

112



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Zey

FACULTAD DE QUIMICA

DESARROLLO DE LA FORMULACION DE UNA
TABLETA MASTICABLE Y OPTIMIZACION DEL
PROCESO DE MANUFACTURA



EXAMENES PROFESIONALES
FAB. DE QUIMICA

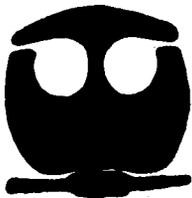
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

FERNANDO SOLIS SILVA



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Prof. Joaquín Pérez Ruelas
Vocal: Prof. Gabriel René Guzmán Martínez
Secretario. Prof. José de Jesús Villacampa Ramos
1er. suplente: Prof. Pedro Alfredo Gorgonio Hernández
2do. suplente: Prof. María del Socorro Alpizar Ramos

Sitio donde se desarrolló el tema:
Schering-Plough S.A. de C.V.

Asesor del tema:
Q.F.B. José de Jesús Villacampa Ramos

Supervisor técnico:
Q.F.B. Sergio Morales Arellano

Sustentante:
Fernando Solís Silva

Three handwritten signatures are present on the right side of the page, each written over a horizontal line. The top signature is the most prominent and appears to be 'J. Villacampa'. The middle signature is smaller and less legible. The bottom signature is also smaller and less legible.



A DIOS

A MI MAMÁ, EVANGELINA SILVA

A MIS ABUELITOS, RAFAEL SILVA Y FELIPA VILLAGRA

A MI TÍO, RAYMUNDO SILVA

MUCHAS GRACIAS POR LA VIDA, LA EDUCACIÓN, EL
CUIDADO Y LA MOTIVACIÓN QUE ME DIERON Y ME
SIGUEN DANDO.

GRACIAS A TODA MI FAMILIA, MIS AMIGOS,
PROFESORES, COMPAÑEROS DE LA ESCUELA Y DEL
TRABAJO QUE HAN CONTRIBUIDO A MI FORMACIÓN
PROFESIONAL Y HUMANA.

INDICE

	pag.
INTRODUCCIÓN	i
 CAPITULO 1. GENERALIDADES	
1.1 TABLETAS	1
1.1.1 Definición	1
1.1.2 Propiedades de las Tabletas	1
1.1.3 Procesos Unitarios	3
1.1.3.1 Granulación Húmeda	4
1.1.3.2 Compresión Directa	6
1.1.3.3 Granulación en Seco	9
1.1.3.4 Problemas en la Manufactura de Tabletas	10
1.2 TABLETAS MASTICABLES	12
1.2.1 Factores que Intervienen en la Formulación	13
1.2.1.1 Sabor	13
1.2.1.2 Aroma	13
1.2.1.3 Percepción Bucal	13
1.2.1.4 Efectos Remanentes	14
1.2.1.5 Evaluación del Problema de Formulación	14
1.2.2 Saborización de Tabletas Masticables	14
1.2.3 Coloración de Tabletas Masticables	15
1.2.4 Evaluación de las Tabletas Masticables	15
1.2.4.1 Evaluación Organoléptica	15
1.2.4.2 Evaluación de Estabilidad	16
1.2.4.3 Evaluación "In vivo-In vitro"	16

1.3 EXCIPIENTES PARA TABLETAS	17
1.3.1 Diluentes	17
1.3.1.1 Propiedades Ideales de un Diluyente	17
1.3.1.2 Diluentes Comúnmente Usados en Tabletas	18
1.3.2 Aglutinantes	18
1.3.2.1 Aglutinantes Comúnmente Usados en Granulación Húmeda	19
1.3.3 Lubricantes	19
1.3.3.1 Lubricantes Comúnmente Usados en Tabletas	20
1.3.4 Desintegrantes	20
1.3.4.1 Desintegrantes Comúnmente Usados en Tabletas	21
1.3.5 Deslizantes	21
1.3.5.1 Deslizantes Comúnmente Usados en Tabletas	22
1.3.6 Aditivos de Color	23
1.3.7 Saborizantes y Modificadores del Sabor	23
1.3.7.1 Edulcorantes Comúnmente Usados en Tabletas Mastlicables	24
1.4 OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA	45

CAPITULO 2. METODOLOGÍA

2.1 ESTRATEGIA PARA EL DESARROLLO DE LA FORMULACION	27
2.1.1 Enmascaramiento del Sabor Amargo de los Principios Activos	28
2.1.1.1 Recubrimiento por Granulación	28
2.1.1.2 Microencapsulación	30
2.1.1.3 Adsorción	31
2.1.2 Selección del Diluyente	32
2.1.3 Saborización de la Formulación	33
2.1.3.1 Determinación de la Conc. de Ciclamato de Sodio y Ácido Cítrico	33
2.1.3.2 Selección del Saborizante	35
2.1.3.3 Determinación de la Conc. del Saborizante	36

2.1.4 Coloración de la Tableta	37
2.1.4.1 Preparación del Granulado de Color	37
2.1.4.2 Granulado Amarillo de Lactosa	38
2.1.4.3 Granulado Anaranjado de Lactosa	39
2.1.4.4 Relación de Granulado Amarillo-Granulado Anaranjado en la Tableta	40
2.1.5 Lubricación	41
2.1.6 Definición del Proceso de Manufactura	42
2.1.6.1 Orden de Mezclado	42
2.1.6.2 Calibración del Tamaño de Partícula de los Granulados de Lactosa	46
2.1.6.3 Modificación del Tiempo de Mezclado	46
2.1.6.4 Granulación	47
2.1.6.4.1 Granulación Método A	47
2.1.6.4.2 Granulación Método B	48
2.1.6.4.3 Efecto de la Granulación del Principio Activo "C" en la Uniformidad de Contenido de las Tabletas.	48

CAPITULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 ENMASCARAMIENTO DEL SABOR AMARGO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS	
3.1.1 Recubrimiento por Granulación	50
3.1.2 Microencapsulación	53
3.1.3 Adsorción	55
3.2 SELECCIÓN DEL DILUENTE	56
3.3 SABORIZACIÓN DE LA FORMULACION	58
3.3.1 Determinación de la Conc. de Ciclamato de Sodio y Acido Cítrico	58
3.3.2 Selección del Saborizante	59
3.3.3 Determinación de la Conc. del Saborizante	61

3.4 COLORACIÓN DE LA TABLETA	63
3.4.1 Preparación del Granulado de Color	63
3.4.2 Granulado Amarillo de Lactosa	63
3.4.3 Granulado Anaranjado de Lactosa	63
3.4.4 Relación de Granulados de Color en la Tableta	65
3.5 LUBRICACIÓN	68
3.6 DEFINICIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA	69
3.6.1 Orden de Mezclado	69
3.6.2 Calibración del Tamaño de Partícula de los Granulados de Color	70
3.6.3 Modificación del Tiempo de Mezclado	71
3.6.4 Granulación	72
CONCLUSIONES	73
BIBLIOGRAFIA	74

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo consiste en resolver el problema que implica el cambio de Ácido Acetilsalicílico por Acetaminofén en la formulación de una tableta masticable para uso infantil. El Ácido Acetilsalicílico es un fármaco con propiedades analgésicas-antipiréticas y su uso se ha asociado al síndrome de Reye cuando se administra a niños menores de 14 años con influenza o varicela para combatir la fiebre, además produce irritación de la mucosa gástrica.^(13,18)

El Acetaminofén es también un fármaco con propiedades analgésicas-antipiréticas y no produce los efectos adversos del Ácido Acetilsalicílico, pero, la desventaja que trae para la formulación, es su intenso sabor amargo. Considerando que, en la formulación hay presentes un antihistamínico y un descongestionante que también proveen un sabor amargo, y tomando en cuenta que la forma farmacéutica es una tableta masticable, se hace necesario enmascarar el sabor de los principios activos, y a la vez dar un sabor agradable y un buen aspecto a la tableta para favorecer su aceptación por el paciente pediátrico. Por lo tanto, los objetivos a cumplir en éste trabajo son:

- a) Obtener tabletas de sabor a naranja y de aspecto atractivo para el paciente.
- b) Obtener tabletas que cumplan con las especificaciones físicas y químicas requeridas para una tableta masticable.
- c) Obtener una formulación fisicoquímicamente estable.
- d) Desarrollar y optimizar el proceso de manufactura.

Para alcanzar los objetivos fijados, se hizo uso de las técnicas de enmascaramiento del sabor. Se seleccionaron los excipientes y sus concentraciones más adecuadas para obtener la formulación deseada. Al mismo tiempo se determinó el proceso de manufactura, así como su optimización a escala piloto.

Los experimentos fueron planteados de acuerdo a modelos prácticos de experimentos y los resultados fueron analizados para determinar la formulación y el proceso de manufactura más factible para escalar a nivel producción.

CAPITULO 1. GENERALIDADES

1.1 TABLETAS

1.1.1 DEFINICIÓN. Las tabletas son formas farmacéuticas de dosificación oral sólida, preparadas por compactación en una tableteadora, a partir de un granulado conteniendo uno o más fármacos y ciertos excipientes seleccionados para ayudar a la manufactura y mejorar las propiedades del producto.

La tableta es la forma de dosificación farmacéutica más usada por un gran número de razones. Son fáciles de administrar, en algunos casos de menor costo de producción en comparación con otras formas farmacéuticas, generalmente liberan la dosis propuesta del fármaco con un alto grado de exactitud, y en general presentan mayor estabilidad fisicoquímica, en comparación con otras formas farmacéuticas. ⁽¹⁴⁾

TIPOS DE TABLETAS	SON DISEÑADAS PARA...
Bucales	Disolverse lentamente en la boca.
Deglutibles	Disolverse en el estómago.
Sublinguales	Disolverse rápidamente debajo de la lengua.
Masticables	Ser masticadas en vez de ser deglutidas.
Efervescentes	Disolverse en agua con efervescencia.
En capas	Hacer posible la separación de ingredientes incompatibles. Para hacer productos de liberación sostenida.

Cuadro 1. Tipos de Tabletas⁽¹⁴⁾

1.1.2 PROPIEDADES DE LAS TABLETAS⁽¹⁷⁾

A continuación se enlistan los parámetros esenciales de calidad de una tableta.

Parámetros físicos

- Aspecto
- Dureza
- Desintegración

- Uniformidad de peso

- Friabilidad

- Dimensiones

Parámetros químicos

- Identificación

- Ensayo

- Uniformidad de contenido

- Estabilidad

Parámetros farmacocinéticos

- Disolución

- Biodisponibilidad

Parámetros de factibilidad técnica

- Producción libre de problemas y en diferentes tamaños de lote.

- Proceso no dañino para el medio ambiente

- Sin problemas para el acondicionamiento

Parámetros para el consumidor

- Efectividad

- Fácil de administrar

- Aspecto agradable

- Seguridad y comodidad del empaque

1. La tableta debe ser suficientemente dura y resistente a la abrasión; para soportar el manejo durante la manufactura, acondicionamiento, transportación, y uso. Esta propiedad es medida por dos pruebas, la prueba de dureza y la prueba de friabilidad.

2. El fármaco debe ser biodisponible. Esta propiedad depende de la interacción entre el organismo y el fármaco, y está influenciada generalmente por las características fisicoquímicas del fármaco, y por los aspectos tecnológicos de la manufactura de la tableta. Esta propiedad es monitoreada "in vitro" por la prueba de disolución, y es comprobada por estudios de biodisponibilidad, de modo que se obtenga una correlación "in vivo-in vitro" para predecir el comportamiento del fármaco en el organismo.

3. Las tabletas deben ser uniformes en el peso y en el contenido individual del fármaco. Esto es medido por la prueba de variación de peso y la prueba de uniformidad de contenido respectivamente.

4. Las tabletas deben tener el color, la forma, y otras marcas características para identificar el producto.

5. Las tabletas deben retener todos los atributos funcionales, los cuales incluyen estabilidad y eficacia.

1.1.3 PROCESOS UNITARIOS

Las propiedades de las tabletas dependen de la formulación, y del método de manufactura. La formulación debe ser diseñada de acuerdo a las necesidades, ventajas, y limitaciones del método de manufactura y equipo usado. ⁽¹⁴⁾

Los procesos unitarios involucrados en la manufactura de tabletas se indican en el siguiente cuadro.

GRANULACION HUMEDA	GRANULACION SECA	COMPRESION DIRECTA
1. Pesada de fármacos y excipientes.	1. Pesada de fármacos y excipientes.	1. Pesada de fármacos y excipientes.
2. Molienda y tamizado de fármacos y excipientes.	2. Molienda y tamizado de fármacos y excipientes.	2. Molienda y tamizado de fármacos y excipientes.
3. Mezclado de polvos.	3. Mezclado de polvos.	3. Mezclado de polvos y adición de lubricantes.
4. Preparación de la solución aglutinante.	4. Compresión de la mezcla de polvos para obtener tabletas.	4. Compresión de la mezcla de polvos.
5. Mezclado de la solución aglutinante con la mezcla de polvos para formar una masa húmeda.	5. Fraccionamiento de las tabletas y tamizado para obtener gránulos.	
6. Disminución del tamaño de partícula de la masa húmeda usando malla #6 a #12.	6. Mezclado del granulado obtenido con lubricantes y agentes desintegrantes.	
7. Secado del granulado húmedo.	7. Compresión final del granulado.	
8. Tamizado del granulado seco a través de malla #14 a #20		
9. Mezclado del granulado con lubricantes y desintegrantes.		
10. Compresión del granulado.		

Cuadro 2. Métodos de Manufactura de Tabletas⁽¹⁴⁾

1.1.3.1 GRANULACIÓN HÚMEDA^(14,16)

La granulación húmeda es el método más antiguo, y es todavía el más usado para la obtención de tabletas. Es un método laborioso, involucra considerable manejo de material; así como también varias etapas de proceso, y por lo tanto es costoso. El propósito de la granulación es aumentar y homogenizar el tamaño de partícula de un polvo, el cual fluirá libremente a través de la tolva y la alimentadora hacia las matrices de la tableteadora.

Los objetivos de la granulación son los siguientes:

1. Incrementar el tamaño de partícula.
2. Incrementar el flujo de los polvos.
3. Incrementar la compresibilidad.
4. Producción de partículas que tienden a una forma esférica.
5. Obtención de partículas de tamaño uniforme.
6. Distribución homogénea del principio activo.

Hay algunas razones para el cernido del granulado en húmedo, las cuales son:

1. Incrementar el área de superficie del material para obtener un mejor secado.
2. Mejorar la uniformidad de tamaño de partícula.
3. Evitar partículas grandes las cuales producirán finos en el tamizado en seco.
4. Formación de gránulos.

Ventajas de la granulación húmeda.

a) Se mejora la cohesividad y compresibilidad de los polvos, debido a la adición de aglutinantes, los cuales cubren las partículas del polvo, causándoles adherencia a otras partículas, por lo que ellas pueden formar aglomerados más grandes, llamados gránulos.

b) A los fármacos que se utilizan en altas dosis, y que tienen flujo y propiedades de compresión pobres, se les mejora el flujo y la cohesión entre partículas.

c) Se obtiene una buena distribución y uniformidad de contenido para fármacos y aditivos de color solubles en agua.

d) La granulación húmeda puede prevenir de la segregación de componentes de una mezcla homogénea durante el proceso, la transferencia, y el manejo del material.

e) El grado de disolución de un fármaco hidrofóbico puede ser mejorado por granulación húmeda con la selección adecuada de un solvente y de un aglutinante que lo haga más hidrofílico.

Limitaciones de la granulación húmeda.

La desventaja más grande de la granulación húmeda es su costo en tiempo principalmente. Es un proceso costoso a causa del trabajo, tiempo, equipo, energía, y requerimientos de espacio.

El uso de colorantes solubles en la granulación húmeda frecuentemente causa migración de los colorantes durante el ciclo de secado. Cualquier incompatibilidad entre componentes de la formulación es aumentada por el solvente de la granulación, generalmente agua, este proceso no se recomienda si el fármaco es sensible a la humedad.

1.1.3.2 COMPRESIÓN DIRECTA^(13,14)

El término compresión directa es usado para definir el proceso mediante el cual se obtienen las tabletas a partir de la compresión de una mezcla de polvos. Dicha mezcla contiene los principios activos y los excipientes adecuados (incluyendo diluentes, desintegrantes, y lubricantes) para obtener un flujo uniforme en la cavidad o matriz y formar un comprimido con las características requeridas.

