14	Pruebas Reológicas.	90
TABLA 15	Formulación propuesta para los comprimidos de Cimetidina.	91
TABLA 16	Relación de la abertura de la malla y el tamaño de partícula.	122

INDICE DE FIGURAS.

FIGURA 1	Estados de humectación.	35
FIGURA 2	Comportamiento plástico - elástico de los materiales.	40
FIGURA 3	Diagrama de flujo de la metodología implementada.	85
FIGURA 4	Distribución del tamaño de partícula de Cimetidina por el método de tamices.	92
FIGURA 5	Distribución del tamaño de partícula de Cimetidina por el método microscópico.	93
FIGURA 6	Perfil de disolución de referencia de comprimidos de Cimetidina (200 mg).	94
FIGURA 7	Perfil de disolución de referencia de comprimidos de Cimetidina (300 mg).	95
FIGURA 8	Perfil de disolución de referencia de comprimidos de Cimetidina (400 mg).	96
FIGURA 9	Efecto del tamaño del gránulo sobre el perfil de disolución (malla 16).	97
FIGURA 10	Efecto del tamaño del gránulo sobre el perfil de disolución (malla 20).	98
FIGURA 11	Efecto de la dureza (menor de 8 kg) sobre el perfil de disolución.	99
FIGURA 12	Efecto de la dureza (entre 9 y 12 kg) sobre el perfil de disolución.	100
FIGURA 13	Efecto de la dureza (mayor de 12 kg) sobre el perfil de disolución.	101

FIGURA 14	Efecto del tamaño del punzón sobre el perfil de disolución.	102
FIGURA 15	Efecto del pH del medio sobre el perfil de disolución.	103
FIGURA 16	Efecto del grosor del recubrimiento sobre el perfil de disolución.	104

INTRODUCCION.

El proceso de fabricación de las diferentes formas farmacéuticas incluye una serie de etapas secuenciales, las cuales confieren al producto final las propiedades fisicoquímicas con la que es diseñado. El hecho de modificar dichas etapas puede provocar alteración en las propiedades, por lo que el producto final no cumpliría con las especificaciones oficiales y las del fabricante. Las tabletas (comprimidos) y los derivados de ellas, tienen actualmente, la mayor importancia entre las diferentes formas farmacéuticas, no solo, por su vía de administración, dosificación exacta, elaboración a gran escala, ser relativamente baratas, fáciles de envasar, transportar y almacenar; si no también, por que más del 50 % de todos los medicamentos se elaboran en tabletas, ya que la estabilidad final de las mismas es superior a otra forma farmacéutica. Debido a ésto, los métodos de fabricación de comprimidos han sido sujetos a diversos estudios para optimizar y validar los procesos encaminados a evaluar el efecto de cada operación y sus variables sobre la velocidad de disolución, característica fundamental que indica de manera predictiva (no determinante) la biodisponibilidad del (os) fármaco(s).

Considerando lo anterior, en el presente trabajo se diseñó una formulación de tabletas de Cimetidina, principio activo indicado para el tratamiento de trastornos provocados por la

hipersecreción de ácido clorhídrico; con la finalidad de evaluar y determinar el efecto de la modificación de algunas variables de proceso sobre la velocidad de disolución, tendiente a mejorar la producción y las propiedades del producto. Dicho estudio representa una alternativa para llevar a cabo un análisis detallado del procedimiento de fabricación, con lo cual es posible elaborar productos de calidad, a bajo costo, que pueden ser bioequivalentes y exportables en un momento dado, considerando el Plan Nacional de Desarrollo que rige de 1989 a 1994 en donde se contempla la política de liberación del comercio exterior del país, con el objeto de aumentar la competitividad de la planta productiva; ⁽¹⁾ aunado al virtual Tratado de Libre Comercio, que permitirá la apertura del mercado con los productos que satisfagan las normas de calidad nacionales e internacionales.

I. FUNDAMENTACION DE LA ELECCION DEL TEMA.

En nuestro país son muy pocos los Centros de Investigación que se dedican al estudio de los factores involucrados en las diversas etapas y procesos que comprenden el diseño de las diferentes formas farmacéuticas existentes, esto se debe principalmente a que el trabajo de investigación farmacéutica implica tiempo de estudio e inversión a largo plazo, que la gran mayoría de los laboratorios no llevan a cabo por falta de infraestructura económica.

La investigación farmacéutica representa un papel imprescindible para el desarrollo de dicha industria, por esta razón deberá dirigirse no sólo a satisfacer las necesidades de la población, sino también a la innovación. Es por eso, que los laboratorios dedicados a la investigación tienen la responsabilidad de difundir los beneficios derivados de ésta, como son el obtener productos de calidad y a bajo costo.

El hecho de investigar las variables que influyen en los procesos de fabricación de comprimidos redundará en la manipulación y el conocimiento detallado de cada factor, para obtener un control adecuado de los procesos involucrados durante su manufactura de tal manera que se puedan implementar y adaptar metodologías para obtener productos de alta calidad. ^(2,3,4)

Es por ello que en el presente trabajo se evaluarán algunos factores que afectan las propiedades de comprimidos de Cimetidina dando prioridad a la prueba de disolución considerada como prueba crítica para la liberación del principio activo. (2,3,4,5,6)

Dicha prueba está especificada para los comprimidos de Cimetidina a los 15 minutos, (7) presentando además una biodisponibilidad por vía oral de (60-70%); mientras que para activos como la Ranitidina y la Famotidina se especifica un tiempo de disolución mayor 45 y 30 minutos, y una biodisponibilidad menor 50% y 40% respectivamente. (7,8)

A. Monografía.

1. CIMETIDINA.

a. Nombres químicos.

- (a) N"-ciano-N-metil-N'-(2-[(5-metil-1H-imidazol-4-y 1) metiltioetil]guanidina.
- (b) N"-ciano-N²-metil-N -(2-[(5-metil-imidazol-4-y 1) metiltioetil]guanidina.

b. Formula condensada.

C₁₀H₁₆N₄S

c. Peso molecular.

252.352 g/mol.

d. Estructura química.



CIMETIDINA

2. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

a. Descripción.

Sólido cristalino con olor ligero a sulfuro-mercaptano.

b. Rango de fusión.

De 140 a 144^oC

c. Color.

Sólido de color blanco o amarillo-verdoso.

d. Solubilidad.

La solubilidad de la Cimetidina se reporta para algunos disolventes en la tabla No 1:

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/ml)			
	20°C.	24°C.	29°C.	37.0°C, 37.5°C
Acetonitrilo	2.7			
Cloroformo	1.0			
Etanol	58.0			64.5
Isopropanol	13.2			
Metanol	122	144		
Agua	5		6.15	11.4
HCL 0.1 N				> 250

TABLA 1 SOLUBILIDAD DE CIMETIDINA EN ALGUNOS DISOLVENTES A DIFERENTES TEMPERATURAS.

e. Características Espectrofotométricas.

Las características espectrofotométricas de Cimetidina en diferentes disolventes se representan en la tabla No 2:

SOLVENTE	λ max. (nm)	ϵ max- ϵ_{260}
H ₂ SO ₄ 0.1 N ACUOSO	218	20,530
Etanol 95%	220	22,800
HCL 0.1 N ACUOSO	218	19,360

TABLA 2 PROPIEDADES ESPECTROFOTOMETRICAS DE CIMETIDINA.

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

a. Acción Farmacológica.

La Cimetidina es un antagonista competitivo de la acción de la histamina de los receptores H₂ de las células parietales, su acción es selectiva y su espectro de actividad farmacológica permite predecir la actividad de la histamina a través de dichos receptores reduciendo la producción y concentración de ácido gástrico. Se utiliza para el tratamiento de úlceras duodenales, condiciones patológicas de hipersecreción como el síndrome de Zollinger-Ellison y mastocitosis sistémica; es efectiva en el tratamiento de úlceras gástricas en tratamientos por períodos cortos. La Cimetidina puede utilizarse para el tratamiento de úlcera péptica, esofagitis, y sangrados gastrointestinales. Se ha reportado su utilidad como anticoagulante aunque se desconoce su mecanismo. ^(8,9)

La importancia clínica de la Cimetidina se debe a la habilidad que presenta para inhibir la secreción gástrica, además de ser un potente inhibidor de *todas las fases de secreción fisiológica* en el hombre, una sola dosis de 300 mg es capaz de bloquear la secreción basal y la secreción inducida por sólidos, líquidos, peptona, pentagastrina, betanecol, cafeína, insulina, entre otros. ^(9,10)

b. Metabolismo.

Por vía oral la Cimetidina se absorbe aproximadamente en un 60-70% rápidamente, presentando variabilidad entre los

sujetos; presenta una vida media que fluctúa entre 2 y 3 hr. Aproximadamente un 50-80% de una dosis I.V es excretada en orina sin cambio, una fracción de Cimetidina es transformada en el hígado y el fármaco no absorbido (un 10% se elimina por las heces. La Cimetidina puede a travesar la barrera placentaria y ser excretada en leche. Se distribuye en todos los tejidos excepto en el cerebro. Se ha determinado que la Cimetidina reduce el metabolismo hepático de fármacos como: la Warfarina, Teofilina, Fenitoina y Lidocaína; otro efecto importante se presenta sobre el tiempo de vida media de las benzodiazepinas el cual se incrementa con el uso de Cimetidina, observándose un efecto contrario con el uso simultáneo de Digoxina y Cimetidina.^(10,11)

c. Efectos tóxicos.

La Cimetidina es generalmente tolerable y los efectos colaterales son poco frecuentes. Estos incluyen dolor de cabeza, disnéa, fatiga, dolores musculares, constipación, diarrea, y alérgias en piel. Puede ocurrir elevación de creatinina en sangre e incrementar la actividad de la aminotransferasa. Se ha encontrado disfunción neural, particularmente cuando se han administrado dosis elevadas en pacientes con problemas de excreción renal. Dichos efectos incluyen confusión, delirium, alucinación y estados de coma.

En pacientes que presentan el síndrome de Zollinger - Ellison cuyo tratamiento incluye dosis elevadas y periodos

prolongados de administración, es común encontrar estos efectos a los cuales se les suman la ginecomastia en hombres acompañada de una reducción de la producción de semen (40% aprox.) y la galactorrea en mujeres. En otras ocasiones los tratamientos prolongados pueden producir úlceras, perforaciones intestinales principalmente de duodeno, esofagitis y nefritis intersticial.

De manera general los efectos tóxicos son reportados y asociados cuando la concentración en plasma se encuentra por arriba de 1.3 $\mu\text{g/ml}$. (8,9,10,11)

d. Dosis.

La dosis usual por vía oral para adultos oscila de 1.2 a 2.4 g por día, considerando además las presentaciones comerciales de los comprimidos que comprenden dosis de 200, 300, 400 y 800 mg.

Existen inyectables que se administran por vía intravenosa de 2 ml (100 mg/ml).

Las presentaciones comerciales comprenden también jarabe con 200 mg por cada 5 ml.

B. Tabletas.

1. DEFINICIONES.

-Las tabletas son formas farmacéuticas de dosificación sólida que contienen fármacos junto con excipientes adecuados o sin ellos y que se preparan por compresión o moldeado. ⁽⁷⁾

-Sólido que se obtiene por compresión o moldeo que incluye al o los principios activos y aditivos. ⁽¹²⁾

2. METODOS DE FABRICACION.

Los métodos utilizados para la fabricación de tabletas incluyen la granulación húmeda, la granulación seca y la compresión directa. Cada método presenta ventajas y desventajas, aplicaciones específicas y restricciones. La selección del procedimiento depende de una serie de factores, destacando por su importancia las propiedades y la dosis del principio activo. Otros factores comprenden la asequibilidad del equipo y la relevancia práctica.

La compresión directa es el procedimiento más simple utilizado generalmente, para productos nuevos que son factibles de comprimirse de esta manera. La granulación húmeda es el método más ampliamente utilizado y la granulación seca es el procedimiento utilizado como alternativa cuando no es posible emplear a los anteriores. ^(13,14)

a. Granulación húmeda.

El método más usado y más general para fabricar tabletas es el procedimiento de granulación húmeda que de manera general consiste en preparar una mezcla del o los principios activos con un diluyente y humectarlos con una cantidad de fluido aglutinante (en solución o dispersión), hasta formar una masa o pasta consistente.

La masa se hace pasar por un tamiz adecuado para adquirir la forma del granulado y posteriormente se somete al proceso de secado considerando la temperatura, el tiempo y la humedad requerida. Una vez seco el granulado se hace pasar por un tamiz más cerrado, se adicionan el desintegrante y lubricante, se mezclan y se comprime. En general las etapas del método húmedo son: 1) Pesar, 2) Tamizar, 3) Mezclar, 4) Granular, 5) Tamizar masa húmeda, 6) Secar, 7) Tamizar en seco, 8) Lubricar y 9) Comprimir.

Sus desventajas principales son el número de operaciones individuales, así como el tiempo y el trabajo necesario para realizar el procedimiento. ^(14,15)

b. Granulación seca.

Cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y cuando los excipientes y activo poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas se utiliza este método para fabricar comprimidos. Se conoce como granulación seca, precompresión o

doble compresión. La preparación del granulado se realiza en condiciones secas, para ello se mezcla el principio activo con el aglutinante, desintegrante, lubricante y diluyente; posteriormente la mezcla se comprime en una máquina de compresión de gran potencia, formando así tabletas de gran tamaño. Estas tabletas son molidas y tamizadas (de acuerdo al tamaño final del comprimido). Finalmente se adiciona más lubricante al granulado, se mezcla y se comprime. (14,15,16)

Entre los molinos más utilizados para llevar a cabo dicho proceso se encuentran el *Roller compactor*, el *Compactor mill* y el *Chilsonator*.

En ocasiones la presión excesiva requerida para obtener la cohesión de ciertos materiales retrasa el tiempo de disolución.

c. Compresión directa.

Consiste en comprimir directamente el material en polvo sin modificar las características físicas de éste. Anteriormente sólo se reservaba para un pequeño grupo de productos químicos cristalinos que poseían todas las características físicas necesarias para la elaboración de una tableta adecuada. Este grupo incluye sustancias como sales de potasio, cloruro, bromuro, yoduro, permanganato, entre otras.

Entre las características físicas que debe poseer el material se encuentran: Uniformidad de tamaño de partícula, cohesión, flujo adecuado y una estructura cristalina definida. Actualmente, la investigación sobre fluidos de polvos ha

desarrollado aditivos que permiten ampliar el uso de este método. El procedimiento de fabricación de compresión directa consiste únicamente en tamizar y mezclar todos los componentes, para finalmente comprimir. ^(14,15,16)

3. EXCIPIENTES UTILIZADOS.

Además del principio activo, las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes que influyen sobre los procesos de manufactura, estabilidad y biodisponibilidad. Estos últimos se conocen como aditivos o excipientes y se les puede clasificar de acuerdo con la función que cumplen en la tableta. El primer grupo contiene a los excipientes que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión a la formulación. Estos materiales son los diluentes, lubricantes, cohesivos, y deslizantes.

El segundo grupo incluye a los aditivos que le confieren las propiedades físicas deseables en la tableta como producto terminado, estos son los desintegrantes, colorantes y saborizantes. En algunos casos se incorporan otros como los tensoactivos, excipientes de recubrimiento, etc, dependiendo de los requerimientos particulares. ^(14,15,16)

a. Diluentes.

1) Características generales. Los diluentes son los excipientes que se utilizan para aumentar el volumen de la

tableta, es decir, ajustan su peso. Los diluentes comúnmente utilizados son: Lactosa, Fosfato dicálcico, Sulfato de calcio, Caolín, Manitol, Almidones, Sacarosa, Glucosa y Celulosa microcristalina.

2) Influencia sobre la disolución. Se ha sugerido que los diluentes empleados en la fabricación de comprimidos deberían ser digeribles con el fin de no interferir retrasando o impidiendo la liberación del o los principios activos. En la práctica se emplean varios carbohidratos que cumplen con este objetivo, pero también suelen utilizarse sustancias insolubles como el Hidróxido de aluminio coloidal, Carbonato de calcio, Carbonato de magnesio, etc. Con algunos de estos agentes se obtienen generalmente comprimidos demasiado consistentes, como sucede con la Sacarosa y la Lactosa, con lo cual la desintegración y liberación del fármaco son lentas. Por tal motivo es preciso disminuir este efecto endurecedor con otros excipientes. Se han encontrado también efectos de adsorción y complejación de algunos principios activos con los diluentes; entre los ejemplos citados se incluyen a las Tetraciclinas con el Trisilicato de magnesio, Hidróxido de magnesio e Hidróxido de aluminio, presentandose el mismo tipo de complejos en la Prednisona, Hidroclorotiazida y Oxitetraciclina. Se ha determinado que al utilizar almidón de papas como diluyente se incrementa la velocidad de disolución de manera proporcional a la cantidad del excipiente en concentraciones no mayores del 50 %.

Dicho efecto se atribuye a una mayor rapidez en la desintegración de los comprimidos por el efecto desintegrante del almidón. ^(4,5,6)

b. Aglutinantes.

1) Características generales. Son aquellos aditivos que se utilizan para dar cohesividad al material en polvo, y mejorar las cualidades de fluidez originando con esto granulados de dureza y tamaño determinado. Se utilizan frecuentemente en un intervalo de 2 al 15 %.

Los materiales que suelen emplearse como aglutinantes son: Almidón, Gelatina, y azúcares como Sacarosa, Glucosa, Dextrosa, Melaza y Lactosa. Entre las gomas naturales y sintéticas que se utilizan se encuentran: Acacia, Alginato de sodio, Carboximetilcelulosa, Metilcelulosa, Polivinilpirrolidona y Veegum. Otros aglutinantes utilizables son Polietilenglicol, Ceras, Agua y Alcohol.

2) Influencia sobre la disolución. El empleo de agentes aglutinantes obedece a la necesidad de impartir cierta resistencia mecánica a los comprimidos, así como reducir el volumen de sustancias resistentes a la compresión. Por lo anterior se supone de manera general, que toda adición de aglutinantes tendrá como consecuencia un incremento del tiempo de desintegración y, por consiguiente, la disminución de la velocidad de disolución. ^(4,5)

Se reporta que con cantidades elevadas de Gelatina se puede disminuir la velocidad de disolución de los fármacos probablemente a la formación de una película alrededor de las partículas, lo cual impediría una rápida difusión del activo. Este fenómeno se reporta aún más remarcado para aglutinantes como la Goma arábiga, la Etilcelulosa y la Hidroxiethylcelulosa.

