

47
209



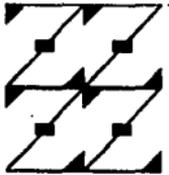
**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

FALLA DE ORIGEN

**"COMPARACION TECNOLOGICA DE DOS
TIPOS DE ACETAMINOFEN
MORFOLOGICAMENTE DIFERENTES"**

ASESOR INTERNO : D.A.R. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL



**LO HUMANO
ES
DE NUESTRA REFLEXION**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLGO
P R E S E N T A
JULIANA MEJIA CERON

MEXICO, D.F.

OCTUBRE DE 1995

UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

DIRECCION

OFICIO No. 82-010/

**C. COORDINADOR DE LA ADMINISTRACION
ESCOLAR
P R E S E N T E .**

Comunico a usted que el alumno MEJIA CERON JULIANA
con número de cuenta 8307828-4 de la carrera de Q.F.B.
se le ha fijado el día 16 del mes de OCTUBRE de 1995 a las 15
hrs., para presentar examen profesional, que tendrá lugar en esta Escuela,
con el siguiente jurado:

PRESIDENTE Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ
VOCAL D.A.R. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL
SECRETARIO Q.F.B. LOURDES CERVANTES MARTINEZ
SUPLENTE Q.F.B. IDALIA L. FLORES GOMEZ
SUPLENTE Q.F.B. ROSA MA. CRUZ HERNANDEZ

[Handwritten signatures and initials over horizontal lines]

El título de la tesis que se presenta es: COMPARACION TECNOLOGICA DE
DOS TIPOS DE ACETAMINOFEN MORFOLOGICAMENTE DIFERENTES.

ATENTAMENTE .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
México, D.F. a, 19 de SEPTIEMBRE de 1995

[Handwritten signature]
DR. BENNY WEISS STEIDER
DIRECTOR
[Handwritten signature]
Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES
JEFE DE LA CARRERA DE Q.F.B.

OFICINA DE EXAMENES
PROFESIONALES Y GRADO

AGRADECIMIENTOS

A TI SEÑOR

Por compartir la grandeza de tu creación conmigo y el maravilloso milagro de la vida, por que escogiste para mí los mejores padres, y por que nunca me has dejado sola.

A MIS PADRES (Gabriel M. y Magdalena C.)

Por perder su sueño al velar el mío, por entregar su vida por formar la mía, por ser diferentes para que yo lo fuera, por que son los responsables de todo lo bueno que me ha ocurrido, por que al estar conmigo hicieron que lo malo fuera solo un mal sueño, gracias por decidir ser mis padres.

A MIS HERMANOS (Roy, Mary y Juanis)

Por que han sido más que un apoyo, más que confidentes, más que consejeros, más que el mejor de los amigos, más que el mejor de los maestros, porque son incondicionales, porque estan siempre pendientes, porque son mis hermanos, gracias por estar siempre conmigo.

A MI CUÑADO (Juan Carlos)

Gracias por tu apoyo y contribución para la realización de esta tesis.

**AGRADESCO EL APOYO Y COLABORACION DE TODAS LAS PERSONAS
QUE PARTICIPARON EN LA REALIZACION DE ESTA TESIS.**

A el Técnico Rodolfo Robles G. y al departamento de Microscopía Electrónica de Barrido de la FES-Cuautitlan, por su colaboración y ayuda brindada.

A la QFB Lourdes del Castillo y al Departamento de espectroscopia de IR de la FES-Zaragoza, por su colaboración.

A el Físico Marco Antonio Leyva y al Instituto de Investigaciones en materiales de la UNAM, por su colaboración.

A los profesores y laboratoristas de la Planta Piloto Farmacéutica de la FES-Zaragoza que colaboraron en la realización del trabajo experimental.

A el DAR Juan Jose Díaz, por su dirección, asesoría y apoyo para la realización de la tesis

A la DRA Raquel Lopez y a las especializaciones en farmacia Industrial, por su apoyo brindado.

MUY ESPECIALMENTE

A MI HERMANA (Carito)

Te dedico a ti esta tesis, por que gracias a ti y a tus esfuerzos desinteresados he llegado a realizar uno de mis sueños mas anhelados, por que me has enseñado a compartir la vida, el cariño y la riqueza de tu corazón con los demás, por que sin tu ayuda jamas habría sido posible la realización de este trabajo, por que aún siendo la más pequeña, nos has dado a todos tu brillante ejemplo de trabajo y superación. "Te quiero mucho, nunca cambies".

A FELY

Por transmitirme tus conocimientos, tu experiencia y tu fuerza para vencer obstáculos, porque siempre tienes tiempo para escucharme, por dedicarme parte de tu vida, por guiar mi camino siempre hacia adelante, porque se que puedo contar contigo en cualquier situación, por que con tu eterna sonrisa hiciste que mi ánimo nunca decayera, gracias por ser uno de mis mejores ejemplos.

Gracias por tu apoyo, por tu cariño y por tu invaluable ayuda para el desarrollo y culminación de esta tesis.

LUGAR DE REALIZACION:

FES-ZARAGOZA:

- * PLANTA PILOTO FARMACEUTICA.
- * LABORATORIO DE ESPECIALIZACIONES EN FARMACIA INDUSTRIAL.
- * LABORATORIO DE ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

FES-CUAUTITLAN:

- * SECCION DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA.
- * LABORATORIO DE MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO

CIUDAD UNIVERSITARIA:

- * INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES (UNAM).
-

TABLA DE CONTENIDO

	Pág
<u>INTRODUCCION</u>	1
<u>RESUMEN</u>	8
<u>1. MARCO TEORICO</u>	5
1.1. DEFINICION DE COMPRIMIDO	5
1.2. ELABORACION DE COMPRIMIDOS	6
1.3. EQUIPO UTILIZADO EN LA ELABORACION DE COMPRIMIDOS	10
1.4. CARACTERISTICAS Y FUNCIONES DE EXCIPIENTES PARA COMPRIMIDOS	13
1.5. TRATAMIENTOS QUE PROPORCIONAN A LOS EXCIPIENTES LAS CARACTERISTICAS REQUERIDAS PARA COMPRESION DIRECTA	18
1.6. CONTROLES DE CALIDAD DEL PROCESO DE COMPRESION	20
1.7. DISEÑO DE EXPERIMENTOS	30
1.8. PROPIEDADES DEL ACETAMINOFEN	32
<u>2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	36
<u>3. OBJETIVO GENERAL</u>	36
<u>4. HIPOTESIS</u>	36
<u>5. PARTE EXPERIMENTAL</u>	37
5.1. MATERIAL Y EQUIPO	37
5.2. METODOLOGIA	38
<u>6. RESULTADOS Y ANALISIS</u>	44
6.1. CARACTERIZACION DEL PRINCIPIO ACTIVO	44
6.2. ENSAYOS PREVIOS	56
6.3. CONTROLES DE PROCESO DE LAS MEZCLAS A COMPRIMIR	58
6.4. ANALISIS DE TABLETAS COMO PRODUCTO A GRANEL	63
<u>7. CONCLUSIONES</u>	81
<u>8. SUGERENCIAS</u>	82
<u>9. BIBLIOGRAFIA</u>	83
<u>ANEXOS</u>	86
GLOSARIO	86
INDICE DE FIGURAS	87
INDICE DE TABLAS	89

INTRODUCCION

El acetaminofén es un fármaco utilizado ampliamente por sus propiedades analgésicas y antipiréticas, se puede encontrar en distintas formas farmacéuticas, tanto sólidas como líquidas, las más comúnmente utilizadas son las tabletas, las cuales son preparadas por medio del proceso de granulación vía húmeda ya que el acetaminofén no posee las características deseables para utilizarse en compresión directa.

Hoy en día la Industria Farmacéutica ha tomado mayor relevancia dentro de la economía mexicana, la oferta y la demanda de productos de calidad y el propósito de cubrir las necesidades básicas del país, la ha llevado a optimizar los procesos de fabricación, de ahí que los laboratorios farmacéuticos han optado por simplificar los procedimientos utilizados en la elaboración de medicamentos, a fin de satisfacer la demanda de dichos productos. En cuanto a la elaboración de tabletas la tendencia es cambiar los procesos de granulación vía húmeda por compresión directa.

La compresión directa consiste en comprimir directamente el fármaco o mezcla de fármaco más excipientes sin modificar su índole física.

Los materiales que pueden ser utilizados en el proceso de compresión directa, tienen que poseer buenas características de flujo y compresibilidad. Diversas investigaciones se han enfocado a la implementación de tratamientos previos entre los que se encuentran la "esferonización", "secado por rocío" y "congelamiento por rocío", que imparten las características requeridas para compresión directa a los materiales que no las poseen, estos tratamientos han sido probados en varios excipientes y principios activos, obteniéndose buenos resultados en cuanto a fluidez y compresibilidad, así muchos de ellos que sólo podían ser comprimidos por el proceso de granulación vía húmeda, ahora pueden ser comprimidos directamente.

La realización de tabletas de acetaminofén por el proceso de compresión directa, traerá ventajas en cuanto a menor tiempo y operaciones unitarias del proceso de fabricación, menos manipulación de los materiales, mayor facilidad en la elaboración de los comprimidos y consecuentemente menor costo de fabricación con beneficios económicos para las industrias que las fabrican.

El acetaminofén directamente compresible (DC) ha sido tratado, para mejorar sus propiedades de fluidez y compresibilidad, se han realizado estudios del material como materia prima, obteniéndose buenos resultados en dichas propiedades, por lo que en el presente trabajo se realizó una comparación tecnológica entre dos tipos de acetaminofén morfológicamente diferentes (forma y tamaño), el (USP) y el directamente compresible (DC) incluidos en una formulación para tabletas, (entendiéndose por la palabra tecnológica, los medios y procedimientos para transformar los productos naturales en objetos útiles), por medio de la evaluación de los principios activos como materia prima, de los parámetros de calidad de las mezclas destinadas a la compresión y de las características de calidad de los comprimidos obtenidos, a fin de corroborar si las propiedades de fluidez y compresibilidad del acetaminofén (DC) han sido realmente mejoradas. y puede ser utilizado en el proceso de compresión directa.

Así mismo, si se verifica que el tratamiento previo dado al acetaminofén resulta un beneficio para la elaboración de comprimidos por medio del proceso de compresión directa, puede establecerse un método alternativo de fabricación utilizable a nivel de las Instituciones Académicas Superiores en el área de farmacia industrial, así como también estimular al estudio y la investigación de métodos que proporcionen las características deseables para el proceso de compresión directa, a otros fármacos que no las poseen y puedan ser utilizados en la fabricación de tabletas por este proceso.

RESUMEN

En el presente estudio se analizaron dos formulaciones con la finalidad de realizar una comparación tecnológica entre dos tipos de acetaminofén morfológicamente diferentes, el acetaminofén normalmente utilizado (USP) y el acetaminofén directamente compresible (DC), mediante la fabricación de comprimidos por el proceso de compresión directa. El acetaminofén directamente compresible (DC), recibió un tratamiento previo con el fin de mejorar sus propiedades de compresibilidad y flujo, en comparación con el acetaminofén USP; por lo que se esperaba una mayor facilidad en la realización del proceso, así como una mejor calidad en los comprimidos obtenidos, utilizando el acetaminofén directamente compresible.

El diseño de la investigación se llevo a cabo en 3 etapas, en la primera se realizó la evaluación de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de los dos tipos de acetaminofén como materia prima, utilizando las técnicas de: Espectroscopía de Infrarrojo, Espectrofotometría de UV, Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) y Difractometría de Rayos X, entre otras. En la segunda etapa se realizaron las evaluaciones reológicas de las mezclas destinadas a la compresión y en la última se realizó la producción y evaluación de la calidad de los comprimidos obtenidos (producto a granel), mediante los procedimientos descritos por la FEUM 5ª ed. Las dos últimas etapas se realizaron con base al diseño experimental factorial $2^2 \times 3$, teniendo como variables experimentales: tipo de acetaminofén (USP, DC), % de lubricante (0.0, 0.75, 1.5 %) y la fuerza de compresión (2 y 4 ton.), las variables de respuesta fueron: tiempo de desintegración, velocidad de disolución, dureza, friabilidad, y valoración de contenido de activo. Una vez concluidas las etapas experimentales, los resultados se analizaron en base al diseño experimental antes descrito, con la ayuda de los paquetes estadísticos "Statistical Analysis System" (S.A.S) y "Complete Statistical System" (C.S.S).

Los resultados obtenidos muestran que, los dos tipos de acetaminofén como materia prima cumplen con las especificaciones establecidas por la FEUM 5ª ed. La diferencia entre ellos es el tamaño y forma de sus partículas, la cual le confiere al acetaminofén DC una gran mejoría en sus propiedades de fluidez y compresibilidad, esto se confirma en el análisis estadístico de la reología de las mezclas, en el cual se determinó que existe diferencia significativa con un 95% de confianza entre los dos tipos de acetaminofén, teniendo mejores características las mezclas de acetaminofén

DC. En los comprimidos obtenidos el análisis estadístico nos permitió determinar los modelos matemáticos que predicen la influencia de los tres factores de estudio sobre cada una de las variables de respuesta, predominando en todas ellas la influencia del tipo de acetaminofén.

De lo anterior se concluye que el acetaminofén DC posee mejores propiedades de fluidez y compresibilidad para ser utilizado en el proceso de compresión directa, con los beneficios inherentes al proceso, y puede substituir al acetaminofén USP (el cual puede usarse solamente por el proceso de granulación vía húmeda).

1. MARCO TEORICO

1.1. DEFINICION DE COMPRIMIDO.

Los comprimidos son las formas farmacéuticas más utilizadas que se administran por vía oral, son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos más excipientes y que se obtienen por compresión uniforme de las partículas sólidas o de gránulos. Los comprimidos ó tabletas pueden ser clasificadas como masticables, sublinguales, efervescentes, solubles, recubiertas y de liberación controlada.^(2,13,21,22, 28) Las ventajas que nos proporcionan con respecto a las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas son:

- a) Cada comprimido contiene la cantidad de fármaco que indica el marbete, por lo tanto la dosis es más precisa y exacta.
- b) Pueden enmascarar sabores y olores.
- c) Son de fácil administración.
- d) Son más estables en comparación con otras formas farmacéuticas.
- e) Son fáciles de transportar.
- f) Son versátiles en la selección del tipo de empaque primario, la utilización del "blister pack" por ejemplo, facilita su manipulación y su manejo, evitando contaminación durante ésta.
- g) Existe una diversidad de formas y tamaños dependiendo de los punzones y matrices que se utilicen, lo que da una versatilidad en el contenido de fármaco y diseño del comprimido.

También pueden proporcionar desventajas como:

- a) Los lactantes y los pacientes en estado de coma no las pueden ingerir.
- b) Su absorción es más lenta respecto a las formas líquidas, ya que deben disgregarse en los fluidos gástricos y disolverse en los mismos para que pueda absorberse el fármaco.^(21, 28)

1.2. ELABORACION DE COMPRIMIDOS

Existen dos métodos para la elaboración de comprimidos: la vía húmeda y la vía seca, ésta última puede realizarse a través de una precompresión, (compactación) o de una compresión directa, figura 1.(21,28)

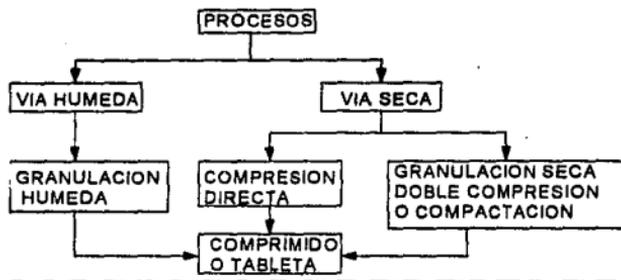
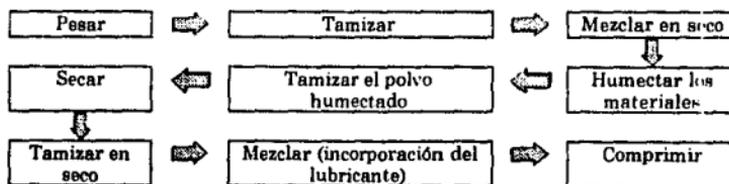


Figura 1. Procesos utilizados en la elaboración de comprimidos

Granulación húmeda

La granulación húmeda puede satisfacer todos los requisitos físicos para la compresión, pero tiene la desventaja de utilizar más operaciones unitarias y en consecuencia mayor tiempo, mano de obra y consumo de energía, al igual que la utilización de un mayor número de excipientes.(21, 28)

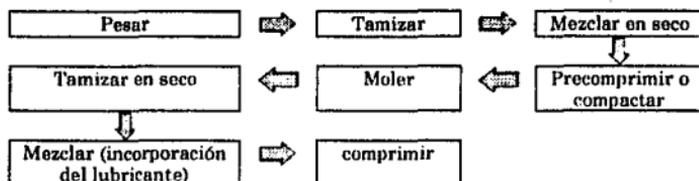
Etapas de la granulación húmeda.