Ventajas de la compresión directa.

Las ventajas de la compresión directa son:

1. Economía. Los ahorros se traducen en un gran número de áreas, incluyendo reducción del tiempo de proceso y por lo tanto reducción de costos de trabajo, pocas etapas de fabricación, menos necesidad de espacio, y poco consumo de energía eléctrica.
2. Eliminación de calor y humedad. Se elimina la exposición del principio activo a la humedad y al calor, que puede traer consigo problemas de estabilidad.
3. Optimización de la desintegración. Probablemente una de las ventajas menos reconocidas de la compresión directa es la optimización de la desintegración de la tableta, en la cual cada partícula de fármaco es liberada de la tableta y queda disponible inmediatamente para la disolución en la mayoría de los casos.
4. Disolución. Los cambios en el perfil de disolución son menores en las tabletas hechas por compresión directa que en tabletas hechas por granulación húmeda.

Limitaciones de la compresión directa.

Las limitaciones tecnológicas se refieren principalmente al flujo y aglomeración de partículas para formar un comprimido fuerte. Los vehículos con capacidad aglomerante para compresión directa deben poseer fluidez y compresibilidad. Los fármacos presentes en dosis altas generalmente traen problemas de poca compresibilidad y pobre fluidez.

Los problemas encontrados en compresión directa de fármacos presentes en dosis bajas se refieren a la uniformidad de contenido del fármaco y el posible demezclado durante las etapas de mezclado y compresión, principalmente por la falta de humedad en la mezcla, la cual podría dar lugar a cargas electrostáticas; las diferencias en el tamaño de partícula y/o densidad entre fármaco y excipientes; así como el manejo excesivo de la mezcla.

Los problemas de demezclado pueden ser resueltos de dos maneras. La aproximación tradicional involucra el tratar de mantener el tamaño de partícula o la densidad uniformes. Idealmente el vehículo mismo debería incorporar un rango de tamaño de partícula correspondiente al tamaño de partícula de los principios activos, tan cerca como sea posible. También se puede modificar el orden de mezclado, realizando la mezcla de ingredientes en un orden específico más que a colocar todos los ingredientes en la mezcladora al mismo tiempo.

Otra desventaja técnica de la compresión directa, es la limitación en la obtención de un color homogéneo, lo cual se puede solucionar con el uso de lacas altamente pulverizadas para obtener tabletas con ligero color pastel.

Factores que afectan el desarrollo de la formulación.

Más que cualquier otro tipo de tabletas, las tabletas por compresión directa dependen de una cuidadosa consideración de las propiedades de los excipientes, y de la optimización de la compresibilidad, fluidez, y lubricación de la mezcla de polvos.

1. COMPRESIBILIDAD.

La formulación debe ser dirigida a optimizar la dureza de la tableta sin aplicar una fuerza de compresión excesiva, mientras al mismo tiempo asegurar una desintegración rápida de la tableta y disolución del fármaco.

En relación al principio activo es importante determinar el efecto de la forma cristalina y el efecto del tamaño de partícula en la compresibilidad, así como considerar la posible granulación del principio activo para mejorar la compresibilidad e incrementar la densidad.

2.FLUIDEZ.

La fluidez del granulado o mezcla de polvos, no es sólo importante en el efecto directo de la uniformidad del llenado de la matriz, y por lo tanto en la uniformidad del peso de la tableta, sino también en el mezclado y homogenidad del polvo.

Hay dos formas básicas para incrementar la eficiencia de la alimentación de la matriz en la tableteadora: 1) forzar el material para que fluya a la cavidad de la matriz; 2) mejorar las propiedades de flujo del material.

Es importante que las especificaciones de fluidez sean determinadas en todas las sustancias, principio activo, y diluentes los cuales participan con más del 5% de la formulación final de la tableta. Cuando el fármaco participa con grandes proporciones del peso de la tableta, es necesario el uso de deslizantes, en adición a una selección cuidadosa de diluentes de la tableta. Los deslizantes más efectivos son las sílicas micronizadas tales como el Syloid, Aerosil y Cab-O-Sil (sílica pirogénica).

La mayoría de los diluentes para compresión directa son diseñados para dar buenas propiedades de flujo. La mezcla de polvos altamente fluidos facilitan el demezclado. El rango estrecho de tamaño de partícula de todos los componentes y la igualdad de densidades de las partículas, evitan el demezclado o segregación. Es importante notar que es la densidad de partícula y no la densidad del granulado la que influye en la segregación.

3. LUBRICACION.

La lubricación de polvos para compresión directa, es más complicada que en la granulación húmeda. En general los problemas asociados con la lubricación de mezclas para compresión directa puede ser dividida en dos categorías: 1) el tipo y cantidad necesaria para producir una lubricación adecuada; 2) los efectos de ablandamiento los cuales resultan de la lubricación. Hay mucho más superficies cubiertas con lubricante en mezclas para compresión directa. Aunque todas las superficies de la granulación son cubiertas por una capa de lubricante, durante la compresión se forman superficies significativamente limpias.

1.1.3.3 GRANULACIÓN EN SECO⁽¹⁴⁾

La granulación en seco se refiere a la granulación de una mezcla de polvos por compresión y sin el uso de calor y solventes. La granulación en seco se convierte en el único método accesible cuando la compresión directa no es posible debido a las propiedades y dosis del fármaco, y la granulación húmeda no puede ser usada porque el fármaco es sensible a la humedad y al calor. El procedimiento básico es formar un comprimido del material y luego moler el comprimido para obtener un granulado. Se usan dos métodos para la granulación en seco. El más ampliamente usado es el método de formar pequeños trozos, donde el polvo es precomprimido en una tableteadora, y las tabletas resultantes son molidas para producir la granulación. El otro método es precomprimir el polvo con rodillos usando una máquina especial tal como el compactador Chilsonator o el Hutt.⁽⁶⁾

Las ventajas de la granulación en seco son que se usa menos equipo y espacio en comparación con la granulación húmeda. Ésto elimina la necesidad de equipo para la preparación de soluciones aglutinantes, y el consumo de tiempo de la etapa de secado requerida para la granulación húmeda.

La granulación en seco puede ser usada en las siguientes situaciones.

1. Para materiales sensibles al calor y a la humedad.
2. Para mejorar la desintegración dado que las partículas no son aglomeradas por un aglutinante.
3. Para mejorar la solubilidad, como en materiales anhidros solubles que tienden a endurecerse cuando son humedecidos.
4. Para mejorar el mezclado, dado que no hay migración de principios activos como podría ocurrir durante el secado de una granulación húmeda.

Algunas de las desventajas de la granulación en seco son las siguientes.

1. Requiere equipo especializado.
2. No permite distribución uniforme de color tal y como puede ser alcanzada con la granulación húmeda.
3. Una máquina de rodillos tal como el Chilsonator no se usa con fármacos insolubles, dado que podría retardar el grado de disolución.

1.1.3.4 PROBLEMAS EN LA MANUFACTURA DE TABLETAS.

La producción de tabletas que tienen ciertos defectos notables provoca el rechazo del producto, así como el aumento del costo de manufactura. Ésto indica la falta de una formulación adecuada o dificultades con una o más etapas del proceso, especialmente en los procesos unitarios de manufactura o condiciones de compresión u operación incorrectas.

A. Adherencia. La adherencia se debe a una lubricación insuficiente. Es la resistencia de la tableta a ser expulsada, a causa de la adherencia del granulado en la pared de la matriz. Las tabletas comprimidas con suficiente lubricación tienen lados lisos y brillantes. Cuando la lubricación es insuficiente, las tabletas tienen lados ásperos o terminaciones con rasgaduras verticales o marcas causadas por la abrasión en la expulsión.

B. Pegado. El pegado es consecuencia de un secado incompleto, de granulaciones lubricadas impropriamente o a la naturaleza fisicoquímica de algunos de los materiales. Cualquiera de esas causas permitirá que algo de la granulación se pegue a la cara de los punzones. El pegado podría también ser causado por las caras dañadas o marcadas del punzón y de punzones del tipo con muesca o mella, especialmente con punzones bicelados, con letras o diseños bastantes marcados, o con una concavidad bastante profunda.

C. "Capping" y Laminación.

"Capping" es el defecto en el cual el segmento superior o inferior de la tableta se quiebra o se separa como una tapa. La causa principal es el aire atrapado en la matriz, el cual se comprime y luego se expande cuando la presión es liberada. Esto sucede frecuentemente con granulaciones que tienen un alto porcentaje de polvos finos. Los punzones y las matrices nuevas tienden a causar "Capping" debido a la cercanía entre el punzón y la pared de la matriz.

Laminación. Es causada por los mismos factores que el "Capping" pero, por condiciones exageradas de alta velocidad de la tableteadora. Difiere del "Capping" en que la tableta se divide o se rompe en los lados por la expansión del aire cuando la presión es liberada, causando que la tableta, se separe en capas cuando es expulsada. Los gránulos elásticos, pobremente cohesivos, o aceitosos también causan laminación.

D. Fractura y Astillado.

El astillado se refiere al defecto en el cual la tableta se fragmenta. Ésto sucede en las caras y en los bordes, por el pegado o por punzones dañados o incorrectamente colocados en la tableteadora.

La fractura se refiere a las tabletas que son quebradas en cualquier parte, pero frecuentemente en el centro de la parte superior.

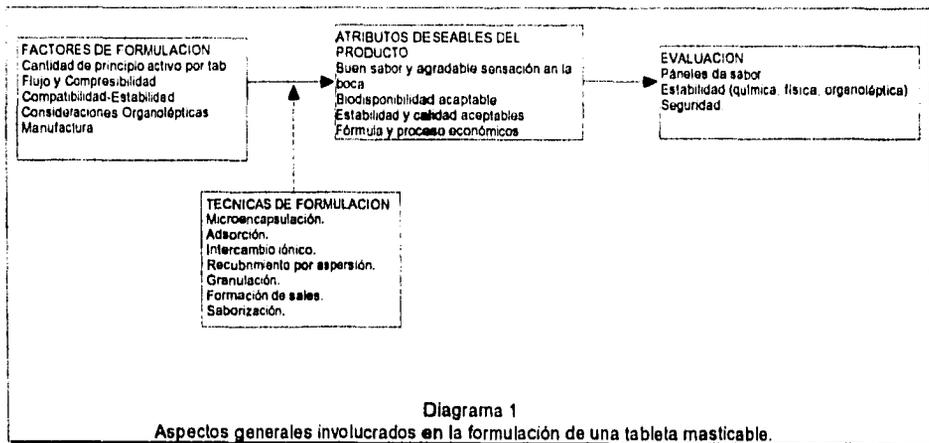
E. Expansión de la tableta.

La expansión de la tableta varía notablemente con diferentes tipos de materiales. La expulsión de la tableta se lleva a cabo a través de un orificio cuyo diámetro es más pequeño que la tableta misma, causando posteriormente la expansión.

1.2 TABLETAS MASTICABLES⁽⁴⁾

Las tabletas masticables son una forma farmacéutica, preferidas principalmente por niños y algunos pacientes geriátricos quienes no pueden deglutir fácilmente las tabletas normales. Una tableta masticable debe impartir buen sabor y sensación agradable en la boca sin sacrificar los otros atributos de una tableta, tales como, la estabilidad y la eficacia de una formulación bien diseñada.⁽⁴⁾ (ver diagrama 1)

ASPECTOS INVOLUCRADOS EN LA FORMULACION DE UNA TABLETA MASTICABLE



1.2.1 FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA FORMULACIÓN.

El formulador debe encontrar una combinación de fórmula y proceso, la cual resulte en un producto con buenas propiedades organolépticas y fisicoquímicas. La formulación debe tener flujo aceptable, compresibilidad, y ser fisicoquímicamente estable.

Generalmente si la cantidad de principio activo es pequeña y el sabor es poco desagradable, la tarea de lograr una formulación aceptable se facilita. Contrariamente un sabor extremadamente desagradable y/o una alta dosis de principio activo dificultan la formulación de una tableta masticable.

1.2.1.1 SABOR

Fisiológicamente el sabor es una sensación resultante de una estimulación química de las papilas gustativas de la lengua. Hay cuatro tipos básicos de sabores: salado, ácido, dulce, y amargo. Los sabores salado y ácido son derivados de sustancias capaces de ionizarse en solución. Muchos compuestos orgánicos medicinales estimulan una respuesta amarga aunque ellos no sean capaces de ionizarse en medio acuoso. La mayoría de sacáridos, disacáridos, algunos aldehídos, y unos cuantos alcoholes producen un sabor dulce. Las sustancias incapaces de producir una sensación estimuladora del sabor son llamadas, insípidas.

1.2.1.2 AROMA

Los olores agradables son generalmente nombrados como aromas. Por ejemplo, una tableta masticable bien formulada sabor naranja debería tener un característico sabor agridulce y un aroma de naranja fresca.

1.2.1.3 PERCEPCIÓN BUCAL

El término percepción bucal es relacionado al tipo de sensación que una tableta produce en la boca en cuanto a textura o consistencia después de masticarla. Esto no tiene nada que ver con estimulación química de los nervios olfatorios o de las papilas gustativas. No obstante, para que una formulación sea exitosa, el efecto total en la boca es importante.

1.2.1.4 EFECTOS REMANENTES

El efecto más común de algunos compuestos, es el sabor remanente. Por ejemplo, algunas sales de hierro dejan un sabor remanente áspero; la sacarina en altas cantidades tiende a dejar un sabor remanente amargo. Otro efecto remanente común es una sensación de adormecimiento de una porción o de la superficie total de lengua y boca.

1.2.1.5 EVALUACION DEL PROBLEMA DE FORMULACION

El primer paso en la formulación de una tableta masticable es probar el principio activo en su forma pura, siempre y cuando sea posible y práctico. El fármaco debe ser evaluado en cuanto a: sabor básico, sensación en la boca, y efectos remanentes. Esta información, junto con la dosis requerida por tableta, determinará la magnitud del problema de formulación y dictará en gran medida las correcciones que deberán ser llevadas a cabo.

El segundo paso es un intento para enmascarar el sabor desagradable por varias técnicas fisicoquímicas tales como, la microencapsulación, adsorción, recubrimiento, etc. Tercero, la selección de un vehículo masticable y otros excipientes, (ejem., aglutinantes, lubricantes, saborizantes, colorantes) y sus cantidades para obtener un flujo y compresibilidad óptima. Otro factor para ser tomado en cuenta antes de comenzar la formulación es el costo de excipientes, el cual es importante en el caso de un producto que se expende sin receta médica.

1.2.2 SABORIZACION DE TABLETAS MASTICABLES.

La saborización es uno de los aspectos más importantes en la formulación de una tableta masticable. Algunas veces, y en especial para productos que se venden sin receta médica (OTC over-the-counter) una buena investigación y un producto racionalmente saborizado pueden hacer la total diferencia entre un éxito comercial o un fracaso. El objetivo es hacer una tableta con un buen sabor y no solo enmascarar un sabor desagradable.

La selección de un sabor adecuado para la tableta depende de la evaluación de los siguientes factores. Cada factor influye independientemente en la elección del tipo de sabor.

- Clasificación terapéutica. Ejem. Antiácido, multivitamínico, antigripal.
- Principio activo. Sabor intrínseco, sensación en la boca, efectos remanentes, incompatibilidades.

- Formulación. Aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, edulcorantes.
- Dosis por tableta y frecuencia de administración.
- Población de pacientes a quien está dirigida. Pediátrica, geriátrica, general.
- Preferencia del mercado. Prescripción contra OTC.

1.2.3 COLORACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES

El color o combinaciones de color deberían ser de acuerdo al sabor elegido y con la preferencia de la población a la que va dirigida. (La selección del sabor usualmente precede a la selección del color en la secuencia de desarrollo). Las tabletas moteadas son más atractivas para los niños que para los adultos o pacientes geriátricos.