En cambio, la Polivinilpirrolidona (PVP), parece no ejercer gran influencia sobre el tiempo de disolución, lo que representa una ventaja para utilizarse en la fabricación de comprimidos vía húmeda. Ciertas investigaciones han determinado que los aglutinantes de viscosidad elevada retardan de forma acentuada la velocidad de disolución de algunos activos que los de baja viscosidad, así como los aglutinantes hidrofílicos contribuyen a incrementarla. Recientemente se ha estudiado el efecto aglutinante de un polímero vinílico (Luviskol VA 64) que ofrece velocidades de disolución elevadas y excelentes propiedades aglutinantes, en comparación con el almidón.
(4,5,6,17)

c. Desintegrantes.

1) Características generales. Son agentes que se adicionan al comprimido para facilitar su disgregación o desintegración después de su administración, en donde el activo debe liberarse de la matriz y permitir su disolución.

Los desintegrantes usuales son: Almidón de maíz. Agar. Glicolato almidón de sodio, Croscaramelosa sódica, Crospovidona,

derivados de Celulosa como la Carboximetilcelulosa y la Celulosa microcristalina, Goma guar, entre otros. Se emplean generalmente en un intervalo del 5 al 20 %.

2) Influencia sobre la disolución. El efecto de los agentes desintegrantes puede confundirse con el efecto de los diluentes, ya que es frecuente el empleo de excipientes que provocan esta doble acción, como sucede con los almidones.⁽⁴⁾

La mayoría de los desintegrantes ejercen su efecto debido al aumento de volumen con el agua captada del medio líquido que rodea al comprimido (líquidos gastrointestinales). Aunque se ha sugerido que la forma esférica de algunos desintegrantes (como almidón) aumenta la porosidad de la tableta y promueve su desintegración por acción capilar.

Los almidones presentan una capacidad desintegrante muy efectiva por lo que su uso permite características de disolución adecuadas. Algunos derivados sintéticos como el Primojel (Glicolato almidón de sodio) se utilizan en concentraciones bajas (de 2 a 4 %) y suelen dar resultados positivos. Estudios recientes han determinado que el Lauril sulfato de sodio en combinación con Almidón es un desintegrante eficaz, esto debido a que los tensoactivos facilitan la humectación. En algunos casos puede ser ventajoso dividir el desintegrante en dos porciones: una parte se adiciona a la formulación antes de granular y el resto se mezcla con el lubricante antes de comprimir. Incorporando de esta manera al desintegrante se

incrementan las velocidades de disolución, debido a que la fracción (extragranular) agregada al lubricante disgrega rápidamente la tableta a gránulos y el desintegrante (intragranular) mezclado con los activos desintegra los gránulos en partículas más pequeñas.

Además de la presencia de desintegrantes, existen otros factores que influyen sobre el tiempo de desintegración de las tabletas, como el aglutinante, la dureza del comprimido y el lubricante. (2,4,5,6,10)

d. Lubricantes.

1) Características generales. Los excipientes que actúan como lubricantes cumplen varias funciones importantes: impiden que el material de los comprimidos se adhiera a la superficie de las matrices, punzones y tolva alimentadora (efecto antiadherente), reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación (efecto deslizante).

Se emplean generalmente como lubricantes solos o en mezcla, el Estearato de magnesio, Acido esteárico, Talco, Almidón, Glicina, Acido bórico y Polietilenglicol. Se utilizan en un intervalo de 0.1 al 5.0%.

2) Influencia sobre la disolución. La mayoría de los lubricantes, son materiales hidrófobos que, en porcentajes elevados impiden la humectación de las partículas y retardan la velocidad de disolución. Este efecto está relacionado, directamente con la viscosidad del excipiente. Cuando se adicionan los lubricantes a una formulación, éstos recubren los gránulos formando una fina película alrededor de ellos. Si se considera que durante el proceso de compresión hay elevada temperatura, que puede sobrepasar el punto de fusión del lubricante graso, el lubricante se distribuiría sobre las partículas durante la compresión en forma de una película continua cuando el lubricante es de baja viscosidad. En cambio, se depositaría en forma de película discontinua cuando el lubricante es de viscosidad elevada, y por lo tanto, habría mayor posibilidad de que quedaran puntos para ser atacados por el medio de disolución. (2,4,5,6)

En otros estudios al respecto con lubricantes solubles se determinó que son eficaces el Benzoato de sodio, Acetato de sodio, Leucina y Carbowax 4000, pero se estableció que las formulaciones para fabricar tabletas hidrosolubles representan una eficiencia media entre la compresión y la solubilidad. (10)

e. Tensoactivos.

1) Características generales. Los tensoactivos son aquellos excipientes que se incorporan a las formulaciones con el fin de mejorar las características de desintegración de los

e incrementar la velocidad de disolución de diversos principios activos.

Entre los tensoactivos de uso común se encuentran el Laurilsulfato de sodio, Bromuro de cetiltrimetilamonio, algunos ésteres de sorbitán, Gliceril ésteres, Lecitina, y Alcoholes grasos.

El efecto irritante que provocan estos agentes en las mucosas limita su uso a concentraciones no mayores del 1 %, aunque en algunas ocasiones se utilizan en mayor porcentaje.

2) Influencia sobre la disolución. La acción de los tensoactivos sobre la velocidad de disolución de fármacos u otras sustancias sólidas es muy compleja, por lo que se han propuesto 3 mecanismos ⁽⁴⁾ posibles para explicar su efecto:

i.) Los tensoactivos mejoran la humectación de las partículas, es decir, reducen el ángulo de contacto entre éstas y el disolvente. En consecuencia, la superficie libre del sólido se incrementa.

En un sistema sólido/líquido se admite la coexistencia simultánea de tres interfases, siendo la fase gaseosa (aire) la que es desplazada por el tensoactivo. Para interpretar correctamente este proceso de humectación, se utiliza la ecuación de Young:

$$\cos \theta = \frac{Y_{s/a} - Y_{s/l}}{Y_{l/a}} \quad (1)$$

Donde:

$Y_{s/a}$ = Tensión interfacial sólido/aire.

$Y_{s/l}$ = Tensión interfacial sólido/liquido.

$Y_{l/a}$ = Tensión interfacial líquido/aire.

θ = Angulo de contacto.

Se deduce entonces que la humectación es favorable si los valores de $Y_{l/a}$ y $Y_{s/l}$ son pequeños y si $Y_{s/a}$ es grande. Si el valor de $\cos \theta$ es igual a 1, la humectación es completa, ya que θ es igual a cero. Este resultado se alcanza, teóricamente, cuando la tensión interfacial sólido/liquido adquiere un valor inferior a la tensión interfacial sólido/aire.

(i.) Los agentes tensoactivos pueden aumentar la solubilidad de los productos insolubles o poco solubles por un efecto de solubilización micelar. Una sustancia tensoactiva no ejerce acción sobre la solubilidad de sustancias hidrófobas cuando se encuentran dispersas en estado molecular en la solución. A partir de cierta concentración, cuando el tensoactivo ya no está en solución verdadera, sino dispersa en forma micelar, el poder solvente frente a sustancias hidrófobas aumenta considerablemente. La concentración del agente tensoactivo a partir de la cual surge este fenómeno se denomina concentración micelar crítica. En realidad, no se trata de la formación de una solución verdadera sino que el fármaco

insoluble se disuelve en la parte no polar de la micela del tensoactivo, formando lo que se llama una microdispersión o falsa disolución. En todo caso, esa falsa disolución provoca un aumento de la velocidad de disolución por existir un mayor gradiente de concentración.

(iii.) Los agentes tensoactivos también pueden influir sobre los fenómenos de difusión asociados a los procesos de disolución. Considerando la ecuación de Noyes y Whitney (con un gradiente de concentración constante) se tiene que:

$$\frac{dm}{dt} = KC_s \quad (2)$$

Donde:

dm/dt = Velocidad de disolución.

K = Contante de velocidad de disolución.

C_s = Solubilidad del sólido en el disolvente puro.

Si el valor de K se mantiene constante y el proceso ocurre en un sistema micelar la ecuación se transforma a:

$$R = \frac{C_s^*}{C_s} \quad (3)$$

En donde R representa la relación entre velocidades de disolución en el disolvente con tensoactivo y el disolvente puro. C_s^* representa la solubilidad del sólido en el disolvente con tensoactivo y C_s la solubilidad en el disolvente puro.

Considerando lo anterior se ha establecido que la disolución de un fármaco en presencia de tensoactivo incluye dos tipos de difusión: la de la sustancia propiamente dicha y la del producto de la interacción sólido/micelas. ^(2,4,5)

f. Colorantes.

1) Características generales. Los colorantes de los comprimidos además de mejorar el aspecto de la forma farmacéutica, ayudan a mantener el control del producto durante su preparación y sirven como medio de identificación.

Todos los colorantes que se utilizan en productos farmacéuticos deben ser aprobados y certificados por la FDA. Los colorantes actualmente aprobados incluyen al Rojo No. 3, Rojo No.40, Azul No.1, Azul No.2, Verde No.3, Amarillo No.6, los óxidos de hierro, entre otros. ⁽¹⁴⁾

2) Influencia sobre la disolución. Se ha investigado sobre la fotosensibilidad de los colorantes de uso común y sus lacas, lo cual puede afectar químicamente a los excipientes o activos de una formulación, por lo que además de alterar las características físicas del comprimido, modificaran la velocidad de disolución de los fármacos. La manera de proteger de la fotosensibilidad consiste en el empleo de sustancias químicas que absorben rayos UV y/o utilizar un material de empaque adecuado que proteja de la luz.

Los colorantes suelen presentar además impurezas que pueden afectar la velocidad de disolución.

Otro problema atribuido a los colorantes (del cual no se ha demostrado algún efecto sobre la disolución) es la migración que sufren originando un moteado heterogéneo a los comprimidos, el cual puede reducirse secando la granulación lentamente a bajas temperaturas o incorporando un colorante hidrosoluble en el aglutinante. ^(15,16)

g. Saborizantes.

1) Características generales. Los saborizantes se incluyen en los comprimidos cuando el activo o algún excipiente le confieren un sabor desagradable al producto, de esta manera se incrementa su aceptabilidad en el mercado. Su uso es muy frecuente en tabletas masticables debido al contacto directo con el sentido gustativo.

Además de la dulzura que pueden proporcionar diluentes como Manitol o Lactosa, pueden incluirse edulcorantes artificiales. Anteriormente se utilizaban mucho los Ciclamatos, solos o combinados con Sacarina, pero con la prohibición de los Ciclamatos y el estado incierto de la Sacarina se buscaron nuevos edulcorantes. Actualmente el Aspartame, es utilizado en formulaciones farmacéuticas. ⁽¹⁴⁾

2) Influencia sobre la disolución. Los edulcorantes que no son azúcares tienen la ventaja de que reducen su volumen

para producir el mismo grado de dulzura, en comparación con la Sacarosa. Como se utilizan en pequeñas cantidades respecto a la formulación, no influyen sobre las características físicas de la granulación del comprimido. En consecuencia, no presentan ningún efecto sobre la velocidad de disolución. Los excipientes como Lactosa o Manitol presentan un efecto sobre la disolución como diluentes debido su proporción utilizada. ⁽¹⁶⁾

h. Otros.

Existen otros excipientes que se adicionan o incorporan a las formulaciones, de acuerdo a las particularidades requeridas, tal es el caso del Dióxido de silicio coloidal (Cab-o-sil) el cual mejora considerablemente las propiedades de flujo y cohesividad de los polvos. Su uso se ha restringido por la presencia del silicio y por su efecto adsorbente.

Los recubrimientos o cubiertas de azúcar, además de proteger de sabores u olores desagradables, evitan la oxidación de los activos o sustancias sensibles, separan compuestos incompatibles y su adición facilita el grabado de comprimidos. Se pueden utilizar también cubiertas poliméricas que forman películas las cuales imparten las mismas características. tal es el caso de excipientes como Metocel, Klucel y Etocel.

Otros excipientes más específicos lo representan productos como los Eudragit (ácidos metacrílicos) que se utilizan para comprimidos con cubierta entérica. En las tabletas efervescentes por ejemplo, se adiciona Bicarbonato de sodio y un ácido

orgánico como el Cítrico o Tartárico.

Los excipientes de recubrimiento representan una parte importante en las características de los comprimidos, ya que dependiendo de la naturaleza de éstos y el grosor o cantidad de la película adicionada, pueden influir sobre la velocidad de disolución retrasando o incrementando ésta.

En casos muy especiales, se ha reportado el uso de conservadores en tabletas (aunque la esterilidad no es un requisito oficial para las formas de dosificación sólidas), se considera que puede ocurrir alguna contaminación durante la fabricación, almacenamiento y la manipulación del consumidor. Por lo que han sido evaluados algunos conservadores como el metilparabeno y el propilparabeno.⁽²⁰⁾

Se pueden utilizar buffers u otros ingredientes como el bisulfito de sodio, para mejorar la estabilidad química y física del producto.⁽¹⁴⁾

4. OPERACIONES TECNOLOGICAS.

Los principios activos se administran con mayor frecuencia por la vía oral mediante formas farmacéuticas sólidas como tabletas y cápsulas. Los métodos de proceso utilizados para su fabricación requieren la presencia de excipientes que ayuden a mejorar el aspecto físico, la estabilidad y biodisponibilidad de la tableta. Una vez que se obtienen formulaciones clínicamente eficaces, las variaciones entre las dosis de un lote y las

diferencias de un lote a otro se reducen al mínimo introduciendo los controles apropiados en cada operación tecnológica involucrada, acompañados de buenas prácticas de manufactura.

Actualmente no sólo es importante el conocimiento y manejo adecuado de los métodos de fabricación (los procesos que incluye cada uno) y del equipo (mezcladores, hornos de secado, tableteadoras, etc), sino el reconocimiento que representa validar éstos, con lo cual se asegura una reproducción en las formulaciones. En este sentido se ha determinado que la producción de comprimidos a gran escala, no depende exclusivamente de la biodisponibilidad de la formulación clínicamente eficaz, sino también de las materias primas, instalaciones, personal, procesos y equipos validados, envasado y controles utilizados durante y después de su elaboración.⁽¹⁴⁾

a. Molienda.

1) Definición. Se puede definir como la operación unitaria que involucra la reducción mecánica del tamaño de las partículas, existiendo estas partículas en un sistema con un mínimo y un máximo de tamaño y no en un tamaño único.

2) Características generales. Desde hace algún tiempo se ha reconocido la importancia del tamaño de partícula y su control para la operación de la molienda, sin embargo, se ha tenido poco éxito en relacionar las propiedades físicas de los sólidos, con la física del proceso mismo. La habilidad que

tienen los materiales para resistir la molienda depende de su dureza, la cual es una medida de su resistencia a la ruptura. Desafortunadamente no se ha podido relacionar de una manera cuantitativa la dureza para moler una sustancia, debido principalmente a las diferencias fisicoquímicas en los materiales y por su parte, los diferentes medios para reducir el tamaño.

Desde el punto de vista farmacéutico, tiene poca importancia el costo de esta operación, ya que el interés radica en la utilidad clínica que se puede lograr con la reducción del tamaño de partícula.

En un sentido más amplio molienda significa destrucción de partículas, siendo esta destrucción el proceso elemental que se debe conocer. Las fracturas que originan la destrucción, se generan en la tensión creada por fuerzas de contacto que deforman las partículas de manera elástica e inelástica. De la deformación se originan tensiones que dependen del número y dirección de las fuerzas aplicadas, de la velocidad con que se aplican las mismas y de las características propias del material. El comportamiento elástico e inelástico se describe por la ecuación de Hook, la cual establece que la tensión generada es proporcional al esfuerzo aplicado. La ecuación describe:

$$\sigma = Y \frac{x}{L_0} \quad (4)$$

Donde:

σ = Tensión.

x = Estiramiento logrado.

L_0 = Longitud inicial.

La relación entre la tensión y el esfuerzo es un valor indicativo de la dureza de los materiales.

Los molinos más comunes empleados para llevar a cabo el proceso de molienda o trituración son: el molino de cuchillas, el molino de bola, el molino de rodillos, el molino coloidal, el micronizador, entre otros.

Una vez que se ha llevado a cabo el proceso de la molienda se debe utilizar un método para medir el tamaño de partícula y determinar la frecuencia de éste. Actualmente existen una serie de técnicas para llevar a cabo la caracterización del tamaño de partícula y establecer su distribución. Sin embargo, entre los más utilizados por su costo y facilidad se encuentran el método microscópico y el método de tamices. ^(13,14,15)

3) Influencia en los comprimidos. Al reducir el tamaño de partícula se puede incrementar la fluidez de los polvos y obtener una uniformidad de peso y de contenido en los comprimidos. En el caso del mezclado, las partículas grandes tienden a segregarse de las pequeñas, pudiendo lograr a través de la molienda partículas más uniformes. Se ha establecido que la reducción del tamaño de partícula aumenta el área superficial por lo que se incrementa la velocidad de disolución. Finalmente.

también el secado de polvos o granulados es afectado por el tamaño de partícula, secándose más rápido aquellos polvos con mayor superficie específica. Algunos cambios de los activos ocurridos durante el proceso, como la amorfización o el cambio polimórfico, se consideran como fallas de la operación y pueden modificar la velocidad de disolución.⁽¹⁴⁾

b. Mezclado.

1) Definición. De manera general se considera al proceso del mezclado como la distribución lo más homogénea posible de dos o más sustancias.

2) Características generales. El proceso fundamental del mezclado de sólidos consiste en la colocación de las partículas de un material entre las partículas de otro ó de otros, de tal manera que la distribución de la masa de polvos presente una regularidad en la presencia de cada uno de los componentes en cada muestra de dicha masa, esto es que la probabilidad de encontrar un material determinado, en cada muestra que se tome, sea la misma.

El mezclado de polvos o sólidos requiere de una energía cinética, que permita que las partículas puedan fluidizar como requisito previo a la posibilidad de homogenizarlos. La fluidización o puesta en movimiento de las partículas es la base del mezclado, por lo que se aceptan 3 tipos de movimientos básicos: movimientos de convección, movimientos de difusión y

movimientos de corte. Se puede afirmar que estos 3 tipos de movimientos se encuentran en todos los mezcladores de uso actual. Aparte de la energía proporcionada por el mezclador para fluidizar un grupo de polvos estáticos se debe considerar el sistema de partículas por mezclar, en cuanto a las características fisicoquímicas, tamaño y distribución de las partículas y la forma de cada partícula.

Una propiedad fundamental de la operación del mezclado lo constituye la resistencia que presenta el conjunto de polvos a fluir. Dos de las variables que impiden el flujo son la fricción y las fuerzas de cohesión, las cuales dan lugar a dos tipos de resistencia, la resistencia a la tensión y la resistencia al corte que están relacionadas directamente con el arreglo espacial de las partículas. Las fuerzas de cohesión más importantes incluidas en este proceso son la fuerzas de Van der Waals, las fuerzas electrostáticas y las fuerzas de enlace por puentes líquidos. El efecto de estas fuerzas disminuye la eficiencia del mezclado.