Granulación seca

Se utiliza cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad, no soportan temperaturas altas durante el secado, y cuando poseen suficientes propiedades cohesivas, también se conoce el proceso como precompresión o doble compresión. (21,28)

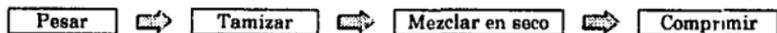
Etapas de granulación seca.



Compresión directa

Consiste en comprimir directamente el fármaco o mezcla de fármaco más excipientes sin modificar su índole física. Los materiales deben poseer propiedades de fluidez y compresibilidad adecuadas. Las ventajas de este método incluyen un menor número de operaciones unitarias, tiempo, consumo de energía y en consecuencia la mano de obra requerida es mínima. (21,28)

Etapas de compresión directa.



Ventajas de la compresión directa

La sencillez de la compresión directa es obvia (Ver figura 2). Las tabletas se comprimen directamente a partir de la mezcla de los componentes activos en polvo y una pequeña cantidad de excipientes. Estas mezclas fluirán uniformemente durante el proceso de tableteado sin ser necesaria la etapa de granulación.

Los 8 pasos del proceso de manufactura de tabletas por granulación húmeda pueden acortarse a 3 mediante la técnica de compresión directa.(26)

La compresión directa ahorra:

Energía: No hay granulación, secado ni tamizado

Tiempo: Manejo mínimo de materiales, menor tiempo de limpieza, menor tiempo de proceso

Equipo: Las unidades de granulación secado y tamizado no son necesarias

Excipientes y disolventes: Se evitan los disolventes para la granulación, la cantidad de excipientes es mínima.

Contaminación: Menor manipulación de materiales y equipo por lo que disminuye la probabilidad de contaminación

Costos: Menor mano de obra, menor tiempo de proceso, menos materiales La compresión directa disminuye costos y aumenta ganancias.

Variabilidad de características de calidad: Garantiza una producción uniforme lote a lote y asegura productos de alta calidad.

**Granulación
Húmeda (8 pasos)**

CD (3 pasos)

Pesado		Pesado
Mezclado		Mezclado
Granulado		
Primer tamizado		
Secado		
Tamizado final		
Mezclado		
Compresión		Compresión

Figura 2. Ventajas de compresión directa en comparación con granulación vía húmeda.

1.3. EQUIPO UTILIZADO EN LA ELABORACION DE COMPRIMIDOS

Las tabletas se elaboran mediante una unidad básica (Figura 3), que consiste en dos punzones de acero inoxidable dentro de una matriz del mismo material. La tableta se forma por la presión que los punzones ejercen a la mezcla de materiales que se encuentran dentro de la matriz, ésta adquiere la forma de los punzones y la cavidad de la matriz, siendo el tamaño una función de la masa deseada o de la dosificación. La curvatura de las caras de los punzones determina la curvatura de las tabletas, pudiendo llevar la tableta una ranura, una inscripción (logotipo), las caras biseladas o cualquier otra característica que determine el fabricante. (28)

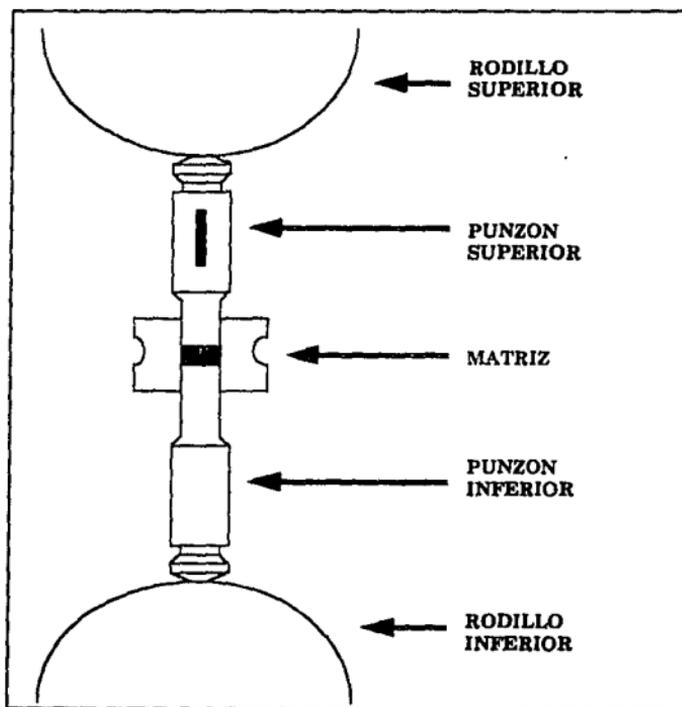


Figura 3. Unidad básica para compresión de tabletas. (7)

Tableteadoras de punzón simple

Las tableteadoras de punzón simple o monopunzónicas, funcionan con un sólo juego de punzones, la mayoría de ellas trabajan por medio de un motor, pero existen de acción manual.(6)

Su mecanismo de fabricación es el siguiente : Figura.4.(28)

- 1 Una cavidad formada por el punzón inferior y la matriz, es llenada por medio de un distribuidor de alimentación.
- 2 El distribuidor retrocede y de manera simultánea el punzón inferior asciende y se elimina el exceso de polvo (ajuste de masa)
- 3 Se lleva a cabo la compresión por medio de los dos punzones. (el punzón superior descende y el inferior asciende ejerciendo presión)
- 4 Ambos punzones comienzan a ascender, lo cual provoca que el punzón inferior lleve a la tableta formada al borde superior de la matriz a nivel de la platina.
- 5 Al volver el distribuidor de alimentación para llenar la cavidad de la matriz, empuja la tableta comprimida y la libera de la plataforma de la matriz. (el punzón inferior descende para dejar vacía la cavidad).

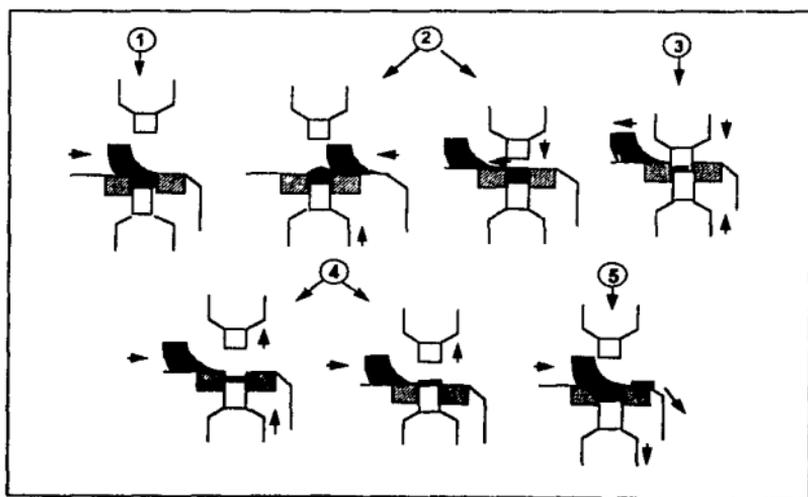


Figura 4. Mecanismo de las tableteadoras de punzón simple. (7)

La masa de la tableta se determina por el volumen de la cavidad de la matriz, el punzón inferior es ajustable para aumentar o disminuir el volumen del polvo o del granulado y modificar así la masa de la tableta. La presión debe modificarse de acuerdo con los ajustes de la masa haciendo descender el punzón superior. Se deben hacer verificaciones periódicas de dureza y masa cada 15 ó 30 min a lo largo de la operación de compresión.(5)

Generalmente este tipo de máquinas son utilizadas para hacer granulaciones vía seca o a nivel laboratorio en el desarrollo de formulaciones, ya que un inconveniente es su baja productividad.

Tableteadoras rotativas

Las tableteadoras rotativas tienen el mismo principio de las monopunzónicas. Constan de un cabezal con una cantidad de juegos de punzones y matrices que gira continuamente mientras el granulado o mezcla de polvos desciende de la tolva, pasa por un distribuidor de alimentación y llega a las matrices, dispuesta en una gran placa de acero que gira por debajo. La compresión tiene lugar a medida que los punzones superiores e inferiores pasan entre un par de rodillos, los punzones superiores ascienden y los punzones inferiores llevan las tabletas al borde superior de la matriz y una barra guía expulsa las tabletas liberándolas de la plataforma de las matrices.

Las ventajas de este procedimiento son: (21, 28)

- Se puede utilizar en producciones a gran escala (escala industrial)
- Los punzones y matrices se pueden desmontar con facilidad
- Se puede equipar la máquina con la cantidad de punzones y matrices que el trabajo requiera.
- Su productividad es alta.
- Permiten la automatización del proceso.

La desventaja más grande de estas máquinas es asegurar un buen llenado de las matrices, pero esto se consigue ideando métodos para forzar el descenso de los materiales a las matrices, tales como los alimentadores giratorios, así como también utilizando materiales con buenas propiedades de flujo.(28)

1.4. CARACTERISTICAS Y FUNCIONES DE EXCIPIENTES PARA COMPRIMIDOS

Los excipientes son aditivos que se incluyen en la formulación de tabletas para facilitar el flujo de la mezcla hacia la matriz, y ayudar a la formación de la tableta durante la compresión, a fin de mejorar el aspecto físico, la estabilidad y para contribuir a la desintegración de la misma después de la administración.

Estos materiales se les calificaba de inertes, aunque cada vez es más evidente que existe una relación importante entre las propiedades de los excipientes y las características finales de las formas farmacéuticas que los contienen. (21, 28)

Diluentes

Se agregan para aumentar la masa y tener una cantidad adecuada de polvo o granulado para facilitar la compresión de la tableta, sobre todo cuando la dosis de principio activo es muy pequeña. (21, 28)

Los diluentes más utilizados se enlistan en la siguiente tabla.

DILUENTES	
Caolín	Inositol
Lactosa	Sorbitol
Manitol	Sacarosa
Celulosa	Almidón seco
Fosfato dicálcico	Cloruro de sodio
Sulfato de calcio	Azúcar en polvo
Celulosa microcristalina	

Tabla I. Diluentes más utilizados en la fabricación de tabletas.

Cuando los fármacos son poco solubles en agua, se recomienda usar diluentes hidrosolubles.

Los diluentes generalmente se utilizan en mayor concentración con respecto a los demás excipientes. (21, 28)

Aglutinantes o Cohesivos

Imparten cohesión al material en polvo, aseguran que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y ayudan de manera indirecta a mejorar las características de fluidez de la mezcla, mediante la formación de gránulos (granulación) de dureza y tamaño adecuado. Los más utilizados se enlistan en la siguiente tabla. (21, 28)

AGLUTINANTES O COHESIVOS	
Papigel	Ceras
Lactosa	Melaza
Veegum	Glucosa
Sacarosa	Gelatina
Dextrosa	Goma acacia
Etilcelulosa	Goma panwar
Goma ghatti	Polietilenglicol
Metilcelulosa	Polivinilpirrolidona
Alginato de sodio	Almidón modificado
Almidón (arroz,papa,maíz)	Carboximetilcelulosa
Mucilago de vainas de isapal	Arabogalactán de alerce
Estracto de musgo de Irlanda	Celulosa microcristalina

Tabla II. Aglutinantes mas utilizados en la fabricación de tabletas.

La concentración de cohesivo depende del material que se utiliza, en algunos casos se emplea del 10 al 20 % (como en almidón de maíz y gelatina), en otros de un 25 al 50 % (como en el caso de glucosa). No se debe usar demasiado cohesivo, porque se puede producir una tableta muy dura que no pueda desintegrarse dentro de especificaciones y además puede desgastar los punzones y matrices. Los cohesivos pueden usarse en solución o en forma seca.(21, 28)

Lubricantes

Este tipo de excipientes puede realizar tres funciones: la antiadherencia, regulación del flujo de los materiales y la lubricación.

Antiadherentes: Impiden que el material se adhiera a la superficie de las matrices y caras de los punzones, facilitan la expulsión de las tabletas de la cavidad de la matriz. (28)

Deslizantes: Favorecen el libre flujo del granulado a través de la tolva y las matrices.

Lubricantes: Reducen la fricción entre las partículas, mejoran las características de fluidez de un granulado. (28) Los lubricantes más utilizados se enlistan en la siguiente tabla.

LUBRICANTES	
Lubricantes liposolubles	
Talco Acido esteárico Estearato de magnesio	Estearato de calcio Aceites vegetales hidrogenados Cab-o-sil(dióxido de silicio coloidal)
Lubricantes hidrosolubles.	
Leucina Carbowax 4000 Cloruro de sodio Benzoato de sodio	Lauril sulfato de sodio Lauril sulfato de magnesio Benzoato de sodio con acetato de sodio

Tabla III. Lubricantes más utilizados en la fabricación de tabletas. (28)

La mayoría de los lubricantes, con excepción del talco se usan en concentraciones menores del 1%, el talco puede requerir concentraciones de hasta 5%. Se utilizan pequeñas concentraciones debido a que la mayoría son hidrófobos y pueden causar impermeabilización de los comprimidos, y por lo tanto aumentar el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución. (28)

Algunos de los materiales empleados como lubricantes pueden tener una o varias de las cualidades antes mencionadas (antiadherente, deslizante o lubricante), por lo que se recomienda en ocasiones emplear una mezcla de diferentes lubricantes, y así alcanzar en lo posible, mejores propiedades de flujo del granulado.

El lubricante se debe dividir finamente pasándolo por una malla de entre los números 60 y 100. (28)

Desintegrantes

Facilitan la disgregación o desintegración de las tabletas, después de su administración, facilitando la ruptura de las uniones entre los polvos o entre gránulos al ser humectadas éstas. El principio activo debe liberarse de la tableta con la mayor eficiencia posible para permitir su rápida disolución. Los desintegrantes actúan de tres maneras: (28)

- a) Los agentes de forma globular que se hinchan sin disolverse, bombean agua de gránulo a gránulo.
- b) Se hidratan hinchándose y forman un gel, pero la viscosidad frena la penetración del agua al interior de la tableta, y por lo tanto la disgregación de los principios activos se realiza por difusión.
- c) Los almidones hidrófilos (pueden absorber el agua fácilmente) e insolubles, son los mejores desintegrantes, su mecanismo es: se hinchan y separan el comprimido y establecen una red capilar cuya porosidad favorece la penetración de agua.

DESINTEGRANTES	
Celulosas	laurilsulfato de sodio
Metilcelulosa	Superdesintegrantes
carboximetilcelulosa	Glicolato sódico de almidón
Arcillas	Croscarmelosa
Alginas	Polímeros
Acido alginico	Crospovidona
Almidones	Gomas
Maíz	Goma guar
Papa	Veegum HV

Tabla IV. Desintegrantes más utilizados en la fabricación de tabletas. (28)

Los desintegrantes se utilizan en concentraciones desde 5 hasta un 15 % y los superdesintegrantes se utilizan en concentraciones de 2 a 4 %, en la tabla IV se enlistan los más comunes.

Colorantes

Mejoran el aspecto de la forma farmacéutica, ayudan a tener un control del producto durante su preparación y también sirve como identificación para el usuario.

Todos los colorantes empleados en productos farmacéuticos deben ser aprobados y certificados por las autoridades sanitarias correspondientes, ya que por varias décadas muchos de ellos se reportaron como causas de toxicidad debido a su fotosensibilidad. (28)

Edulcorantes

Enmascaran o mejoran el sabor, algunos materiales que se pueden utilizar como edulcorantes se dan en la siguiente tabla. (28)

EDULCORANTES
Manitol, Lactosa, Aspartame. Ciclamatos (solos o combinados con sacarina)

Tabla V. Edulcorantes más utilizados en la fabricación de tabletas.