COLOR	SABOR
Rosa a rojo	Cereza, tuti-frutti, zarzamora, manzana
Café	Chocolate, maple, nuez
Amarillo a naranja	Limón, lima, naranja, mezcla de cítricos
Verde	Lima, menta, mentol, yerbabuena
Amarillo	Vainilla, plátano
Violeta a púrpura	Uva
Azul	Menta
Moteado	Depende de los sabores seleccionados

Cuadro 3. Relación del color con el sabor.⁽⁴⁾

1.2.4 EVALUACIÓN DE LAS TABLETAS MASTICABLES.

1.2.4.1 EVALUACIÓN ORGANOLÉPTICA

La evaluación organoléptica se lleva a cabo en varias etapas en el desarrollo de una tableta masticable.

i. Evaluación del fármaco. Caracterización y comparación del fármaco contra un estándar de referencia conocido.

ii. Evaluación del recubrimiento o fármaco tratado. Comparación de diferentes recubrimientos o tratamientos del fármaco contra el fármaco puro.

iii. Evaluación de la formulación sin saborizantes. Comparación entre diferentes vehículos, proporciones de vehículos u otras variables de formulación (excepto sabores) en presencia del fármaco tratado o recubierto.

iv. Evaluación de una formulación con saborizantes. Comparación entre diferentes formulaciones saborizadas.

v. Selección final y prueba de aceptación del producto. Comparación entre dos formulaciones tentativas y un producto competitivo.

Los pasos i, ii, y iii son llevados a cabo generalmente por el formulador, ya sea solo o en colaboración con un pequeño panel de sabor dentro del laboratorio de desarrollo.

Los pasos iv, y v se determinan por medio de un panel de sabor.

1.2.4.2 EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD

En la evaluación de la estabilidad química y física, muchos de los mismos criterios aplicables a tabletas normales son examinados en tabletas masticables. En las tabletas masticables la prueba de desintegración no tiene sentido. La exposición de un producto a temperaturas elevadas y la presencia de humedad es altamente dañino para la estabilidad del producto. Por lo que se reta a las formulaciones prototipo bajo estas condiciones para predecir la estabilidad a largo plazo. Cualquier estudio de estabilidad involucra la comparación de un valor inicial con las observaciones subsecuentes llevadas a varios intervalos de tiempo y bajo varias condiciones de almacenaje.

1.2.4.3 EVALUACIÓN "IN VIVO- IN VITRO"⁽¹⁶⁾

El formulador debe ser cuidadoso para asegurar que se alcanza un balance adecuado entre los niveles de enmascaramiento del sabor, y el grado de liberación del fármaco en el organismo, por lo que se debe comprobar que la técnica de enmascaramiento del sabor no afecta significativamente la liberación del fármaco. Generalmente la correlación "in vivo-in vitro" se hace entre la disolución, y un parametro farmacocinético, tal como, el nivel plasmático del fármaco en el organismo.

1.3 EXCIPIENTES PARA TABLETAS

Los principales tipos de excipientes usados para preparar una tableta son: diluentes, aglutinantes, desintegrantes, y lubricantes, los cuales están presentes en casi todas las formulaciones de tabletas. Otros excipientes son usados para propósitos específicos como los colorantes, deslizantes, antiadherentes, edulcorantes, y saborizantes. Cada excipiente es seleccionado de acuerdo a las condiciones de manufactura y uso del producto.

1.3.1 DILUENTES

Los diluentes son usados para incrementar el volumen de la tableta así como para obtener una formulación adecuada para la compresión.

1.3.1.1 PROPIEDADES IDEALES DE UN DILUENTE

Las siguientes propiedades son deseables para cualquier excipiente de tabletas no importando el método de manufactura usado.

1. El material debe tener alta fluidez y compresibilidad., y tener la capacidad de poder ser reprocesado en caso necesario, sin pérdida de flujo o compresibilidad.
2. Debe ser fisiológicamente inerte y no interferir con la biodisponibilidad del principio activo.
3. No debe reaccionar con el principio activo.
4. Debe ser estable al aire, humedad, y calor.
5. Debe tener un gran potencial de carga, el cual es definido como la capacidad de un vehículo para compresión directa de aceptar otros materiales en la formulación incluyendo principio activo, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, etc., y retener una compresibilidad y flujo aceptables.
6. Debe aceptar coloración uniforme.
7. Debe de ser relativamente barato.
8. Debe poseer una agradable sensación en la boca, producida cuando el material es usado en tabletas masticables.
9. Debe tener tamaño de partícula entre el rango de la mayoría de los excipientes.
10. Debe tener un buen perfil de fuerza de compresión- dureza.

1.3.1.2 DILUENTES COMÚNMENTE USADOS EN TABLETAS^(6,14)

DILUENTES PARA GRANULACION HUMEDA. INSOLUBLES	DILUENTES PARA GRANULACION HUMEDA. SOLUBLES	DILUENTES-AGLOMERANTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA
Sulfato de calcio NF	Lactosa	Lactosa Spray-dried
Fosfato dibásico de calcio NF	Sucrosa	Lactosa Fast Flo
Sulfato tribásico de calcio NF	Manitol	Lactosa anhidra
Almidón	Sorbitol	Dextrosa (Emdex)
Carbonato de calcio	Dextrosa	Di-Pac
Celulosa microcristalina		Nu-Tab
Almidones modificados		Avicel pH 101 y pH 102
		Almidón Sta-Rx 1500

Cuadro 4. Diluentes para tabletas⁽¹⁴⁾

1.3.2 AGLUTINANTES

La granulación depende del aglutinante seleccionado, ya que según el aglutinante usado se obtiene la uniformidad de tamaño de partícula del granulado, dureza adecuada, facilidad de compresión, desintegración y con esto la calidad general de la tableta. Los aglutinantes son azúcares o materiales poliméricos los cuales podemos dividir en dos clases. 1) Polímeros naturales tales como los almidones y gomas, incluyendo acacia y tragacanto; y 2) Polímeros sintéticos tales como la polivinilpirrolidona (PVP), la etilcelulosa^(14,15) y la metilcelulosa (MC). Los aglutinantes de ambos tipos pueden ser adicionados en seco a la mezcla de polvos, y humedecer la mezcla posteriormente con agua, alcohol etílico, o mezcla alcohol etílico-agua⁽²⁴⁾. También el aglutinante puede ser puesto en solución en el solvente y luego adicionado a la mezcla de polvos. Usando la solución del aglutinante se requiere mucho menos del material aglutinante para alcanzar la misma dureza que si se adiciona en seco.

1.3.2.1 AGLUTINANTES COMÚNMENTE USADOS EN GRANULACIÓN HÚMEDA

AGLUTINANTE	FORMA EN QUE SE USA
Almidón	Pasta acuosa 5-10% w/v
Almidón pregelatinizado	Adición en seco a la mezcla de polvos 5-10%
Gelatina	Solución acuosa 2-10% o 2% en pasta de almidón
Polivinilpirrolidona (PVP)	Solución alcohólica o acuosa 5-20%
Metilcelulosa (varios grados de viscosidad)	Solución acuosa 2-10%
Carboximetilcelulosa sódica (bajo grado de viscosidad)	Solución acuosa 2-10%
Etilcelulosa (varios grados de viscosidad)	Solución alcohólica o hidroalcohólica 5-10%

Cuadro 5. Aglutinantes y sus concentraciones usuales⁽¹⁴⁾

1.3.3 LUBRICANTES

Los lubricantes se usan en la formulación para facilitar la expulsión de la tableta y para evitar el exceso de humedad en las matrices y punzones y así evitar el pegado de las tabletas a los mismos. Dos de los factores que son críticos para usar lubricantes son el tamaño de partícula del lubricante y el tipo y duración de mezclado.

Los lubricantes pueden ser divididos en dos categorías: 1) Los lubricantes de tipo hidrofóbico tales como las grasas y aceites, que son los más ampliamente usados; y 2) Los lubricantes solubles, los cuales son usados para tabletas que se disuelven por efervescencia. Los lubricantes de tipo hidrofóbico son los más efectivos, pero su excesivo uso resulta en convertir hidrofóbica a la tableta, y retarda la desintegración y la disolución del fármaco. La adición del lubricante puede ser directamente a la granulación en el mezclador, sólo que éste no es un método eficiente ya que la dispersión del lubricante podría no ser completa o podría ocurrir demezclado o estratificación. Otro método es remover algunos polvos finos por tamizado de una porción de granulado a través de una malla #60, mezclar el lubricante con los polvos finos, y luego adicionar la mezcla de polvos finos y el lubricante al granulado con mezclado apropiado.

1.3.3.1 LUBRICANTES COMÚNMENTE USADOS EN TABLETAS

LUBRICANTES PARA TABLETAS	
Hidrofóbicos	Hidrofílicos
Estearato de Magnesio	Polietilenglicol 4000
Estearato de Calcio	Polietilenglicol 6000
Estearato de Zinc	Benzoato de sodio
Aceites hidrogenados vegetales	Lauril sulfato de sodio
Sterotex	Lauril sulfato de magnesio
Talco	Aceite mineral ligero

Cuadro 6. Lubricantes⁽¹⁴⁾

El estearato de magnesio y el de calcio son los más usados como lubricantes, ellos se encuentran en tamaño de partícula mucho más pequeño que el ácido esteárico, y por lo tanto se requiere menor cantidad de estearatos, ya que resultan mejores propiedades de recubrimiento con tamaños de partícula más pequeño. De los dos, el estearato de magnesio es considerado el lubricante más eficiente y el más ampliamente usado.

1.3.4 DESINTEGRANTES

Los desintegrantes son sustancias que se adicionan a la granulación con el propósito de causar el rompimiento de la tableta cuando es colocada en un medio ambiente acuoso. La función del desintegrante es contrarrestar la acción del aglutinante y de las fuerzas físicas de compresión necesarias para formar la tableta. Idealmente debería causar el rompimiento de la tableta no sólo en gránulos de los cuales fué comprimido, sino también en partículas de las cuales el granulado fué preparado. A mayor efecto del agente granulante, más eficiente debe ser el agente desintegrante para liberar el ingrediente activo en el tracto gastrointestinal.

Hay dos métodos usados para incorporar los agentes desintegrantes en las tabletas. Estos métodos son adición externa y adición interna. El método más común es la adición externa en el cual el desintegrante es adicionado con mezclado al granulado justo antes de la compresión.

En la adición interna, el desintegrante es mezclado con otros polvos antes de humedecer la mezcla de polvos con la solución granulante. Por lo que, el desintegrante es incorporado dentro del granulado. Cuando se utiliza este método, parte del desintegrante es adicionado internamente y parte por adición externa. Ésto provee rompimiento inmediato de la tableta en gránulos y una posterior erosión de los gránulos a causa del desintegrante dentro del gránulo.

1.3.4.1 DESINTEGRANTES COMÚNMENTE USADOS EN TABLETAS

DESINTEGRANTE	Concentración en la granulación (% w/w)
Almidón USP	5-20
Sta-Rx 1500	5-15
Avicel	5-20
Solka-Floc BW 40	5-15
Acido algínico	5-10
Explotab	5-15
Kaolin	5-15
Veegum	5-15
Bentonita	5-15

Cuadro 7. Desintegrantes⁽¹⁴⁾

1.3.5 DESLIZANTES

Los deslizantes son sustancias que se adicionan a mezclas de polvos cohesivos y granulaciones, para mejorar sus propiedades de flujo por reducción de la fricción interpartícula. Los efectos producidos por diferentes deslizantes dependen de: 1) su naturaleza química en relación a la del polvo o granulado (por ejem; en la presencia de insaturaciones, enlaces iónicos, o puentes de hidrógeno en sus respectivas superficies las cuales podrian interactuar químicamente); y 2) factores físicos incluyendo la distribución del tamaño y forma de las partículas del deslizante y otros componentes de la formulación, contenido de humedad, y temperatura.

En general, deslizantes hidrofílicos tienden a ser más efectivos en polvos hidrofílicos que en polvos hidrofóbicos, y lo opuesto sucede con los deslizantes hidrofóbicos. Hay una concentración óptima para el buen funcionamiento del deslizante después de la cual el deslizante podría comenzar a actuar como un antideslizante. Este óptimo depende, entre otras cosas, en el nivel de humedad en la muestra. Algunos de los deslizantes más usuales y su concentración óptima se muestran en la siguiente tabla.

1.3.5.1 DESLIZANTES COMÚNMENTE USADOS EN TABLETAS

DESLIZANTES	Concentración para un flujo óptimo (% w/w)
Almidón	2--5
Talco	0.3--10
Estearato de Magnesio	0.2--2
Estearato de Calcio	0.25--3
Estearato de Zinc	0.2--2
Fosfato dibásico de Calcio	1--3
Carbonato de Magnesio	0.5--2
Óxido de Magnesio	0.5--2.5
Silicato de Calcio	0.5--1
Aerogels de sílica	0.1--0.5

Cuadro 8. Deslizantes⁽¹⁴⁾

Los deslizantes tipo sílica son los más eficientes a causa de su pequeño tamaño de partícula. Los hay en dos tipos, ambos insolubles: las sílicas pirogénicas preparadas por la combustión de tetracloruro de silicio, y el tipo precipitado preparado por la precipitación de silicatos solubles. Las sílicas pirogénicas como regla, tienen partículas más pequeñas, las cuales tienden a ser de figura esférica. Las sílicas pirogénicas están disponibles en formas hidrofílicas e hidrofóbicas.

1.3.6 ADITIVOS DE COLOR

La coloración de tabletas, en adición a su valor estético, sirve para distinguir un producto de otro durante la manufactura. También sirve para identificar la dosificación para el paciente. Los colorantes usados en productos farmacéuticos son limitados a los certificados por la FDA⁽³⁾ (Food and Drug Administration) como: colorantes FD&C (Food, Drug and Cosmetics), colorantes D&C (Drug and Cosmetics); o colorantes Ext.D&C (External Drug and Cosmetics). Los colorantes que son FD&C o D&C son adecuados para uso externo e interno. Estos son lacas, y ciertos colorantes naturales o sus derivados. Las lacas son colorantes adsorbidos generalmente en hidróxido de aluminio; están disponibles en estado regular (conteniendo 15 a 25% de colorante adsorbido) o concentrado (con 32 a 40% de colorante adsorbido). Las lacas son casi insolubles en agua pero pueden pintar ligeramente. Una regla general para el uso de colorantes es limitar la cantidad adicionada a un máximo de 0.05% de colorantes solubles en cualquier producto.

Dado que los colorantes son usados en concentraciones muy bajas, son frecuentemente tratados como materiales inertes, y su reactividad química potencial es ignorada. Un método conveniente de incorporación de colorantes es la granulación húmeda, por disolución o dispersión del colorante o laca en la solución aglutinante. Este método proporciona una distribución de color uniforme en el granulado. Los colorantes solubles disueltos en la solución aglutinante producirán una masa húmeda homogénea; pero en el secado ciertos colorantes solubles tienen una tendencia a migrar a la superficie del gránulo, produciendo tabletas moteadas en la compresión. Esto puede ser solucionado usando colorantes en laca y dispersándolos en la solución aglutinante con ayuda de mezclado a alta velocidad.

1.3.7 SABORIZANTES Y MODIFICADORES DEL SABOR

El sabor influencia la aceptabilidad de todas las cosas que son probadas, ya sea comida, bebida, o medicamentos. Es importante saber que una nota alta (primer sabor predominante) y una nota baja (sabor complementario), combinados dan un sabor completo. Los ácidos orgánicos (cítrico, málico, tartárico) y el cloruro de sodio se emplean, más que como saborizantes directos, como potenciadores de los edulcorantes y aromatizantes.

Dulzura relativa de los vehículos y edulcorantes auxiliares. La razón más importante para aceptar un vehículo como material de elección en formulaciones para tabletas masticables, es su habilidad para enmascarar o retardar el mal sabor de un fármaco. El siguiente cuadro muestra una escala de dulzura relativa aproximada de varios materiales, tomando el azúcar como una unidad de comparación. El cuadro también incluye los edulcorantes auxiliares los cuales son necesarios algunas veces para mejorar el sabor dulce natural del vehículo mismo.

1.3.7.1 EDULCORANTES COMÚNMENTE USADOS EN TABLETAS MASTICABLES

MATERIAL	DULZURA RELATIVA
Neohesperidina dihidrochalcona	2.000
Sacarina y Sacarina sódica	450
L-Aspartil-L-Fenilalalina	250
Glicerricina	50
Ciclamato de sodio	30-50
D-Fructuosa (Levulosa)	1.73
Xilitol	1
Sucrosa	1
Dextrosa (glucosa)	0.74
Manitol	0.5-0.7
Sorbitol	0.5-0.6
Maltosa	0.32
Lactosa	0.16

Cuadro 9. Edulcorantes⁽¹⁴⁾

1.4 OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA^(2,7,9,10)

Reconociendo que la acumulación de datos no es un sustituto para la experiencia del formulador, el diseño y análisis estadístico de experimentos se propone como una ayuda para la optimización de formulaciones. Por una inversión de tiempo relativamente pequeña al principio, el diseño estadístico y la evaluación de datos por computadora podrían contribuir a la comprensión de las formulaciones y reducir el riesgo de fallas costosas en lotes a escala producción.