El grado de entremezclamiento depende de los factores señalados y del tiempo de mezclado, pero un tiempo de mezcla prolongado no alcanza la homogeneidad ideal, pues los fenómenos de mezclado y desmezclado compiten simultáneamente y de forma continua en el proceso. La frecuencia con que las partículas cambian de lugar por unidad de tiempo y su desplazamiento tridimensional son muy importantes para este proceso. La densidad de las partículas sólo es importante cuando hay una

gran diferencia de densidades entre los componentes de la mezcla. La comprobación del rendimiento del mezclado puede evaluarse por la adición de un colorante. Entre los mezcladores más importantes se encuentran: el mezclador de listón, el mezclador de corazas gemelas, el mezclador planetario y el mezclador de cubo. ^(13,14,15)

3) Influencia en los comprimidos. La separación selectiva por tamaños durante y después del proceso, se considera como el problema fundamental del mezclado. Dicho efecto es generalmente ocasionado por la diferencia de tamaños de partícula del sistema, lo que aumenta la posibilidad de que las partículas pequeñas atraviesen los huecos que dejan las grandes, evitando así parte de la energía proporcionada para la homogenización y aceptando directamente el efecto de la gravedad, lo que genera una aceleración diferente entre partículas y se presenta el fenómeno de segregación o desmezclado. Cabe señalar que la densidad es otro factor que influye en este hecho.

El efecto final se observa en la uniformidad de contenido de los comprimidos y en la variación de peso. Para evitar este problema se debe moler y/o tamizar previamente el material, de manera que se obtenga un tamaño de partícula uniforme. ⁽¹⁵⁾

c. Granulado.

1) Definición. Al proceso de aglomeración de polvos solos o en mezclas para generar flujo y conferir la cohesividad necesaria para su compresión, se le denomina granulación.

2) Características generales. Muchas de las sustancias utilizadas para elaborar productos farmacéuticos sólidos presentan fuerzas de cohesión muy débiles, las cuales serían insuficientes para aglomerarlas directamente. Otras sustancias se mezclan en proporciones tan pequeñas, que la unión sólido-sólido es difícil de lograr de manera homogénea. Entre otras razones, las mencionadas son quizás las más importantes para justificar el uso de la granulación con fluidos y resolver estos problemas.

Para obtener aglomerados de partículas individuales, a través de la aglomeración con fluidos se requiere de ciertas fuerzas de enlace entre las partículas. Estos enlaces se pueden dividir debido a su acción en:

i. *Puentes sólidos*, debidos a la cristalinidad de sustancias disueltas, al endurecimiento de materiales aglutinantes previamente disueltos y a solidificación de componentes fundidos.

ii. *Fuerzas interfaciales y de presión capilar.* Los puentes por líquidos forman enlaces fuertes que desaparecen cuando el líquido se evapora y son debidos a la presión capilar formada por la adhesión del líquido en los huecos entre

partículas y por la tensión interfacial generada por la interacción del líquido contra la superficie del sólido.

iii. *Fuerzas de adhesión y cohesión formadas por puentes aglutinantes.* Estas fuerzas se generan por capas de adsorción de líquidos muy viscosos, los cuales se encuentran inmóviles y pueden generar puentes similares a los formados por estructuras sólidas.

Los mecanismos de enlace se describen a través de 3 posibles casos:

-Cuando todos los huecos de un grupo de partículas aglomeradas se encuentren llenos de una sustancia sólida que transmite las fuerzas de adhesión.

-El volumen total de los poros de un grupo de partículas aglomeradas se encuentra lleno de un líquido.

-Las fuerzas enlazantes se transmiten en los puntos de contacto o coordinación de las partículas elementales, para formar el aglomerado.

El objetivo de la granulación consiste en incrementar el tamaño de la partícula, incrementar el flujo, favorecer la compresibilidad, densificar al material, producir partículas esféricas, producir superficies hidrofílicas y distribuir al principio activo.⁽²¹⁾

Estudios realizados para interpretar la actividad sólido-líquido de este proceso, han establecido que existen 4 estados de saturación líquida, según la Figura No 1: A) Pendular, B) Funicular, C) Capilar y D) Estado de gota. Se

considera al estado capilar como el estado convencional de un granulado, sin embargo, algunas formulaciones requieren del estado de gota.

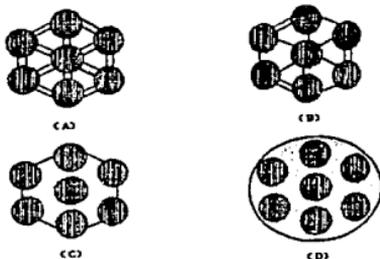


FIGURA 1 ESTADOS DE HUMECTACION.

La determinación del punto final de la granulación es el mayor problema que involucra el proceso todavía. Algunos establecen que el punto final se determina presionando una porción de la masa en la palma de la mano, si se forma un compacto húmedo que no se desmorona fácilmente se puede continuar con la etapa posterior. En investigaciones recientes se ha determinado el punto final de la granulación al establecer la relación de % de aglutinante adicionado por tiempo, contra la energía consumida (Watts), en donde un cambio brusco de energía indica el punto final. ^(15,21)

3) Influencia en los comprimidos. La granulaci3n debe cumplir con la finalidad establecida en sus objetivos para obtener comprimidos de caracteristicas fisicoquimicas aceptables; el hecho de no aglutinar debidamente traerá consigo una serie de problemas en los procesos subsecuentes. Tal es el caso del secado, en donde los gránulos con enlaces débiles se fraccionarán generando finos, es decir, contener polvos libres (no debe ser mayor del 10 %).

Durante la compresi3n, entre las causas que provocan laminaci3n (ruptura transversal) de los comprimidos se encuentra precisamente el exceso de finos. Puede favorecerse además una segregaci3n y modificar las caracteristicas de desintegraci3n de las tabletas. ^(14,15)

d. Secado.

1) Defini3n. Al conjunto de procedimientos a través de los cuales se libera a un sólido de los líquidos que contenga mediante evaporaci3n o sublimaci3n, se le conoce como secado.

2) Caracteristicas generales. En el proceso de secado es muy importante el conocimiento del comportamiento físico de los líquidos, en especial el agua, en sus diferentes estados de agregaci3n. El aire y el vapor de agua se comportan como gases ideales, por lo que a una temperatura dada, la presi3n de vapor del agua puede alcanzar, como punto máximo, la presi3n de vapor del agua misma, a la misma temperatura, lo cual se denomina

presión de saturación. Una medida de este grado de saturación lo es la humedad relativa expresada en porcentaje (relación de la presión parcial de vapor en el aire y la presión parcial de aire libre a la misma temperatura). Otra medida del contenido de humedad del aire es la humedad absoluta (peso del vapor de agua en g por unidad de peso Kg de aire seco) y el contenido calórico del aire o entalpia (determinado en KiloJoules KJ por Kg de aire húmedo). Los diagramas psicométricos interrelacionan estos parámetros y su importancia radica en la determinación de la humedad del aire a diferentes temperaturas, entalpías y humedades absolutas, con lo cual se puede establecer el comportamiento de un sistema.

Este proceso involucra por lo tanto, transferencia de masa y calor; el calor debe ser transferido al material que va a ser secado para suministrar el calor latente para vaporizar la humedad. La transferencia de masa está implicada en la difusión del calor a través del material a la superficie de evaporación, la subsecuente evaporación de agua de la superficie y difusión del calor resultante en el paso de la corriente de aire.

Si bien, es importante conocer el comportamiento físico del líquido, no es menos importante conocer el tipo de unión que existe entre el sólido y el líquido, la cual es dependiente de las características del sólido existiendo los siguientes tipos de interacción: agua adherida, agua en capilares, agua de adsorción, agua de hinchamiento, agua de hidratación y agua de constitución. Este tipo de interacciones permiten la

clasificación de los materiales en no higroscópicos e higroscópicos. ^(13,14)

El secado en la industria farmacéutica es frecuentemente utilizado en la preparación de granulados, aunque también se emplea para el manejo posterior de productos como los fertilizantes y preserva productos susceptibles a descomposición por humedad. Los hornos de secado utilizan la adición y transferencia de calor para secar los productos por convección, conducción y radiación. Los hornos más usuales comprenden horno de lecho fluidizado, horno de infrarrojo, hornos de aspersion (spray), turbosecadores, hornos de convección natural y forzada, etc; los cuales secan por tiempos prolongados entre 40 y 70°C, a excepción del IR que puede secar a temperaturas mayores, en menor tiempo. La elección del horno debe considerar las propiedades físicas de las sustancias. ⁽¹⁵⁾

3) Influencia en los comprimidos. Este proceso juega un papel muy importante en la preparación de granulados, los cuales deben tener una humedad relativa no menor de 1 y no mayor de 5 %, una humedad menor puede provocar laminación de los comprimidos durante la compresión y generar finos, o incrementar la friabilidad; por su parte, una humedad mayor puede originar moteado por la migración de humedad y una mayor consistencia durante la compresión que modificaría la desintegración del comprimido.

Es importante considerar el tipo de horno utilizado, el grosor del lecho, el tamaño del gránulo y la cantidad de material a secar. ⁽¹⁵⁾

e. Compresión.

1) Definición. La aglomeración de las partículas a través de presión es la operación farmacéutica conocida como compresión o compactación.

2) Características generales. Los huecos que regularmente se encuentran en un conjunto de partículas se van disminuyendo, a través del deslizamiento de las partículas unas sobre otras y de la reorientación espacial de las mismas, debido a la aplicación de una presión. Al llegar al límite de deslizamiento y reorientación, las partículas son objeto de una tensión, que las obligará a deformarse de una manera reversible o irreversible y/o a romperse, según las características de cada material. Durante el transcurso de estos fenómenos se aumentan los puntos de contacto entre las partículas que forman el sistema y entre las partículas y el recipiente que les contiene, de tal manera que se incrementen las fuerzas interparticulares, que darán por resultado una determinada resistencia mecánica de las tabletas obtenidas. La aglomeración por compresión se considera una consecuencia de la deformación y/o ruptura de las partículas, de un aumento de las fuerzas de adhesión y de una reducción de volumen.

Al aplicar una presión específica sobre la superficie de un sólido, ésta se traduce en un vector de tensión sobre la estructura interna de la partícula, dependiendo de la tensión generada, del lugar y de la fuerza aplicada. El vector mencionado se descompone en una tensión normal y en otra de empuje. Estas tensiones darán por resultado un estiramiento, una compresión o un corte sobre la partícula, cuando alcancen un valor crítico. La evaluación cuantitativa de este comportamiento se representa en la Figura No 2:

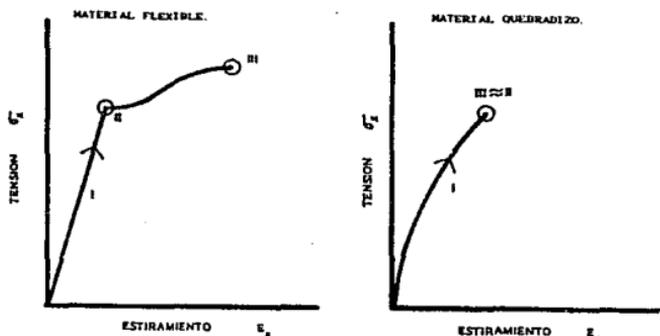


FIGURA 2 COMPORTAMIENTO PLASTICO-ELASTICO.

I. AREA ELASTICA O DE HOOK, II. LIMITE DE ELASTICIDAD.

Y III. LIMITE DE RUPTURA.

Aunque cada material se comporta de manera diferente, se pueden identificar dos casos extremos de éste, un comportamiento de tipo quebradizo y uno de tipo flexible.⁽¹⁴⁾

La primera parte de la curva se conoce como área de deformación elástica o área de Hook. El punto de inflexión se denomina límite de elasticidad o límite para fluir, que es cuando el material cede de su forma original para adecuarse a la aplicación de la presión. Este punto nos marca el límite entre las deformaciones reversibles e irreversibles y marca también el inicio del área que se conoce como deformación plástica. En un material quebradizo, el área de la transformación plástica es muy pequeña o ausente, presentándose de manera simultánea el punto de ruptura. Los materiales flexibles por su parte, se distinguen por una área más grande, antes de la ruptura. Las características físicas de los materiales tendrán un aporte importante en su comportamiento tecnológico, si los materiales son amorfos, parcialmente cristalinos o cristalinos, con sus correspondientes polimorfos o solvatos (seudopolimorfos), esto repercutirá en la compactabilidad. La capa de adsorción formada de aire comúnmente, dificulta la humectación y genera cargas electrostáticas por lo que también repercute en la compactación. Por otro lado también se encuentran las sustancias polares, que absorberán preferentemente una capa de agua, obteniendo con ello una mayor cohesividad, lo cual disminuye la capacidad para fluir y les confiere una mayor solidez a los compactos o aglomerados por presión.⁽¹⁴⁾

De esta manera el proceso de compresión se describe regularmente con la siguiente frecuencia: 1) Reacomodo de las partículas, 2) Deformación de los puntos de contacto, 3) Fragmentación, 4) Enlazamiento, 5) Deformación de las partículas, y 6) Expulsión de la matriz.

En esta secuencia la aplicación de presión, a través de un juego de punzones y una matriz, sobre una capa de partículas, iniciaría con el flujo de las partículas, reacomodándose unas con respecto a otras, impulsadas por uno de los punzones. En este punto la presión recaería sobre los puntos de contacto entre partículas, llegando a ser suficiente para alcanzar el punto de cesión o deformación plástica. Como resultado de una mayor presión, enseguida las partículas susceptibles de fragmentación se romperían, contribuyendo a rellenar los huecos aún existentes. Las deformaciones y fracturas de las partículas aumentarían poco a poco las fuerzas de adhesión. Durante el transcurso de la compresión se incrementa la adhesión partícula-matriz, por lo que para liberar la tableta o aglomerado, se requerirá de una presión de expulsión.

Entre las tableteadoras más utilizadas para comprimir se encuentran las excéntricas, las rotativas, y algunas prensas de mano. Actualmente se utilizan tableteadoras automáticas que controlan cada variable involucrada en la operación y que llegan a producir hasta 500,000 tabletas por hora o más. ^(14,15)

3) Efecto de la forma geométrica de los punzones.

Estudios sobre la forma geométrica y tamaño de los punzones establecen el efecto que estas variables provocan en los movimientos axiales y radiales de los polvos y/o granulados durante la compresión, así como en las diferencias de distribución de la presión sobre el comprimido; generando modificaciones sobre la dureza, friabilidad, desintegración y disolución. Un estudio realizado con punzones cóncavos profundos, punzones cóncavos extra-profundos y punzones cóncavos estándar demuestra la relación existente entre el nivel crítico de la curvatura del punzón y la friabilidad. Los resultados indican que la friabilidad se incrementa cuando la curvatura es menor.

Otros resultados muestran la comparación entre la fabricación de comprimidos utilizando punzones cóncavos y punzones planos siendo la fuerza de compresión mayor con los punzones cóncavos. Este fenómeno se debe a la diferencia en la fuerza residual existente durante la compresión, siendo ésta muy pequeña para los punzones cóncavos. Cabe mencionar que los efectos anteriores están estrechamente relacionados con el tipo y la concentración del lubricante utilizado. ^(22,29)

4) Influencia en los comprimidos. Se ha observado en mediciones con *Coulter counter* que durante la compresión es muy difícil mantener las características granulométricas de los principios activos. Estableciendo que las partículas finas

muestran una tendencia a la aglomeración, en tanto que las partículas más grandes se rompen para generar finos.

Por otra parte, se determinó ⁽²⁴⁾ que la velocidad de disolución inicialmente aumenta en forma paralela conforme se incrementa la fuerza de compresión, llegando a un máximo y, después decrece hasta un nivel constante.

5. PROBLEMAS DE LOS COMPRIMIDOS.

En la compresión de tabletas se pueden presentar diversas complicaciones que dificultan el proceso y dan lugar casi siempre a comprimidos defectuosos. Las causas pueden tener su origen en el granulado o en la propia tableteadora. En lo que sigue, se mencionarán solamente algunas complicaciones especialmente graves y que se presentan con frecuencia. ⁽¹⁹⁾

a. Laminación.

Es la ruptura transversal y separación del comprimido en dos o más capas. Este problema generalmente se produce cuando hay un exceso de finos, polvos muy secos y una fuerza de compresión muy alta. Se considera que incrementando la concentración o porcentaje de aglutinante, tener una humedad relativa mayor, disminuyendo la fuerza de compresión y/o modificando la forma o tamaño de los punzones se evita la laminación.

b. Pegado.

Cuando existe adhesión a los punzones y/o matriz se puede impedir la compresión continua o dar lugar a superficies ásperas en las tabletas, se presenta por la elevada humedad del granulado, la escasa cohesión, la formación de eutécticos y la cantidad excesiva de polvos finos. Entre las posibles soluciones a este problema se encuentran la disminución de la humedad, aumentar la concentración de lubricante y antiadherente, incrementar la proporción de los excipientes, principalmente del aglutinante.

Por otra parte la superficie defectuosa de los punzones o de sus grabados pueden favorecer el pegado.

c. Moteado.

Aparición de pequeños lugares coloreados, provocados por la utilización de activos coloreados o colorantes sin una distribución adecuada, descomposición del fármaco o de algún excipiente, impurezas de materiales coloridos y migración del color o humedad. El moteado de los comprimidos puede eliminarse mezclando correctamente, secando a menor temperatura y recubriendo los comprimidos.

d. Picado.

Se refiere a la pérdida del material que está en la superficie de la tableta, generada por exceso de polvos, excesiva porosidad, utilización de sustancias muy aerófilas.

humedad excesiva y uso de punzones con logotipos que presentan detalles estrechos o entrelazados, acompañados además de una fuerza y velocidad de compresión elevadas. La solución del picado puede darse incrementando la concentración del aglutinante, disminuyendo el tamaño del granulado y utilizando punzones diseñados adecuadamente.

e. Fragilidad.

Bajo este concepto se comprende la escasa firmeza frente a la abrasión, la flexión o la presión. Este defecto puede deberse a las siguientes causas: forma inadecuada del granulado, excesiva porosidad, escaso efecto del aglutinante, humedad escasa, exceso de lubricante, fuerza de compresión baja y forma de punzones.

El incremento de la fuerza de compresión y la concentración de aglutinante, así como la disminución del lubricante tienden a solucionar la fragilidad.

f. Variación de peso.