1.5. TRATAMIENTOS QUE PROPORCIONAN A LOS EXCIPIENTES LAS CARACTERÍSTICAS REQUERIDAS PARA COMPRESIÓN DIRECTA.

La compresión directa evita muchos problemas asociados con las granulaciones húmeda y seca, los excipientes que se utilizan deben ser adecuados para realizar la producción de comprimidos sin necesidad de granular, en algunos casos se introducen excipientes capaces de impartir a la formulación las características requeridas para la compresión y el empleo de dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de las mezclas de polvos a nivel de las máquinas tableteadoras. Los alimentadores de flujo forzado, son dispositivos que mantienen un flujo constante de polvo que pasa a las cavidades de las matrices a presión moderada. Tratan de reducir a un mínimo el atrapamiento de aire y por ende el laminado de la tableta. (21, 28)

Los excipientes directamente compresibles son sustancias de formas físicas especiales como la lactosa anhidra y el fosfato dicálcico, de cristalización modificada como lo es la celulosa microcristalina, almidones modificados o hidrolizados, dextrinas, amilasas, manitol o sorbitol granulados. Los materiales que pueden ser compresibles directamente deben poseer propiedades de compresibilidad y fluidez adecuada. Estas propiedades son logradas por medio de tratamientos previos tales como, granulación en seco, secado al rocío, esferonización o cristalización. Algunos materiales pueden contener pequeñas cantidades de otros constituyentes como almidón para favorecer el procesado, algunos de éstos tratamientos se describen a continuación.

Esferonización

Es una forma de "granulación", formando partículas esféricas a partir de las granulaciones húmedas. Como las partículas son redondas, tienen buenas propiedades de flujo cuando están secas. Se las puede formular con suficiente aglutinante. En la esferonización se pasa una masa húmeda que contenga el fármaco, el diluyente, el desintegrante y el cohesivo, por una máquina extrusora para formar segmentos cilíndricos o bastones que tienen un diámetro de 0.5 a 12 mm, el diámetro del segmento y el tamaño de la partícula esférica dependen de la máquina. Se pasan a la máquina esferonizadora y se convierten en esferas mediante fuerzas centrífugas y de fricción en una placa rotatoria. Los gránulos se secan, se mezclan con lubricantes y se comprimen. Las esferas obtenidas tienen buenas características de fluidez, baja friabilidad, menor porcentaje de finos y buena compresibilidad. (21, 28)

También se puede lograr la esferonización por medio de lecho fluido, estos procesos deben empezar con cristales o núcleos seguidos por acumulación del material o excipientes para formar las esferas. (21, 28)

Secado al rocío

El método consiste en poner en contacto por medio de un rocío o de una atomización a un "líquido" con un volumen suficiente de aire caliente para producir la evaporación y secado de las gotitas del "líquido". El "líquido" puede ser una solución, jalea, emulsión, gel o pasta, siempre que se le pueda bombear y se pueda atomizar, el "líquido" se rocía en una corriente de aire caliente filtrado. El aire aporta el calor para la evaporación y lleva el producto seco al colector, para después salir al exterior con cierta humedad. Como las gotitas del "líquido" tienen una gran superficie de contacto con el aire caliente, los coeficientes de calor local y transferencia son altos. (21, 28)

Las partículas obtenidas son homogéneas, más o menos de forma esférica de tamaño casi uniforme y a menudo son porosas, lo que produce una baja densidad global. El flujo de las partículas es bueno y la disolución es rápida.

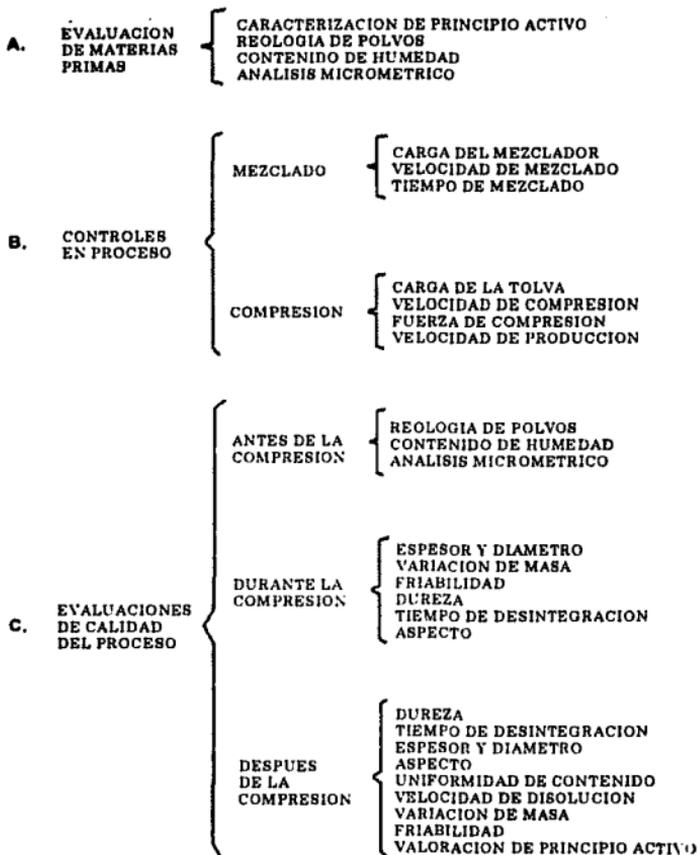
Otra aplicación del secado al rocío es la combinación de excipientes, como diluyente, desintegrante y cohesivo, que utilizando el mismo procedimiento se mezcla con el fármaco, las partículas que se obtienen se lubrican y se comprimen. (21, 28)

Congelación al rocío

También llamado enfriamiento al rocío, consiste en fundir sólidos y reducirlos a pequeñas partículas, el procedimiento se realiza rociando la sustancia fundida en una corriente de aire congelado o de otro gas, se usa el mismo equipo de secado al vacío pero no se requiere la fuente de calor porque se usa aire refrigerado, según el punto de congelación del producto.

El aire utilizado se enfría y se recicla en un sistema de serpentines cerrados con refrigeración. (21, 28)

1.6. CONTROLES DE CALIDAD DEL PROCESO DE COMPRESION



A. EVALUACION DE MATERIAS PRIMAS.

Caracterización de principio activo

Para que una formulación pueda llevarse a cabo, es necesario el estudio de las propiedades físico-químicas y mecánicas del o los principios activos, utilizados como materia prima.⁽²⁵⁾ Entre las técnicas más utilizadas para la caracterización de estos materiales se encuentran las siguientes:

Solubilidad: Se define como la cantidad de solvente requerido para disolver 1 parte de soluto, esta propiedad tiene que ver con la velocidad de disolución y las propiedades farmacocinéticas del fármaco. La siguiente tabla indica los valores correspondientes a los términos utilizados en los resultados de solubilidad.⁽²⁵⁾

TERMINO	Partes de solvente requeridos para una parte de soluto
Muy soluble	Menos de 1 parte
Fácilmente soluble	de 1 a 10 partes
Soluble	de 10 a 30 partes
Poco soluble	de 30 a 100 partes
Ligeramente soluble	de 100 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	de 1000 a 10000 partes
Insoluble	más de 10000 partes

Tabla VI. Términos utilizados para solubilidad dados por la FEUM 5a ed.⁽¹³⁾

Espectroscopía de I.R: En la técnica de espectroscopía de infrarrojo, se hace pasar radiación infrarroja a través de la muestra, la radiación absorbida se identifica mediante su longitud de onda, frecuencia o su número de onda, los picos de absorción en diferentes longitudes de onda corresponden a diferentes tipos de enlaces, cada compuesto químico tiene un espectro IR único por lo que es muy útil para identificar sustancias no conocidas.⁽¹³⁾

Espectrofotometría de U.V: En la espectrofotometría de UV, se hace pasar radiación UV a través de la muestra, la cantidad de radiación absorbida se identifica mediante su longitud de onda, presentando máximos y mínimos, es muy útil para la identificación de sustancias.⁽¹³⁾

Reología de polvos.

Velocidad de flujo: Depende de las propiedades del polvo, tales como superficie, distribución de tamaño de partícula, forma y porosidad entre otras, se define como la cantidad de granulado que pasa por el orificio de un embudo, bajo la acción de la gravedad por unidad de tiempo. Los polvos utilizados en compresión deben tener una fluidez que asegure un llenado preciso y rápido de la matriz.(2,3,21)

Angulo de reposo: Se define como el ángulo entre la superficie de una cono de polvo y el plano horizontal, proporciona una idea acerca de la fluidez del granulado.

Se han dado algunos límites para esta propiedad, aunque no siempre resultan óptimos, porque depende del tipo de material que se estudia, y pueden variar de acuerdo al autor.(14)

MATERIALES	ANGULO DE REPOSO
Muy móviles	25° a 30°
Móviles	30° a 38°
Aceptable movilidad	38° a 45°
Cohesivos (poca movilidad)	45° a 55°
Muy cohesivos (muy mala movilidad)	55° hasta 70°

Tabla VII. Límites establecidos para el ángulo de reposo.(14)

Densidad Aparente: Es la cantidad de granulado o polvo por unidad de volumen, que considera el espacio existente entre las partículas que lo integran, ésta propiedad nos permite determinar el volumen ocupado por el material y con éste elegir el tamaño del equipo a utilizar para el mezclado, respetando el espacio restante necesario para una buena realización del mezclado, según el tipo de aparato se considera que debe ser de 40 a 60 %, es conveniente que ocupe el menor espacio posible para su mejor manipulación, por lo que un valor mayor de densidad aparente es mejor.(2,3,14,21)

Densidad compactada: Es la cantidad de granulado o polvo por unidad de volumen después de cierto número de golpes por caída libre de una altura constante, proporciona una medida de la compactabilidad del material y entre más grande es el valor obtenido se dice que tiene mayor compresibilidad.(2,3,14,21)

Contenido de humedad.

El contenido de humedad también tiene que ver con las propiedades reológicas, un polvo húmedo tiende a aglutinarse y perder sus propiedades de flujo. Los métodos más utilizados para determinar el contenido de agua son, por termobalanza, pérdida al secado y Karl Fischer.

Análisis micrométrico.

Microscopía electrónica de barrido: La técnica de microscopía electrónica de barrido nos permite formar la imagen de una área muy reducida de una muestra, por medio del enfoque de un haz de luz, y rastrear la superficie de la misma detectando la intensidad promedio de distintos modos de operación, tales como emisión, reflexión, absorción, transmisión etc. Esta técnica es muy útil para el análisis de la morfología y el tamaño de las partículas. La forma de las partículas tiene que ver mucho con las propiedades reológicas de un polvo o granulado, las partículas tienen mejores propiedades reológicas mientras más esféricas sean y viceversa.(33)

Difractometría de rayos X: Esta técnica nos da información sobre la cristalinidad de las partículas, las características generales de simetría de los cristales, pueden inferirse mediante una combinación de medidas, sobre las caras externas y visibles de los mismos.

Las radiaciones utilizadas para la determinación de estructuras deben tener una longitud de onda más corta, comparable con las distancias entre los átomos. Ya que las distancias interatómicas miden solamente unos pocos angstrom, los rayos X constituyen las radiaciones más apropiadas. Los sólidos reales tienen carácter tridimensional y la difracción satisface las condiciones geométricas de las partículas.

Los detalles en el análisis de estructuras cristalinas por rayos X, se realiza utilizando el método de los polvos, en el que una radiación monocromática de rayos X incide, después de pasar sobre una muestra pulverizada, la difracción tiene lugar por planos paralelos de átomos.(33)

Distribución de tamaño de partícula: La distribución de tamaño de partículas de un material, tiene que ver mucho con sus propiedades reológicas de la misma, puede ser determinada por medio del método de mallas o por microscopio óptico entre otros. Generalmente las partículas de un sólo tamaño exhiben el flujo más fácil, y es fácilmente medible. Cuando el polvo es de tamaños diferentes, tiende a ocurrir segregación de partículas. Las partículas muy finas generalmente son muy cohesivas, debido a la gran influencia de las fuerzas superficiales, aunque se recomienda tener un nivel de finos presente en la muestra que no debe ser mayor

del 10 ó 20 %, y la distribución de tamaño de partículas debe semejar una distribución normal.(2,3,21)

B. CONTROLES DE PROCESO

Mezclado de sólidos

El mezclado es una operación unitaria la cual involucra el desplazamiento de partículas de diferentes materiales, a fin de obtener una distribución homogénea de éstas. (22)

En Farmacia el mezclado esta dirigido a obtener unidades de dosificación que contengan la misma cantidad de principio activo, que cumplan con la especificación de uniformidad de contenido y que la producción de lote a lote sea repetible en calidad, en cuanto a propiedades físicas, químicas y por lo tanto farmacológicas. La operación de mezclado de sólidos puede ser clasificada en cuatro etapas. (22)

- a Expansión del lecho de partículas sólidas.
- b Aplicación de la fuerza de corte en tres dimensiones al lecho de polvos.
- c Tiempo suficiente que permita una aleatorización real de las partículas.
- d Mantener la aleatorización (no segregación) después de que el mezclado ha finalizado.

Cuando los materiales secos o partículas son cargadas en un mezclador, forman un lecho estático, antes que el mezclado o movimiento interparticular tome lugar, este lecho estático es expandido. Una vez que el movimiento de partículas es dado con la expansión del lecho, las fuerzas de corte son necesarias para producir movimiento entre las partículas. Las fuerzas de tensión y compresión son las que cambian el volumen del lecho. (22)

Mezclar es el proceso que produce una distribución al azar de partículas. Los resultados del mezclado son función del tiempo y la velocidad, una vez que el mezclado deseado es obtenido, es esencial que las partículas de la mezcla cesen su movimiento de tal manera que el sistema este en un estado de equilibrio estático sin que la segregación tome lugar. Este es un punto importante porque el manejo subsecuente de la mezcla compromete el equilibrio estático. Usualmente cuando no se cumplen las cuatro etapas principales que toman lugar durante el mezclado se obtienen mezclas no homogéneas. (22)

Los diferentes equipos actúan de dos maneras

- En algunos el material es mezclado por "paletas".
- En otros es levantado hasta cierta altura desde donde cae en parte como fina lluvia y en parte rodando sobre si mismo.

De tal forma que en la operación de mezclado se pueden encontrar tres tipos de mezclas

Mezcla convectiva: El material se lleva de una posición a otra en porciones apreciables (semejantes a la turbulencia en mezclado de líquidos)

Mezcla difusa: El material es redistribuido como partículas individuales a través de superficies renovadas continuamente que separan porciones distintas de la masa en movimiento.

Mezcla por desplazamiento: A lo largo de planos de corte grupos de partículas son transferidos de una zona a otra.

Estos esquemas simples se dan en forma simultánea y en un tipo de equilibrio podrá predominar uno sobre otro. (22)

Parámetros a controlar en el mezclado (22)

Características del equipo.

- Dimensiones y geometría del mezclador.
- Dimensiones del agitador.
- Tamaño y localización de las compuertas de alimentación.
- Material de construcción y terminados.
- Volumen de carga del mezclador.

Condiciones de operación

- Masa de cada ingrediente incorporado y fracción de volumen ocupado.
- Método, secuencia y velocidad de incorporación de los ingredientes.
- Velocidad de agitación o de rotación.
- Tiempo de mezclado.

Parámetros a evaluar del mezclado sólido-sólido

Características de la calidad de los polvos en la mezcla (22)

- | | |
|---|------------------------|
| - Homogeneidad de la mezcla | - Porosidad |
| - Superficie y distribución del tamaño de partícula | - Velocidad de flujo |
| - Densidad aparente | - Angulo de reposo |
| - Densidad compactada | - Contenido de humedad |

Compresión de sólidos.

Existe una gran influencia de la fuerza de compresión empleada en el proceso de fabricación de tabletas sobre la porosidad, dureza, tiempo de desintegración y fragilidad de los comprimidos.

Para que una tableta pueda ser fabricada, los polvos o granulado deben tener buenas características de flujo y compresibilidad, para garantizar el llenado de las matrices. Entre los enfoques que se adoptan figuran la introducción de aditivos capaces de impartir a la formulación las características requeridas para la compresión y el empleo de dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de las mezclas de polvos, estos dispositivos tienen la facilidad de eliminar el aire del material liviano y voluminoso, mantienen el flujo constante a las cavidades de las matrices a presión moderada.

La fuerza de compresión debe modificarse de acuerdo con los ajustes de peso, tiene una influencia directa con el grosor, dureza, desintegración y velocidad de disolución de la tableta. La compresión también puede inhibir la humectación de la tableta, debido a la formación de una capa sellante o impermeabilizante, producida por el efecto que ejerce la temperatura generada en la cámara de compresión sobre el lubricante. Al aumentar la fuerza de compresión, la superficie de contacto entre las partículas es mayor, aumenta la adhesión interparticular y habrá menos espacios vacíos, esto se traduce en una porosidad menor, alcanza su compactación máxima, constituyendo una disminución de la velocidad de disgregación.