Optimización y Validación en Fase Desarrollo.

Cuando el desarrollo alcanza la etapa donde los productos son manufacturados para lotes de estudios clínicos, es necesario el cumplimiento con las regulaciones de las Prácticas Adecuadas de Manufactura. El producto debe ser manufacturado en un equipo calificado y el proceso debe ser validado. Un proceso que no ha sido optimizado no puede ser validado.

La validación es establecer evidencia documentada que proporcione un alto grado de seguridad y reproducibilidad en cada operación esencial en el desarrollo y manufactura (incluyendo el control) de productos farmacéuticos. Cuando se siguen instrucciones estipuladas y procedimientos de control, la validación es capaz de asegurar con alto grado de confiabilidad la calidad deseada del producto

En la misma forma un proceso no puede ser validado si éste no ha sido descrito, o si la descripción es Incompleta, o si el equipo a ser usado no esta calificado. La validación de un proceso depende por lo tanto de un proceso optimizado, pero la optimización no es lo mismo que validación.

Los objetivos del Desarrollo son:

- Diseñar un producto de alta calidad.
- Determinar las materias primas apropiadas al diseño.
- Determinar las especificaciones del producto.
- Definición de parámetros críticos.
- Optimización.
- Escalamiento.
- Transferencia de tecnología.

Los objetivos para la optimización son:

- Encontrar la causa de puntos débiles de la formulación durante el desarrollo, los cuales algunas veces son detectados durante la manufactura.
- Mejorar aspectos de calidad.
- Elaborar límites de tolerancia para parámetros de proceso.
- Mejorar procedimientos de manufactura para ahorrar costos.

Los siguientes parámetros son ejemplos para optimización.

- Propiedades de flujo.
- Disolución.
- Desintegración.
- Tamaño de partícula.
- Biodisponibilidad y Liberación del fármaco.

Los resultados de la optimización deben comprender.

- Confirmación de la fórmula.
- Descripción del proceso de manufactura.
- Bases para la validación en fase desarrollo.

Escalamiento.

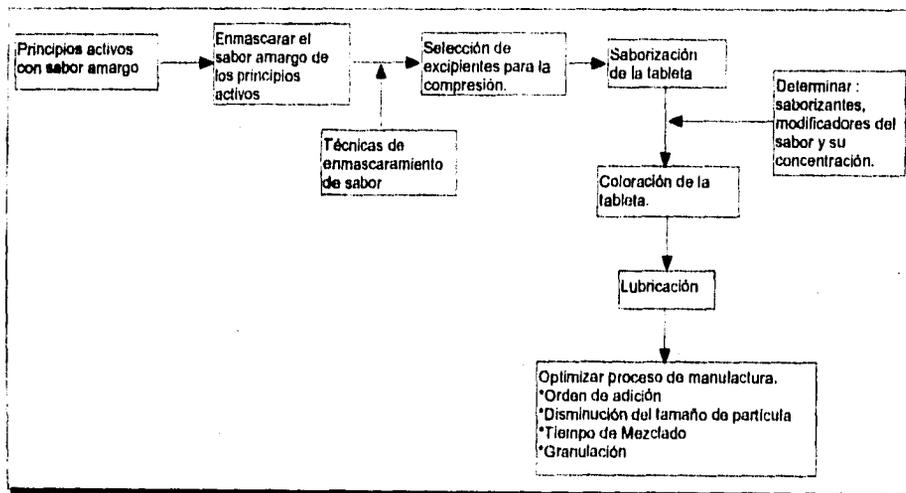
El escalamiento puede ser definido como: la transferencia del proceso de manufactura de laboratorio a planta piloto y después a producción, con la garantía de no presentarse cambios importantes en aspectos de calidad.

CAPITULO 2. METODOLOGÍA

2.1 ESTRATEGIA PARA EL DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN

A continuación se muestra el diagrama que describe la estrategia a seguir para el desarrollo de la formulación de la tableta masticable en cuestión.

Estrategia para el desarrollo de la formulación.



2.1.1 ENMASCARAMIENTO DEL SABOR AMARGO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

A continuación se mencionan las claves asignadas a los principios activos que se manejan en esta investigación.

Principio Activo "A" -----> Acetaminofén

Principio Activo "B" -----> Fenilpropanolamina Clorhidrato

Principio Activo "C" -----> Clorfeniramina Maleato

2.1.1.1 RECUBRIMIENTO POR GRANULACIÓN

Se prepararon dos granulados de los tres principios activos, usando una dispersión de Etilcelulosa N-7 (EC-N7), a dos diferentes concentraciones⁽¹⁰⁾. Los granulados obtenidos se comprimieron con lactosa anhidra como diluyente, y talco y estearato de magnesio como lubricantes.

La tabla siguiente muestra la formulación de los lotes preparados.

(mg/tableta)	Lote 1	Lote 2
	EC- N7 al 5%	EC- N7 al 7%
Principio Activo "A"	80.00	80.00
Principio Activo "B"	6.25	6.25
Principio Activo "C"	1.00	1.00
Etilcelulosa N-7	16.25	22.75
Lactosa Anhidra *	211.75	205.25
Talco	6.5	6.5
Estearato de Magnesio	3.25	3.25
Alcohol-Etílico (evapora)	0.0244 ml	0.0244 ml
Agua Purificada (evapora)	0.0081 ml	0.0081 ml
Total	325.00	325.00

* Ajustada para soportar la variación de conc. de la EC- N-7

Tabla 2.1.1.1. Recubrimiento por Granulación

Preparación. La EC se dispersó en una mezcla etanol-agua (75:25), adicionando la EC a la mezcla etanol-agua y con agitación vigorosa para facilitar la dispersión. Posteriormente en un mezclador planetario, se granuló la mezcla de los principios activos, previamente tamizados por malla #60, adicionando poco a poco la dispersión de EC con mezclado constante. El granulado húmedo se pasó a través de malla #12 y se sometió a secado en el horno a 45°C hasta alcanzar una humedad < 2%. Al granulado seco se le disminuyó el tamaño de partícula en un granulador oscilante usando malla #20. Se mezcló la cantidad correspondiente de granulado, con lactosa anhidra, durante 10 min. en un mezclador en "V". Posteriormente se adicionó talco y estearato de magnesio, previamente tamizados por malla #60, y se continuó el mezclado por 3 min. La mezcla final se comprimió para obtener tabletas

Condiciones de compresión.

Peso: 325 mg ± 5% (308.75 a 341.25 mg / tab.)

Dureza: 7.0 a 11.0 SCU

Grosor: 0.175 a 0.195 "

2.1.1.2 MICROENCAPSULACIÓN.

Se utilizó principio activo "A" microencapsulado por técnicas de recubrimiento de partículas en lecho fluido; de dos proveedores distintos, para valorar cual ofrecía mejor enmascaramiento del sabor amargo. Se prepararon tabletas usando ambos microencapsulados por separado, se adicionaron además los principios activos "B" y "C" para valorar el efecto total del sabor de los mismos. Para obtener el peso deseado de la tableta y una buena compresión de los polvos, se adicionó lactosa anhidra, talco, y estearato de magnesio.

La tabla siguiente muestra la formulación de los lotes preparados.

(mg/tableta)	Lote 3	Lote 4
	Proveedor H	Proveedor M
Principio Activo "A" (microencap. 93 %)	86.02 *	86.02 *
Principio Activo "B"	6.25	6.25
Principio Activo "C"	1.0	1.0
Lactosa Anhidra	221.98	221.98
Talco	6.5	6.5
Estearato de Magnesio	3.25	3.25
Total	325.00	325.00
* Equivalente a 80.0 mg de principio activo "A" sin recubrir		

Tabla 2.1.1.2 Microencapsulación

Preparación. Se mezclaron los tres principios activos junto con la lactosa anhidra, en un mezclador en "V" durante 10 min. En seguida se adicionó el talco y el estearato de magnesio, previamente tamizados por malla #60, se continuó mezclando por 3 min., y se comprimió la mezcla obtenida según las condiciones de compresión citadas en el punto 2.1.1.1

2.1.1.3 ADSORCIÓN⁽²⁰⁾

Se prepararon dos adsorbatos de los principios activos "B" y "C", a diferentes concentraciones sobre Veegum F. Los adsorbatos se prepararon de la siguiente manera: los dos principios activos se disolvieron en una mezcla etanol-agua (50:50). La solución se adicionó al Veegum con mezclado hasta homogenización, el adsorbato se sometió a secado en el horno a una temperatura de 45°C hasta humedad < 2%. Con el adsorbato seco se prepararon tabletas. Para completar la fórmula se adicionó el principio activo "A" microencapsulado del proveedor "M". Para obtener el peso deseado de la tableta y una buena compresión de los polvos, se adicionó lactosa anhidra, talco, y estearato de magnesio.

La tabla siguiente muestra la formulación de los lotes preparados.

(mg/ tableta)	Lote 5	Lote 6
	Adsorbato al 8%	Adsorbato al 10%
Principio Activo "A" **	86.02	86.02
Principio Activo "B"	6.25	6.25
Principio Activo "C"	1.00	1.00
Veegum F	26.00	32.50
Lactosa Anhidra **	195.98	189.48
Talco	6.50	6.50
Estearato de Magnesio	3.25	3.25
Total	325.00	325.00
* Microencapsulado al 93% Proveedor "M".		
** Cantidad ajustada para soportar la variación de Veegum F.		

Tabla 2.1.1.3 Adsorción con Veegum

Preparación. Se mezcló el principio activo "A", el adsorbato, y la lactosa anhidra, en un mezclador en "V" durante 10 min, en seguida se adicionó el talco y el estearato de magnesio previamente tamizados por malla #60, y se continuó mezclando por 3 min. La mezcla obtenida se comprimó según las condiciones citadas en el punto 2.1.1.1

2.1.2 SELECCIÓN DEL DILUENTE

Se eligió el lote 4 (2.1.1.2) como formulación base para realizar las pruebas de selección de diluyente. Tomando en cuenta que se deseaba obtener una tableta masticable, y de acuerdo a la experiencia con otros productos similares, se determinó adicionar dextrosa anhidra a la formulación para proporcionarle flujo, compresibilidad, y una agradable sensación en la boca. Considerando que los lotes previamente preparados no presentaron problemas en la compresión, se decidió continuar usando lactosa anhidra en la formulación. Se prepararon 3 lotes con diferentes proporciones de dextrosa anhidra-lactosa anhidra.

La tabla siguiente muestra la formulación de los lotes preparados.

(mg/tableta)	Lote 7	Lote 8	Lote 9
Principio Activo "A" *	86.02	86.02	86.02
Principio Activo "B"	6.25	6.25	6.25
Principio Activo "C"	1.00	1.00	1.00
Dextrose Anhidra	97.50	110.99	124.48
Lactosa Anhidra	124.48	110.99	97.50
Talco	6.50	6.50	6.50
Estearato de Magnesio	3.25	3.25	3.25
Total	325.00	325.00	325.00
* Microencapsulado al 93% Proveedor "M".			

Tabla 2.1.2 Selección del Diluyente

Procedimiento. Igual que el descrito en el punto 2.1.1.2, adicionando la dextrosa anhidra al mismo tiempo que la lactosa.

2.1.3 SABORIZACIÓN DE LA FORMULACION

Determinación de saborizantes y modificadores del sabor.

Una de las condiciones principales para el desarrollo de esta formulación, era que la tableta debería proveer sabor naranja agridulce, y dado que hasta el momento no se contaba con una formulación, en la cual el sabor amargo de los principios activos estuviera totalmente enmascarado, se hizo necesario la incorporación de edulcorantes, además de los saborizantes sólidos. Por lo tanto se decidió dar más dulzura a la tableta usando una combinación de sacarina sódica y ciclamato de sodio, así como la adición de ácido cítrico y saborizante naranja artificial para obtener el sabor requerido. Se probaron cuatro saborizantes naranja artificiales, de los cuales se seleccionó uno, en base a los resultados del panel de sabor.

2.1.3.1 DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE CICLAMATO DE SODIO Y ÁCIDO CÍTRICO.

Para determinar la concentración de ciclamato de sodio y de ácido cítrico que proporcionarían el sabor agridulce requerido en la tableta, se prepararon 4 lotes de acuerdo a un diseño experimental factorial 2². Los niveles para cada variable se determinaron de acuerdo a la experiencia con productos similares. Para realizar esta prueba se utilizó como base la formulación del lote 9 (2.1.2). Se decidió usar el mínimo posible de sacarina sódica dado que tiene restricciones por parte de las autoridades sanitarias. La dextrosa anhidra se eligió como diluyente para ajustar el peso final de la tableta.

La concentración de sacarina sódica que se eligió para realizar los lotes prueba fue:

1.0% w/w (3.25/325.0 mg)

FACTORIAL 2²

nivel	Variable 1		Variable 2	
	Ciclamato de sodio		Acido Cítrico	
	mg / tab.	conc.	mg / tab.	conc.
bajo (--)	3.25	1.0%	3.25	1.0%
alto (+)	16.25	5.0%	4.23	1.3%

Variables y Niveles Factorial 2²

La tabla siguiente muestra la formulación de los 4 lotes de prueba que se prepararon.

(mg/tableta)	Lote 10	Lote 11	Lote 12	Lote 13
Principio Activo "A" *	86.02	86.02	86.02	86.02
Principio Activo "B"	6.25	6.25	6.25	6.25
Principio Activo "C"	1.00	1.00	1.00	1.00
Dextrosa Anhidra	114.73	101.73	113.75	100.75
Lactosa Anhidra	97.50	97.50	97.50	97.50
Sacarina Sódica	3.25	3.25	3.25	3.25
Ciclamato de Sodio	3.25	16.25	3.25	16.25
Acido cítrico	3.25	3.25	4.23	4.23
Talco	6.50	6.50	6.50	6.50
Estearato de Magnesio	3.25	3.25	3.25	3.25
Total	325.00	325.00	325.00	325.00
* Microencapsulado al 93% Proveedor "M".				

Tabla 2.1.3.1 Modificadores del Sabor

Preparación.

Se mezclaron los tres principios activos, junto con la sacarina sódica, el ciclamato de sodio, y el ácido cítrico, previamente tamizados por malla #60, en un mezclador en "V" durante 10 min. Se adicionó la dextrosa y la lactosa, previamente tamizadas por malla #35, y se mezcló durante 10 min. Por último se adicionó el talco y el estearato de magnesio, previamente tamizados por malla #60, y se mezcló durante 3 min. Se comprimió de acuerdo a las condiciones citadas en el punto 2.1.1.1

- Se efectuó panel de sabor de los lotes obtenidos.

2.1.3.2 SELECCIÓN DEL SABORIZANTE

Se probaron cuatro saborizantes naranja de distintos proveedores, a los que se les asignó por simplicidad las claves GN, AMC, SINP, y NV2. La concentración de saborizante empleada fué 1.0% w/w para cada lote. Se trabajó con la formulación del lote 13 (2.1.3.1) como base para continuar con el desarrollo.

La tabla siguiente muestra los lotes que se prepararon.

(mg/tableta)	Lote 14	Lote 15	Lote 16	Lote 17
	PROVEEDOR			
	GN	AMC	SINP	NV2
Principio Activo "A" *	86.02	86.02	86.02	86.02
Principio Activo "B"	6.25	6.25	6.25	6.25
Principio Activo "C"	1.00	1.00	1.00	1.00
Dextrosa Anhidra	97.50	97.50	97.50	97.50
Lactosa Anhidra	97.50	97.50	97.50	97.50
Sacarina Sódica	3.25	3.25	3.25	3.25
Ciclamato de Sodio	16.25	16.25	16.25	16.25
Acido cítrico	4.23	4.23	4.23	4.23
Saborizante Naranja	3.25	3.25	3.25	3.25
Talco	6.50	6.50	6.50	6.50
Estearato de Mg.	3.25	3.25	3.25	3.25
Total	325.00	325.00	325.00	325.00
* Microencapsulado al 93% Proveedor "M".				

Tabla 2.1.3.2 Selección del Saborizante

Procedimiento.