En las variaciones de peso y dosificación que las farmacopeas establecen, intervienen las siguientes causas: Tamaño inadecuado del granulado, excesiva cantidad de polvos, escasa fluidez, excesiva humedad, distribución no homogénea de partículas, excesiva velocidad de compresión, la colocación del punzón inferior, vibraciones de la tolva y del distribuidor de polvos, y la existencia (poco común) del doble llenado de la

matriz. Las posibles soluciones son: obtener una distribución adecuada de las partículas, incrementar la concentración del deslizante y colocar correctamente cada uno de los aditamentos de la tableteadora.

g. Disolución insuficiente.

Bajo este concepto debe entenderse que la disolución de las tabletas no responde a las exigencias establecidas por las farmacopeas para el tipo particular de tabletas de que se trate. Son responsables de esto: la eficiencia de los desintegrantes, la concentración excesiva de lubricante hidrófobo, la poca porosidad, el tamaño y forma de los granulados y la excesiva presión de compresión. El aumento del desintegrante con una porción intra y extragranular adecuada, la disminución del lubricante y de la fuerza de compresión, así como la adición de un tensoactivo pueden incrementar la velocidad de disolución.

C. Estudios reológicos.

1. REOLOGIA DE POLVOS.

a. Velocidad de flujo.

La determinación de la resistencia al flujo o movimiento, de las partículas y granulados puede ser determinada a través de un embudo de diámetro conocido o de un tubo cilíndrico con tapón con lo cual se determina la cantidad del material que fluye por unidad de tiempo. Para ello se emplea la siguiente ecuación (18,14):

$$V = \frac{m}{t} \quad (5)$$

Donde:

V = Cantidad de muestra en gramos que fluye por unidad de tiempo.

m = Cantidad de muestra en gramos utilizada para la determinación.

t = Tiempo que tarda en fluir la muestra.

b. Ángulo de reposo.

El ángulo de reposo o de caída es una medida relativa de la fricción entre partículas, de la resistencia al movimiento y de la cohesividad entre ellas. Puede ser determinado por dos mecanismos: 1) Dinámico, en donde los polvos o granulados se

encuentran en movimiento por medio de un embudo o mediante un cilindro rotatorio; y 2) Estático, en donde el contenedor es removido de los polvos y estos no presentan flujo. El ángulo es definido por la ecuación:

$$\text{Tan } \alpha = \frac{2h}{D} = \frac{h}{r} \quad (6)$$

Donde:

h = Altura formada por el polvo.

D = Diámetro de la base que contiene al polvo.

r = Radio de la base que contiene al polvo.

α = Ángulo de reposo.

Se considera que un $\alpha > 60^\circ$ indica que los polvos son demasiado cohesivos y un $\alpha < 25^\circ$ indica polvos no cohesivos y con problemas de flujo. ^(13,14)

c. Densidad.

La densidad es la relación de peso/volumen de una sustancia, expresada en g/cm³. Es de interés farmacéutico conocer las densidades de los polvos de trabajo ya que existe una diferencia de éstas regularmente. ^(13,14)

1) Densidad aparente. La densidad aparente es la relación peso/volumen de una muestra sólida que incluye los espacios ocupados por aire. Esta generalmente se determina pesando una cantidad del polvo o granulado (50 g) en una probeta previamente tarada, y midiendo el volumen que ocupa esa cantidad de polvo. ⁽¹⁴⁾

La densidad aparente se calcula con la siguiente expresión:

$$\rho_a = \frac{m}{v} \quad (7)$$

Donde: ρ_a = Densidad aparente.

m = Peso de la muestra.

v = Volumen ocupado por la muestra.

2) Densidad real. La densidad real o compactada es la relación peso/volumen de la muestra sólida únicamente (se elimina el aire). Al igual que la densidad anterior se emplea un probeta de peso conocido, se pesan 50 g de muestra, se tapa y se deja caer verticalmente sobre una superficie lisa de una altura aproximada de 2 cm unas 50 veces o hasta que el volumen ocupado no experimente cambios.

Es determinada por la siguiente relación:

$$\rho_c = \frac{m}{V_c} \quad (8)$$

Donde: ρ_c = Densidad compactada o real.

m = Peso de la muestra.

V_c = Volumen compactado ocupado por la muestra.

3) Densidad verdadera. Es determinada por el peso ocupado por un fluido a través de los espacios vacíos de las partículas a una temperatura específica, es decir, la relación de volumen desplazado por el sólido, reportado en términos de densidad. Para lo cual se utiliza un picnómetro de polvos. (18,14)

La cantidad de muestra comúnmente empleada es de 5g y el fluido más utilizado es el agua a 25°C. La expresión para determinar la densidad verdadera es:

$$\rho_v = \frac{m}{V_c - V_{cs}} \quad (9)$$

Donde:

ρ_v = Densidad verdadera.

m = Peso de la muestra en g.

$V_c - V_{cs}$ = Volumen de la muestra.

$$\text{Volumen de la muestra} = \frac{\text{Peso del fluido desplazado}}{\text{Densidad del fluido.}}$$

d. Compresibilidad.

Un parámetro adicional que indica las características de flujo es el índice de compresibilidad determinado a partir de la diferencia de las densidades aparente y compactada.

Valores de I abajo del 15% indican buenas características de flujo, pero valores por arriba del 25% indican un flujo escaso. (19,14)

La ecuación para determinar este índice es:

$$I = 1 - \frac{\rho_a}{\rho_c} * 100 \quad (10)$$

En donde:

I = Índice de compresibilidad.

ρ_a = Densidad aparente.

ρ_c = Densidad compactada.

e. Humedad.

Es muy importante determinar la humedad del principio activo y de los polvos o granulados farmacéuticos debido a la relevancia que ésta proporciona en cada etapa de fabricación y a las propiedades que le confiere al producto final.

Generalmente es determinada mediante el secado por lámpara de luz infrarrojo, utilizando charolas de aluminio y mínimo 2 gramos de muestra distribuida homogéneamente en la charola a una

temperatura de 60 a 70°C por 15 minutos u 80°C por 10 minutos. (48)

D. Estudio de las propiedades finales.
de los comprimidos.

1. CONTROLES DEL PRODUCTO FINAL.

Los ensayos de tabletas no sólo se efectúan como pruebas de calidad, o para comprobar que los comprimidos se ajustan a las normas o correspondan a las especificaciones de las farmacopeas, sino que sirven simultáneamente para el desarrollo de normas óptimas para su fabricación. Esto involucra ensayos de los principios activos (vía química, fisicoquímica y/o microbiológica) y ensayos tecnológicos. (49)

a. Aspecto físico.

Hay que verificar si todos los comprimidos cumplen con las prescripciones especificadas en farmacopea, así como las establecidas por el fabricante, desde su color, olor, textura de la superficie, forma y medidas (grosor y diámetro).

b. Friabilidad.

Es la determinación de la resistencia a la abrasión (desgaste o pérdida de polvo) de los comprimidos. El método más utilizado consiste en pesar por lo menos el equivalente a 6

gramos de los comprimidos, limpiarlos cuidadosamente con una brocha o un lienzo seco y colocarlos en el friabilizador Erweka, u otro, éste se acciona a 20 r.p.m. durante 5 min o 25 r.p.m. durante 4 min; al final se limpian los comprimidos para remover el polvo y se pesan nuevamente. El desgaste o friabilidad no debe ser mayor de 0.8% determinado mediante la ecuación:

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{P_i - P_f}{P_i} * 100 \quad (11)$$

Donde: P_i = Peso inicial.

P_f = Peso final.

c. Dureza.

La estabilidad a la presión determinada como la resistencia que opone un comprimido a una fuerza que actúa diametralmente y que es capaz de romperla, se denomina dureza.

Para realizar la prueba se toma una muestra representativa de un lote de por lo menos 10 tabletas y se determina la dureza con el durómetro Erweka, u otro. Si de 10 mediciones se salen 2 de los límites establecidos, se realizan otras 10 determinaciones y de las 20 mediciones no más de 3 deben salirse de los límites. (7,15)

d. Variación de peso.

Las variaciones de peso, deben estar comprendidas entre ciertos límites de tolerancia, tomando como base el peso

promedio de los comprimidos. La manera de determinar la variación consiste en pesar individualmente 20 comprimidos y calcular el peso promedio, los pesos de sólo dos pueden diferir del porcentaje indicado en la tabla 3, y ninguna debe diferir de dicho peso promedio en más del doble del por ciento respectivo, indicado. Cabe señalar, que existe una estrecha relación entre la dosificación y la variación del peso pues las desviaciones de peso repercuten inevitablemente en la dosificación que se evalúa por métodos químicos. ⁽⁷⁾

VARIACION DE PESO	
PESO PROMEDIO (mg)	% DE DIFERENCIA
DE 180 O MENOS	10
DE 181 A 324	7.5
DE 324 O MAS	5.0

TABLA 3 DETERMINACION DE LA VARIACION DE PESO EN FUNCION DEL PESO PROMEDIO.

e. Desintegración.

El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de los comprimidos o aún de sus principios activos, si no que se define como el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo definido.

La prueba se realiza utilizando el desintegrador Elecsa u otro, empleando como líquido de inmersión agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ o bien el líquido especificado en la monografía respectiva. Después del tiempo de prueba todos los comprimidos deben haberse

desintegrado completamente, de no suceder así, la prueba se repite con otras 12 tabletas; de un total de 18 tabletas ensayadas, cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

(7,15)

f. Disolución.

Las pruebas de disolución *in vitro* son muy importantes, ya que dan lugar a la estandarización de los comprimidos, determinando su homogeneidad y cumplimiento con especificaciones (como pruebas de control), proporcionando además información adicional como la determinación del comportamiento fisicoquímico de la forma farmacéutica, establecer la influencia de la formulación sobre la solubilidad del activo; predecir con cierta certeza la biodisponibilidad en el organismo; comprender con mayor claridad el proceso *in vivo* y para evaluar una posible equivalencia terapéutica. En general, las monografías disponen el cumplimiento de los límites de disolución para la mayoría de los principios activos formulados en tabletas. (7,15)

g. Estabilidad física.

La estabilidad física tiene gran importancia no sólo sobre la apariencia externa de los medicamentos, puesto que de igual manera se puede alterar la biodisponibilidad, la uniformidad de dosificación y otros parámetros provocada por cambios físicos. Por tal motivo existe la necesidad de lanzar al mercado productos de mejor apariencia a la vista del consumidor, en

general de mayor calidad, lo cual disminuirá si se presentan productos deteriorados.

Cuando se plantea un estudio de estabilidad es importante establecer qué cambios físicos pueden ser significativos y de que forma será posible determinar su variación en el tiempo, así como también qué factores aceleran esa variación a fin de obtener resultados en el menor tiempo posible. Se puede argumentar a favor de los estudios de estabilidad física por medio de las siguientes consideraciones: (7.25.20)

-La presentación al consumidor.

-La uniformidad de contenido: los procesos no cambian el contenido global de un conjunto de tabletas, pero si cambian el contenido de la dosis unitaria.

-La biodisponibilidad: los cambios físicos pueden dar lugar a variaciones en la absorción de los fármacos, pudiendo variar por ejemplo, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución dando productos más consistentes.

De acuerdo a lo anterior, se establece que la estabilidad física significa: La retención de las propiedades físicas originales.

1) Incompatibilidades. Se comprende bajo la denominación de incompatibilidades los efectos recíprocos producidos entre dos o más componentes, con propiedades antagónicas entre sí, de una formulación que pone en duda la finalidad de la forma farmacéutica. Se habla de

incompatibilidades, cuando se trata de alteraciones que reducen el valor del activo, alteran su actividad y modifican la dosificación. Además influyen perjudicialmente desde el punto de vista estético. Las reacciones de incompatibilidad pueden desarrollarse entre los principios activos, entre los excipientes, entre los activos y excipientes o entre unos y otros con los materiales de empaque. De acuerdo a su origen y manifestación se distinguen entre: Incompatibilidades físicas, químicas, fisicoquímicas y terapéuticas.^(15,16)

Es importante considerar que las incompatibilidades pueden presentarse de forma manifiesta o imperceptible. Las primeras se refieren a aquellas alteraciones perceptibles, en el caso de comprimidos éstas se presentan principalmente por cambios de color, presencia de olores y alteraciones del sabor. Las incompatibilidades no manifiestas son imperceptibles para los órganos de los sentidos. Su determinación sólo es posible por análisis adecuados para determinar posible formación de complejos y fenómenos de adsorciones. La determinación de compatibilidades e incompatibilidades se relacionan por la concentración.

h. Validación.

En el tiempo actual de creciente control gubernamental y ante el Tratado de Libre Comercio, la industria farmacéutica no puede hacer referencia de procedimientos de fabricación sin mencionar la validación del proceso. Con fines de documentación,

ensayo y fabricación, los laboratorios deben demostrar que sus fórmulaciones y procesos se llevan a cabo como lo establecieron y que además son reproducibles. El justificativo inicial para requerir la validación aparece en las disposiciones relacionadas con las Buenas Prácticas de Manufactura, así como en otras publicaciones, sin embargo, todavía existe un gran margen de interpretaciones que se refleja en la producción de un laboratorio a otro.

La validación de un proceso se debe iniciar en las etapas de investigación y desarrollo, y continuar durante la introducción del producto; para lo anterior es indispensable una adecuada documentación y como mínimo 3 lotes del producto cuyo proceso se validará. Se recomienda implementar éstas medidas con los nuevos productos (métodos y procesos) y validar retrospectivamente los ya existentes.⁽¹⁹⁾

E. Disolución.

1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DISOLUCION.

La prueba de disolución consiste en someter a una forma farmacéutica sólida a condiciones específicas para evaluar la liberación del fármaco en un medio de disolución a un tiempo dado y así pueda utilizarse como un parámetro de evaluación de la biodisponibilidad cuando se correlacione con las pruebas *in vivo*. En la prueba, la forma farmacéutica sólida interactúa con

un medio de disolución y con el equipo donde se realiza, por lo tanto, los factores de formulación, del medio de disolución y del equipo pueden afectar a los resultados.^(2,3,27)

a. Factores del medio de disolución (Inherentes).

1) Sistema de agitación. La prueba de disolución implica condiciones establecidas de agitación mediante algún dispositivo adecuado. La agitación afecta el grado de dispersión de las partículas y por lo tanto la superficie de exposición al medio de disolución. Se ha establecido por estudios ⁽⁴⁾ que la agitación normal del contenido gástrico, es decir, el movimiento peristáltico es suave, y por lo tanto la velocidad de agitación en modelos *in vitro* debe dispersar en forma semejante.

La intensidad de agitación entre los diferentes métodos *in vitro* puede variar debido a las dimensiones del sistema de agitación. Actualmente uno de los más utilizados en muchas de las investigaciones de esta área es la hoja agitadora de teflón o paleta, aunque en casos especiales se diseñan sistemas exclusivos. Hay otra técnica de agitación mediante canastillas que presenta ventajas en cuanto a la posición de la muestra en el vaso y se utiliza mucho en el estudio de cápsulas.

Independientemente del tipo de agitador utilizado, éste debe estar conectado a un motor el cual controla la velocidad en revoluciones por minuto (r.p.m). El motor debe ser capaz de mantener una velocidad específica y constante.

De acuerdo con la teoría de Nernst y Brúner, el espesor de la capa líquida que rodea a las partículas es inversamente proporcional a la velocidad de agitación. La disolución de un sólido está controlada por la difusión de moléculas disueltas que va soltando la superficie sólida, por lo que el espesor de la capa de difusión es importante en el proceso de disolución. Por otra parte, el tipo de flujo o velocidad de agitación modifica la cinética. ^(4,27)

2) Temperatura. Las variaciones de la temperatura durante la disolución deben evitarse y controlarse dentro de un intervalo reducido para que las condiciones sean constantes. La mayoría de las disoluciones se determinan a 37°C y el equipo que se utilice debe ser capaz de mantenerla dentro de un intervalo de $\pm 0.5^\circ\text{C}$. La temperatura es probablemente el único parámetro *in vivo* el cual puede ser reproducido fácilmente en el laboratorio.

Según la ley de Le Chatellier, un proceso endotérmico es favorecido por el aumento de temperatura, no así aquellos procesos exotérmicos que presentan calores de disolución negativos. La mayoría de los sólidos presentan calores de disolución positivos y, por lo tanto, un aumento de temperatura favorece la solubilidad y la velocidad de disolución. ⁽²⁷⁾

3) Composición del medio. Para poder determinar cual debe ser el medio en el cual se estudiarán las características

de disolución de un producto farmacéutico, debe considerarse la solubilidad del fármaco en el fluido seleccionado, si la solubilidad es baja, y la cantidad de principio activo es alta, se requerirá una gran cantidad de fluido. El medio de disolución no debe saturarse con el fármaco y por ello se ha propuesto la regla del 25%, esto quiere decir que debería emplearse cuatro veces más medio, que la cantidad necesaria para disolver todo el principio activo presente en la forma farmacéutica analizada; dicha regla no es siempre aplicable ya que los productos muy insolubles requieren volúmenes muy grandes del líquido, en estos casos se ha propuesto el uso de sistemas bifásicos, esto es, conjuntamente con el medio acuoso, se utiliza algún líquido orgánico para extraer el principio activo a medida que va disolviéndose en la fase acuosa.

Generalmente se utiliza como medio al HCl 0.1 N por poseer un pH semejante al del jugo gástrico, ya que la disolución ocurre en el estómago (excepto en los productos de tipo entérico), sin embargo, por las características químicas de algunos fármacos, por la solubilidad limitada en este medio o por la necesidad de establecer una correlación entre los ensayos de disolución con los obtenidos *in vivo*, ha sido necesario emplear otros medios de disolución y/o añadir otras sustancias que pudieran darnos el efecto que esperamos; aunque la presencia de viscosantes, adsorbentes, tensoactivos, sales, etc. pueden ejercer una influencia marcada en el proceso de disolución.

4) pH. La solubilidad de una sustancia puede variar considerablemente en función del pH. La solubilidad total de un ácido débil se puede considerar por la siguiente expresión:

$$C_s = C_o \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad (12)$$

Donde:

C_s = Solubilidad total.

K_a = Constante de acidez.

C_o = Solubilidad intrínseca del ácido.

$[H^+]$ = Concentración de iones hidrógeno.

Análogamente la solubilidad de una base débil puede expresarse por:

$$C_s = C_o \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \quad (13)$$

Si se sustituyen estas expresiones en la ecuación de Noyes y Whitney, se pueden obtener las siguientes ecuaciones.