Otras propiedades que influyen sobre la tableta son: la carga de la tolva y la velocidad de compresión de las máquinas tableteadoras, cuando se utilizan velocidades muy grandes las matrices no alcanzan a llenarse adecuadamente y esto trae consigo problemas de variación en el peso, uniformidad de contenido, dureza y friabilidad de las tabletas; así mismo los polvos no tienen la misma fluidez hacia las matrices cuando la tolva está totalmente llena y cuando el llenado de la misma no es completo, y puede conducirnos a problemas semejantes. (2, 3, 21, 28)

C. EVALUACIONES DE CALIDAD DEL PROCESO

El cumplimiento de las especificaciones, aseguran al fabricante que las tabletas no varían de un lote a otro y que por lo tanto cuentan con la calidad adecuada y el efecto terapéutico deseado. (28)

Dureza

La dureza es la resistencia de la tableta a la disgregación o desintegración y consecuentemente a la disolución y absorción del principio activo.

Algunos probadores de dureza, miden la fuerza requerida para romper la tableta al aplicar diametralmente en ella la fuerza generada por un resorte. La fuerza se mide en Kg, se considera que la mínima para una tableta es de 4 Kg. Existen otros probadores de dureza, que eliminan la variabilidad propia del operador. (6,28)

En el proceso de tableteo se realizan determinaciones de dureza para ajustar la presión en la máquina (al inicio de éste), y una vez que ha sido ajustada la masa; además durante la compresión se hace necesario verificar la dureza de manera periódica (cada 15 ó 30 min). (28)

Generalmente si la tableta es demasiado dura, el tiempo de desintegración aumenta así como el de disolución aunque también depende del tipo de desintegrante utilizado. Si la tableta es demasiado blanda, no soportará la manipulación del procesado ulterior (envasado y transporte). Actualmente con el uso de los llamados "Super-desintegrantes" es posible obtener tabletas con una dureza relativamente alta sin que se vea afectado el tiempo de desintegración. (28)

Fragilidad ("friabilidad")

Esta relacionada con la dureza, se mide con el aparato friabilizador. Este instrumento está diseñado para evaluar la capacidad de la tableta a soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte. Las tabletas en el aparato están expuestas al rodamiento y a choques reiterados por caídas libres, la pérdida de masa por polvo indica su capacidad para soportar este tipo de desgaste. Lachman establece una pérdida máxima de masa debido a la friabilidad de 0.7%. (21,28)

Esesor

El esesor puede modificarse sin alteración de la masa a causa de una diferencia en la densidad aparente del granulado y en la presión aplicada sobre éste, así como en la velocidad de la compresión, lo que asegura que cada lote de producción podrá usarse con diferentes tipos de envasado, esto es importante, ya que algunas máquinas llenadoras cuentan las tabletas de acuerdo al llenado de determinada altura de las mismas. Además en un envasado automático las tabletas tienen que recorrer cierta distancia a través de alimentadores para caer en espacios de ciertas dimensiones, los cuales corresponden a los alveolos de los "blister pack" y un esesor mayor causará ciertos problemas en el proceso de empaque. El esesor de las tabletas se determina con un micrómetro, calibrador o vernier que mide el esesor en (mm). puede tolerarse un +/- 5%, según el tamaño de la tableta. (21, 28)

Uniformidad de contenido

Cada tableta debe contener la cantidad de fármaco especificada en el marbete, con una mínima variación entre las tabletas de un lote, esto depende de las técnicas reportadas en la literatura, farmacopeas o especificaciones del fabricante. (13,21,28)

Variación de masa.

El llenado volumétrico de la cavidad de la matriz determina la masa de la tableta. La tableteadora se ajusta para obtener tabletas de la masa que se desea. (6) La USP XXII establece tolerancias para la masa promedio cuando la tableta contiene 50 mg o más de fármaco o cuando este representa el 50% o más en peso. Se pesan individualmente 20 tabletas y se calcula la masa promedio. La variación respecto al valor promedio en la masa de no más de dos de las tabletas no debe diferir en un porcentaje mayor que el que se muestra a continuación (Tabla VIII), y ninguna tableta debe diferir en más del doble de este porcentaje. (27,28)

Masa Promedio	diferencia porcentual
130 mg o menos	10.0
más de 130 mg hasta 324	7.5
más de 324 mg	5.0

Tabla VIII. Diferencia porcentual de la masa promedio, FEUM 5a ed.

Tiempo de desintegración

La prueba de tiempo de desintegración "in vitro" no guarda necesariamente relación con la acción "in vivo". Para absorber el fármaco, éste debe estar en solución y la prueba de desintegración sólo mide el tiempo requerido, con ciertas condiciones de medio de desintegración y temperatura, para que un grupo de tabletas se desintegre o se disgrega en partículas, que pasan por una malla No 10. (13,21,28)

El aparato consiste en un bastidor que contiene 6 tubos de vidrio abiertos de arriba y del fondo, el fondo de los tubos está ocluido por un tamiz malla 10. El bastidor se sumerge en un vaso de precipitado de 1 lt provisto de medio apropiado a 37 °C, el bastidor sube y baja en el líquido con un ritmo específico de 29 ó 32 ciclos/min. El volumen del medio debe ser tal que en la carrera ascendente la malla queda por lo menos 2.5 cm debajo de la superficie del líquido y desciende hasta no menos de 2.5 cm del fondo en la carrera descendente. Las tabletas se colocan en cada uno de los 6 cilindros junto con un disco perforado de plástico que se coloca con la parte en "V" hacia abajo sobre la tableta. El punto final de la prueba ocurre cuando todo residuo remanente es una masa blanda. Los discos contribuyen a hacer pasar por el tamiz la masa blanda que se forma. El líquido suele ser agua a 37 °C o jugo gástrico simulado. (13,21,28) Si una o dos tabletas no se desintegran se repite la prueba con 12 tabletas, 16 de las 18 tabletas totales deben desintegrarse en un lapso dado, para la mayor parte de las tabletas el periodo es de 30 minutos, aunque éste puede cambiar dependiendo de las propiedades de la tableta. (13)

Velocidad de disolución

La absorción y la disponibilidad fisiológica del fármaco dependen de que la sustancia esté disuelta. Se cuantifica el porcentaje disuelto del fármaco de seis tabletas a un tiempo "t" dado. (13)

La prueba se lleva a cabo por medio de un disolutor, utilizando el método de paletas, o de canastilla; Se coloca el volumen de medio de disolución indicado para cada producto, en el vaso del aparato, se calienta a 37 °C ± 0.5 °C. Se prepara una solución de referencia de la sustancia a probar, se coloca una tableta en cada vaso, se acciona el aparato a la velocidad y tiempo indicados en la monografía correspondiente, se toma una parte alícuota necesaria para la determinación, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta o canastilla y a no menos de 1 cm de la pared del vaso, se filtra y se realizan las diluciones necesarias para obtener una concentración semejante a la solución de referencia. Se leen la solución de referencia y de muestra a la longitud de onda máxima, ninguno de los resultados individuales será menor de Q + 5 % o la especificación que se indica para cada producto, donde Q = cantidad de principio activo disuelto expresado en porcentaje.

1.7. DISEÑO DE EXPERIMENTOS

La investigación científica es un proceso de aprendizaje dirigido. El objeto de los métodos estadísticos es hacer que ese proceso sea lo más eficiente posible.

Un método o experimento analiza el efecto de una variable sobre el objeto estudiado, un diseño experimental contiene un grupo de experimentos que pueden estimar el efecto de varias variables simultáneamente, la elección de un diseño experimental depende de la hipótesis a confrontar. Si el diseño experimental está mal elegido, no se podrá extraer la información suficiente para el análisis final.

Las variables experimentales se clasifican en dos grupos. variables independientes, que son aquellas que nosotros controlamos y variamos con el fin de encontrar el efecto que ocasionan sobre las variables dependientes o variables de respuesta que son el segundo grupo de ellas.

Una de las fuentes de dificultad más generales es el error experimental, que es la variación producida por factores distorcionantes que pueden ser conocidos o no, éstos pueden reducirse con el análisis y diseño experimental adecuado. El análisis estadístico nos proporciona también medidas de precisión de las cantidades estimadas objeto de nuestro estudio y hace posible juzgar si hay evidencia empírica de la existencia de valores no nulos para tales cantidades. El efecto neto es incrementar la probabilidad de que el investigador siga un camino correcto. Existen varios diseños experimentales que se ajustan a las necesidades de cada investigación de acuerdo a la hipótesis planteada, entre ellos se encuentran los diseños: completamente al azar, bloques al azar, cuadrado latino, grecolatino, factoriales simples, factoriales fraccionales y otros.^(1,5,8) A continuación se describen los diseños factoriales a dos niveles ya que son los utilizados en el estudio.

Diseños factoriales a dos niveles: Estos diseños son de gran importancia práctica, el investigador selecciona un número de niveles fijo para cada una de las variables independientes o factores y se realizan experimentos con cada combinación posible, al conjunto de todas las combinaciones se le llama diseño factorial que comprende el número de experimentos elementales de las combinaciones. Los diseños factoriales son importantes porque: (1)

- a) Requieren relativamente pocos experimentos elementales por cada factor, y a pesar de que no permiten explorar una amplia región del espacio de los factores, pueden indicar tendencias y así determinar una dirección prometedora para futuros experimentos.
- b) Cuando se necesita una exploración más completa, se puede aumentar el número de experimentos de modo apropiado y sencillo para formar diseños compuestos.

- c) Son la base de los diseños factoriales fraccionales, se puede estudiar un gran número de variables superficialmente en lugar de estudiar intensamente un pequeño número que puede o no incluir las variables importantes.
- d) Estos diseños pueden ser utilizados en bloques para construir diseños con un grado de complejidad que se ajuste a la sofisticación del problema.
- e) La interpretación de las observaciones producidas por estos diseños se puede realizar en gran parte a base de sentido común y aritmética elemental.

Los efectos producidos por las variables independientes sobre las dependientes, pueden ser de tres formas:

Linealidad de un efecto. Existe una relación lineal del efecto de la variable independiente sobre la variable de respuesta.

Adición de un efecto. Los efectos de las variables independientes pueden sumarse sobre la variable de respuesta.

Interacción de un efecto. Los efectos pueden ser no lineales, una variable independiente puede interactuar con otra y dar un efecto distinto sobre la variable de respuesta.

Actualmente existen paquetes estadísticos de computación, como S.A.S y C.S.S, que realizan el análisis estadístico de cualquier diseño experimental, proporcionando con rapidez y confianza los efectos de las variables independientes sobre las dependientes, el error relativo y los modelos estadísticos que explican el comportamiento de una variable definida.

1.8. PROPIEDADES DEL ACETAMINOFEN

El acetaminofén es un fármaco eficaz, alternativo en el uso de la aspirina como analgésico-antipirético, pero a diferencia de la aspirina su actividad antiinflamatoria es débil. Tiene menos toxicidad total que otros analgésicos, es bien tolerado y no presenta muchos de los efectos secundarios que presenta la aspirina, puede obtenerse sin prescripción médica, es uno de los analgésicos más comunes en la actualidad. (4,17,32)

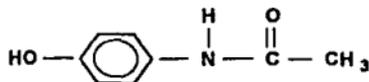
Algunos de sus nombres más comunes son: p-acetaminofenol, p-acetamidofenol, Acamol, p-acetilaminofenol, N-acetil-p-aminofenol, paracetamol, Alpiny, Anhiba, Ben-u-ron, Bickie-mol, Dál-a-ges, Doliprane, temlo, Valadol, Cetadol, Acetalgin, Enelfa, Exdol, Finimal, Datril, Dirox, Nobedon, APAP, Tabalgin, Tempra, Calpol, Dymadon, Momentum, Naprinol, Panets, Homoclan, Febrilix, Abensanil, Anafion, Amadil, Eneril, Tralgon, Hedex. Pacemo, Panex, Panofen, Parmol, Tylenol, Panadol, Lyteca, Apamide, Tapar, Gerocatil, Korum, Paraspen. (19,32)

Propiedades físicas, químicas y farmacológicas. (17.19.32)

Nombre: N-(4-Hidroxifenil)acetamida, 4-hidroxyacetanilida

Fórmula condensada: $C_8H_9NO_2$

Fórmula desarrollada:



Peso Molecular: 151.16 g/mol

Sustancia de referencia. Paracetamol. Secar 18 horas sobre gel de sílica.

Descripción: Polvo blanco cristalino, prismas monocíclicos, sin olor, sabor amargo

pKa: 9.51

Estabilidad: El acetaminofén es muy estable en solución acuosa, estable en un rango de pH de 5 a 7

Densidad: 1.293 g/ml

Absorbancia: U.V máx. (etanol) 250 nm

Acción farmacológica: Analgésico-antipirético, su actividad antipirética reside en la estructura del aminobenceno. Es un débil inhibidor de la biosíntesis de las prostaglandinas, aunque algunas pruebas sugieren que puede ser más efectivo contra las enzimas del sistema nervioso central que las de la periferia. Esto puede explicar su capacidad para reducir la fiebre.

Toxicidad: La sobredosis aguda causa daños hepáticos fatales

Especialidades farmacéuticas: Los preparados incluyen tabletas (120, 325, 500 mg), tabletas masticables (80 mg) elixires y jarabes (120 mg/ml), soluciones (60 mg/ml).

Dosis: La dosis oral convencional es de 325 a 650 mg cada 4 hr para adultos, y 60 a 150 mg para niños según la edad y el peso. El acetaminofén no debe administrarse durante más de 10 días porque el abuso puede causar lesiones hepáticas.

Solubilidad: Ligeramente soluble en agua fría, considerablemente más soluble en agua caliente, soluble en metanol, etanol, dimetilformamida, dicloruro de etileno, acetona, acetato de etilo, solución 1N de hidróxido de sodio, ligeramente soluble en éter, cloroformo, propilenglicol, insoluble en éter de petróleo, pentano, benceno.

Rango de punto de fusión: 168-172 °C

pH: Entre 5.1 a 6.5.

Agua: No más del 5 %

Conservación: En recipiente cerrado y protegido de la luz.

Tipos de Acetaminofén utilizados en el estudio.

Los dos tipos diferentes de acetaminofén con los cuales se realizó la comparación tecnológica son: El directamente compresible DC y el USP los cuales se especifican a continuación.

Acetaminofén (USP)

ESPECIFICACIONES	LIMITES
Apariencia y olor	Polvo blanco cristalino
Solubilidad	En alcohol, NaOH T.S.
Identificación A, (I.R)	Igual a estandard de referencia
Identificación B, (U.V)	Igual a estandard de referencia
Identificación C, (colorimétrica)	Igual a estandard de referencia
Punto de fusión	169 - 172 °C
pH de una solución saturada	a 25 °C = 5.1 a 6.5
Contenido de agua	0.5 % máximo
Residuo de ignición	0.1 % máximo
Cloruros	0.014 % máximo
Sulfatos	0.02 % máximo
Sulfuros	No se produce coloración en el papel reactivo
Metales pesados	0.001 % máximo
Sustancias fácilmente carbonizables	no presenta más color que la solución de prueba
p-aminofenol libre	0.005 % máximo
p-cloroacetanilida	0.001 % máximo
Valoración(USP)	98 al 101.0 %
Sustancias relacionadas	Pasa la prueba

Tabla IX. Especificaciones del acetaminofén USP utilizado en la experimentación, dadas por el fabricante.

Acetaminofén directamente compresible (DC)

Es fabricado utilizando acetaminofén USP (90 %) y almidón grado farmacéutico (10 %)

Esta composición es especialmente para obtener productos con buenas propiedades de flujo, compresión y distribución de tamaño de partícula. Estas propiedades lo hacen apropiado para formulaciones de tabletas que contienen acetaminofén en combinación con otros ingredientes farmacológicamente activos.