Se mezclaron los principios activos "B" y "C", junto con la sacarina sódica, el ciclamato de sodio, el ácido cítrico, y el saborizante naranja, previamente tamizados por malla #60, en un mezclador en "V" durante 10 min. Se adicionó el principio activo "A", la dextrosa y la lactosa, previamente tamizados por malla #35, y se mezcló durante 10 min. Por último se adicionó el talco y el estearato de magnesio, previamente tamizados por malla #60, y se mezcló durante 3 min. Se comprimió de acuerdo a las condiciones citadas en el punto 2.1.1.1

- Se efectuó panel de sabor de los lotes obtenidos.

2.1.3.3 DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL SABORIZANTE

El siguiente paso fué determinar la concentración final del saborizante en la fórmula. Se probaron tres concentraciones distintas del saborizante seleccionado (SINP), la formulación del lote 16 (2.1.3.2) sirvió como base para el desarrollo de estas pruebas, la dextrosa se utilizó para ajustar el peso final. A continuación se muestra la tabla que indica la composición de los lotes preparados.

(mg/tableta)	Lote 18	Lote 19	Lote 20
	Conc. del Saborizante (w/w)		
	0.8%	1.0%	1.3%
Principio Activo "A" *	86.02	86.02	86.02
Principio Activo "B"	6.25	6.25	6.25
Principio Activo "C"	1.00	1.00	3.00
Dextrosa anhidra	98.15	97.50	96.85
Lactosa anhidra	97.50	97.50	97.50
Sacarina sódica	3.25	3.25	3.25
Ciclamato de sodio	16.25	16.25	16.25
Acido cítrico	4.23	4.23	4.23
Saborizante SINP	2.60	3.25	3.90
Talco	6.50	6.50	6.50
Estearato de Magnesio	3.25	3.25	3.25
Total	325.00	325.00	325.00
* Microencapsulado al 93% Proveedor "M".			

Tabla No. 2.1.3.3 Determinación de la Concentración del Saborizante.

Procedimiento.

Igual que el descrito en el punto 2.1.3.2

- Se efectuó panel de sabor de los lotes obtenidos.

2.1.4 COLORACIÓN DE LA TABLETA

Una vez que se eligió el saborizante y su concentración final en la formulación, se continuó con la coloración de la tableta. Para hacer más atractiva a la tableta se decidió darle un aspecto moteado de color amarillo-anaranjado. Para esto fué necesario la preparación de dos granulados coloreados, uno amarillo y otro anaranjado. Esta combinación de colores relaciona el sabor naranja-plífa agridulce con el aspecto de la tableta.

2.1.4.1 PREPARACIÓN DEL GRANULADO DE COLOR

Se hicieron pruebas para determinar la factibilidad de colorear un granulado preparado con lactosa, y otro preparado con dextrosa, los colorantes que se utilizaron no tienen restricciones para ser usados en medicamentos.

A continuación se muestran las pruebas que se realizaron.

	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D
	Granulado			
	Amarillo	Anaranjado	Amarillo	Anaranjado
Lactosa Anhidra	96.19 g	96.00 g	-----	-----
Dextrosa Anhidra	-----	-----	96.19 g	96.00 g
Povidona K29/32	3.80 g	3.80 g	3.80 g	3.80 g
Colorante D&C Rojo No.22	-----	0.10 g	-----	0.10 g
Colorante D&C Amarillo No.10 Aluminio Iaca.	0.01 g	0.10 g	0.01 g	0.10 g
Alcohol Etílico	8.5 ml	8.5 ml	8.5 ml	8.5 ml
Agua Purificada	8.5 ml	8.5 ml	8.5 ml	8.5 ml

Tabla 2.1.4.1 Granulado de Color

Procedimiento.

1. Adicionar la lactosa o la dextrosa, según sea el caso, y la povidona a un mezclador planetario, y mezclar durante 10 min.
2. Disolver el(los) colorante(s) en la mezcla etanol-agua (50:50), homogeneizar la solución de color con agitación.

3. Granular la mezcla del paso 1 con la solución del paso 2. Adicionar poco a poco la solución de color.
4. Tamizar el granulado húmedo por malla #8-10
5. Secar el granulado húmedo a 45-50°C hasta que la humedad sea del 1-2%.
6. Tamizar el granulado seco por malla #30.
7. Eliminar los polvos finos que pasen por malla #60.
8. Observar la apariencia del granulado

2.1.4.2 GRANULADO AMARILLO DE LACTOSA

Se probaron tres distintas concentraciones de colorante amarillo No.10, para determinar la intensidad de color final del granulado amarillo, se tomó en cuenta el granulado del lote "A" (2.1.4.1) para realizar las pruebas.

A continuación se muestra la composición de los granulados preparados.

	Lote E	Lote F	Lote G
Lactosa Anhidra	96.17 g	96.15 g	96.13 g
Povidona K 29/32	3.80 g	3.80 g	3.80 g
Colorante D&C Amarillo No.10 Aluminio laca	0.03 g	0.05 g	0.07 g
Alcohol Etilico	8.5 ml	8.5 ml	8.5 ml
Agua Purificada	8.5 ml	8.5 ml	8.5 ml
Total	100.00 g	100.00 g	100.00 g

Tabla 2.1.4.2 Granulado Amarillo

Procedimiento.

Igual que el descrito en el punto 2.1.4.1

2.1.4.3 GRANULADO ANARANJADO DE LACTOSA

Se probaron cuatro soluciones de color de una mezcla de Rojo No. 22 y Amarillo No. 10 a diferentes concentraciones para determinar la intensidad de color final de la lactosa anaranjada. Se tomó en cuenta el granulado del lote "B" (2.1.4.1) para realizar las pruebas.

	Lote H	Lote I	Lote J	Lote K
Lactosa Anhidra	95.92 g	95.93 g	95.93 g	95.92 g
Povidona K 29/32	3.80 g	3.80 g	3.80 g	3.80 g
Colorante D&C Rojo No. 22	0.21 g	0.18 g	0.09 g	0.07 g
Colorante D&C Amarillo No.10 Aluminio laca	0.07 g	0.09 g	0.18 g	0.21 g
Alcohol Etílico	8.5 ml	8.5 ml	8.5 ml	8.5 ml
Agua Purificada	8.5 ml	8.5 ml	8.5 ml	8.5 ml
Total	100.00	100.00	100.00	100.00

Tabla 2.1.4.3 Granulado Anaranjado

Procedimiento.

Igual que el descrito en el punto 2.1.4.1

2.1.4.4 RELACIÓN GRANULADO AMARILLO-GRANULADO ANARANJADO EN LA TABLETA

Después de determinar la intensidad de color de los granulados amarillo y anaranjado, se continuó con la prueba para determinar la proporción de ambos granulados en la tableta, la cual debería presentar un aspecto moteado y atractivo para el consumidor.

A continuación se muestra la composición de los lotes que se prepararon para realizar la prueba. Se utilizó la formulación del lote 20 (2.1.3.3) como base para desarrollar las pruebas correspondientes

(mg/tableta)	Lote 21	Lote 22	Lote 23
Principio Activo "A" *	86.02	86.02	86.02
Principio Activo "B"	6.25	6.25	6.25
Principio Activo "C"	1.00	1.00	1.00
Dextrosa Anhidra	96.85	96.85	96.85
Lactosa Amerilla	65.00	48.75	32.50
Lactosa Anaranjada	32.50	48.75	65.00
Sacarina Sódica	3.25	3.25	3.25
Ciclamoto de Sodio	16.25	16.25	16.25
Ácido Cítrico	4.23	4.23	4.23
Saborizante SINP	3.90	3.90	3.90
Talco	6.50	6.50	6.50
Estearato de Magnesio	3.25	3.25	3.25
Total	325.00	325.00	325.00
* Microencapsulado al 93% Proveedor "M".			

Tabla 2.1.4.4 Relación de Granulados de Color

Procedimiento.

Igual que el descrito en el punto 2.1.3.2

- ♦ Se evaluó el aspecto de la tableta, por inspección visual.

2.1.5 LUBRICACIÓN

En los lotes anteriores no se presentaron problemas con la lubricación, solo después de incorporar el granulado de lactosa se observaron problemas con el flujo de los polvos, por lo que se adicionó Cab-O-Sil.

El Cab-O-Sil se adicionó en una proporción de 0.5% w/w, se ajustó el peso final disminuyendo la cantidad proporcional de talco. Se trabajó con la formulación del lote 21 (2.1.4.4) como referencia.

(mg/tableta)	Lote 24
Principio Activo "A" *	86.02
Principio Activo "B"	6.56**
Principio Activo "C"	1.00
Dextrosa Anhidra	96.54
Lactosa Amarilla	65.00
Lactosa Anaranjada	32.50
Sacarina Sódica	3.25
Ciclamato de Sodio	16.25
Ácido Cítrico	4.23
Saborizante SINP	3.90
Talco	4.87
Estearato de Magnesio	3.25
Cab-O-Sil	1.63
Total	325.00
* Microencapsulado al 93% Proveedor "M".	
** Incluye el 5% de sobrecarga	

Tabla 2.1.5 Lubricación

Procedimiento.

Igual que el descrito en el punto 2.1.3.2

Se adicionó el Cab-o-Sil junto con el talco y el estearato de magnesio

- Evaluar la lubricación de la mezcla por medio de pruebas tales como, el ángulo de reposo y la velocidad de flujo.

2.1.6 DEFINICIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA⁽¹⁷⁾

En la prueba de uniformidad de contenido realizada por duplicado al lote 24 (2.1.5), se obtuvo que los principios activos "B" y "C" no resultaron homogéneos, por lo que se hicieron modificaciones al proceso de manufactura para lograr uniformidad de contenido de los principios activos.

Se plantearon las siguientes soluciones para resolver el problema.

1. Modificar el **orden de mezclado** de los componentes.
2. **Calibración del tamaño de partícula** de los granulados de color de lactosa.
3. Modificación del **tiempo de mezclado** en las etapas críticas del proceso.
4. **Granular** el P.A. "A" y el P.A. "B" junto con la lactosa.

2.1.6.1 ÓRDEN DE MEZCLADO

Se prepararon tres lotes diferentes en los cuales se varió el orden de mezclado de los componentes. La formulación final queda como se indica en el lote 24 y el proceso de manufactura de cada lote se muestra a continuación.

LOTE 25

1. En un mezclador en "V" de tamaño adecuado adicionar el principio activo "A" y la dextrosa anhidra, previamente tamizados por malla #35, y mezclar durante 10 min.
2. Adicionar a la mezcla del paso 1 los principios activos "B" y "C", previamente tamizados por malla #60, y mezclar durante 10 min.
3. Adicionar a la mezcla del paso 2 la sacarina sódica, el ciclamato de sodio, el ácido cítrico, y el saborizante SINP, previamente tamizados por malla #60, y mezclar durante 10 min.
4. Adicionar a la mezcla del paso 3 la lactosa amarilla y la lactosa anaranjada, previamente tamizados por malla #35, y mezclar durante 10 min.
5. Adicionar a la mezcla del paso 4 el Cab-O-Sil, el talco y el estearato de magnesio, previamente tamizados por malla No.60, y mezclar durante 3 min.

Condiciones de compresión. La mezcla obtenida se comprimió según las condiciones citadas en el punto 2.1.1.1

LOTE 26

1. Mezclar los principios activos "B" y "C" junto con la sacarina sódica, el ciclamato de sodio, el ácido cítrico, y el saborizante SINP, previamente tamizados por malla #60, en un mezclador en "V" durante 10 min.

2. Adicionar a la mezcla del paso 1, el principio activo "A", y la dextrosa, previamente tamizados por malla #35, y mezclar durante 10 min.

3. Adicionar a la mezcla del paso 2, las lactosas amarilla y anaranjada, previamente tamizados por malla #35, y mezclar durante 10 min.

4. Adicionar a la mezcla del paso 3 el Cab-O-Sil, el talco y el estearato de magnesio, previamente tamizados por malla #60, y mezclar durante 3 min.

Condiciones de compresión. Peso 325.0 mg \pm 10 mg, Dureza 7-11 SCU

LOTE 27

1. Premezcla. En un mezclador en "V" de tamaño adecuado adicionar la sacarina sódica, el ciclamato de sodio, el ácido cítrico, el saborizante SINP, los principios activos "B" y "C", y 1/2 de la cantidad total de Cab-O-Sil, mezclar durante 10 min.

2. Mezcla final. En un mezclador en "V" de tamaño adecuado para manufacturar el lote completo, adicionar la dextrosa anhidra y 1/2 de la cantidad total de Cab-O-Sil, mezclar durante 5 min.

3. Adicionar la premezcla del paso 1 previamente tamizada por malla #35 a la mezcla del paso 2, mezclar durante 10 min.

4. Adicionar a la mezcla del paso 3 el principio activo "A", previamente tamizado por malla #35, y mezclar durante 10 min.

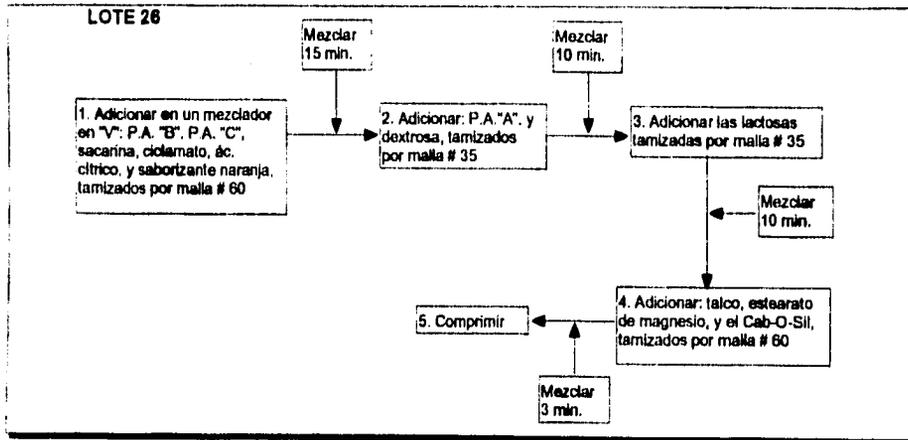
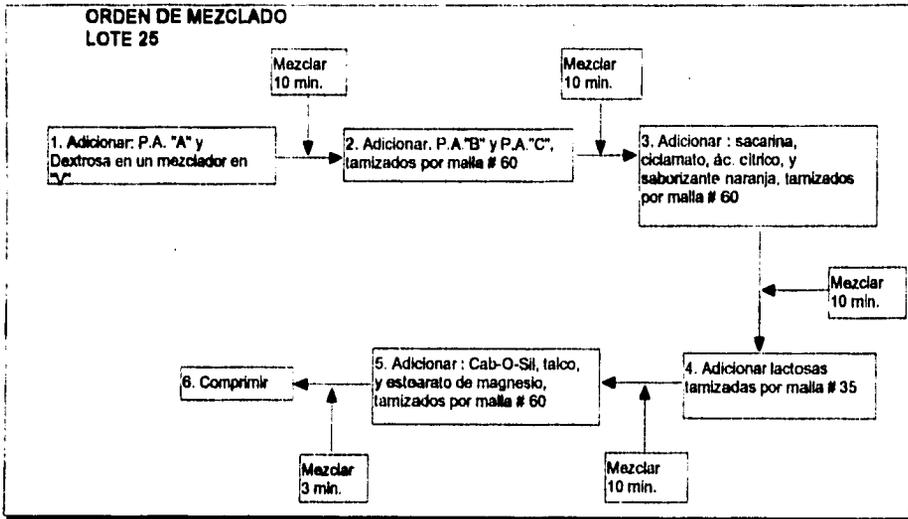
5. Adicionar a la mezcla del paso 4 las lactosas amarilla y anaranjada, previamente calibradas en malla 30-60, mezclar durante 10 min.