Para un ácido débil:

$$\frac{dm}{dt} = K C_o \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad (14)$$

Para una base débil:

$$\frac{dm}{dt} = KCo \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \quad (15)$$

Estas ecuaciones son aplicables a condición de que $C_s > C$ e indican que la velocidad de disolución de un ácido débil aumenta si se incrementa el pH (disminución de $[H^+]$), en tanto que la velocidad de las bases débiles disminuye. El pH del medio también tiene efecto sobre el grado de ionización de las sustancias. Así como las moléculas ionizadas son mucho más solubles en un medio acuoso que las moléculas no ionizadas, por su parte, las sustancias básicas son más solubles en un medio ácido que en un medio alcalino. Un efecto contrario sucede con las sustancias ácidas. ^(20,29)

5) Viscosidad. Si se considera que el coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad del medio, resulta evidente que ésta puede afectar en forma negativa a la velocidad de disolución de un sólido en un medio acuoso. La ecuación de Stokes-Einstein describe esta relación. ⁽⁴⁾

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta rN} \quad (16)$$

En donde: R = Constante de los gases.

T = Temperatura absoluta.

- η = Viscosidad del medio.
D = Coeficiente de difusión.
r = radio de las partículas.
N = Número de Avogadro.

6) Adsorbentes. Durante el proceso de disolución, la concentración de soluto en la solución aumenta y el gradiente de concentración disminuye, y como consecuencia, la velocidad de disolución disminuye. En cambio, con la presencia de un agente adsorbente, las moléculas del soluto disueltas se fijan sobre la superficie activa del adsorbente y de este modo el gradiente de concentración tiende a permanecer constante, lo que también sucede, teóricamente con la velocidad de disolución. Mediante las isotermas de adsorción es posible calcular la cantidad de adsorbente necesaria para obtener una velocidad de disolución constante. Sin embargo, la adición de un agente adsorbente puede aumentar la viscosidad del sistema. Con este comportamiento se demuestra la complejidad del proceso de disolución. ^(4,5)

7) Tensión superficial. La acción de los agentes tensoactivos, provoca una disminución en la tensión superficial, por lo que favorece la humectación de las partículas e incrementa la velocidad de disolución.

El efecto de los tensoactivos se explica en tres mecanismos probables:

- i. Favorecer el ángulo de contacto entre la fase sólido-líquido.
- ii. Aumentar la solubilidad.
- iii. Influencia en la difusión.

Estudios al respecto establecen que la tensión superficial del jugo gástrico humano se sitúa en un valor de 45 dinas/cm, mientras que para el agua es de 72 dinas/cm. Lo anterior supone la presencia de sustancias tensoactivas fisiológicas en el jugo gástrico, además establece que las velocidades de disolución en este medio son mayores comparadas, con el medio más usual HCl 0.1 N. ^(4,5)

b. Factores del sólido.

1) Solubilidad. El fármaco administrado oralmente se debe disolver en los fluidos gastrointestinales antes de su absorción, por ello la velocidad de disolución puede influir en ésta, principalmente en aquellos activos que son relativamente insolubles.

La solubilidad de una sustancia en un disolvente dado, indica la máxima concentración a la cual una solución se encuentra en equilibrio con el soluto (las fuerzas intermoleculares de atracción de la sustancia, se sustituyen por las fuerzas de atracción entre las moléculas sólidas y las del disolvente. Esto implica la ruptura de las fuerzas existentes sólido-sólido y disolvente-disolvente para conseguir la unión sólido-disolvente).

Considerando a la solubilidad como un parámetro termodinámico, se puede establecer que si la superficie del sólido permanece constante durante todo el proceso, la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad. ^(4,5,27)

2) Naturaleza química. En un disolvente como el agua, la disociación de un electrólito en iones se da fácilmente. Las sustancias que contienen a la vez una parte polar y otra no polar, su solubilidad depende de la relación de cada uno de estos grupos. De este modo, en una cadena hidrocarbonada, la presencia de grupos polares (OH, COOH, CO, CONH₂), capaces de formar uniones H, permite explicar la solubilidad de las sustancias en agua, siempre que el número de estos grupos sean prioritarios en la molécula. La solubilidad decrece a medida que estos grupos polares, en relación con los no polares, disminuyen en la molécula.

Otro modo de influir en la solubilidad de una sustancia sólida y, por consiguiente, en su velocidad de disolución, consiste en emplear sales de sustancias ácidas o básicas. ^(4,5)

3) Polimorfismo. La propiedad de algunas sustancias sólidas de cristalizar en más de una estructura se conoce con el nombre de polimorfismo. Este fenómeno puede presentarse cuando las condiciones de preparación sufren alteraciones (cambio de disolvente, variación en la temperatura, molienda del

activo, etc.). Las diferentes formas cristalinas de una misma sustancia pueden distinguirse unas de otras por características como el punto de fusión, espectros de absorción al infrarrojo, difracción de rayos x, solubilidad, velocidad de disolución, entre otras. Esto se ha investigado ampliamente ^(4,5,30) ya que son muchos los fármacos que pueden presentar polimorfismo, afectando o mejorando las características de estabilidad y biodisponibilidad del compuesto.

4) Impurezas. Las trazas de impurezas no detectables por los métodos químicos ordinarios, que suelen ser aceptadas por las farmacopeas, pueden inhibir la disolución. Mediante investigaciones se ha encontrado que ciertos colorantes a muy bajas concentraciones pueden inhibir la velocidad de disolución, tal es el caso de activos como el sulfatiazol y fenobarbital, llegando a encontrar reducciones de la velocidad hasta en un 55%.

Este hecho reviste importancia debido a que son numerosas las formulaciones de comprimidos a los cuales se agregan colorantes u otros excipientes con impurezas y podrían surgir problemas de biodisponibilidad con su empleo. ^(4,5,16)

5) Tamaño de partícula. Es un hecho establecido que el aumento del área superficial de las partículas que intervienen en el proceso de disolución, determina un incremento proporcional en la velocidad de éste. Se ha recurrido a la

molienda o pulverización de las sustancias sólidas ya que de esta manera se aumenta la superficie del sólido, aunque también se ha visto que al disminuir el tamaño de partícula, se incrementan las cargas eléctricas y esto puede disminuir la velocidad de disolución.

Según la teoría de Helmholtz, existe una doble capa eléctrica en la interfase sólido-líquido. La superficie de las partículas se encuentra cargada con un exceso de iones positivos o negativos, los que a su vez se encuentran rodeados por iones de carga opuesta. De esta manera, si se considera a cada partícula en dichas circunstancias, como un condensador de doble capa, su energía eléctrica ejerce cierta influencia en la solubilidad del sólido.

Cabe señalar que al reducir el tamaño de partícula mediante la molienda, se produce además un efecto sobre la solubilidad, pues los sólidos finamente divididos se disuelven más rápido. ^(4,5)

6) Porosidad. La influencia de la superficie creada por los poros en una sustancia cristalina ha sido estudiada y se ha comprobado que la velocidad de disolución es más elevada debido a un mejor contacto del líquido con la superficie porosa. En el caso de los productos obtenidos por granulación u otros procedimientos en los cuales se crean grandes superficies a causa de la porosidad del material, la velocidad de disolución se incrementa. ^(4,5)

c. Factores que dependen del equipo.

Los tipos de aparatos donde se llevan a cabo las pruebas de disolución difieren en varios aspectos: tipo de agitación, dispersión de partículas, abrasión del comprimido, volumen y velocidad de intercambio del disolvente, la flexibilidad del sistema para manejar varios volúmenes y distintas intensidades de agitación, la reproducibilidad del sistema corrida a corrida y la reproducibilidad del sistema en diferentes laboratorios. ⁽³⁴⁾

Los aparatos para determinar la velocidad de disolución deben reunir los siguientes puntos:

- Ser económico.
- Tener una precisión adecuada.
- Debe proporcionar diferentes grados de agitación (estables).
- Debe evitar excesivos impactos mecánicos a la muestra.
- El vaso de disolución debe permanecer cerrado.
- Debe evaluar comprimidos desintegrables y no desintegrables.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los excipientes utilizados en la formulación de formas farmacéuticas sólidas, así como los procedimientos de fabricación (mezclado, granulación, fuerza de compresión, etc) pueden ejercer diversos efectos sobre las características finales de los comprimidos primordialmente en la velocidad de disolución. Las tabletas suelen presentar con mayor frecuencia problemas de disolución debido a la complejidad en cuanto a componentes y procesos a que debe recurrirse para obtener una forma farmacéutica aceptable.^(4,5)

La fabricación de comprimidos requiere, además de los principios activos, excipientes que facilitan su elaboración, su estabilidad y su empleo. Por ello es común encontrar en comprimidos sustancias que desempeñan funciones específicas, tales como diluentes, aglutinantes, desintegrantes, y lubricantes. En algunas ocasiones se utilizan otros excipientes poco comunes como tensoactivos, colorantes, estabilizantes, saborizantes, excipientes de recubrimiento, entre otros.^(4,15)

En consecuencia, esta gran variedad de excipientes que se utilizan, pueden alterar junto con los procesos de fabricación, en muchos casos, la velocidad de disolución de la tableta, cuya importancia es debida a la relación tan estrecha con la biodisponibilidad del principio activo.^(2,4,5)

La disolución es un parámetro que permite visualizar la influencia de los factores tecnológicos y de la formulación en los comprimidos. En cuanto a las condiciones de fabricación se ha determinado que la velocidad de disolución del principio activo esta ligada a las dimensiones de los gránulos y al tamaño de las partículas de los activos. Diferentes estudios de la granulometría señalan que mientras más pequeña es la partícula más rápida es la disolución. Otro factor importante lo constituye el método de granulación con el cual pueden obtenerse comprimidos de diversa resistencia mecánica lo que influye necesariamente en la velocidad de disolución. (2,3,4)

La fuerza de compresión es un factor tecnológico importante debido a los fenómenos que se llevan a cabo durante dicha operación (aglomeración y ruptura de las partículas), además del efecto sobre la velocidad de cesión del principio activo que influye en la penetración del líquido al interior de los comprimidos para lograr su disgregación y fragmentación de los gránulos hacia el medio de disolución, dependiendo de la fuerza utilizada. (4,5)

La incorporación de los excipientes intra y/o extragranular y la proporción utilizada es otra variable importante en la velocidad de cesión del principio activo. Los desintegrantes y lubricantes son quizás los excipientes que más efecto presentan sobre dicha prueba; tenemos por ejemplo, que algunos de los agentes desintegrantes se comportan también como diluentes (almidones y derivados) y pueden favorecer la

velocidad de disolución. Otros, sin embargo, tienen la propiedad de incrementar la viscosidad del medio y por lo tanto retardan la liberación del principio activo.

Los lubricantes utilizados en la fabricación de comprimidos son a menudo, de naturaleza hidrofóbica que en determinadas proporciones impide la humectación de las partículas y retarda la velocidad de disolución. ^(4,5,15)

En general, todos los factores que influyen en una forma farmacéutica sólida (tabletas) requieren de atención, control y supervisión de los mismos; ya que se encuentran ligados fundamentalmente a la biodisponibilidad de la misma. Por lo cual es necesario evaluarlos para obtener un producto de alta calidad, biodisponible y a bajo costo.

Debido a la gran demanda de medicamentos encaminados al tratamiento de padecimientos de hipersecreción ácida, que representan una de las causas con mayor índice de morbilidad en el D.F. ⁽³²⁾ aunado a estudios de mercado, fué como se seleccionó a la Cimetidina como principio activo y, por las ventajas que representa, las tabletas como forma farmacéutica.

III. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la influencia de factores que afectan las características finales de tabletas de Cimetidina.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

-Evaluar la influencia del tamaño de partícula y tamaño del gránulo en las características finales de comprimidos de Cimetidina.

-Evaluar la influencia del tamaño y forma del punzón sobre las propiedades finales de los comprimidos de Cimetidina.

-Evaluar el efecto de la compatibilidad con y entre excipientes sobre las propiedades finales de los comprimidos de Cimetidina.

-Evaluar el efecto de algunas condiciones de proceso (humedad, dureza, recubrimiento) sobre las características finales de comprimidos de Cimetidina.

-Evaluar el efecto de las diferentes condiciones de almacenamiento sobre las características finales de comprimidos de Cimetidina.

IV. HIPOTESIS DE TRABAJO.

El tamaño de partícula, la humedad y la dureza; son los factores con mayor influencia en las propiedades finales de las tabletas de Cimetidina, los cuales afectan la velocidad de disolución.

V. DESARROLLO EXPERIMENTAL

A. Material y equipo.

MATERIAL	DESCRIPCION
Vasos de precipitado Pyrex	1000,250 y 100 ml
Pipetas graduadas Pyrex	10 ml
Pipetas Pasteur	
Pipetas volumétricas Pyrex	0.5 y 1.0 ml
Probetas Pyrex	50,100. y 1000 ml
Barras magnéticas Bel art	
Termómetro Taylor	-20° a 150°C
Espátulas de cromo-níquel	
Matraces aforados Pyrex	25,50,100 ml y 6 lt
Jeringas desechables	10 ml
Perillas	
Gradillas	
Cronómetro	
EQUIPO	DESCRIPCION
Balanza analítica	Mettler mod AE260-5
Balanzas electrónicas	Mettler PM 200 y PM 480
Lámpara de IR	Mettler LP16
Parrilla de agitación y calentamiento	Thermolyne nuova II
Desintegrador ELECSA	mod. DED-30
Fragilizador ESM-S. A.	

Balanza Ohaus I-10	
Vortex Thermolyne	Maxi Mix II
Granulador oscilatorio Erweka	Tipo KUI
Reostatos	Erweka Tipo KUI
Tableteadora Stokes	mod RB820
Tableteadora Manesty	mod D3B
Mezclador de alta velocidad Diosna	Karest
Secador de lecho fluidizado	Uniglatt
Disolutor Hanson Research	
Durómetro Stokes	mod Pennawalt
Espectrofotómetro Beckman	DU-37
Ro-tap Erweka	Tipo KUI
Mezclador Hobart	mod c-100
Mezclador de pantalón Erweka	
Bombo de recubrimiento Erweka	
Estufas de estabilidad Hotpak	mod. 317522
Potenciómetro Beckman 45	
Microscopio Leitz	Laborlux K
Durómetro Erweka	
Durómetro Schleuniger-2E	

b. Metodología.

1. GRANULOMETRIA DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Esta determinación se realizó utilizando el procedimiento de tamizado en el sistema Ro-Tap y por el método microscópico.

Para el método de tamices el procedimiento se describe a continuación: Pesar cada uno de los tamices y la base, registrando su peso, se colocan ordenadamente (malla 20, 40, 60, 80, 100, 325 y base) y se monta el equipo.

Pesar 100 g del principio activo a analizar, habiendo determinado previamente su contenido de humedad por infrarrojo. Adicionar al activo en el tamiz superior, colocar la tapa y asegurar la serie de tamices. Accionar el equipo durante 5 minutos. Una vez transcurrido el tiempo, pesar nuevamente cada tamiz, registrar el peso y por diferencia determinar la cantidad retenida en cada uno.

Para la determinación microscópica, el procedimiento es el siguiente: Preparar un portaobjetos limpio, colocar una gota de aceite mineral, agregar a continuación una pequeña muestra del polvo de interés, dispersar homogéneamente* en la gota de aceite y esperar a que se fije. Se lleva la preparación al microscopio determinando el tamaño de 30 partículas al azar con un micrómetro. Realizar la operación para un mínimo de 10 preparaciones midiendo un total de 300 partículas.

Los resultados obtenidos para ambos métodos se someten a un tratamiento para obtener el porcentaje presente (frecuencia) de cada tamaño de partícula. Finalmente graficar los resultados.

* NO SE DEBE EJERCER PRESION PARA EVITAR RUPTURA.

2. PRUEBAS DE INCOMPATIBILIDAD.

Para llevar a cabo este estudio se sometieron los excipientes seleccionados como posibles componentes de la formulación y el principio activo a condiciones extremas de temperatura y humedad.

La selección de los excipientes se realizó considerando los siguientes criterios: existencia en el laboratorio, o bien aquellos de bajo costo y asequibles, tomando en cuenta lo reportado en la bibliografía.

Las incompatibilidades se llevaron a cabo de acuerdo al procedimiento siguiente: Realizar una mezcla física del activo (Cimetidina) con cada uno de los excipientes a probar en una relación 1:1 (p/p) y colocar ésta en el material de envase tentativo para su distribución comercial (frasco de polietileno de alta densidad). Los excipientes y principio activo solos junto con las mezclas de éstos se someten a temperaturas de 37°C - 80 % H.R. 45°C - 50 % H.R y 60°C - 50 % H.R; realizar la evaluación visual cada 15 días, durante 3 meses.

Mantener un control para cada mezcla principio activo-excipiente, excipientes y activo solos a temperatura ambiente.

3. FABRICACION DE COMPRIMIDOS.

Una vez que se realizó el discernimiento de los posibles excipientes útiles, para la fabricación de los comprimidos, se llevo a cabo la producción de lotes a nivel piloto de acuerdo al procedimiento que se describe a continuación:

I. Pesar los componentes de la formulación, considerando el tamaño del lote.

II. Tamizar la Cimetidina, el diluyente, el desintegrante, el tensoactivo, y el aglutinante (adicionado como polvo) por malla # 20.

III. Mezclar en el mezclador de alta velocidad tipo Diosna durante 10 minutos-5 r.p.m a los polvos del punto II.

IV. Adicionar agua con ayuda de una probeta, para humectar la mezcla hasta punto de granulación.

V. Granular la masa húmeda, empleando malla # 8 y secar el granulado en el horno de lecho fluido Uniglatt, hasta humedad relativa de 1-2 %.

VI. Reducir el tamaño del granulado seco en el granulador oscilatorio utilizando malla 18 (dosis de 300 mg) y malla # 20 (para las dosis de 200 y 400 mg).

VII. Ajustar el peso de la proporción de excipientes extragranulares de acuerdo a la cantidad de granulado obtenido.

VIII. Pesar la proporción restante (extragranular) del desintegrante, diluyente, tensoactivo y lubricante.

IX. Mezclar los excipientes del punto anterior, previamente tamizados por malla # 20, en el mezclador de corazas gemelas durante 5 minutos a 20 r.p.m.

X. Comprimir la mezcla ajustando el peso para cada dosis, cambiando el tamaño de los punzones respectivamente.

XI. Modificar el proceso de fabricación para otros lotes, variando la humedad relativa del granulado, intercambiando el número de malla del punto VI, y comprimiendo a diferentes durezas.

XII. Realizar la evaluación de las propiedades de los comprimidos obtenidos, utilizando en la disolución un medio con diferente pH.

XIII. Recubrir una parte de cada lote, utilizando una cubierta polimérica dispersa en medio acuoso, como medio de protección (sellado).

Durante el proceso de fabricación se deben controlar algunas variables representadas en la tabla No 4.

CONTROLES DE PROCESO DE FABRICACION.