ESPECIFICACIONES	LIMITES
Apariencia y olor	Polvo granular de libre flujo, blanco, sin olor o un olor tenue a almidón
Identificación A (acetaminofén)	Igual que la referencia estandard
Identificación B (Almidón)	Color azul oscuro
p-aminofenol libre	50 ppm máximo
Residuo de ignición	0.14 % máximo
Metales pesados	0.001 % máximo
Contenido de agua	0.6 - 1.5 %
Valoración	87.5 - 92.5%
Tamaño de partícula (% acumulativo)	malla 60 U.S std = 25 % malla 100 U.S std = 70 % malla 200 U.S std = 80 % malla 325 U.S std = 95 %

Tabla X. Especificaciones del acetaminofén DC, dadas por el fabricante.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Comúnmente los comprimidos de acetaminofén son fabricados por el proceso de compresión por granulación vía húmeda, debido a las características reológicas del polvo. Dicho proceso involucra la realización de mayor número de operaciones unitarias, tiempo, recursos y mas desventajas con respecto al proceso de compresión directa, por lo cual se pretende utilizar un nuevo tipo de acetaminofén que ha sido tratado previamente para poder ser comprimido directamente con las ventajas que conlleva este proceso así como los beneficios económicos para los fabricantes. Para corroborar si el acetaminofén directamente compresible (DC) puede substituir al acetaminofén USP, se realizó una comparación tecnológica entre los dos tipos de acetaminofén incluidos en una formulación para tabletas.

3. OBJETIVO GENERAL

Comparar dos tipos de acetaminofén morfológicamente diferentes, el normalmente utilizado (USP) y el directamente compresible (DC), incluidos en formulaciones para obtener comprimidos, mediante el proceso de compresión directa, a través de la evaluación de los parámetros de calidad de los principios activos, de las mezclas a comprimir y las características de calidad de los comprimidos obtenidos.

4. HIPOTESIS

En base a que actualmente se han implementado diversos tratamientos previos para dar las características requeridas para la compresión directa a los materiales que no las poseen, o las poseen en baja proporción, y el acetaminofén directamente compresible (DC) es un caso específico de dichos tratamientos, se espera obtener mejores resultados con éste, en cuanto a la facilidad de la realización del proceso de compresión directa, así como en la calidad de los comprimidos obtenidos con respecto a la utilización del acetaminofén (USP).

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. MATERIAL Y EQUIPO

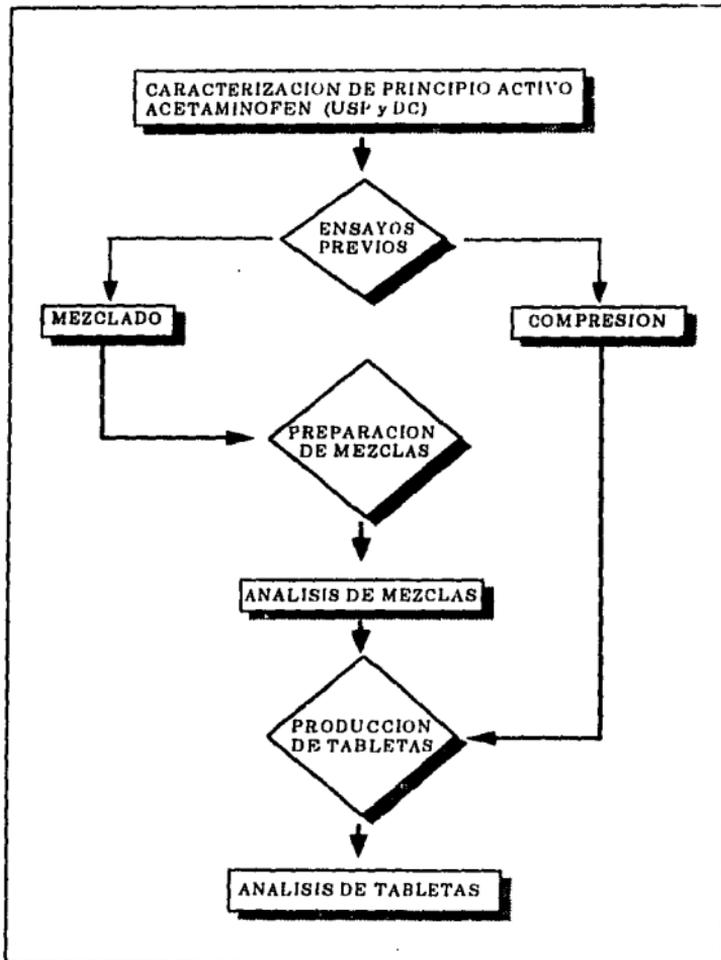
Material:

Acetaminofén (USP), APAP polvo, lote: LPA1044HF.
Acetaminofén (DC) COMPAP L-90 lote: CD15.
Acetaminofén estándar de referencia, lote 32 A0, 99.8 % de pureza.
Avicel PH 101, LOTE 6240.
Ácido esteárico USP lote: A-0251
Estearato de magnesio USP
Almidón de maíz USP

Equipo:

Prensa de Laboratorio Carver Press modelo C.
Durómetro Erweka modelo TB24
Friabilizador Erweka modelo TA3
Desintegrador Kinet
Disolutor Elecsa modelo DIE 25-250
Vibrador RO-TAP
Mallas U.S estándar.
Mezclador en "V" AISI modelo 304
Vortex Craft
Densitómetro Erweka modelo SUM
Calibrador Scala Inox 222A
Balanza analítica OHAUS modelo GA110
Balanza granataria OHAUS
Espectrofotómetro U.V Perkin Elmer modelo Lambda 2
Espectrofotómetro de I.R Perkin Elmer
Difractómetro de rayos "X" SIEMNS modelo 500-D
Microscopio electrónico de barrido Jeol JSM-25 modelo SII
Medidor de pH Conductronic modelo 20
Potenciómetro Hanna, portátil

5.2. METODOLOGIA



Caracterización de principio activo

En esta primera etapa se analizó el aspecto físico, químico y mecánico del fármaco, acetaminofén (DC y USP), con la evaluación de las siguientes propiedades:

- Distribución de tamaño de partícula (método de mallas)
- Morfología (SEM, Difractometría de rayos "X")
- Apariencia (visual)
- Solubilidad (agua 25 °C, agua hirviendo, etanol, metanol, acetona, propilenglicol)
- Ensayos de identidad (U.V, I.R, pruebas a la gota)
- pH
- Valoración de principio activo (método espectrofotométrico)
- Propiedades reológicas

Métodos de la FEUM 5a ed.

Ensayos previos.

Mezclado: Con el fin de determinar el tiempo de mezclado óptimo, se realizó un perfil de mezclado con valoración de principio activo de una mezcla incluida en la experimentación tomada al azar (lote 9), utilizando un mezclador en "V" escala piloto manteniéndose la velocidad constante de 30 rpm. con una carga del mezclador de 250 g de polvo.

Se muestreo a los siguientes tiempos de mezclado: de 5, 10, 15, 20, 25, y 30 min. tomándose la muestra de diferentes puntos del mezclador, y se realizó la valoración de las muestras por el método indicado en la FEUM 5A ed.

Compresión: Se realizaron pruebas de compresión utilizando una prensa hidráulica de laboratorio, para determinar los 2 niveles de fuerza de compresión a ocupar durante la experimentación, así como también el tamaño de punzones y matriz más adecuados.

Se eligieron algunas mezclas incluidas en el diseño experimental, tomadas al azar y se realizaron los comprimidos a 1,2,3 y 4 ton de fuerza de compresión, por un tiempo de compresión de 3 s, posteriormente se realizaron los controles de calidad de los comprimidos obtenidos.

Preparación de las mezclas.

Las mezclas se realizaron de acuerdo a los resultados obtenidos de los ensayos previos de mezclado, utilizando un mezclador tipo "V" a una velocidad de 30 rpm por un lapso de tiempo de 15 min y una carga de 250 g de polvo.

Las mezclas fueron preparadas, con la utilización del diseño experimental factorial $2^2 \times 3$ y a las formulaciones siguientes elegidas de acuerdo a las formulas comúnmente utilizadas en la fabricación de tabletas de acetaminofén encontradas en la revisión bibliografica. (29,30,31) El lubricante es una mezcla de ácido esteárico-estearato de magnesio (50:50)

FORMULACION 1

	%	mg/tableta
ACETAMINOFEN (DC)	80	360
AVICEL PH 101	(20-X)	
LUBRICANTE	X	
	<hr/> 100	<hr/> 450

FORMULACION 2

	%	mg/tableta
ACETAMINOFEN (USP)	72	324
ALMIDON DE MAIZ	8	36
AVICEL PH 101	(20-X)	
LUBRICANTE	X	
	<hr/> 100	<hr/> 450

X = % de lubricante = 0.0, 0.75, 1.5 %

Diseño factorial 2²*3

(2 Factores a 2 niveles y 1 factor a 3 niveles) = 12 experimentos. (1,5,8)
Ver las siguientes Tablas.

Factor	Parámetro	Niveles		
		-1	0	1
X1	Tipo de acetaminofén	DC	---	USP
X2	Lubricante (%)	0.0	0.75	1.5
X3	Fuerza de compresión (Toneladas)	2	---	4

Tabla XI. Factores y niveles de la experimentación.

Experimento (Lote)	Tipo de Acetaminofén (X1)	% de Lubricante (X2)	Fuerza de Compresión (X3)
1	-1	-1	-1
2	1	-1	-1
3	-1	0	-1
4	1	0	-1
5	-1	1	-1
6	1	1	-1
7	-1	-1	1
8	1	-1	1
9	-1	0	1
10	1	0	1
11	-1	1	1
12	1	1	1

Tabla XII. Matriz del diseño factorial 2²* 3

Análisis de las mezclas

Se analizó el aspecto físico, y mecánico de las mezclas, con la evaluación de las siguientes propiedades:

Densidad aparente: Pesar 30 g de polvo, se vierten a una probeta graduada de 100 ml y se mide el volumen ocupado por el polvo, se obtienen los g/ml ocupados.

Densidad compactada: 30 g de polvo se colocan en la probeta del densitómetro, después de accionar el aparato cuando el volumen en la probeta permanece constante después de cierto número de tazamientos, se miden los g/ml ocupados por el polvo en la probeta.

Angulo de reposo: Se coloca un cilindro de acero inoxidable en una base del mismo diámetro que éste, se vierten 30 g de polvo dentro del cilindro, se separa el cilindro de la base y se mide el angulo dejado por el cono de polvo.

Velocidad de flujo: 30 g de polvo se hacen pasar a travez de un embudo de acero inoxidable, se mide el tiempo que tarda en pasar el total del polvo y se obtiene la velocidad en g/s

Producción de tabletas.

Se producen las tabletas de los 12 lotes siguiendo el diseño experimental, con la ayuda de los resultados de los ensayos previos de compresión, se pesan 150 mg de polvo para cada tableta en una balanza analítica y se comprimen con un tiempo de compresión de 3 s por tableta utilizando una prensa hidráulica para laboratorio, y un juego de punzón y matriz de 11 mm de diámetro.

Análisis de tabletas.

Las tabletas obtenidas se analizan de acuerdo al diseño experimental planteado utilizando las siguientes variables:

Variables experimentales

X1 = Tipo de acetaminofén
X2 = % de Lubricante
X3 = Fuerza de compresión

Variables de respuesta

Y1 = Dureza
Y2 = Friabilidad
Y3 = Tiempo de desintegración
Y4 = Velocidad de disolución (% disuelto en 30 min.)
Y5 = Valoración de principio activo

Se analizarón también las variables:

Apariencia,
Diámetro y grosor

Las evaluaciones de calidad utilizadas en la investigación se llevaron a cabo de acuerdo a los métodos analíticos establecidos en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos 5a edición.⁽¹³⁾

Análisis estadístico.

A partir de los resultados de las variables de respuesta de los experimentos planteados en la matriz de diseño y utilizando los paquetes estadísticos para computación "Statistical Analysis System" (S.A.S) y "Complete Statistical System" (CSS), se efectuarón los calculos de los siguientes efectos:

- Efectos de interacción (que son el resultado de la no aditividad de dos o más factores sobre una variable de respuesta)
- Efectos de curvatura (la curvatura es definida, como la diferencia entre la respuesta correspondiente al punto central de un experimento y el valor central esperado a partir de una aproximación de primer orden, esto es, en línea recta entre los puntos extremos).
- La parte final del diseño estadístico consistió en la obtención de los modelos matemáticos, ya sea de primer o segundo orden, que predicen la influencia relativa de los 3 factores de estudio sobre cada una de las variables de respuesta en estudio.

6. RESULTADOS Y ANALISIS

6.1. CARACTERIZACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

Se realizaron estudios de caracterización de principio activo, para garantizar que el tratamiento previo realizado al acetaminofén DC, no altera las especificaciones requeridas y dadas por la FEUM 5a ed. para ser utilizado en la fabricación de tabletas.

CARACTERIZACION DE PRINCIPIO ACTIVO					
DETERMINACION	ESPECIFICACIONES	TIPO DE ACETAMINOFEN			
		USP	CUMPLE	DC	CUMPLE
ENSAYO DE IDENTIDAD REACCION QUIMICA	COLORACION VIOLETA	COLORACION VIOLETA	SI	COLORACION VIOLETA	SI
ENSAYO DE IDENTIDAD U.V (Ver Fig. 9)	MAXIMOS Y MINIMOS IGUAL A UN STD. Max 254 nm	MAXIMO 254 nm	SI	MAXIMO 254 nm	SI
ENSAYO DE IDENTIDAD I.R (Ver Fig. 6-8)	MAXIMOS Y MINIMOS IGUAL A UN STD	ESPECTRO DE I.R IGUAL AL DE UN STD.	SI	ESPECTRO DE I.R IGUAL AL DE UN STD.	SI
pH	5.1 - 6.5	6.41	SI	6.36	SI
APARIENCIA	USP POLVO BLANCO CRISTALINO DC POLVO GRANULAR BLANCO	POLVO BLANCO FINO, INOLORO	SI	GRANULOS BLANCOS ESFERICOS INOLOROS	SI
VALORACION	USP: 98.0 - 101% DC: 87.5 - 92.5%	99.14 %	SI	91.41 %	SI

Tabla XIII. Caracterización de los dos tipos de acetaminofén como materia prima.

En la tabla XIII se dan los resultados obtenidos en la caracterización de los dos tipos de acetaminofén, el DC y el USP, comparados con las especificaciones dadas por la FEUM 5a ed.(13)

Como se puede observar los dos tipos de acetaminofén cumplen con especificaciones, y los dos cumplen también con las especificaciones dadas por el fabricante ,ver tablas IX y X.

Solubilidad

SOLUBILIDAD					
SOLVENTE	ESPECIFICACIONES	TIPO DE ACETAMINOFEN			
		USP	CUMPLE	DC	CUMPLE
AGUA 25°C	SOLUBLE	SOLUBLE	SI	POCO SOLUBLE	SI
AGUA HIRVIENDO	SOLUBLE	SOLUBLE	SI	POCO SOLUBLE	SI
ETANOL	MUY SOLUBLE	MUY SOLUBLE	SI	SOLUBLE	SI
METANOL	MUY SOLUBLE	MUY SOLUBLE	SI	SOLUBLE	SI
ACETONA	SOLUBLE	SOLUBLE	SI	POCO SOLUBLE	SI
PROPILENGLICOL	POCO SOLUBLE	MUY POCO SOLUBLE	SI	MUY POCO SOLUBLE	SI

Tabla XIV. Solubilidad de los dos tipos de acetaminofén como materia prima.

En la tabla XIV se puede observar que existe una ligera variación entre los dos tipos de acetaminofén, aparentemente el acetaminofén DC tiene menor solubilidad que el USP, sin embargo se determinó que esto se debe a que el acetaminofén DC contiene 10 % de almidón de maíz (componente adicionado en el tratamiento previo), y dicho componente tiene poca solubilidad en los disolventes utilizados, por lo tanto se le atribuye dicha variación de la solubilidad a éste y se considera como aceptable la solubilidad del acetaminofén DC.

Espectroscopía de IR.