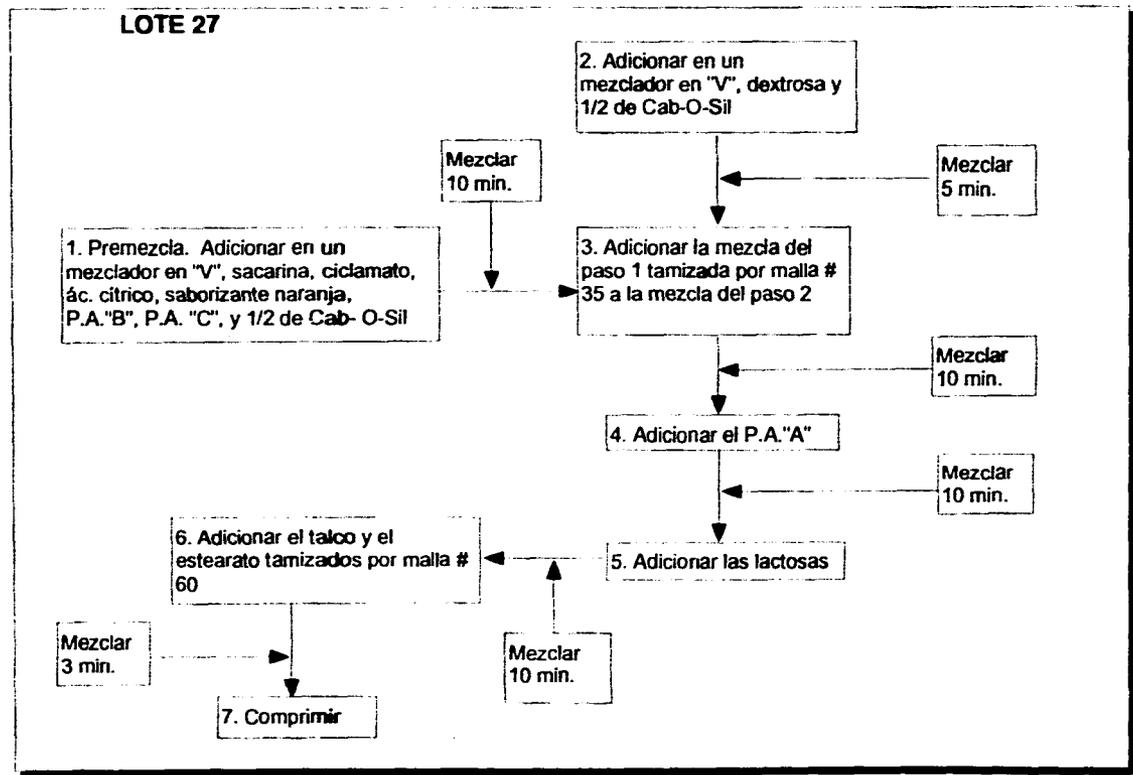
6. Adicionar a la mezcla del paso 5 el talco y el estearato de magnesio, previamente tamizados por malla #60, y mezclar durante 3 min.

Condiciones de compresión. Peso 325.0 mg \pm 10 mg, Dureza 7-11 SCU

- ♦ Realizar la prueba de uniformidad de contenido.

DEFINICIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA
ORDEN DE MEZCLADO





2.1.6.2 CALIBRACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE LOS GRANULADOS DE LACTOSA

Para detectar el efecto de la distribución del tamaño de partícula sobre la uniformidad de contenido de los principios activos, se calibró el granulado de lactosa entre malla 30-60 y malla 40-60. Los granulados obtenidos se utilizaron para fabricar dos lotes de prueba.

	Lote 28	Lote 29
Lactosas Calibradas	Malla 30-60	Malla 40-60

Tabla 2.1.6.2 Calibración del tamaño de partícula.

Procedimiento Como lo indica el lote 27 (2.1.6.1)

- Evaluar Uniformidad de Contenido de los principios activos "B" y "C".

2.1.6.3 MODIFICACIÓN DEL TIEMPO DE MEZCLADO

Se elaboró un diseño experimental factorial 2^2 para detectar el efecto del tiempo de mezclado en dos etapas críticas del proceso de manufactura: sobre la uniformidad de contenido de los principios activos "B" y "C". Se modificaron el tiempo de mezclado de la premezcla y el tiempo de mezclado después de la adición de las lactosas. El proceso de manufactura que se empleó en esta serie de pruebas fué el mismo seguido en el lote 27 (2.1.6.1), sólo que se utilizaron granulados de lactosa calibrados por malla 40-60

Factorial 2^2

nivel	Variable 1	Variable 2
	Tiempo de mezclado de la premezcla	Tiempo de mezclado después de la adición de los granulados de color
	tiempo 1	tiempo 2
bajo (-)	5 min.	5 min.
alto (+)	15 min.	15 min.

Variables y niveles del factorial 2^2

Modificación del tiempo de mezclado.

	Lote 30	Lote 31	Lote 32	Lote 33
	Tiempo de mezclado			
Tiempo 1	5 min.	15 min.	5 min.	15 min.
Tiempo 2	5 min.	5 min.	15 min.	15 min.

Tabla 2.1.6.3 Modificación del tiempo de mezclado.

Procedimiento. Como lo indica el lote 27 (2.1.6.1), con granulados de lactosa calibrados por malla 40-60.

- Evaluar Uniformidad de Contenido de los principios activos "B" y "C".

2.1.6.4 GRANULACIÓN

En base a los resultados obtenidos de la prueba de uniformidad de contenido, realizada a los lotes 25 al 33, se determinó granular al principio activo "C" junto con la lactosa amarilla, para así mejorar la uniformidad de contenido. Se consideraron dos métodos de granulación, los cuales fueron:

2.1.6.4.1 GRANULACIÓN MÉTODO A

Procedimiento.

1. En un mezclador planetario de tamaño adecuado adicionar la lactosa anhidra, y el principio activo "C" y mezclar durante 10 min.
2. Disolver el colorante amarillo No.10 en la mezcla etanoi-agua (50:50), y homogeneizar la solución de color con agitación.
3. Adicionar la povidona a la solución de color (paso 2) y mezclar hasta que se forme una dispersión uniforme.
4. Granular la mezcla del paso 1 con la dispersión del paso 3.
5. Tamizar el granulado húmedo por malla #8-10
6. Secar el granulado húmedo a 45-50°C hasta que la humedad sea 1-2%.
7. Tamizar el granulado seco por malla #35, eliminar los polvos finos que pasen malla #60.
8. Determinar las características físicas del granulado.

2.1.6.4.2 GRANULACIÓN MÉTODO B

Procedimiento.

1. En un mezclador planetario de tamaño adecuado adicionar la lactosa anhidra.
2. Disolver el principio activo "C" y el colorante amarillo No.10 en la mezcla etanol-agua (50:50), y homogenizar la solución de color con agitación.
3. Adicionar la povidona a la solución de color (paso 2) y mezclar hasta que se forme una dispersión uniforme.
4. Granular la mezcla del paso 1 con la dispersión del paso 3.
5. Tamizar el granulado húmedo por malla #8-10
6. Secar el granulado húmedo a 45-50°C hasta que la humedad sea 1-2%.
7. Tamizar el granulado seco por malla #35, eliminar los polvos finos que pasen malla #60.
8. Determinar las características físicas del granulado.

2.1.6.4.3 EFECTO DE LA GRANULACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO "C", EN LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE LAS TABLETAS.

Preparar los siguientes lotes para verificar la uniformidad de contenido del principio activo "C".

	Lote 34	Lote 35
Granulado activo preparado por el método	A	B

Procedimiento.

1. Premezcla. En un mezclador en "V" de tamaño adecuado adicionar la sacarina sódica, el ciclamato de sodio, el ácido cítrico, el saborizante SINP, el principio activo "B" y 1/2 de la cantidad total de Cab-O-Sil; mezclar durante 5 min.
2. Mezcla final. En un mezclador en "V" de tamaño adecuado para manufacturar el lote completo, adicionar la dextrosa anhidra y 1/2 de la cantidad total de Cab-O-Sil, mezclar durante 5 min.

3. Adicionar la premezcla del paso 1 previamente tamizada por malla #35 a la mezcla del paso 2 , mezclar durante 10 min.

4. Adicionar a la mezcla del paso 3 el principio activo "A", previamente tamizado por malla #35, y mezclar durante 10 min.

5. Adicionar a la mezcla del paso 4 el granulado amarillo de lactosa A o B segun sea el caso, y el granulado anaranjado, previamente calibrados en malla 40-60, mezclar durante 5 min.

6. Adicionar a la mezcla del paso 5 el talco y el estearato de magnesio, previamente tamizados por malla #60, y mezclar durante 3 min.

Condiciones de compresión.

La mezcla obtenida se comprimió segun las condiciones citadas en el punto 2.1.1.1

- Se realizó la prueba de uniformidad de contenido a los dos lotes.

CAPITULO 3. RESULTADOS Y DISCUSION

3.1 ENMASCARAMIENTO DEL SABOR AMARGO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

3.1.1 RECUBRIMIENTO POR GRANULACIÓN.

A continuación los resultados que se obtuvieron de las pruebas realizadas a los lotes 1 y 2.

No se encontraron ventajas con éste método para enmascarar el sabor amargo de los principios activos. El proceso de recubrimiento por granulación con EC-N7 involucra los siguientes inconvenientes:

- La dispersión de EC-N7 requiere de una agitación vigorosa para ser formada y se alcance la homogeneidad, además de que su manejo es difícil a causa de su alta viscosidad.
- El granulado seco produce una gran cantidad de finos al pasarlo por la malla #20 del granulador oscilante.
- Las tabletas de los dos lotes presentaron sabor amargo, además se observó que no hubo diferencia significativa en el sabor entre ambos lotes.
- La sensación en la boca al momento de masticar la tableta es aceptable, pero, se detectó la presencia de sabor amargo remanente.
- El proceso empleado para la producción de estos lotes presentó las inconveniencias de la granulación; referentes a equipo, mano de obra, y tiempo de proceso.

Hay que tomar en cuenta que las dos formulaciones no presentaron problemas en la compresión.

	Lote 1	Lote 2
Dureza (scu)	7.27	7.54
Friabilidad	0.32%	0.27%

Las respuestas a los problemas presentados pueden ser las siguientes.

1. La viscosidad de la dispersión de EC-N7 debe ser disminuída para facilitar su manejo, ya sea, utilizando EC-N7 de menor viscosidad, o disminuyendo la concentración de EC-N7 en la dispersión.

2. Se recomienda usar un plastificante, para dar más flexibilidad a la película de EC-N7, así como controlar la humedad en el granulado, para evitar la fractura de los gránulos en el tamizado y en la compresión.⁽¹⁾

3. El sabor amargo remanente, se debe a que no se realizó un recubrimiento en realidad, sino que se formó un granulado, el cual presenta partículas del principio activo en la superficie del gránulo, además de las partículas que se liberan al romper el gránulo en el tamizado por malla cerrada.

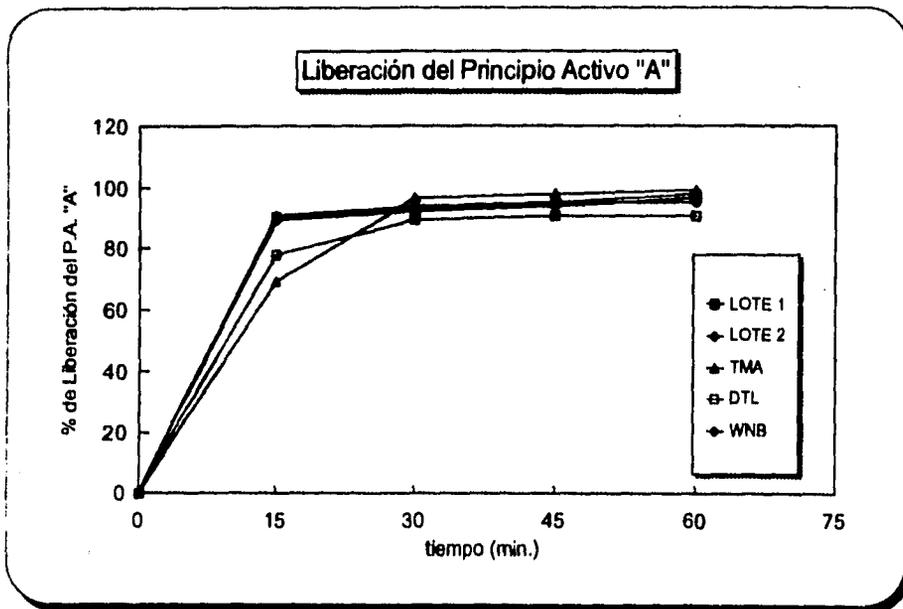
Se aconseja utilizar otra técnica de enmascaramiento del sabor, la cual no involucre el proceso de granulación, por razones ya mencionadas anteriormente.

Liberación del Principio Activo "A".

Se efectuó una prueba de liberación del principio activo "A" en los lotes 1 y 2, y los resultados se compararon con la liberación del mismo principio activo contenido en otras presentaciones en el mercado. Entre los lotes 1 y 2 no hubo diferencia en el perfil de disolución, siendo prácticamente igual, y con respecto a los otros productos en el mercado tampoco se observaron diferencias. Todos los lotes que se sometieron a prueba cumplen con la norma Q=80% en 30 min.

Podemos afirmar que la granulación con EC-N7 no interfiere en la liberación de los principios activos, a las concentraciones que se utilizaron en estas pruebas.

Gráfica No. 3.1.1 Prueba Comparativa de la Liberación del Principio Activo "A", entre Tabletas Masticables Preparadas con Granulado de EC-N7 (Lotes 1 y 2) y Tabletas Masticables de Otras Presentaciones en el Mercado, que Contienen el Mismo Principio Activo.⁽¹⁸⁾



% DE LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO "A"					
TIEMPO (min)	LOTE 1	LOTE 2	TMA	DTL	WNB
0	0	0	0	0	0
15	90.11	89.54	69.28	78.06	90.78
30	92.73	92.24	96.40	89.26	93.79
45	94.93	93.86	97.96	90.52	94.93
60	97.68	96.35	98.97	90.54	95.12

3.1.2 MICROENCAPSULACIÓN.

Se sometieron a prueba de sabor las tabletas de los lotes 3 y 4, resultando favorecida la formulación del lote 4 que emplea p.a. "A" microencapsulado del proveedor "M".

Se observaron las siguientes ventajas usando el microencapsulado del p.a. "A".

- Se obtiene mejor enmascaramiento del sabor amargo del principio activo "A" con el microencapsulado, que con el recubrimiento por granulación con EC-N7.
- Para la manufactura de las tabletas se realizó un proceso de compresión directa, en vez de una granulación con todas sus variables y gastos que implica.
- Se disminuyeron los efectos remanentes del sabor amargo.
- No se presentaron problemas en la compresión.

Como desventaja principal se tiene el costo del microencapsulado del p.a. "A", el cual es considerablemente más elevado que el principio activo sin recubrir. Además por esta técnica no se puede disponer de un microencapsulado de los principios activos "B" y "C" a la concentración requerida.

Por tratarse de un principio activo que es microencapsulado, se muestran pruebas de disolución para demostrar que la liberación del principio activo "A", no es afectada.

	Lote 3 Proveedor "H"	Lote 4 Proveedor "M"
Disolución Principio Activo "A" X = C.V. =	100.16% 2.36%	92.75% 3.08%
Ensayo Principio Activo "A" X = C.V. =	100.78% 0.95%	99.44% 0.63%
Criterios de Aceptación Disolución	Q = 80% en 30 min.	
Ensayo	90.0-110.0% 72.0-88.0 mg/tab	

Interpretación de resultados

Los dos microencapsulados cumplen con la especificación $Q=80\%$ en 30 min., podemos observar que el microencapsulado del proveedor "H" libera el principio activo "A" en un 100.16%, mientras que el microencapsulado del proveedor "M", libera el 92.75% del principio activo "A", en el mismo tiempo. La diferencia en los porcentajes de liberación nos pueden dar una información acerca del recubrimiento, el cual determina el enmascaramiento del sabor y la liberación del fármaco. De acuerdo a esto, podemos decir que el proveedor "M" nos ofrece un microencapsulado más adecuado para enmascarar el sabor amargo del principio activo "A", sin afectar la disolución.

En lo que toca a los principios activos "B" y "C", se hace necesario enmascarar el sabor de estos principios activos por otras técnicas tales como la adsorción, la saborización, etc.

3.1.3. ADSORCIÓN.

Se sometieron a prueba de sabor ambas formulaciones, resultando favorecida la del lote 5 que emplea un adsorbato de veegum al 8%.

En el uso de esta técnica para enmascaramiento del sabor se observaron las siguientes ventajas.

- Se logra enmascarar por completo el sabor amargo de los principios activos "B" y "C".
- La preparación del adsorbato implica menos etapas y menor costo que la preparación de un granulado con EC-N7.

- No hay problemas en la compresión, se alcanzan durezas >8.0 SCU y friabilidad <1%.