ETAPAS DEL PROCESO	VARIABLES CONTROLADAS
MEZCLADO.	-TIEMPO DE MEZCLADO. -VELOCIDAD DE MEZCLADO.
SECADO.	-TIEMPO DE SECADO. -TEMPERATURA DE SECADO.
MEZCLADO CON LUBRICANTE.	-TIEMPO DE MEZCLADO. -VELOCIDAD DE MEZCLADO.
COMPRESION.	-FUERZA DE COMPRESION. -VELOCIDAD DE COMPRESION. -PESO DEL COMPRIMIDO. -DESINTEGRACION.
RECUBRIMIENTO.	-CANTIDAD DE RECUBRIMIENTO. -TEMPERATURA DE SECADO. -PESO DEL COMPRIMIDO. -DESINTEGRACION.

TABLA 4 REPRESENTACION DE LOS CONTROLES DE FABRICACION DE LOS COMPRIMIDOS DE CIMETIDINA.

4. ESTABILIDAD FISICA.

En base a los lotes fabricados y considerando el método de manufactura con las modificaciones realizadas, se determinó la influencia de la temperatura-humedad sobre las propiedades físicas del producto terminado en la formulación tentativa de trabajo.

El procedimiento realizado fue el siguiente: Colocar en frascos de polietileno de alta densidad, una muestra de 50 comprimidos de cada lote por temperatura (T.A. 37°C, 45°C y

80°C) etiquetado correctamente, incluyendo el nombre del producto, número de lote, fecha, temperatura correspondiente e indicando la variable modificada.

Realizar la evaluación visual por periodos de 15 días, al menos por 3 meses. Los comprimidos sometidos a temperatura ambiente se consideran el control.

a. Evaluación visual.

La evaluación visual de los comprimidos incluye las siguientes características: Color, Olor, Superficie, Consistencia (dureza y friabilidad) y la evaluación de la velocidad de disolución.

1) Olor. Tomar un comprimido control y compararlo con los de cada temperatura de trabajo. Reportar cualquier cambio.

2) Color. Tomar un comprimido de referencia (T.A) y comparar con un comprimido de cada temperatura, el color superficial y el color presentado al fraccionar los comprimidos a la mitad, con ayuda de una espátula. Registrar cualquier cambio. Para ésta determinación se utilizan los mismos comprimidos de la evaluación del olor.

3) Consistencia. La evaluación de la dureza y friabilidad, se realiza de acuerdo a lo descrito en los métodos de control del producto final. Se compara la dureza y friabilidad inicial contra la obtenida en los comprimidos sometidos a las diferentes condiciones de estabilidad. Registrar cualquier cambio.

b. Disolución.

La prueba de disolución se realiza bajo las condiciones establecidas para la Cimetidina, comparando el perfil de disolución de referencia (comprimidos de T.A) contra el perfil de los comprimidos bajo las condiciones establecidas. Dicha prueba permite evaluar adicionalmente las características químicas del producto terminado.

5. METODO DE DISOLUCION.

Se utilizó el método de disolución USP XXII (7) el cual establece el uso de agua (800 ml) como medio de disolución, en el aparato 1 (canastillas), a 100 rpm, durante 15 minutos. La determinación cuantitativa se realiza a 218 nm en el espectrofotómetro, utilizando ácido sulfúrico 0.1 N para las diluciones y comparando con un estándar de concentración conocida.

Cabe señalar, que para la realización del perfil los tiempos establecidos fueron arbitrarios. (2, 4, 5, 7.5, 10.0, 12.5, y 15 minutos), además de no reponer el volumen de la alícuota (4 ml).

DIAGRAMA DE FLUJO

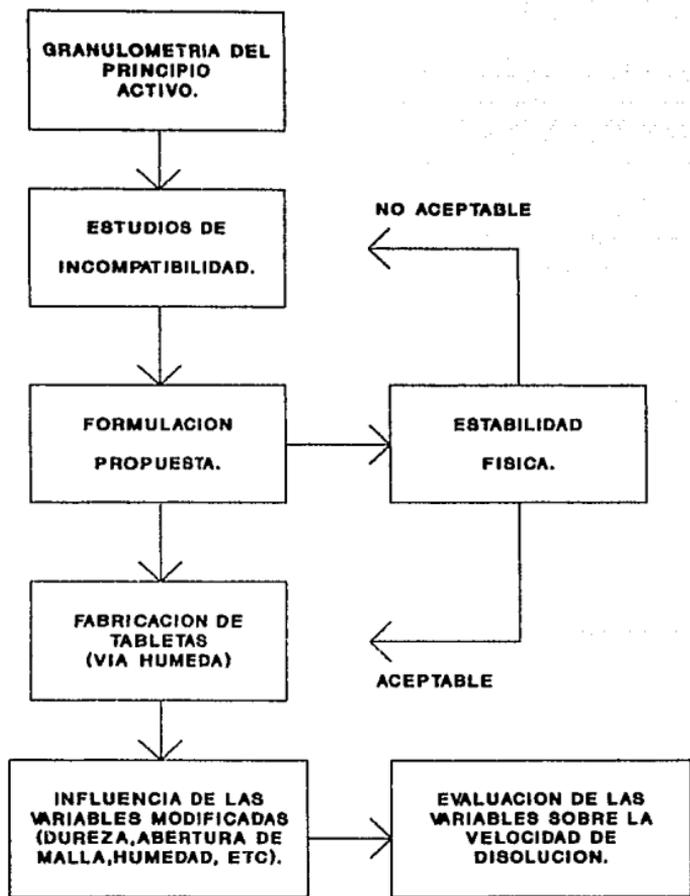


Fig 3 METODOLOGIA GENERAL.

VI. RESULTADOS.

En las tablas 5, 6 y 7 se muestran los resultados obtenidos para las confrontaciones realizadas entre el principio activo y cada uno de los excipientes propuestos.

CONFRONTACIONES.

EXCIPIENTES	TEMPERATURA °C			
	T. A	37	45	60
ACACIA.	-	-	+	++
AC. ALGINICO.	+	++	++	+++
KLUCEL.	-	-	-	++
METOCEL.	-	-	-	+
PVP K85.	-	-	-	+++
PVP K90.	-	-	-	+
GOMA XANTANA.	-	-	-	++
ESTEARATO DE CALCIO.	-	-	-	+
ESTEARATO DE MAGNESIO.	-	-	-	+
TALCO.	-	-	-	-
AVICEL PH 101.	-	-	-	-
CAOLIN.	-	-	-	-
DEXTROSA.	-	-	-	++
MANITOL.	-	-	-	+
ALMIDON.	-	-	-	-
PRIMOCEL.	-	-	-	+
AC-DI-SOL.	-	-	-	+
GROSPROVIDONA.	-	-	-	+
LAURIL SULFATO DE SODIO.	-	-	-	+
AEROSIL.	-	-	-	+
ETOCEL.	-	-	+	++
FOSFATO DE CALCIO.	-	+	-	-
AMIOCEL.	-	-	-	+
ALGINATO DE SODIO.	+	++	++	+++
DIOXIDO DE TITANIO.	-	-	-	-
POLIETILENGLICOL 6000	-	-	+	++

TABLA 5 CONFRONTACIONES DE CIMETIDINA MEZCLADA CON DIFERENTES EXCIPIENTES EN UNA RELACION 1:1.

OBSERVACIONES REALIZADAS DESPUES DE 3 MESES.

NOTACION:

- NO HAY INTERACCION.
- + INTERACCION MODERADA.
- ++ INTERACCION DEFINIDA.
- +++ INTERACCION EXTREMA.

CONFRONTACIONES.

EXCIPIENTES	TEMPERATURA °C			
	T. A	37	45	60
ACACIA.	-	-	-	++
AG. ALGINICO.	++	+++	+++	+++
KLUCEL.	-	-	-	++
METOCEL.	-	-	-	+
PVP K85.	-	+	++	+++
PVP K90.	-	-	-	+
GOMA XANTANA.	-	-	-	++
ESTEARATO DE CALCIO.	-	-	+	+
ESTEARATO DE MAGNESIO.	-	-	-	+
TALCO.	-	-	-	-
AVICEL PH 101.	-	-	-	-
CAOLIN.	-	-	-	-
DEXTROSA.	-	+	++	++
MANITOL.	-	-	-	+
ALMIDON.	-	-	-	-
PRIMOCEL.	-	-	-	+
AC-DI-SOL.	-	-	-	+
CROSPROVIDONA.	-	-	-	+
LAURIL SULFATO DE SODIO.	-	-	-	+
AEROSIL.	-	-	-	+
ETOCEL.	-	+	++	++
FOSFATO DE CALCIO.	-	-	-	-
AMIGEL.	-	-	-	+
ALGINATO DE SODIO.	+	++	++	+++
DIOXIDO DE TITANIO.	-	-	-	-
POLIETILENGLICOL 6000	-	++	++	++

TABLA 6 CONFRONTACION DE LOS DIFERENTES EXCIPIENTES A LAS TEMPERATURAS DE TRABAJO.

CONFRONTACIONES.

PRINCIPIO ACTIVO.	TEMPERATURA °C			
	T. A	37	45	60
CIMETIDINA	-	-	+	+

TABLA 7 CONFRONTACION DE LA CIMETIDINA A DIFERENTES TEMPERATURAS.

Las tablas 8, 9, 10, 11, 12, 13, y 14 presentan los resultados obtenidos de los efectos evaluados de diferentes condiciones de fabricación sobre la velocidad de disolución.

EFFECTO DE LA ABERTURA DE LA MALLA.

DOSIS	VARIABLE	EFFECTO SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION.
200	Malla No 16	Retraso.
300	Malla No 16	Ninguno.
400	Malla No 16	Retraso.
200	Malla No 20	Ninguno.
300	Malla No 20	Incremento.
400	Malla No 20	Ninguno.

TABLA 8 INFLUENCIA DEL TAMAÑO DEL GRANULO SOBRE EL PERFIL DE DISOLUCION.

EFFECTO DE LA HUMEDAD

HUMEDAD RELATIVA	EFFECTO SOBRE LOS COMPRIMIDOS.
< 1 %	Tendencia a laminarse, porosidad y friabilidad altas.
1 a 2.0 %	Características físicas adecuadas.
> 2 %	Incremento de dureza y tendencia a pegarse.

TABLA 9 INFLUENCIA DE LA HUMEDAD SOBRE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO FINAL.

EFEECTO DE LA DUREZA.

DUREZA Kg	EFEECTO SOBRE LOS COMPRIMIDOS Y DISOLUCION
< 6.0	Porosidad, problema de picado. Alta friabilidad. Desintegración y disolución muy rápidas.
6.0 a 9.0	Características físicas adecuadas y perfiles de disolución deseados.
9.0 a 12.0	Retraso de velocidad de disolución. La dosis de 200 mg presenta laminación.
> 12.0	Tiempo de desintegración mayor de 7 minutos. Tendencia de laminación.

TABLA 10 INFLUENCIA DE LA DUREZA SOBRE LAS PROPIEDADES FINALES DE LAS TABLETAS.

EFEECTO DEL PUNZON.

DOSIS DE 200 mg	
TAMAÑO DE PUNZON.	EFEECTO.
8.5 mm Cóncavos.	Incremento de la dureza y retraso del perfil.
9.5 mm Cóncavos.	Laminación con dureza mayor de 9 Kg.

TABLA 11 INFLUENCIA DEL TAMAÑO DEL PUNZON EN UNA SOLA DOSIS SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION.

EFFECTO DEL pH

DOSIS mg	pH	EFFECTO SOBRE EL PERFIL
200	7.47	Retraso.
300	7.50	Retraso.
400	7.45	Ligero retraso.

TABLA 12 INFLUENCIA DEL pH DEL MEDIO DE DISOLUCION (AGUA) SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION.

EFFECTO DEL RECUBRIMIENTO.

RECUBRIMIENTO POR COMPRIMIDO. (mg)	EFFECTO SOBRE EL PERFIL DE DISOLUCION.
70.0 a 80.0	Perfiles desecados.
> 80	Retraso de los perfiles.

TABLA 13 INFLUENCIA DEL GROSOR DE LA PELICULA DE RECUBRIMIENTO SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION.

REOLOGIA.

PRUEBA	RESULTADOS
ANGULO DE REPOSO	$\theta = 43.38^{\circ}$
DENSIDAD APARENTE	0.481 g/ml
DENSIDAD COMPACTADA	0.559 g/ml
VELOCIDAD DE FLUJO	19.66 g/seg
COMPRESIBILIDAD	19.95

TABLA 14 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS REOLOGICAS REALIZADAS A LA FORMULACION PROPUESTA.

FORMULACION

INGREDIENTES	%
Cimetidina.	75
Diluente.	17
Tensoactivo.	1.0
Desintegrante.	2.0
Aglutinante.	4.0
Lubrificante	1.0

TABLA 15 FORMULACION PROPUESTA PARA LAS TABLETAS DE CIMETIDINA.

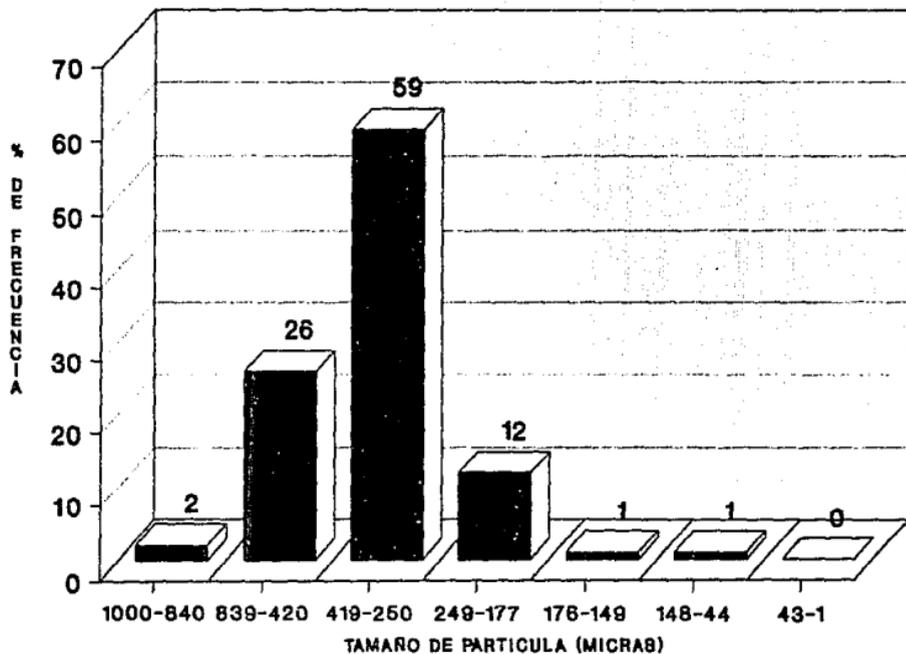


Fig 4 Distribución del tamaño de
partícula de Clometidina.
Método de Tamicea.

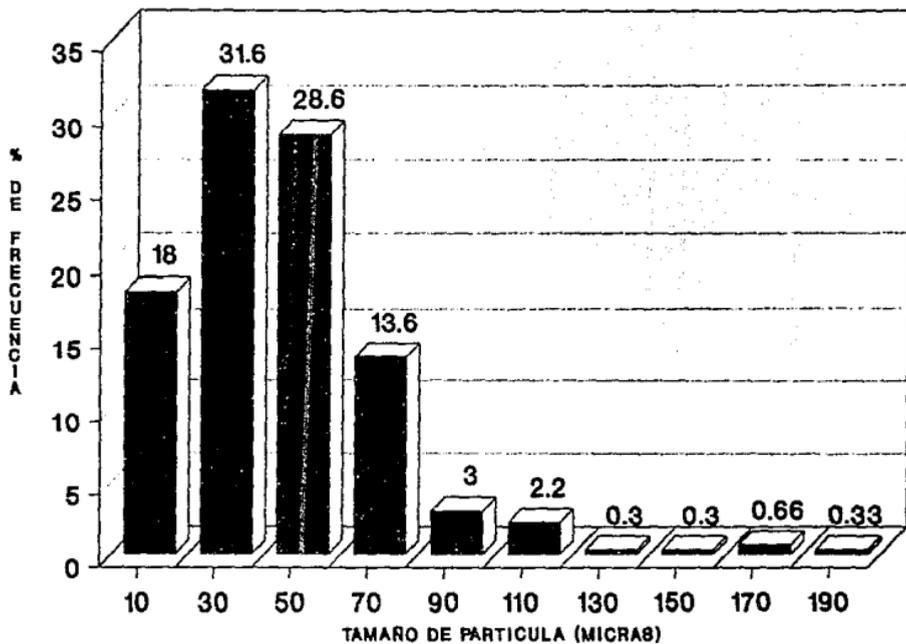


Fig 5 Distribución del tamaño de
partícula de Cimetidina.
Método Microscópico.

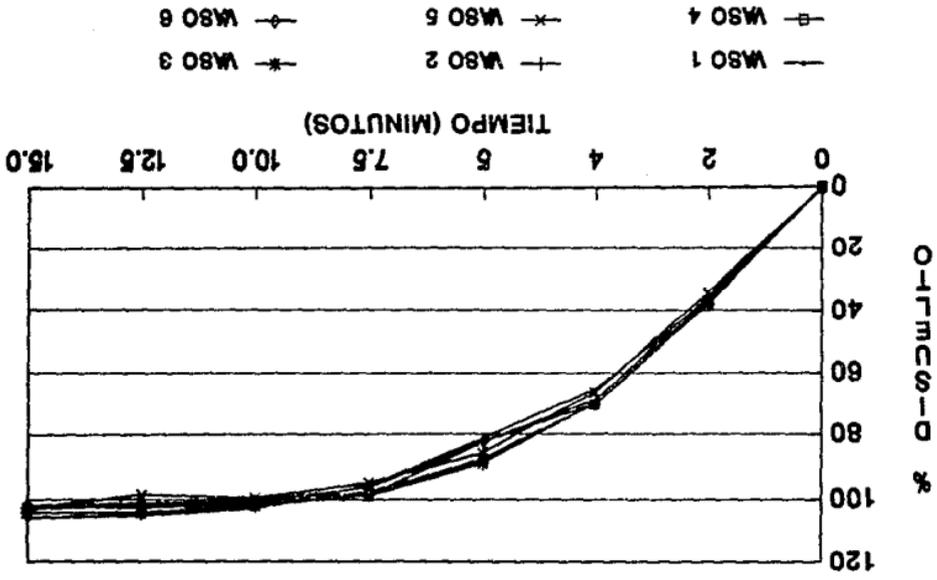


Fig 6 Perfil de disolución de referencia de comprimidos de Cimetidina.
Dosis de 200 mg.