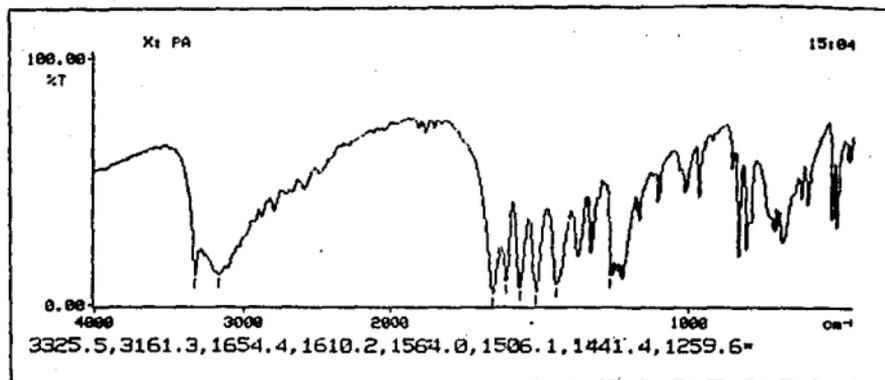


Figura. 5. Espectro de Infrarrojo de acetaminofén USP

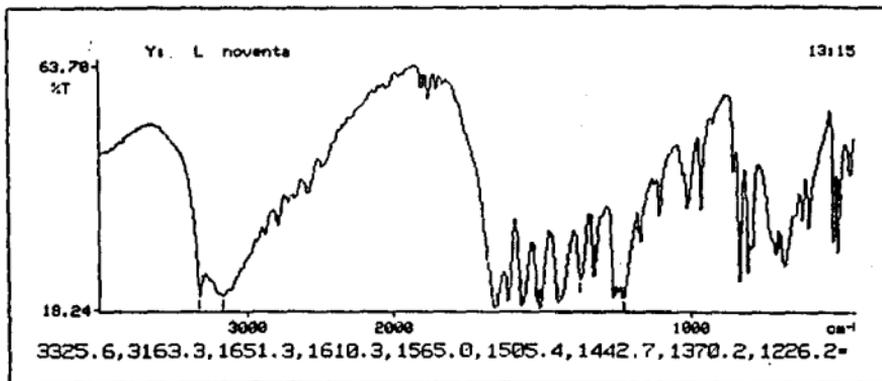


Figura. 6. Espectro de Infrarrojo de acetaminofén DC

Espectroscopia de IR.

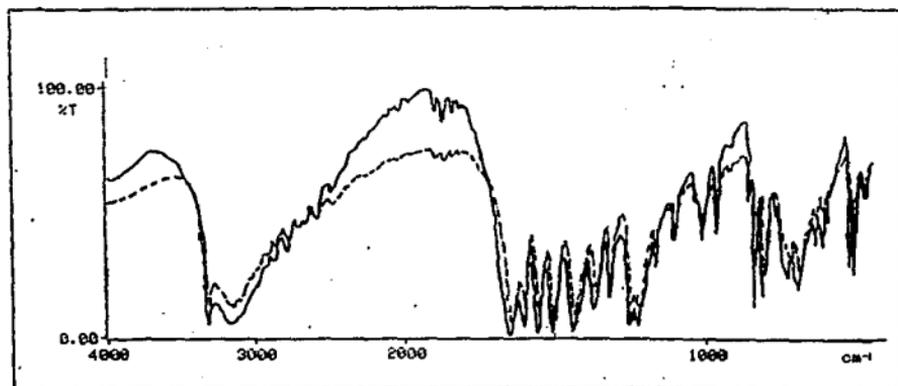


Figura. 7. Espectro de Infrarrojo de acetaminofén USP y DC superpuestos.

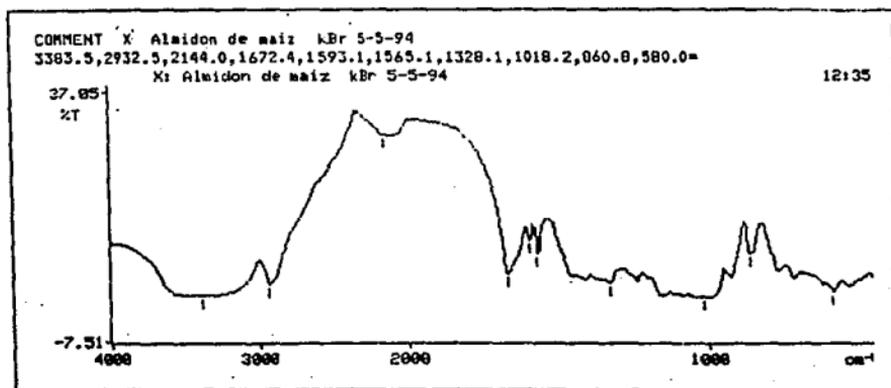


Figura. 8. Espectro de Infrarrojo de almidón de maíz

En las figuras 5, 6, y 7 se muestran los espectros de infrarrojo de los dos tipos de acetaminofén como materia prima, en los cuales se observa que los dos espectros coinciden en cuanto a la presencia de máximos y mínimos y las longitudes de onda a las cuales se localiza cada uno.

En la figura. 8, se muestra el espectro de infrarrojo del almidón de maíz, el cual es el componente adicional que contiene el acetaminofén DC en una concentración de 10 %, como se puede observar no influye en las propiedades de éste, ya que no se presentan los máximos y mínimos del espectro del almidón en el del acetaminofén DC, esto es debido a la baja proporción en que se encuentra éste.

Los espectros de IR obtenidos se compararán con el de un estándar de referencia. obteniéndose los mismos resultados, por lo que se comprueba la identidad de ambos tipos de acetaminofén.

A continuación se presentan los principales grupos funcionales dados por el espectro de IR.

LONGITUD DE ONDA	GRUPO FUNCIONAL
750	Fenol
1200	C-O del Fenol
1100-1300	C-N Alargamiento
1410-1310	O-H del Fenol
1375-1500	-CH ₃
1600-1700	Amida
1600-1800	Carbonilo C=O
3200-3600	N-H
3100-3600	O-H Alargamiento de Fenol

Tabla XV. Grupos funcionales característicos del acetaminofén en los espectros de IR.

Espectrofotometría de UV.

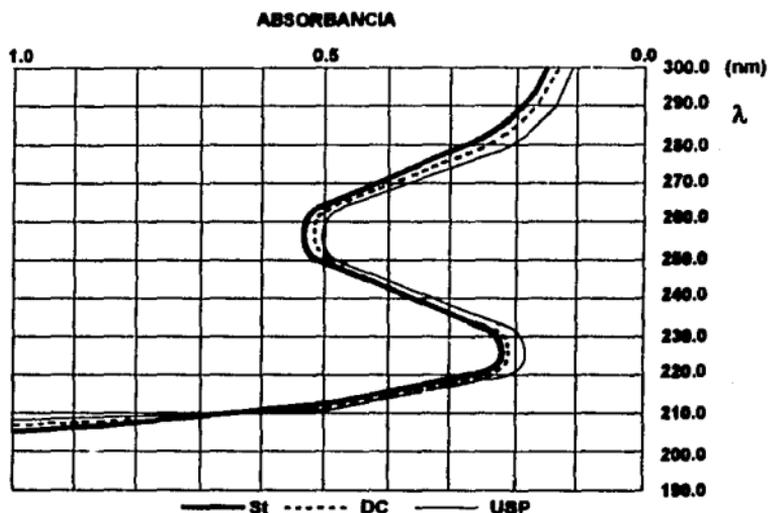


Figura. 9. Espectros de UV de los dos tipos de acetaminofén en metanol, comparados con un estándar de referencia.

En la figura 9, se muestran los espectros de UV de los dos tipos de acetaminofén en una muestra preparada 1 a 200 000 en metanol, comparados con un estándar de referencia, los cuales muestran un máximo a 254 nm aproximadamente que concuerda con los datos teóricos dados en la bibliografía, por lo que se comprueba la identidad de los dos tipos de acetaminofén..

Reología de polvos

REOLOGIA DE POLVOS		
DETERMINACION	TIPO DE ACETAMINOFEN	
	USP	COMPAP L-90
VELOCIDAD DE FLUJO	0.0 g/s	x = 6.66 g/s s = 0 C.V = 0
ANGULO DE REPOSO	x = 56° s = 5.02 C.V = 8.88 %	x = 43° s = 0.86 C.V = 1.94 %
DENSIDAD APARENTE	x = 0.4276 g/ml s = 0.01 C.V = 2.82 %	x = 0.5051 g/ml s = 0.50 C.V = 1.38 %
DENSIDAD COMPACTADA	x = 0.5714 g/ml s = 0 C.V = 0	x = 0.6060 g/ml s = 0 C.V = 0

Tabla XVI. Reología de polvos de los dos tipos de acetaminofén como materia prima.

En cuanto a la reología de los dos tipos de acetaminofén como materia prima se observa en la Tabla XVI, que el acetaminofén DC tiene propiedades reológicas notablemente mejores que las del USP.

Velocidad de flujo: El acetaminofén USP, no fluye libremente por lo cual no se pudo determinar la velocidad de flujo del polvo, esto puede traer problemas en el llenado de matrices dando como resultado una variación en el peso de las tabletas, dureza, friabilidad, así como la no uniformidad de principio activo. En el caso del acetaminofén DC se observa que tiene una velocidad de flujo de 6.6 g/s por lo que se verifican sus buenas propiedades de fluidez en comparación con el USP, que evitan los problemas mencionados.

Angulo de reposo: Si observamos en la tabla XVI el acetaminofén DC tiene un ángulo de reposo de 43° y esta dentro del rango de los materiales de aceptable movilidad (Tabla VII), mientras que el del USP es de 56° y se encuentra dentro del rango de los materiales muy cohesivos de muy mala movilidad, esto corrobora que el acetaminofén DC tiene mejores propiedades de fluidez que el USP, además el C.V es mayor para el acetaminofén USP, lo que significa que existe mayor variabilidad entre sus resultados.

Densidad Aparente: En éste caso se observa en la tabla XVI, que el acetaminofén DC tiene un valor de densidad aparente de 0.5051 g/ml y el USP de 0.4276 g/ml, el acetaminofén DC tiene mayor valor de densidad aparente que el USP es decir, mayor cantidad del granulado cabe en un mismo volumen, el acetaminofén DC ocupa menos volumen que el USP, esto corrobora las mejores propiedades de flujo del acetaminofén DC, además el C.V es mayor para el acetaminofén USP que para el DC, lo que significa que existe mayor variabilidad en los resultados del USP

Densidad Compactada: Si observamos en la tabla XVI el acetaminofén DC tiene mayor valor de densidad compactada (0.6060 g/ml) que el USP (0.5714 g/ml), nuevamente sus propiedades de flujo y compresibilidad son mejores para el acetaminofén DC.

El análisis estadístico de la reología de polvos como materia prima, nos muestra que existe evidencia suficiente con un 95 % de confianza de que hay diferencia entre los dos tipos de acetaminofén. El acetaminofén DC tiene mejores propiedades reológicas que el USP.

Microscopía electrónica de barrido (SEM).

En la figura 10, se muestran las fotografías de los dos tipos de acetaminofén que fueron tomadas a 3 diferentes aumentos por medio de la técnica de microscopía electrónica de barrido (SEM), en las cuales se observa la forma de las partículas de cada tipo de acetaminofén.

El acetaminofén USP tiene una forma muy variada en sus partículas y un tamaño es aproximadamente 5 veces más pequeño que el acetaminofén DC. Si se observa la forma de una partícula individual de cada tipo de acetaminofén, podemos decir que el acetaminofén USP no tiene una forma definida mientras que el acetaminofén DC tiende más a la esfericidad, un acercamiento mayor nos muestra una superficie mas porosa en el caso del acetaminofén DC .

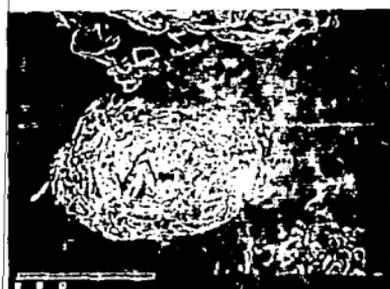
La forma de la partícula más porosa, más esferica y su mayor tamaño, le confieren al acetaminofén DC mejores propiedades reológicas, principalmente de fluidez, comparadas con el acetaminofén USP



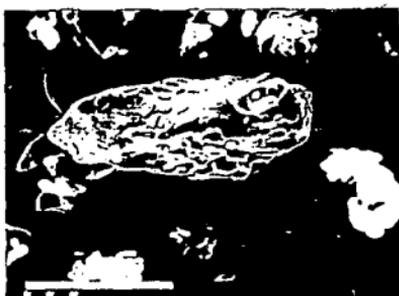
Acetaminofén DC, amplificación 45 X



Acetaminofén USP, amplificación 45 X



Acetaminofén DC, amplificación 300 X



Acetaminofén USP, amplificación 300 X



Acetaminofén DC, amplificación 700 X



Acetaminofén USP, amplificación 700 X

Figura. 10. Microfotografías de los dos tipos de acetaminofén, microscopía electrónica de barrido.

Difractometría de rayos "X".

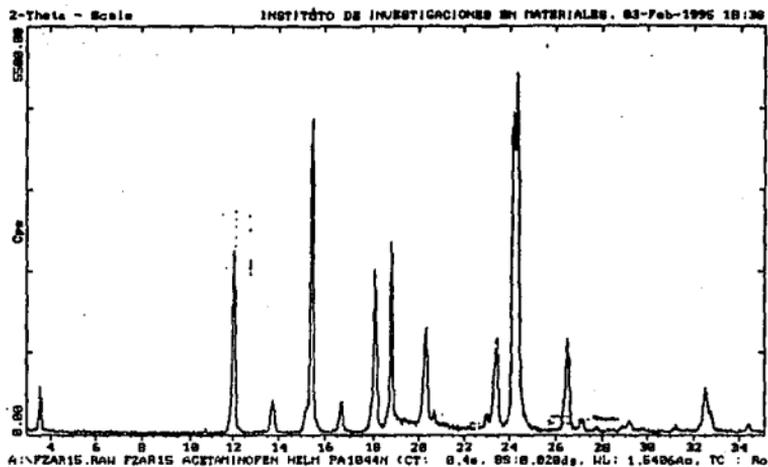


Figura. 11. Difractograma de rayos X de acetaminofén USP

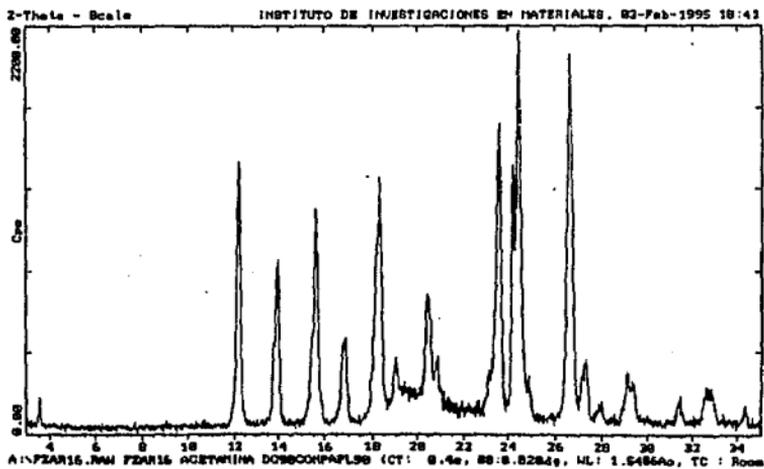


Figura. 12. Difractograma de rayos X de acetaminofén DC

En los difractogramas realizados a los dos tipos de acetaminofén figura 11 y 12, se calculó que el acetaminofén USP tiene una estructura cristalina y un 81.62 % de cristalinidad obtenido del área bajo la curva, mientras que el acetaminofén DC tiene un 85.86 % de cristalinidad.

Por los resultados obtenidos se determinó que la estructura del acetaminofén DC no se modifica con el tratamiento previo de granulación, su % de cristalinidad es prácticamente igual en los dos tipos de acetaminofén, y los picos encontrados concuerdan en los dos casos, por lo que sus propiedades no se ven modificadas.

Distribución del tamaño de partícula.

En la tabla XVII y la figura 13 se muestran las distribuciones del tamaño de partícula encontradas para los dos tipos de acetaminofén, aplicando el método de mallas (mallas US Standard). Aparentemente se observa que el acetaminofén USP tiene una distribución más parecida a la distribución normal, pero esto es falso debido a que las partículas de éste son muy pequeñas y esto les confiere propiedades cohesivas y por lo tanto se impide el libre flujo de las partículas a través de las mallas. Para el acetaminofén DC esto no ocurre por lo tanto se observa una mejor distribución y se determina también un 20 % de finos aproximadamente, tomándose como partículas finas las que pasan después de la malla 100.

El tamaño promedio de las partículas del acetaminofén DC se encontró de entre 250 a 420 μ , para el acetaminofén USP no se pudo determinar el tamaño de partículas debido a sus propiedades cohesivas, sin embargo en el estudio de microscopia electronica de barrido figura 10 se observó que el tamaño de partícula del acetaminofén USP es aproximadamente 5 veces más pequeño que el de las partículas del DC y éste podría estar entre 50 a 84 μ .