Como principales desventajas de esta técnica se tienen las siguientes:

- La sensación terrosa en la boca y el color café claro desagradable de la tableta.
- Se hicieron pruebas para colorear el adsorbato, pero, el color no resalta en el Veegum

Interpretación de resultados

Siendo que uno de los principales requisitos que debe de cumplir la tableta masticable en cuestión, es que tenga una apariencia agradable; y considerando que esta técnica no se considera apropiada para obtener tabletas de buena apariencia; aunque el sabor amargo de los principios activos si es enmascaraó, se recomienda enmascarar el sabor amargo de los principios activos "B" y "C" usando edulcorantes y modificadores del sabor.

3.2 SELECCIÓN DEL DILUENTE

Selección de la proporción de la mezcla dextrosa- lactosa como diluyente.

La formulación del lote 9 se eligió como la mejor opción de la relación dextrosa-lactosa como diluyentes para la tableta, en base a los resultados obtenidos de pruebas de flujo y densidad.^(B)

		Lote 7	Lote 8	Lote 9
GRANULADO*	ρ aparente	0.67	0.67	0.72
	ρ compactada	0.750	0.745	0.795
	ρ verdadera	1.4565	1.4485	1.4530
	Espacio vacío	0.806	0.802	0.701
	% Porosidad	54.00	53.75	50.45
	% Compactación	10.67	10.07	9.43
	Vel. de flujo (g/seg)	10.60	10.85	11.55
TABLETAS	Dureza (usc)	7.60	7.52	7.80
	Friabilidad (%)	0.19	0.11	0.14
* ρ = densidad, g / mL				

Interpretación de resultados

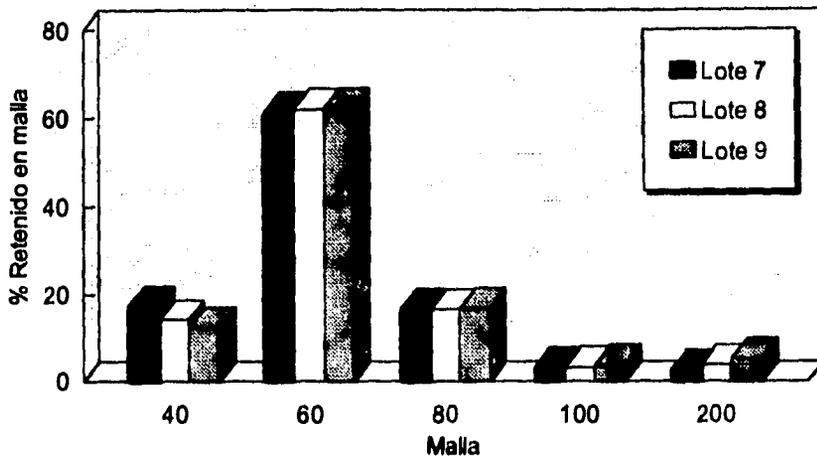
Los parámetros principales, considerados para la elección del diluyente, fueron: velocidad de flujo y % de compactación, los cuales nos indican la capacidad del granulado para fluir libremente en la toiva y las matrices, así como de su capacidad de formar un comprimido.

Hay que aclarar que no hay diferencia en los valores de estos parámetros para los tres lotes, siendo el lote 9 el que ligeramente tiene mejores resultados.

Distribución del tamaño de partícula

Observamos que el tamaño de partícula tiende a una distribución normal, tal y como se requiere para un granulado adecuado para la compresión.

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA



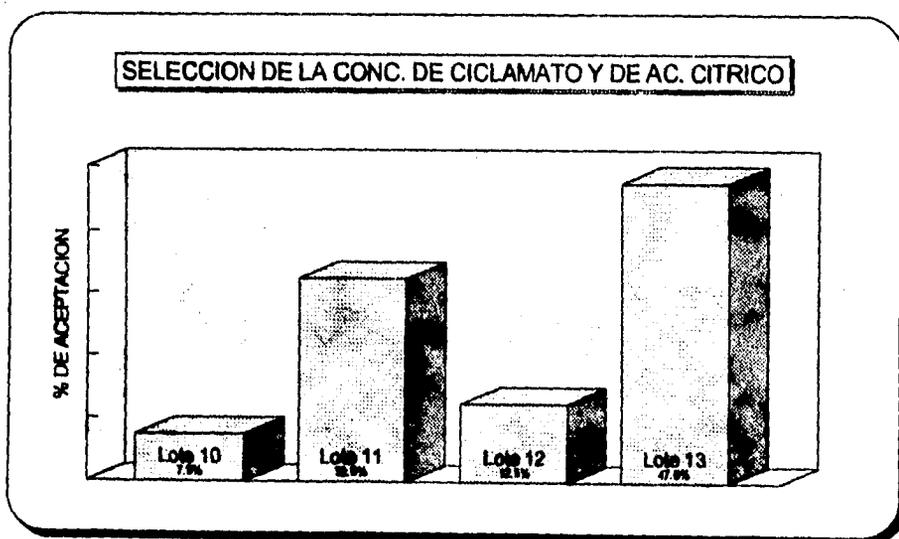
Malla	Abertura	% Retenido en malla*		
U.S. STD.	micras	Lote 7	Lote 8	Lote 9
35	500	0	0	0
40	420	17.14	14.24	12.32
60	250	60.90	61.98	62.05
80	177	16.55	16.45	16.74
100	149	2.99	3.38	3.65
200	74	2.42	3.95	5.24
total		100	100	100
Diámetro Prom.* (micras) =		326	318	312
* Los cálculos se realizaron según la ref. bibliográfica 8				

3.3 SABORIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN

3.3.1 DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE CICLAMATO DE SODIO Y ÁCIDO CÍTRICO.

Se sometieron a un panel de sabor, tabletas de cada uno de los cuatro lotes, identificadas correctamente, resultando las tabletas del lote 13, las más aceptables. En la prueba de sabor se les preguntó a los panelistas, cuál era la tableta que más les había gustado, se registraron las veces que cada lote fue seleccionado como el de mejor sabor, y se analizaron los resultados como se muestra a continuación.

Selección de la concentración de ciclamato de sodio y de ác. cítrico		
	Frecuencia de aceptación como el lote de mejor sabor	% de aceptación
Lote 10	3	7.5
Lote 11	13	32.5
Lote 12	5	12.5
Lote 13	19	47.5
Total	40	100



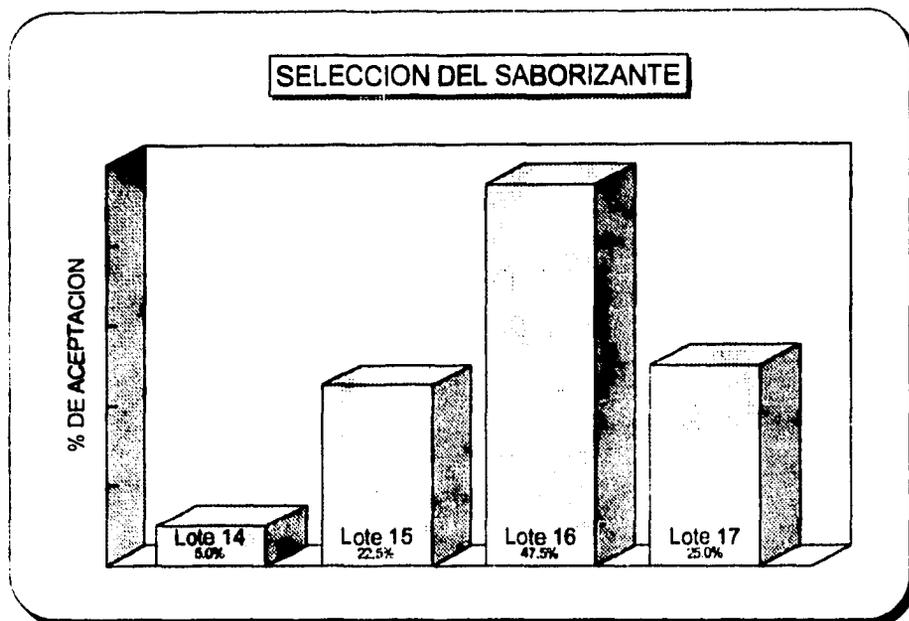
Interpretación de resultados

El ciclamato de sodio aumenta el poder edulcorante de la sacarina, proporcionando, así un mejor enmascaramiento del sabor amargo. Los resultados del panel de sabor nos muestran la preferencia por la formulación del lote 13, en la cual el ciclamato y el ac. cítrico se encuentran en mayor concentración, respecto al lote 10 en donde la concentración de los mismos es menor. La formulación del lote 11 fué bien aceptada, ya que tiene la misma concentración de ciclamato que el lote 13, pero menor concentración de ac. cítrico. Entre el lote 12 y el lote 10 que tienen menor cantidad de ciclamato no hay diferencia en el sabor, lo cual nos dice que el ciclamato está contribuyendo notablemente en el enmascaramiento del sabor amargo de los principios activos.

3.3.2 SELECCIÓN DEL SABORIZANTE

Se realizó un panel de sabor para determinar cual de los cuatro posibles saborizantes se emplearía en la formulación de la tableta. El saborizante SINP empleado en el lote 16 . fué el más aceptado para la tableta en cuestión.

Selección del saborizante			
	Saborizante	Frecuencia de aceptación como el lote de mejor sabor	% de aceptación
Lote 14	GN	2	5
Lote 15	AMC	9	22.5
Lote 16	SINP	19	47.5
Lote 17	NV2	10	25
	Total	40	100



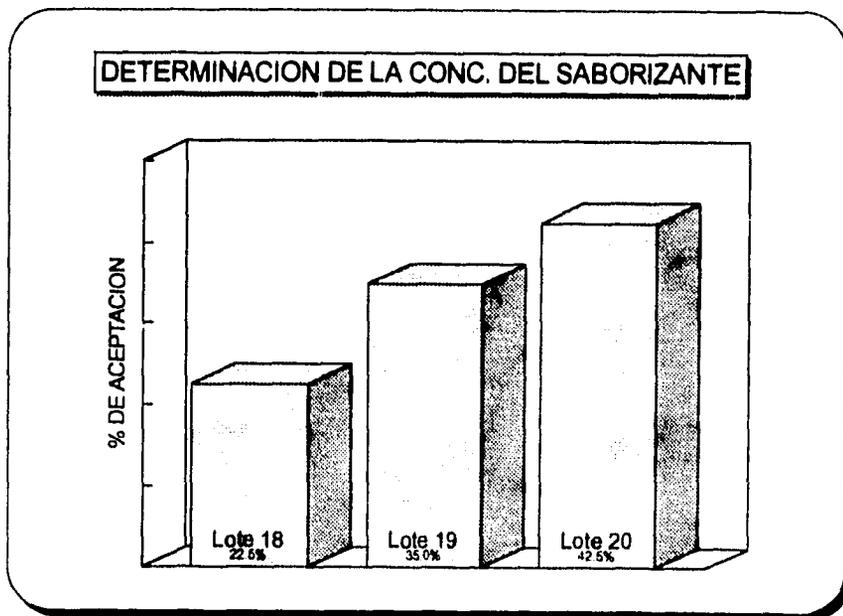
Interpretación de resultados

El saborizante SINP proporciona un sabor naranja-piña muy agradable, lo cual explica la gran aceptación de los panelistas por el lote 16 que lo contiene, mientras que el saborizante GN proporciona un sabor amargo parecido a la cáscara de naranja. En cuanto a los otros dos saborizantes, el AMC y el NVZ, proporcionan sabor naranja únicamente; a diferencia del saborizante SINP que proporciona una combinación de sabor naranja-piña, su aceptación fue casi igual para ambos, pero menor que la aceptación que tuvo el saborizante SINP.

3.3.3 DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL SABORIZANTE.

Una vez que se eligió el saborizante más aceptable, se procedió a determinar su concentración óptima en la formulación. La concentración del saborizante SINP correspondiente al lote 20 resultó ser la más favorecida por el panel de sabor.

Determinación de la concentración del saborizante			
	Concentración del saborizante en %	Frecuencia de aceptación como el lote de mejor sabor	% de aceptación
Lote 18	0.8	9	22.5
Lote 19	1.0	14	35
Lote 20	1.3	17	42.5
Total		40	100



Interpretación de resultados

Observamos que a medida que se adicionó saborizante naranja SINP a la formulación, la aceptación por parte de los panelistas aumentó. Solo que hay un efecto que se produce cuando se utilizan concentraciones de saborizante más altas de las que utilizamos en estos experimentos, y consiste en una aparición de sabor amargo por causa de la saturación de las papilas gustativas, por lo que no se adicionó una cantidad mayor en la formulación. El sabor final de la tableta quedó de la siguiente manera: agridulce con una nota de sabor naranja y piña, de agradable sensación en la boca al momento de masticarla y con un sabor remanente ligeramente amargo.

3.4 COLORACIÓN DE LA TABLETA.

3.4.1 PREPARACIÓN DEL GRANULADO DE COLOR.

Se obtuvieron mejores granulados con lactosa (lotes A y B) que con dextrosa (lotes C y D), los granulados que se hicieron con dextrosa presentaron migración de color y en su apariencia los granulados de lactosa resultaron más aceptables que los de dextrosa.

3.4.2 GRANULADO AMARILLO DE LACTOSA.

Una vez que se decidió granular la lactosa, se continuó con la determinación de la concentración final de color amarillo en el granulado, tal que, ofreciera una apariencia aceptable en la tableta. De acuerdo a los requisitos de mercadotecnia, se decidió seleccionar la concentración de color amarillo No. 10 correspondiente al lote F siendo una prueba subjetiva completamente.

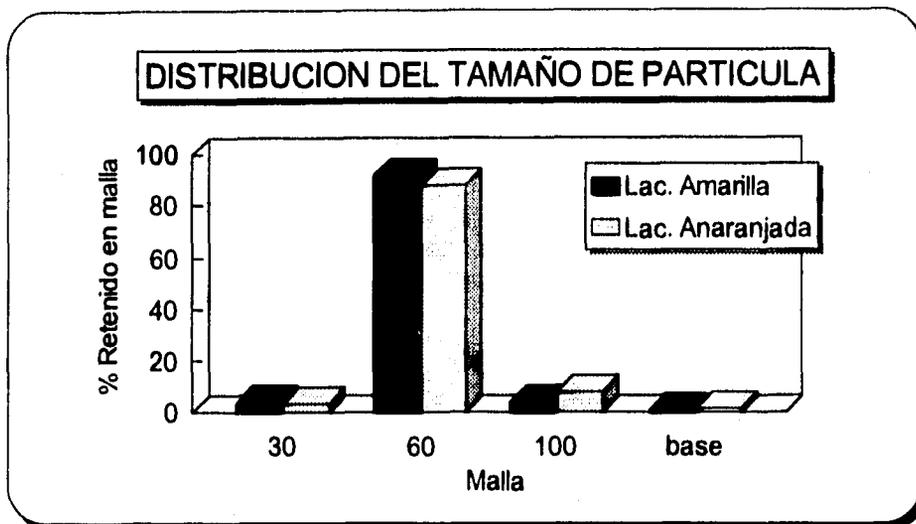
3.4.3 GRANULADO ANARANJADO DE LACTOSA.

La relación de rojo No.22 y de amarillo No. 10 que resultó elegida fué la correspondiente al lote H. Dicha relación de colorantes proveen el color anaranjado deseado para la tableta en cuestión.

A continuación se muestran las características de la lactosa granulada.

	Lactosa amarilla	Lactosa anaranjada
ρ aparente	0.60	0.56
ρ compactada	0.65	0.60
ρ verdadera	1.2653	1.1657
Espacio vacío	0.876	0.928
% Porosidad	52.58	51.96
% Compactación	7.69	6.67
Humedad	1.5 %	1.4 %
Los cálculos se realizaron según la ref. bibliográfica 8		

Distribución del tamaño de partícula



Malla	Abertura micras	% Retenido en malla*	
		L. Amarilla	L. Anaranjada
U.S. STD.			
25	710	0	0
30	590	3.54	3.0
60	250	92.00	88.00
100	149	4.00	8.00
200	74	0.46	1.00
total		100	100
Diámetro Prom.* (micras) =		418	387

* Los cálculos se realizaron según la ref. bibliográfica 8

Interpretación de resultados.

La lactosa granulada presenta una compresibilidad excelente, y en aproximadamente un 90% se queda retenida en malla 60, lo cual, indica que el granulado obtenido tiene un tamaño de partícula homogéneo.