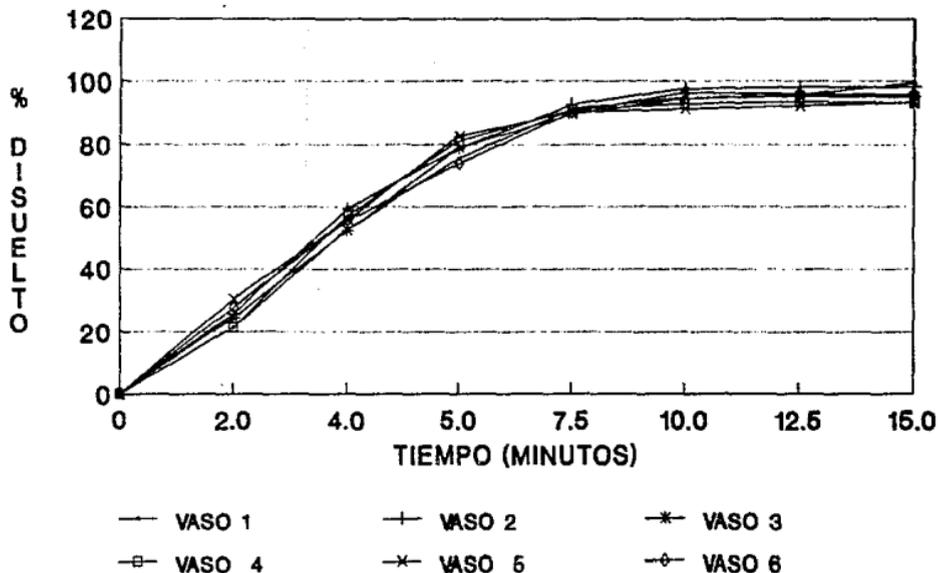


Fig 7 Perfil de disolución de referencia
de comprimidos de Cimetidina.
Dosis de 300 mg.

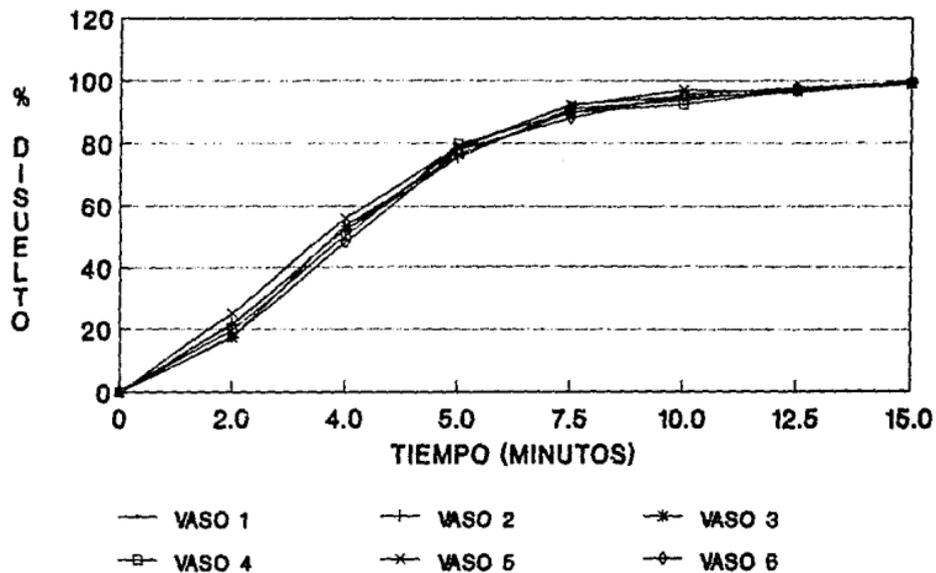


Fig 8 Perfil de disolución de referencia
de comprimidos de Cimetidina.
Dosis de 400 mg.

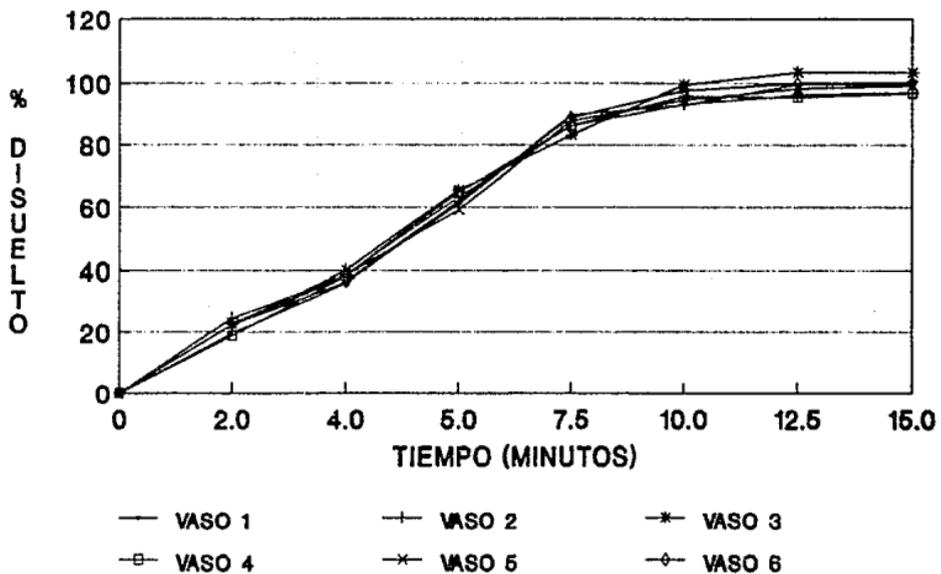


Fig 9 Efecto del tamaño del gránulo sobre el perfil de disolución de Cimetidina comprimidos. Malla 16-400 mg

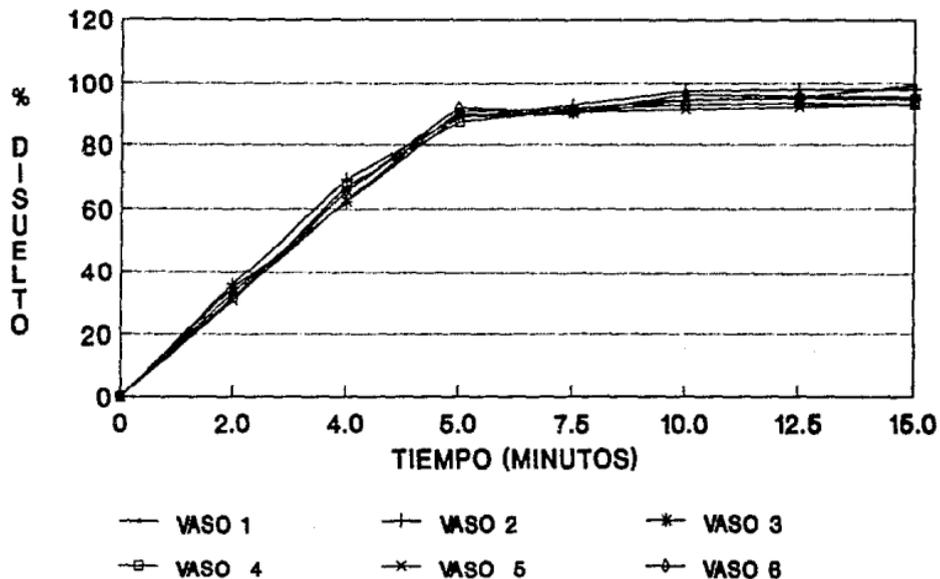


Fig 10 Efecto del tamaño del gránulo en la disolución de comprimidos de Cimetidina. Dosis 300 mg (Malla 20)

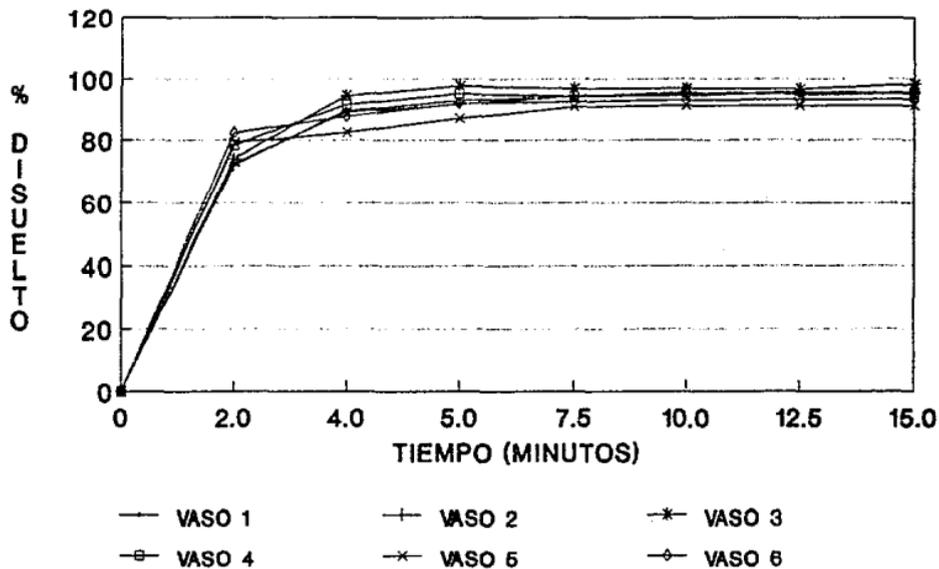


Fig 11 Efecto de la dureza menor de 8kg sobre el perfil de disolución de Cimetidina comprimidos (200 mg).

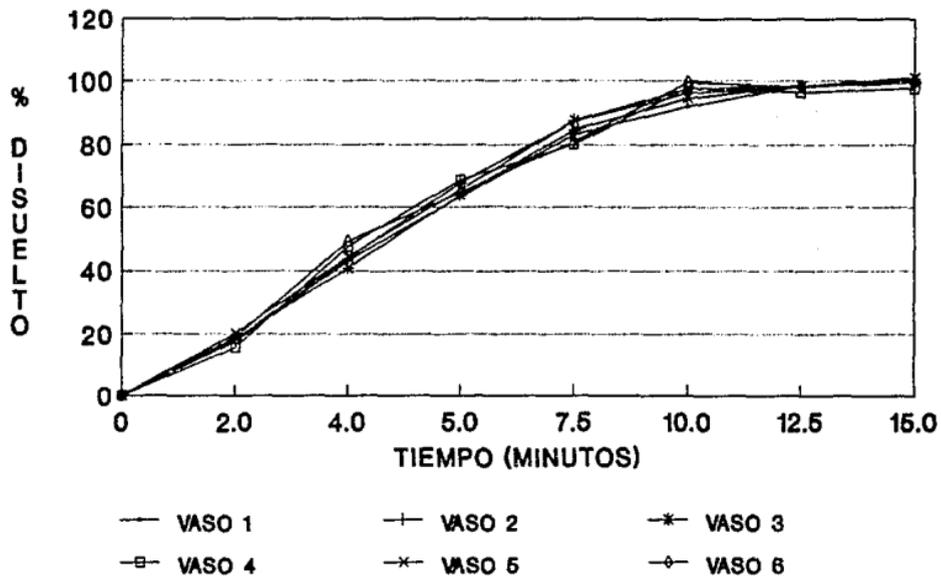


Fig 12 Efecto de la dureza entre 9-12 kg sobre el perfil de disolución de comprimidos de Cimetidina. Dosis 300 mg.

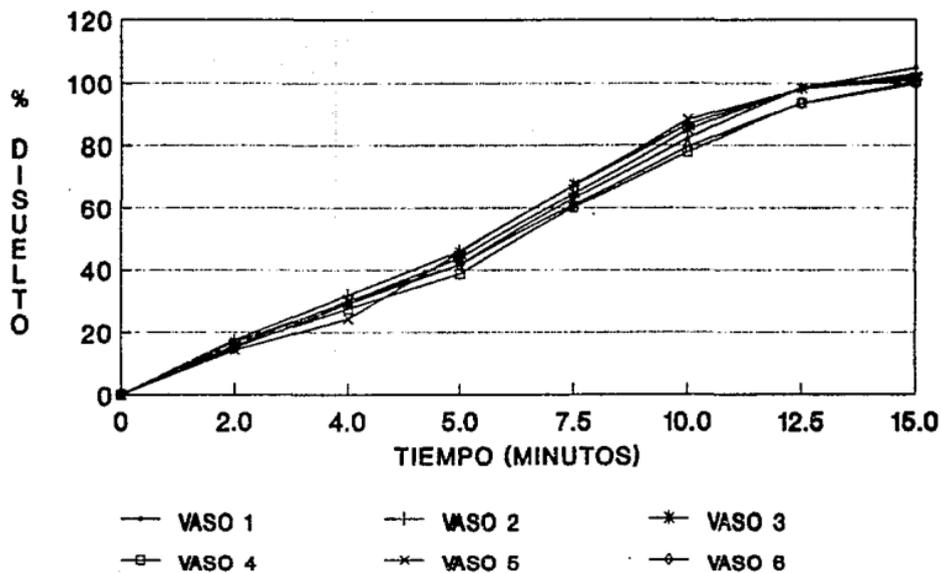


Fig 13 Efecto de la dureza mayor de 12kg sobre el perfil de disolución de Cimetidina comprimidos (300 mg).

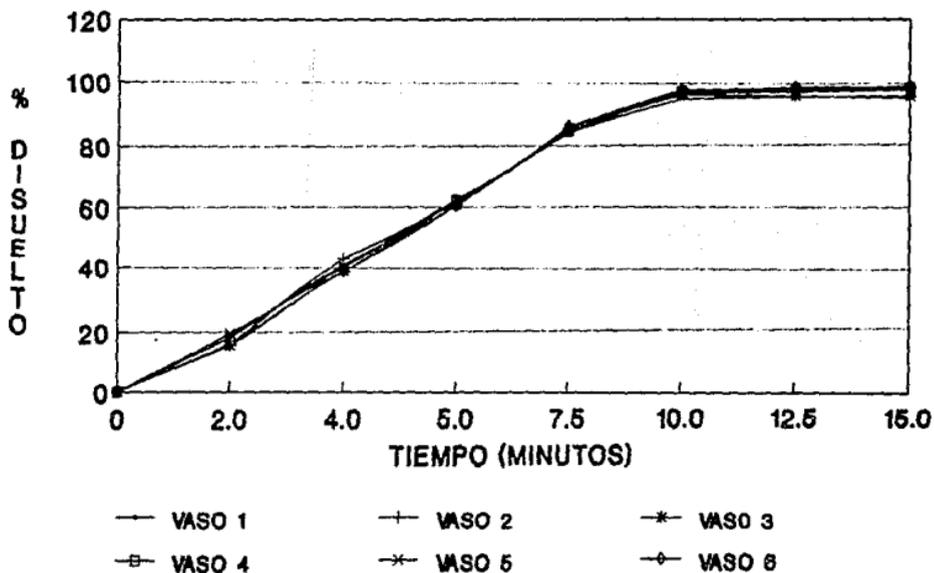


Fig 14 Efecto del tamaño del punzón
sobre el perfil. Cimetidina comprimidos.
Dosis 200 mg. (Punzones concávos 8.5 mm)

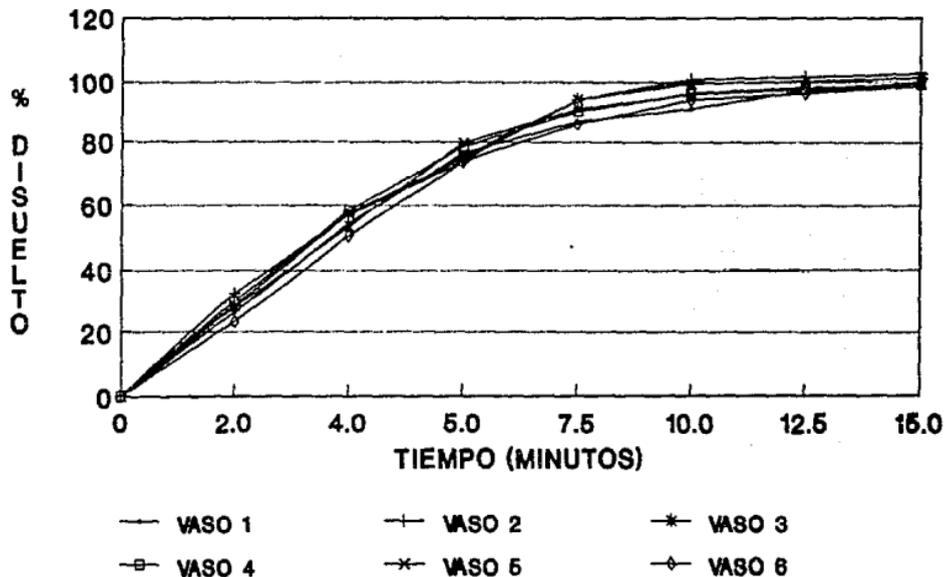


Fig 15 Efecto del pH del medio de disolución sobre el perfil de disolución de comprimidos de Cimetidina (200 mg).

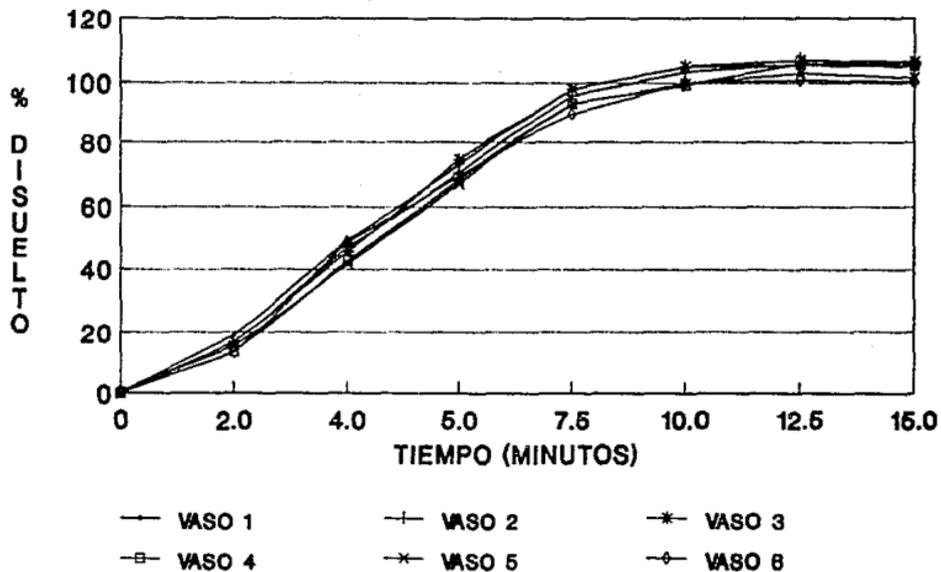


Fig 16 Efecto del recubrimiento sobre el perfil de disolución de comprimidos de Cimetidina. Dosis de 400 mg.