MALLA	TIPO DE ACETAMINOFEN	
	DC	USP
	% Retenido	% Retenido
20	0.0	0.08
40	41.11	5.29
60	23.62	85.60
80	7.41	0.69
100	5.13	1.04
200	10.89	1.99
base	9.71	3.03

Tabla XVII. Distribución de tamaño de partícula para los dos tipos de acetaminofén como materia prima.

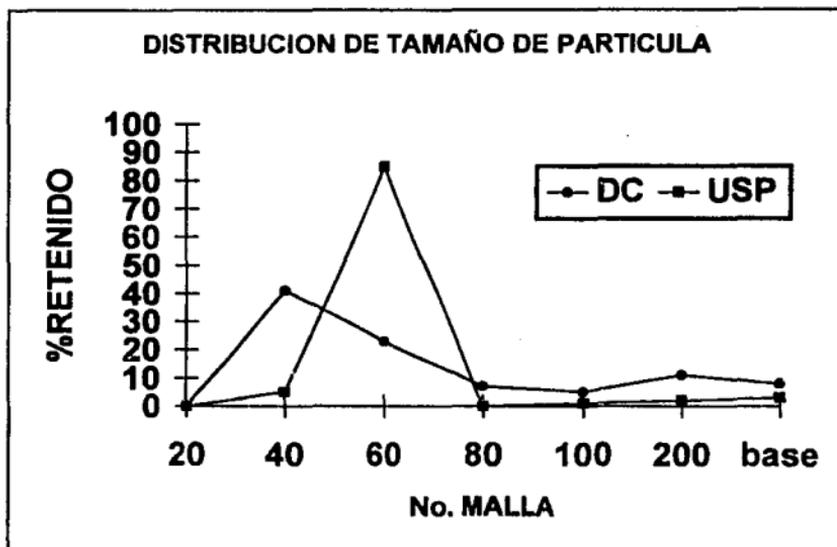


Figura 13. Distribución de tamaño de partícula de los dos tipos de acetaminofén.

6.2. ENSAYOS PREVIOS

Mezclado

Se realizaron ensayos previos de mezclado, para determinar, el tiempo de mezclado a utilizar durante la elaboración de los 12 experimentos.

Se mantuvo la velocidad constante de 30 rpm, ya que en estudios anteriores de mezclado se estableció esta velocidad como la óptima, y se mantuvo constante para evitar que interfiriera en el estudio (12). La carga del mezclador se eligió de 250 g de polvo en base a la capacidad del equipo y a las cantidades requeridas para realizar las pruebas necesarias. Las muestras fueron tomadas a diferentes puntos del mezclador, para determinar cual era el grado de homogeneidad del mezclado. En la siguiente figura se muestran los resultados obtenidos.

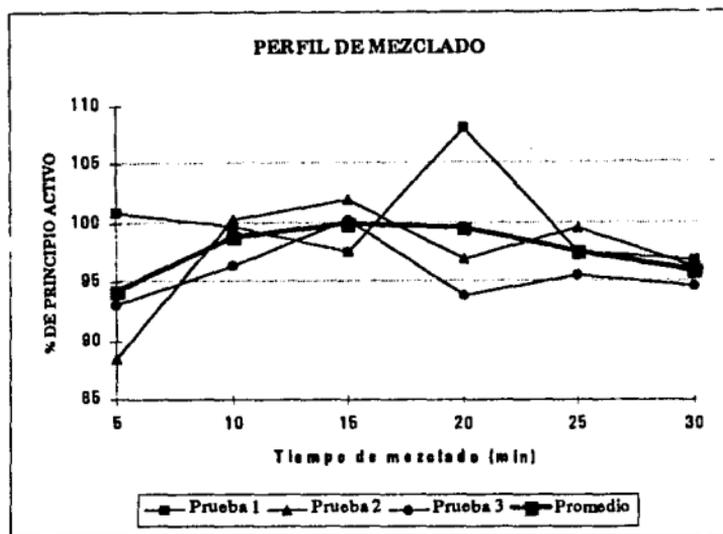


Figura 14. Perfil de mezclado para una formulación de acetaminofén.

Tiempo (min)	5	10	15	20	25	30
\bar{x}	94.16	98.81	99.87	99.63	97.61	95.92
s	6.27	2.09	2.28	7.52	1.97	1.16
C.V	6.66	2.12	2.28	7.55	2.02	1.21

Los resultados que se obtuvieron fueron, un mejor mezclado entre los 10 y 15 minutos tomando los límites de valoración de principio activo del 95 al 105 % dados por la FEUM 5a ed. (Figura 14, líneas punteadas), se eligió como tiempo de mezclado el de 15 minutos ya que los valores obtenidos se encuentran alrededor del 100 % de principio activo y la variabilidad entre los datos es menor.

La elaboración de los ensayos previos de mezclado, permitieron establecer las condiciones de trabajo para la elaboración de los experimentos. En la Tabla XVIII, se dan las condiciones de mezclado determinadas, para las cuales se obtuvo el mejor mezclado, dichas condiciones se mantuvieron constantes para los doce experimentos realizados.

MEZCLADO	
CARGA DEL MEZCLADOR	250 g
TIEMPO DE MEZCLADO	15 min.
VELOCIDAD DE MEZCLADO	30 rpm.

Tabla XVIII. Condiciones de mezclado utilizadas durante la experimentación.

Compresión.

Se realizaron ensayos previos de compresión, para determinar los niveles de fuerza de compresión a ocupar durante la experimentación, así como también el tiempo de compresión, y el tamaño de los punzones y matriz más adecuados.

Por medio de los resultados obtenidos Tabla XIX, se determinaron los niveles de 2 y 4 ton de fuerza de compresión, ya que al utilizar 1 ton las tabletas quedaron demasiado blandas, y la fuerza de 3 ton se descartó para tener los dos niveles más alejados uno del otro y así abarcar un rango mayor. El tiempo de compresión se eligió de 3 s porque mostró buenos resultados en los comprimidos obtenidos. Los punzones y matriz a utilizar fueron seleccionados en base al espacio de la matriz ocupado por el polvo para obtener tabletas de 450 mg de un tamaño adecuado, los punzones se eligieron planos de 11 mm de diámetro y la matriz de 11 mm de diámetro interno. Los niveles determinados de 2 y 4 toneladas, se mantuvieron constantes por medio de la utilización de una prensa para laboratorio.

COMPRESION	
FUERZA DE COMPRESION	2 y 4 ton.
TIEMPO DE COMPRESION	3 s

Tabla XIX. Condiciones de compresión utilizadas durante la experimentación.

6.3. CONTROLES DE PROCESO DE LAS MEZCLAS A COMPRIMIR.

Las mezclas se realizaron en un mezclador tipo "V" a una velocidad de 30 rpm por un lapso de tiempo de 15 min, utilizando una carga de 250 g de polvo.

Reología de polvos de las mezclas destinadas a la compresión.

REOLOGIA DE MEZCLAS						
TIPO DE ACETAMINOFEN	No. DE LOTE	LUBRICANTE (%)	ANGULO DE REPOSO (°)	VEL. DE FLUJO (g/s)	DENSIDAD APARENTE (g/ml)	DENSIDAD COMPACTADA (g/ml)
USP	2	0.0	77	0.0	0.3901	0.5084
	8	0.0	67	0.0	0.3722	0.5263
	4	0.75	68	0.0	0.4090	0.6360
	10	0.75	63	0.0	0.4130	0.6324
	6	1.5	74	0.0	0.4713	0.6122
	12	1.5	63	0.0	0.4664	0.6040
DC	1	0.0	57	1.50	0.4884	0.6226
	7	0.0	57	2.94	0.5028	0.6081
	3	0.75	49	3.75	0.6000	0.6818
	9	0.75	45	2.50	0.5921	0.6818
	5	1.5	46	2.57	0.6000	0.6818
	11	1.5	46	3.33	0.5923	0.6818

Tabla XX. Reología de las mezclas destinadas a la compresión.

En la tabla XX se muestran los resultados obtenidos de las 12 mezclas destinadas a la compresión.

Velocidad de flujo: Se observa que las mezclas donde se utilizó el acetaminofén USP no presentan fluidez, mientras que las mezclas donde se utilizó el acetaminofén DC se observa que el flujo se mejora notablemente y este se mantiene con o sin la presencia de lubricante.

Angulo de reposo: Se observa que las mezclas de acetaminofén USP se encuentran dentro del rango de los materiales muy cohesivos y de muy mala movilidad, en las mezclas de acetaminofén DC el ángulo se ve mejorado y más aún con la presencia de lubricante sin importar la proporción, éstas mezclas caen dentro del rango de los materiales de poca movilidad Tabla VII.

Densidad aparente: Se observó que en general se mejora notablemente para las mezclas que contienen el acetaminofén DC, aunque en el caso de las mezclas con acetaminofén USP esta se mejora conforme se incrementa el % de lubricante presente, no pasa lo mismo con las mezclas que contienen acetaminofén DC ya que en éstas la densidad aparente se mejora con la presencia de lubricante no importando la proporción en la que se encuentre.

Densidad compactada: Ocurre el mismo fenómeno que en la densidad aparente, es decir ésta se ve mejorada en las mezclas que contienen el acetaminofén DC y se mejora aún más con la presencia de lubricante no importando la proporción en que se encuentre, y para el acetaminofén USP aunque su densidad compactada no es la adecuada ésta se mejora al incrementar el % de lubricante

El análisis estadístico de la reología de las mezclas muestra que existe evidencia estadística con un 95 % de confianza de que hay diferencia significativa entre los dos tipos de acetaminofén y también existe diferencia significativa entre incluir o no el lubricante en las mezclas. Las mezclas de acetaminofén DC tiene mejores propiedades de flujo y compresibilidad que las de USP y el adicionar lubricante a las mezclas en un rango de 0.75 a 1.5 % mejora sus propiedades de fluidez y compresibilidad. El No. de los lotes con mejores propiedades de flujo son el 3, 5, 9 y 11, que corresponden a los de acetaminofén DC, y de éstos el mejor es el No. 3.

Distribución de tamaño de partícula de las mezclas

Lote	% Retenido											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
% Lub.	0.0	0.0	0.75	0.75	1.5	1.5	0.0	0.0	0.75	0.75	1.5	1.5
Tipo	DC	USP	DC	USP	DC	USP	DC	USP	DC	USP	DC	USP
Malla												
20	0.0	0.1	0	0.3	0.1	0	0.6	0	0	0	0.2	0
40	29.6	4.8	26.2	10.7	30.2	1.3	29.1	0.2	27.4	6.5	30.5	0.2
60	20.8	77.2	22.0	49.8	19.1	11.3	22.1	76.1	19.4	52.1	17.8	12.1
80	9.2	9.4	7.8	34.4	7.4	31.0	7.9	10.3	8.3	32	6.3	29.2
100	6.3	0.9	7.4	1.1	5.2	27.9	5.6	1.6	5.5	2.7	5.6	28.6
200	13.2	4.5	8.1	7.1	2.8	18.2	11.2	2.3	8.1	3.4	2.9	19.3
base	19.7	5.8	28.3	0.6	33.8	8.7	21.1	4.6	29.9	2.3	36.3	10.2

Tabla XXI. Distribución de tamaño de partícula de las mezclas destinadas a la compresión, determinado por el método de mallas.

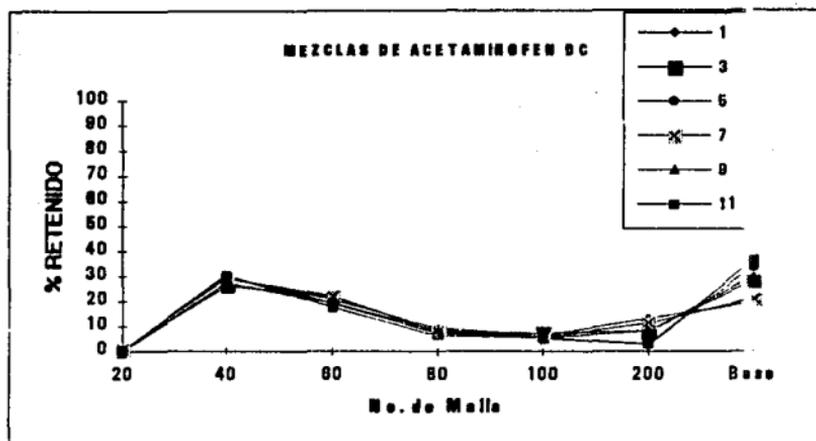


Figura. 15. Distribución de tamaño de partícula de las mezclas de Acetaminofén DC

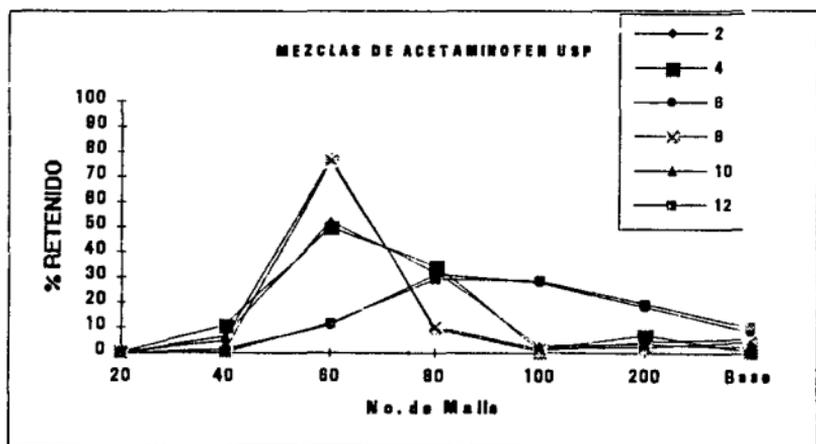


Figura. 16. Distribución de tamaño de partícula de las mezclas de Acetaminofén USP

La distribución de tamaño de partícula de las mezclas destinadas a la compresión Tabla XXI y Figura 15 y 16, muestran que en el caso del acetaminofén USP para los lotes 2 y 8 que no contienen lubricante la distribución se comporta de igual manera a la distribución del acetaminofén USP como materia prima (Figura 13), que como ya se mencionó las partículas se aglomeran por su cohesividad y tamaño pequeño formando una capa en la malla que no permite el libre paso del polvo, y dan como resultado una distribución falsa que no corresponde a los tamaños reales de la mezcla, cuando se incluye un lubricante (lotes 4 y 10), el polvo tiene una pequeña mejoría en su fluidez y se registran tamaños más pequeños de 177 a 250 μ , al incrementar el porcentaje de lubricante a estas mezclas (lote 6 y 12) el flujo se mejora y se registran tamaños de partícula mucho más pequeños de 75 a 177 μ , por lo anterior no se pudo determinar el tamaño promedio real de las partículas de dichas mezclas.

Para el acetaminofén DC la distribución de las mezclas (lotes 1, 3, 5, 7, 9, 11) se mantiene igual a la distribución mostrada por el acetaminofén DC como materia prima figura.13 y se mantiene para todas las mezclas aún con la presencia de lubricante, al incrementar el porcentaje de lubricante se incrementa ligeramente el % de finos, sin embargo la distribución es casi la misma para todos los lotes y el tamaño promedio de partícula se determinó de entre 250 y 420 μ .

El análisis estadístico de la distribución de tamaño de partícula para las mezclas demuestra que hay diferencia significativa con un 95 % de confianza entre los dos tipos de acetaminofén.

Los lotes que muestran mejor distribución de tamaño de partícula, son los de acetaminofén DC (1, 3, 5, 7, 9, y 11).

6.4. ANALISIS DE TABLETAS COMO PRODUCTO A GRANEL.

Se analizaron los controles de calidad de las tabletas obtenidas en los 12 experimentos, y se obtuvieron los siguientes resultados.