3.4.4 RELACIÓN DE GRANULADOS DE COLOR EN LA TABLETA

Se determinó la proporción de la mezcla granulada amarillo- granulada anaranjado, la cual ofreciera a la tableta un color relacionado a su sabor naranja-piña. Se eligió el lote 21 como el más atractivo. Las tabletas que se obtuvieron presentan motas de color amarillo y de color anaranjado, sobre una superficie de color ligeramente rosa y libre de material extraño.

A continuación se muestran los resultados de las pruebas que se realizaron a los lotes^(a).

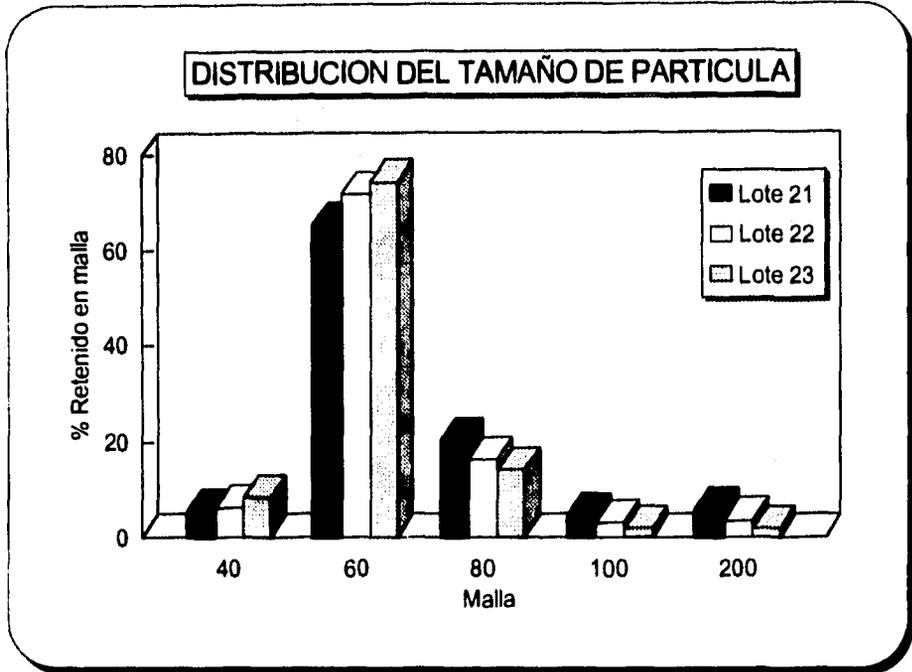
Características del Granulado

		Lote 21	Lote 22	Lote 23
GRANULADO*	ρ aparente	0.675	0.670	0.670
	ρ compactada	0.740	0.745	0.735
	ρ verdadera	1.4570	1.4545	1.4570
	Espacio vacío	0.795	0.805	0.806
	% Porosidad	53.67	53.94	54.02
	% Compactación	8.78	10.07	8.84
	Vel. de flujo (g/seg)	11.60	13.52	9.99
TABLETAS	Dureza (usc)	7.94	7.25	8.1
	Friabilidad (%)	0.18	0.26	0.11
		* ρ = densidad, g / mL		

Prueba de Uniformidad de Contenido Lote 21

		Lote 21	
		P.A. "B"	P.A. "C"
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO TABLETAS	X =	96.10%	104.09%
	S =	3.82	13.42
	C.V. =	3.98%	12.89%
	n = 20		
VALORACION TABLETAS	X =	95.64%	101.54%
	S =	0.39	0.86
	C.V. =	0.41%	0.85%
	n = 2		

Distribución del Tamaño de Partícula



Malla	Abertura micras	% Retenido en malla*		
		Lote 21	Lote 22	Lote 23
U.S. STD.				
35	500	0	0	0
40	420	5.08	5.99	8.23
60	250	65.35	71.79	74.39
80	177	20.11	16.05	13.92
100	149	4.05	2.78	1.72
200	74	5.41	3.40	1.73
total		100	100	100
Diámetro Prom.* (micras) =		298	311	322

* Los cálculos se realizaron según la ref. bibliográfica 8

Interpretación de resultados.

Observamos que el principio activo "B", salió bajo en la valoración, por lo que se recomendó adicionar una sobrecarga del 5% en la formulación para contrarrestar la pérdida que se obtuvo en el proceso. También hay que mencionar la mala distribución de los principios activos "B" y "C", lo que nos obligó a realizar modificaciones en el proceso para obtener una uniformidad de contenido aceptable. La compresibilidad y la fluidez, no se ven afectadas. El tamaño de partícula de los tres lotes, tiende a una distribución normal, lo cual es recomendable para obtener una buena compresión.

3.5 LUBRICACIÓN

Resultados obtenidos de las pruebas realizadas al lote 24

Lote 24		
GRANULADO*	% Compactación	11.18
	Vel. de flujo (g / seg)	10.26
TABLETAS	Dureza (usc)	7.8
	Friabilidad (%)	0.1
Los cálculos se realizaron según la ref. bibliográfica 8		

Prueba de Uniformidad de Contenido

		Lote 24	
		P.A. "B"	P.A. "C"
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO TABLETAS	X =	99.19%	97.07%
	S =	4.80	9.14
	C.V. =	4.84%	9.42%
	n = 20		
VALORACIÓN TABLETAS	X =	101.73%	99.18%
	S =	0.65	0.81
	C.V. =	0.64%	0.82%
	n = 2		

Interpretación de resultados.

Se obtuvo un lote con buenas características de flujo y compresibilidad; el problema fué que no se logró la uniformidad de contenido de los principios activos "B" y "C", por lo que se modificó el proceso de manufactura para lograr una mejor distribución de los principios activos.

3.6 DEFINICIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA

3.6.1 ÓRDEN DE MEZCLADO

Prueba de Uniformidad de Contenido

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	Lote 25		Lote 26		Lote 27	
	P.A. "B"	P.A. "C"	P.A. "B"	P.A. "C"	P.A. "B"	P.A. "C"
TABLETAS X = C.V. = n = 20	97.60% 3.63%	98.61% 9.47%	100.82% 2.11%	99.01% 6.53%	100.75% 1.99%	97.03% 5.48%
VALORACIÓN						
TABLETAS X = C.V = n = 2	99.85% 0.97%	100.22% 1.12%	101.20% 0.83%	99.56% 1.43%	100.17% 0.60%	98.41% 1.01%

Interpretación de resultados.

Observamos que de acuerdo al coeficiente de variación; para la prueba de uniformidad de contenido, el principio activo "C", no se distribuyó homogéneamente en ninguno de los tres lotes examinados, la técnica de modificación del orden de mezclado no resolvió el problema de obtener una distribución uniforme de los principios activos "B" y "C". Debemos hacer notar que para la uniformidad de contenido, el lote 25 registró los coeficientes de variación más altos, y que el lote 27 registró los coeficientes de variación más bajos, aunque éstos no muy diferentes de los obtenidos en el lote 26.

Si relacionamos el proceso de mezclado, con los coeficientes de variación, podemos definir que el proceso del lote 27 es el que nos acerca más al objetivo de alcanzar la uniformidad de contenido de los principios activos en cuestión. Por lo tanto se determinó adoptar el proceso del lote 27 para manufacturar los lotes subsecuentes.

3.6.2 CALIBRACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE LOS GRANULADOS DE COLOR.

Prueba de Uniformidad de Contenido

UNIF. DE CONT. TABLETAS	Lote 28 Malla 30-60		Lote 29 Malla 40-60	
	P.A. "B"	P.A. "C"	P.A. "B"	P.A. "C"
X =	99.62%	98.34%	100.76%	99.12%
C.V. =	2.05%	5.31%	1.90%	5.25%
n = 20				

Interpretación de resultados.

Observamos que no se registró diferencia en los resultados, entre los lotes 28 y 29, además, de que los resultados obtenidos entre los lotes preparados con modificación del orden de mezclado y los lotes preparados con granulados calibrados, fueron muy semejantes, esto nos mostró que la calibración de los granulados de color no afectó en la uniformidad de contenido de los principios activos "B" y "C". La causa principal de la "no uniformidad" es la concentración de los principios activos "B" y "C", que es tan pequeña en comparación con la del principio activo "A", que se dificulta obtener una buena distribución de ellos.

3.6.3 MODIFICACIÓN DEL TIEMPO DE MEZCLADO

Prueba de Uniformidad de Contenido

	Lote 30		Lote 31		Lote 32		Lote 33	
	P.A. "B"	P.A."C"						
X =	101.1%	100.75	99.63%	98.15%	100.32	99.01%	99.73%	99.12%
C.V.=	1.70%	5.86%	1.92%	6.12%	2.35%	6.53%	3.45%	7.26%
n=20								

Interpretación de resultados.

Observamos que la modificación del tiempo de mezclado, en dos etapas clave del proceso, si alteró la uniformidad de contenido de los principios activos "B" y "C". El lote 30 que utilizó los tiempos más cortos de mezclado en ambas etapas (5min.), fué el que registró menor coeficiente de variación con respecto a los otro lotes. El lote 33 que empleó los tiempos de mezclado más largos en las dos etapas, fué el que registró mayores coeficientes de variación. El lote 31 que empleó más tiempo de mezclado en el momento de adicionar los activos, registró menores coeficientes de variación que el lote 32 que empleó más tiempo de mezclado después de la adición de los granulados de color. Lo anterior nos indica que a mayor tiempo de mezclado; y en especial en la etapa final del proceso, menor será la uniformidad de los principios activos "A" y "C". Es claro que por la baja concentración de los mismos en la formulación, no se produce una distribución homogénea en el proceso.

3.6.4 GRANULACIÓN

Prueba de Uniformidad de Contenido

GRANULADO	Granulación de los principios activos "B" y "C"			
	Método A		Método B	
Uniformidad de contenido	P.A. "B"	P.A. "C"	P.A. "B"	P.A. "C"
X = C.V. = 10 n = 2	100.41%	99.66%	101.05%	99.57%
	3.32%	3.99%	1.79%	2.27%

TABLETAS	Lote 34		Lote 35	
	C. / Granulado A		C. / Granulado B	
Uniformidad de contenido	P.A. "B"	P.A. "C"	P.A. "B"	P.A. "C"
X = C.V. = n = 20	99.31%	98.84%	100.81%	100.31%
	3.54%	3.90%	1.96%	2.15%

Interpretación de resultados.

En base a los coeficientes de variación, obtenidos en la prueba de uniformidad de contenido para los principios activos "B" y "C" presentes en los granulados A y B, observamos que el granulado preparado por el método B proporciona mejor uniformidad de contenido en comparación con el granulado preparado por el método A. Las tabletas preparadas con estos granulados también presentan una notable mejoría en cuanto a la uniformidad de contenido de los activos, principalmente del principio activo "C", en comparación con lotes preparados anteriormente por otros métodos de manufactura.

CONCLUSIONES

En este trabajo los principales problemas fueron el enmascaramiento del sabor amargo de los principios activos; el cual se logró por medio de las técnicas de microencapsulación y saborización, y la obtención de la uniformidad de contenido de los principios activos "B" y "C", lo cual se solucionó modificando el proceso de manufactura; cambiando de compresión directa a granulación húmeda. De las pruebas efectuadas durante el desarrollo de la formulación se obtuvo una tableta masticable con las siguientes características:

a) Cumple con las características físicas y químicas estipuladas por el diseño de la tableta masticable.

b) Sabor a naranja-piña, agridulce, de agradable sensación en la boca y ligeramente amarga al final de la masticación. En general aceptada por los panelistas de sabor para ser administrada a los niños.

c) De aspecto atractivo con "motas" de color amarillo y anaranjado sobre un fondo ligeramente de color rosa. Lo que hace atractiva a la tableta por parte del consumidor.

El proceso de manufactura que se optimizó tiene las siguientes características:

a) No afecta la estabilidad de los principios activos durante el proceso.

b) Proporciona uniformidad de contenido de los principios activos "B" y "C".

c) Proceso sencillo que involucra equipo común en cualquier laboratorio.

Podemos afirmar que se logró cumplir con los objetivos propuestos para el desarrollo de esta formulación.

La forma farmacéutica que se pretenda obtener, así como las características fisicoquímicas del principio activo, y la concentración del mismo requerida en la fórmula, determinan la estrategia para el desarrollo de la formulación. Las propiedades fisicoquímicas determinan que tipo de excipientes podemos usar en la formulación, los cuales no interactúen negativamente con el principio activo, y también determinan el proceso de manufactura; el cual no dañe al principio activo por causa de la exposición a la temperatura, luz, humedad, etc. Todos estos factores son cuidadosamente estudiados durante el desarrollo de la formulación, para prever y evitar problemas durante el escalamiento del proceso y la manufactura a escala producción. Es así como la optimización de la formulación y del proceso de manufactura tienen como principales objetivos obtener una forma farmacéutica robusta.

BIBLIOGRAFIA

1. Bechard S. R., and Leroux J.C., "Coated Pelletized Dosage Form: Effect of Compaction on Drug Release". Drug Dev.& Ind. Pharm., 18(18), 1927-1944 (1992)
2. Chowhan Z.T., and Amaro A. A., "Optimization of Tablet Friability, Maximum Attainable Crushing Strength, Weight Variation and *in vitro* Dissolution by Establishing In-Process Variable Controls". Drug Dev. & Ind. Pharm., 14(8), 1079-1106 (1988)
3. Code of Federal Regulations 21 (1993), Parts 81 & 82, Food and Drug Administration.
4. Darwala J. B. "Chewable Tablets" in "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets", Lachmann and Lieberman Vol.1 pp 289-337,(1980), Marcel Dekker, Inc.
5. Falzone A. M., "Effects of Changes in Roller Compactor Parameters on Granulations Produced by Compaction", Drug Dev. & Ind. Pharm., 18(4), 469-489 (1992)
6. Helman J. "Farmacotécnia Teórica y Práctica" Tomo VI pag. 1815, México 1981, Compañía Editorial Continental.
7. Lignau J. "Optimization and Validation of Manufacturing Processes" Drug Dev. & Ind. Pharm., 15(6 & 7), 1029-1046 (1989)
8. Marshall K. "Compression and Consolidation of Powdered Solids" in "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" Lachmann and Lieberman 3a. edición 1986 pp 66-71 y 182-184 Lea & Fabiger
9. Mc Gurk J.G., Lendrem D.W., Potter C.J., "Use of Statistical Experimental Design in Laboratory Scale Formulation Optimization and Progression to Plant Scale" Drug Dev. & Ind. Pharm., 17(17), 2341-2358 (1991)

-
10. Morris J. M. "Development Pharmaceutics and Process Validation" Drug Dev. & Ind. Pharm., 16(11), 1749-1759 (1990)
 11. Patel M.R., Gohel M.C., Desai J.S., "Preparation of Ethyl Cellulose Pseudolatex and Studies on Suitability of It as a Binder for Granulation" Drug Dev. & Ind. Pharm., 18(4), 439-452 (1992)
 12. Porter S.C., "Controlled Release Film Coatings Based on Ethyl Cellulose" Drug Dev. & Ind. Pharm., 15(10), 1495-1521 (1989)
 13. Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition 1985, chapter 60 "Analgesics and Antipiretics" pp 1099-1123 Mack Publishing Company.
 14. Sheth B.B., Bandelin F.J., Shangraw R.F. "Compressed Tablets" in "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets" Lachmann and Lieberman Vol.1 pp 109-185 (1980)
 15. Schwartz J.B. "Granulation" Drug Dev. & Ind. Pharm., 14(14), 2071-2090 (1988)
 16. Shun P.L., Gunvant N.M., Buehler J.D., Wayne M.G. "The Effect of Film-Coating Additives on the *in vitro* Dissolution Release Rate of Ethyl Cellulose-Coated Theophylline Granules" Pharm. Technol. 14 (3) pp 20-24 (1990)
 17. Sucker H. "The Use of Optimization Techniques in Pharmaceutical Development" Drug Dev. & Ind. Pharm., 15(6 & 7), 1021-1028 (1989)
 18. The United States Dispensatory, 27th edition 1973, pp 2, 302, 1131, 1137, 1138
 19. Uma I., Wen-Hai H., Nirmala D., Issac G., "Comparative Evaluation of Three Organic Solvent and Dispersion-Based Ethyl Cellulose Coating Formulations" Pharm. Technol. 14(9) 68-86 (1990)
 20. Veegum, R.T. Vanderbilt Company, Inc. (folleto de información técnica)