VII. ANALISIS DE RESULTADOS.

De acuerdo con los resultados del análisis granulométrico presentados en las figuras 4 y 5 se puede observar que en la distribución del tamaño de partícula por el método microscópico la mayor parte del sólido se encuentra entre 10 y 70 μ , resaltando la mayor frecuencia entre 30 μ (31.6 %), sin embargo, hay una dispersión heterogénea en los valores. Adicionalmente se determinó la distribución del tamaño de partícula por el método de tamices (fig 4) en donde se muestra que la mayor parte del activo se encuentra en un tamaño entre 250 a 419 μ (ver anexo), lo cual difiere considerablemente con los resultados determinados por microscopia. Este resultado indica la formación de aglomerados generados por las constantes físicas del activo, lo que explica además las características reológicas del sólido, por lo que no puede comprimirse directamente. (89)

Es importante resaltar que el tamaño de partícula mantiene una relación inversamente proporcional con la velocidad de disolución, por lo que a menor tamaño de partícula, se incrementa el área superficial y la velocidad de disolución. Considerando lo anterior es conveniente señalar que el efecto de la disminución del tamaño de partícula no fué evaluado debido a la existencia de formas polimórficas para Cimetidina, reportadas en la literatura. (80) Por lo que al realizar una molienda

habría posibilidad de generar un polimorfo y con ello modificar la velocidad de disolución.

En cuanto a los resultados presentados en la tabla 5, la Cimetidina es compatible con la mayoría de los excipientes utilizados en las confrontaciones, a excepción del Ácido algínico y del Alginato de sodio los cuales presentan un cambio de coloración a temperatura ambiente, acentuándose a 37 y 45°C. Como se puede observar las muestras fueron sometidas a 60°C presentando interacción la mayoría de los excipientes probados después de 3 meses, sin embargo, los resultados a dicha temperatura no son significativos debido a que sólo es una condición extrema utilizada con fines de predicción de estabilidad. (14,20)

Cabe señalar que el Polietilenglicol 6000 y la Acacia presentan interacción a 45°C, mientras que el Talco, el Avicel pH 101, el Caolín, el Almidón, el Etocel y el Dióxido de titanio, no presentan interacción a ninguna de las temperaturas de trabajo.

En la tabla 6, se presentan las confrontaciones de los excipientes solos, sometidos a las diferentes temperaturas como complemento a los resultados ya descritos de las confrontaciones activo-excipientes. Lo anterior permite establecer como algunos excipientes presentan modificaciones, principalmente cambio de color y de consistencia, ya sea por efecto de la temperatura o probablemente por incompatibilidad con el material de empaque. Tal es el caso del Ácido algínico, el Alginato de sodio, y el

Etocel que experimentan un cambio de color de cristales blancos a oscuros. Por otra parte, la Dextrosa, la PVP k 85 y el Polietilenglicol 6000 cambian de coloración y modifican su consistencia por polimerización debida a la temperatura.

En cuanto a los resultados para el principio activo (tabla 7) después de 3 meses se indica una incompatibilidad por cambio de coloración a 45 y 60°C.

Es importante recordar que las confrontaciones activo-excipientes sometidas a estabilidad acelerada se prepararon en una relación 1:1 p/p y que dentro de la formulación no se mantiene esta relación por lo que los cambios podrían ser de menor magnitud. Lo anterior tiene la finalidad de identificar excipientes que aún a la proporción establecida no interaccionan y de esta manera asegurar que la forma farmacéutica mantiene sus propiedades con las que fue diseñada.

Considerando dichos antecedentes, los diferentes lotes de Cimetidina fabricados de acuerdo con la formulación tentativa (tabla 15), se sometieron a las condiciones ya establecidas para verificar las incompatibilidades físicas determinadas en las proporciones reales activo-excipientes, presentando después de 3 meses una interacción moderada en cuanto a cambio de color se refiere, sin embargo, los perfiles de disolución se mantienen similares a los iniciales a temperatura ambiente. Con este resultado se confirma la estabilidad de la formulación propuesta.

Es conveniente indicar que a partir de la formulación establecida se fabricaron 3 dosis de tabletas de Cimetidina (200, 300 y 400 mg) por ajuste de peso y mediante el uso de punzones cóncavos de tamaños diferentes (9.5, 10.5, y 11.5 mm).

De acuerdo a lo anterior, en las figuras (6, 7, y 8) se presentan los perfiles de disolución de referencia para cada dosis respectivamente, contra los cuales es comparado el efecto de las variables evaluadas, siendo el punto común el tiempo de 5 minutos donde se obtiene aproximadamente el 80% de activo disuelto.

En la tabla 8, se muestra el efecto del tamaño del gránulo (Abertura de malla) sobre la velocidad de disolución, para lo cual se observa que una malla con abertura No 16 retrasa la velocidad de disolución de los comprimidos de dosis 200 y 400 mg, no así, para la dosis de 300 mg cuyo perfil no presenta ninguna modificación.

En cuanto a la utilización de la malla con abertura No 20, ésta no presenta ningún efecto sobre los perfiles de disolución en las dosis de 200 y 400 mg, mientras que para la dosis de 300 mg incrementa la velocidad de disolución.

En la figura 9, se presenta el perfil de disolución de la dosis de 400 mg donde se observa un retraso de alrededor del 20 % de activo disuelto a los 5 minutos que es el tiempo de comparación crítico. El perfil para la dosis de 200 mg tiene un comportamiento similar.

La figura 10, muestra el efecto de la malla No 20 sobre el perfil de disolución en donde se observa el incremento de éste hasta en un 10 % de fármaco disuelto.

En cuanto al efecto de la humedad relativa sobre las propiedades finales de los comprimidos, se presenta en la tabla 9, la cual indica que a una humedad menor del 1 % hay una tendencia marcada a laminarse, con porosidad y friabilidad altas de manera adicional. En el intervalo de 1 a 2 % de humedad relativa las características físicas de los comprimidos son adecuadas, es decir, se encuentran dentro de especificaciones.

Por su parte una humedad mayor al 2 % manifiesta una tendencia a pegarse por parte de los polvos durante la compresión, y un efecto sobre la dureza, en consecuencia se modifica el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución.

Es precisamente, en la tabla 10, donde se reporta el efecto de la dureza y la cual nos indica que a una dureza menor de 6 kg existe una alteración de las propiedades finales de las tabletas y un incremento considerable de la velocidad de disolución.

A durezas entre 6 y 9 kg se obtienen los perfiles de referencia para cada dosis. La compresión a durezas entre 9 y 12 kg provocan un retraso en la velocidad de disolución, presentandose laminación en los comprimidos de 200 mg utilizando punzones de 9.5 mm.

Una dureza mayor de 12 kg origina un retraso remarcado sobre la velocidad de disolución, manifestado por una caída brusca del perfil. La figura 11, presenta el perfil de disolución a una dureza de 5.3 kg en promedio observándose que a los 2 minutos hay aproximadamente un 80 % de activo disuelto siendo que el perfil de referencia, presenta al mismo tiempo un 30 % disuelto y hasta los 5 minutos un 80 %. El comportamiento del perfil para los comprimidos de 300 y 400 mg es muy semejante debido a ello se presenta sólo el más representativo. En la figura 12, se observa el perfil de disolución de los comprimidos de 300 mg de dosis cuya dureza promedio de 10.7 Kg causa un retraso en la disolución, teniendo una disminución del porcentaje disuelto a los 2, 4 y 5 minutos, siendo para éste último de aproximadamente el 70 %, un 10 % menos de lo establecido.

Los comprimidos de 400 mg presentan análogamente un efecto similar, mientras que los comprimidos de 200 mg se laminan al comprimir en este intervalo de dureza, como ya fué descrito.

El efecto de durezas mayores de 12 kg se muestra en la figura 13, donde se puede observar una transformación del perfil tendiente hacia una recta, presentando a los 5 minutos aprox. un 40 % de fármaco disuelto lo que equivale a la mitad de lo esperado a ese tiempo. Considerando los resultados obtenidos para la dureza, se corrobora lo establecido en la teoría, ^(14,15) donde se indica que un incremento en la fuerza de compresión modifica el comportamiento plástico-elástico del

material alterando las características físicas del producto final, principalmente la dureza, desintegración y la disolución.

Por otra parte, la evaluación del efecto de los punzones se realizó únicamente para las tabletas con dosis de 200 mg (tabla 11) en donde se observa un retraso del perfil, figura 14, de aproximadamente un 20 % a los 5 minutos. Dicho efecto sólo considera el tamaño del punzón, pero no la forma, por lo que se determinó que la disminución de éste modifica las propiedades finales de los comprimidos, principalmente la dureza.

En cuanto a la variación del pH, la tabla 12, presenta el efecto del pH del medio de disolución sobre la velocidad de disolución. Cabe señalar que de acuerdo a la USP XXII ⁽⁷⁾ el medio de disolución debe ser agua USP, es decir, agua cuyo pH se encuentra entre 5 y 7 intervalo en el que fueron determinados los perfiles de referencia; en la tabla, se observa el efecto de un pH mayor, obteniendo como consecuencia una disminución de la disolución debido a que la proporción ionizada del fármaco decrece, con lo cual disminuye la solubilización.

En la figura 15, se muestra el efecto de retraso que efectúa el pH del medio de disolución, siendo más remarcado sobre los comprimidos de menor dosis, debido a la concentración. En dicho perfil, se observa que a los 5 minutos existe hasta un 10 % menos de lo esperado.

Debido a los resultados aportados por los estudios de confrontación, se consideró necesario adicionar una capa de recubrimiento a los comprimidos obtenidos con la finalidad de

sellar los comprimidos y enmascarar el olor característico del principio activo. Dicha cubierta esta incluida en los comprimidos de los perfiles de referencia. Es por ello que como una variable adicional ⁽¹⁵⁾ se evaluó el efecto del grosor de la película de recubrimiento tabla 13, determinando que un grosor mayor de 80 mg por comprimido retarda el perfil. La figura 16, presenta el perfil correspondiente al efecto del recubrimiento para una capa de 110 mg por comprimido, lo que retarda la velocidad de disolución a los 2, 4 y 5 minutos (obteniéndose un 75 % de activo disuelto a este tiempo).

En la tabla 14, se observan los resultados obtenidos en las determinaciones reológicas de las mezclas polvo-granulado previas a la compresión, indicando que las propiedades de flujo y cohesividad son adecuadas, considerando el valor del ángulo de reposo. Otro parámetro importante lo constituye el índice de compresibilidad evaluado indirectamente, que prevee una compresión efectiva. ⁽¹³⁾

Es conveniente indicar, que el efecto de las propiedades reológicas no fué evaluado, debido a que las diferentes dosis se obtuvieron a partir de una sola formulación, por lo que la única característica reológica diferente es el tamaño del granulado. Considerando que todas las pruebas evaluadas se realizaron con lotes piloto, únicamente se evaluó la reología del activo obteniendo resultados negativos por la falta de fluidez.

De manera adicional, se evaluó el efecto de la proporción intra-extragranular de algunos excipientes como el desintegrante

y tensoactivo, determinando que la velocidad de disolución se incrementa ligeramente si se modifica la concentración de éstos, aumentando su proporción extragranular. ^(4,25)

En cuanto a las operaciones tecnológicas se determinó el efecto del mezclado con lubricante, incrementando de 5 minutos a 10 el tiempo de mezclado, obteniendo comprimidos sobrelubricados con un alto tiempo de desintegración, aprox. 8.4 minutos, por lo que no fué realizado el perfil de disolución.

Por último, en la tabla 15, se muestra la formulación propuesta para las tabletas de Cimetidina, la cual incluye un agente tensoactivo debido a que dicho activo es poco soluble en agua. La proporción de tensoactivo que se utilizó se encuentra dentro de los límites permitidos. ⁽²⁵⁾

VIII. CONCLUSIONES.

1. Al finalizar el estudio del efecto de algunas variables sobre las propiedades finales de los comprimidos de Cimetidina, queda establecido que el principio activo es compatible dentro de la formulación propuesta con el resto de los componentes de la misma.

2. Los estudios de confrontación permitieron seleccionar los excipientes con las mejores características, proporcionando una formulación físicamente estable y que cumple con las especificaciones previamente establecidas.

3. De acuerdo a los resultados obtenidos de velocidad de disolución, se considera que fué posible evaluar el efecto de las variables modificadas sobre las propiedades físicas (variación de peso, friabilidad, dureza, desintegración, etc.) y químicas (vía disolución).

4. La fuerza de compresión determinada por la dureza es uno de los factores de proceso que presentan mayor influencia sobre la velocidad de disolución. (mayor de 9 kg).

5. El tamaño del gránulo es otro de los factores importantes que afecta la velocidad de disolución de los comprimidos.

6. La forma farmacéutica sometida a condiciones de estabilidad acelerada resulta estable a 45°C durante 3 meses, presentando algunos indicios de cambio de coloración.

7. Las relaciones inherentes entre las operaciones tecnológicas del proceso de fabricación, son de tal importancia que cualquier variación se refleja en las propiedades finales de los comprimidos.

8. Es importante evaluar el material de empaque debido a que los resultados pueden ser modificados por éste, durante las pruebas de estabilidad.

9. Finalmente, se establece que los resultados obtenidos pueden ser considerados como información preliminar, previa a la validación del proceso.

IX. SUGERENCIAS.

En base a los resultados obtenidos se sugiere realizar la optimización del proceso y formulación con el objetivo de no sólo, ponderar cada uno de los efectos evaluados, sino, de complementar el esquema que dará la pauta para una posterior validación del proceso.

En lo referente al análisis del efecto del punzón sería recomendable utilizar punzones de diferentes tamaños y formas geométricas.

En cuanto a la película de recubrimiento cabe mencionar que sería conveniente adicionarle algún colorante, para enmascarar la coloración generada del producto final durante las condiciones de estabilidad.

Por otra parte, se considera que es necesario establecer que tan significativos son los resultados obtenidos a condiciones extremas (45 y 60°C).

Por último, se propone realizar un estudio de bioequivalencia, para correlacionar en un momento dado las características in vitro-in vivo del producto final, y determinar su efectividad terapéutica.

X. BIBLIOGRAFIA.

1. Plan Nacional de Desarrollo 1989-1994" El Mercado de Valores.; 12. 3-13 (1989).
2. Abdou H., "Dissolution. Bioavailability & Bioequivalence", Mack Publishing Company, Pennsylvania, 1989.
3. Alache J. M., et al., "Biofarmacia", Manual Moderno, México, 1985.
4. Cárcamo, E., "Cinética de Disolución de Medicamentos", Secretaria General de la OEA, Washington DC, 1981.
5. Leeson J. and Cartensen J., "Dissolution Technology". The Industrial Pharmaceutical Tech. Section, Washington, DC. 1974.
6. Palacios F. y Villafuerte L., Rev. Mex. Cien. Farm., 20, (1), 29-33, 1989.
7. United States Pharmacopoeia, Twenty-second Rev., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 310-311, 559, 1090, 1210 y 1578-1580, 1990.

8. Martindale, "The Extra Pharmacopoeia", 29 th ed., The Pharmaceutical Press., London, 1082-1086, 1989.
9. Goodman A. and Gilman A., "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8th ed, Macmillan Publishing Co., Inc. USA, 622-833 y 1356-57, 1980.
10. Florey A., "Analytical Profiles of Drug Substances", (13), Academic Press, USA, 128-181, 1984.
11. "Clarke's Isolation and Identification of Drugs", 2th ed., The Pharmaceutical Press, London, 467-468, 1986.
12. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 5a ed., Secretaria de Salud, México D.F, 1988.
13. Lachman L. and Lieberman H., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1-31, 296-319 y 321-367, 1976.
14. Lachman L. and Lieberman H., "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" Vols 1,2,3., Marcel Dekker Inc., New York, 1981.

15. Voigt, R. and Bornschein M., "*Tratado de Tecnologia Farmacéutica*". Acribia, España, 1982.
16. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed. Mack Publishing Co, Pennsylvania, 589-602 y 778-781, 1990.
17. Levy, G. Guntow, R.H. J. Pharm. Sci., 52, 1139 (1963).
18. Khan, K.H and Rhodes, C.T. J. Pharm. Pharmacol., 23, 262 (1971).
19. Marlowe, E. and Shangraw, R. F. J. Pharm. Sci., 56, 503 (1967).
20. Fassihi, A.R.; et al. Drug Development and Industrial Pharmacy, 4 (6), 515-527, 1978.
21. Schwartz, B.J., Drug Development and Industrial Pharmacy, 14 (14), 2071-2090, (1988).
22. Chowhan, T.Z, et al, J. Pharm Sci., 81 (3), 290-294, (1992).
23. Sucker, H. Pharmaceutical Technology, 13, 38-50, (1986).

24. Polderman, J. and Braakman, D.R. J. Pharm Pharmacol., 18, 323, (1968).
25. Villafuerte Robles L., "Diseño de Medicamentos", COSNET-ENCB-IPN, 1984.
26. Sbarbati, N. N., "Estabilidad de Medicamentos", Ateneo, Argentina, 1975.
27. Hansond W., "Handbook of Dissolution Testing", Pharm. Tech. Publications, Oregon, 1991.
28. Garzón, A. y Román, F., Rev. Soc. Quim. Mex., 25, (3) 447-452, (1981).
29. Garzón, A. y Román, F., Rev. Soc. Quim. Mex., 26, (2) 73-78, (1982).
30. Shibata M. et al., J. Pharm Sci., 72, (12), 1436-1442, (1983).
31. Swarbrick, J., "Current Concept in the Pharmaceutical Sciences", Lea and Febiger Inc., USA, 1974.

32. Información Estadística, Sector Salud y Seguridad Social. INEGI, 1991.
33. Escamilla F.C., "*Desarrollo de una Formulación para Tabletas de Cimetidina*", Tesis de Licenciatura. Escuela Nacional de Estudios Profesionales Zaragoza UNAM, México, 1987.
34. Chowhan T. and Yang C.I., J. Pharm Sci., 72, (9), 983-988, (1983).
35. American Pharmaceutical Association, "*Handbook of Pharmaceutical Excipients*", American Pharm. Assoc., USA, 1986.

XI. ANEXO

La tabla No 16 presenta el intervalo del tamaño de partícula en μ , de acuerdo al número de malla (abertura) (13)

NO DE MALLA	TAMAÑO EN μ
> 20	> 840
20-40	840-420
40-60	420-250
60-80	250-177
80-100	177-149
100-325	149-44
> 325	> 44

TABLA 16 RELACION DE LA ABERTURA DE LA MALLA Y EL TAMAÑO DE PARTICULA EN μ .