No lote	X1	X2	X3	Dureza (kg)	Friabilidad (%)	Tiempo de desintegración (s)	Vel. de disolución (% de activo a 30 min)	Valoración (% de activo)	Apariencia	Diámetro (mm)	Grosor (mm)
1	DC	0.0	2	> 15	0.67	30	91.91	95.72	ligeramente amarillentas	11.6	3.3
2	USP	0.0	1	8.63	1.41	7	78.89	98.70	blanco homogéneo muy blandas	11.6	3.3
3	DC	0.75	2	8.50	0.66	46	93.96	101.00	ligeramente amarillentas moteadas	11.6	3.3
4	USP	0.75	2	3.87	2.84	10	89.05	99.12	blanco homogéneo muy blandas	11.6	3.3
5	DC	1.5	1	8.58	0.55	35	99.06	101.51	ligeramente amarillentas moteadas	11.6	3.3
6	USP	1.5	2	3.42	2.55	8	71.26	98.14	blanco homogéneo muy blandas	11.6	3.3
7	DC	0.0	4	>15	0.29	200	96.58	99.58	ligeramente amarillentas	11.6	3.2
8	USP	0.0	4	11.75	0.91	8	86.89	97.63	blanco homogéneo	11.6	3.2
9	DC	0.75	4	12.93	0.70	103	71.21	102.20	ligeramente amarillentas moteadas	11.6	3.2
10	USP	0.75	4	6.69	1.34	12	94.19	98.70	blanco homogéneo	11.6	3.2
11	DC	1.5	4	12.12	0.47	36	85.12	103.34	ligeramente amarillentas moteadas	11.6	3.2
12	USP	1.5	4	1.80	2.01	10	89.16	97.16	blanco homogéneo	11.6	3.2

Tabla XXII. Controles de calidad de los comprimidos obtenidos en los 12 experimentos.

En la tabla XXII, se dan los valores de las variables de respuesta de los comprimidos obtenidos en los 12 lotes realizados de acuerdo al diseño experimental, también se agregan algunos controles que se realizaron durante la fabricación de los comprimidos.

Apariencia

Los lotes de tabletas en los cuales se utilizó el acetaminofén DC muestran un color ligeramente amarillento, lo cual se debe a que el acetaminofén DC posee ese color debido al tratamiento previo al que fué sometido.

Algunas tabletas se encontraron moteadas con pequeñas manchas amarillentas, analizando la causa se observó que éstas pertenecían a los lotes en los cuales se incluyó lubricante; El lubricante utilizado fué una mezcla de ácido esteárico:estearato de magnesio 1:1, se realizaron pruebas comprimiendo estos lubricantes por separado utilizando las mismas condiciones de fuerza de compresión (2 y 4 ton) y se encontró que el ácido esteárico se sobrecalienta con el calor de compresión y éste probablemente llega a fundirse provocando que los punzones se pegen a la matriz, y provocando las manchas encontradas en las tabletas, esto no ocurre con el estearato de magnesio, por lo que se sugiere eliminar el ácido esteárico de la formulación y trabajar con estearato de magnesio como lubricante.

Diámetro y grosor de las tabletas

El diámetro de las tabletas (Tabla XXII) se mantuvo constante en los 12 lotes realizados, es decir los factores de estudio no influyen en esta variable de respuesta

El grosor de las tabletas (Tabla XXII) esta influenciado solamente por el factor de fuerza de compresión, en el caso de los lotes comprimidos a 2 ton obtuvieron un grosor de 3.3 mm mientras que los lotes en los cuales se comprimió a 4 ton, las tabletas tuvieron un grosor de 3.2 mm, y estos resultados son lógicos ya que utilizando una mayor fuerza la compresión debe ser mayor.

Las variables de respuesta restantes se analizaron con la ayuda del análisis estadístico, la representación geométrica de sus resultados y la superficie de respuesta de los modelos encontrados.

Análisis estadístico de las variables de respuesta de los comprimidos.

VARIABLE DE RESPUESTA	MODELO
DUREZA	$Y_1 = 7.99 - 2.74X_1 - 2.67X_2 + 1.28X_3 + 1.92X_2^2$
FRIABILIDAD	$Y_2 = 1.20 + 0.64X_1$
TIEMPO DE DESINTEGRACION	$Y_3 = 42.18 - 33.01X_1 - 19.42X_2 + 19.41X_3 + 20.17X_1X_2$ $- 18.58X_1X_3 - 20.92X_2X_3 + 21.17X_1X_2X_3$
VELOCIDAD DE DISOLUCION	$Y_4 = 87.21 + 5.36X_1X_3$
VALORACION	$Y_5 = 100.25 - 1.14X_1 + 1.09X_2 - 1.25X_2^2$

VARIABLE DE RESPUESTA	PROBABILIDAD DE LOS COEFICIENTES	r ²	PROBABILIDAD DEL MODELO	% DE ERROR RELATIVO
DUREZA	b0 = 0.999 b1 = 0.999 b2 = 0.999 b3 = 0.996 b22 = 0.982	0.96 0	0.990	6.48
FRIABILIDAD	b0 = 0.999 b1 = 0.997	0.62 0	0.997	33.37
TIEMPO DE DESINTEGRACION	b0 = 0.999 b1 = 0.999 b2 = 0.996 b3 = 0.998 b12 = 0.997 b13 = 0.998 b23 = 0.997 b123 = 0.997	0.99 1	0.999	12.74
VELOCIDAD DE DISOLUCION. (% DISUELTO)	b0 = 0.999 b13 = 0.965	0.37 0	0.965	6.67
VALORACION	b0 = 0.999 b1 = 0.997 b2 = 0.990 b22 = 0.9531	0.92 0	0.997	0.44

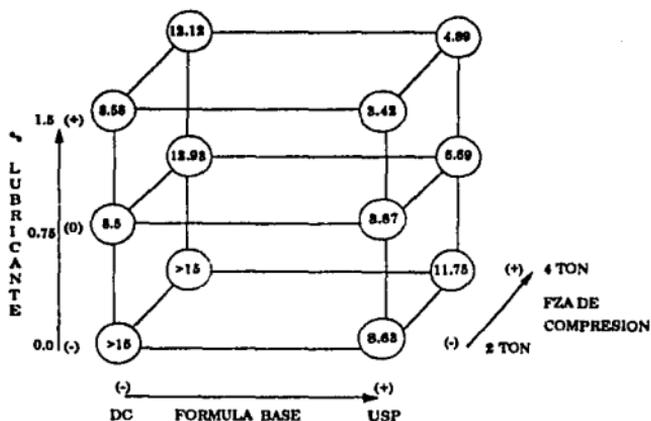
Tabla XXIII. Análisis estadístico de las variables de respuesta de los comprimidos obtenidos mediante el diseño factorial $2^2 \times 3$.

Representación geométrica y superficies de respuesta de las variables de los comprimidos obtenidos.

Los valores obtenidos de las variables de respuestas se representan geoméricamente para visualizar mejor las tendencias encontradas.

Dureza

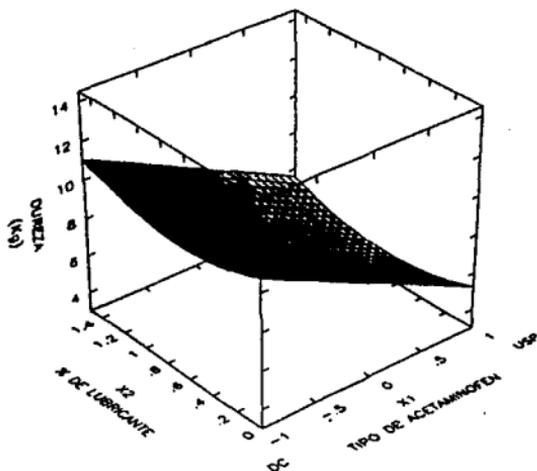
ESPECIFICACIONES Mayor a 4 Kg



Unidades = Kg

Figura 17. Representación geométrica de la dureza, diseño factorial 2² × 3.

$$\text{DUREZA} = 7.99 - 2.74X_1 - 2.67X_2 + 1.28X_3 + 1.92X_2^2$$



$$\text{DUREZA} = 7.99 - 2.74X_1 - 2.67X_2 + 1.28X_3 + 1.92X_2^2$$

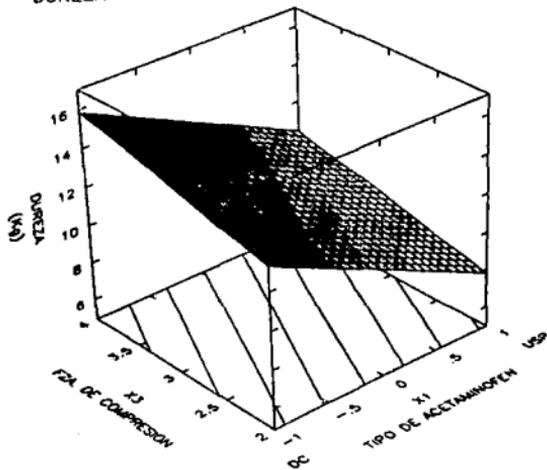
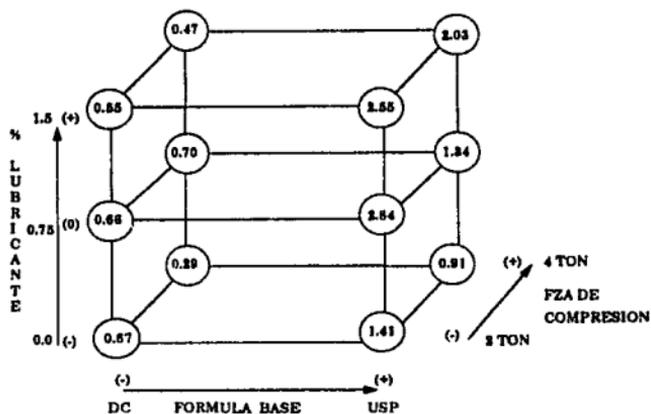


Figura 18. Superficie de respuesta del modelo obtenido para dureza.

Friabilidad.

ESPECIFICACIONES
Menor a 0.7 %



Unidades = %

Figura 19. Representación geométrica de la friabilidad, diseño factorial $2^2 \times 3$.

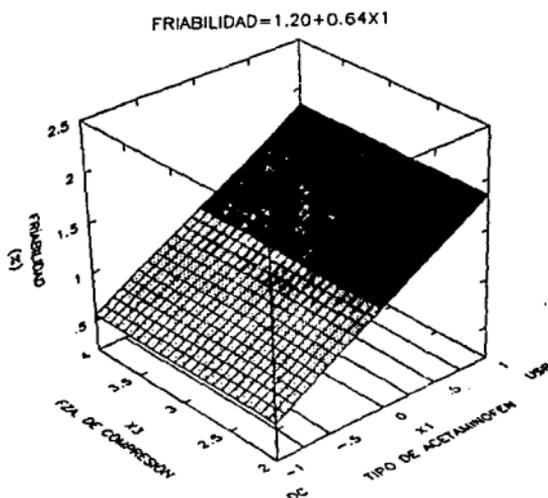
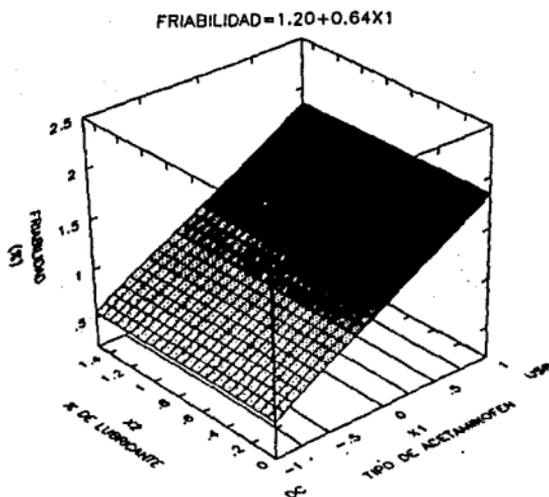
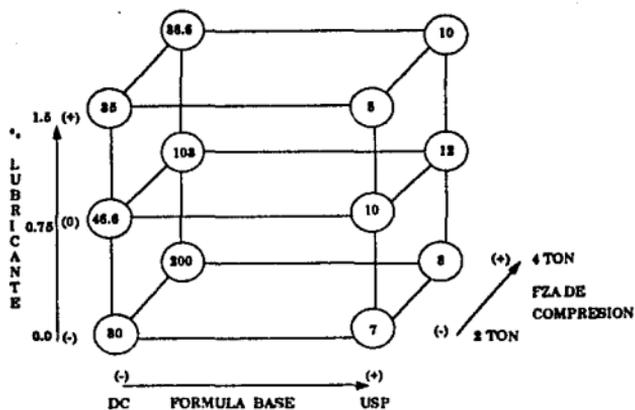


Figura 20. Superficie de respuesta del modelo obtenido para friabilidad.

Tiempo de desintegración

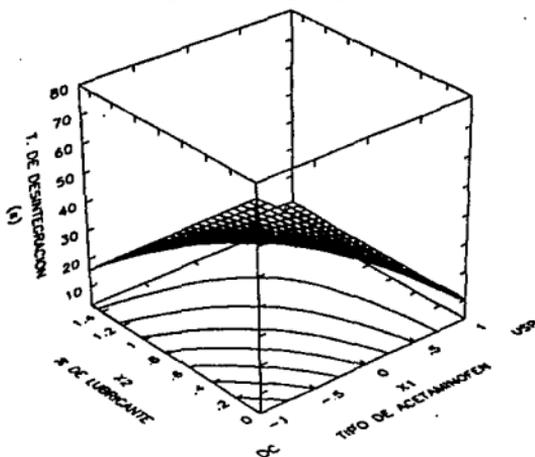
ESPECIFICACIONES Menor a 15 min



Unidades = segundos

Figura 21. Representación geométrica del tiempo de desintegración, diseño factorial 2² × 3.

$$T.DE\ DESINT.=42.18-33.01X_1-19.42X_2+19.41X_3+20.17X_1X_2-18.58X_1X_3-20.92X_2X_3+21.17X_1X_2X_3$$



$$T.DE\ DESINT.=42.18-33.01X_1-19.42X_2+19.41X_3+20.17X_1X_2-18.58X_1X_3-20.92X_2X_3+21.17X_1X_2X_3$$

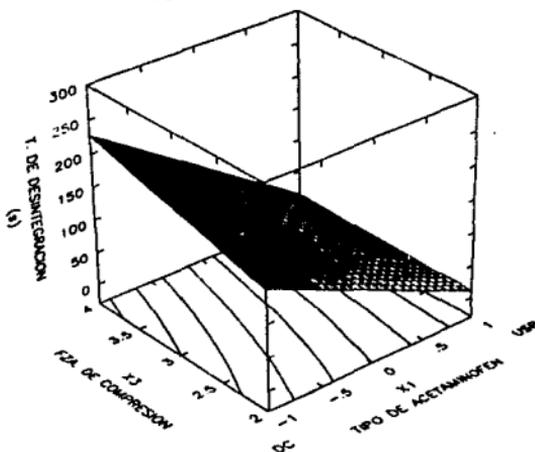


Figura 22. Superficie de respuesta del modelo obtenido para tiempo de desintegración.

$$T.DESINT=42.18-33.01X_1-19.42X_2+19.41X_3+20.17X_1X_2-18.58X_1X_3-20.92X_2X_3+21.17X_1X_2X_3$$

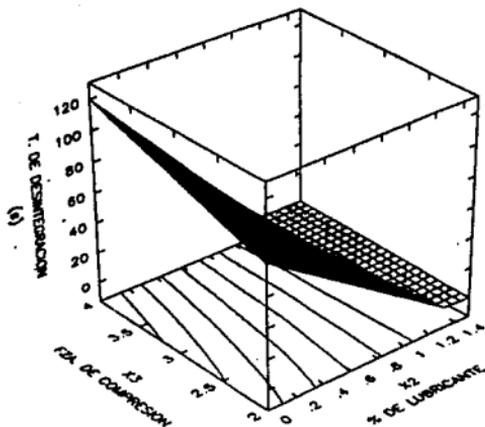
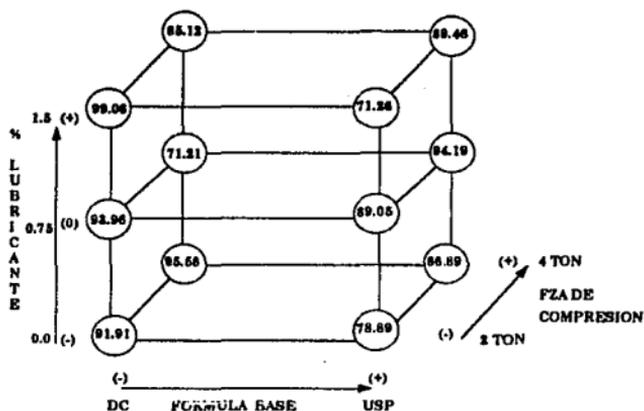


Figura 22. Superficie de respuesta del modelo obtenido para tiempo de desintegración.(Continuación)

Velocidad de disolución.

ESPECIFICACIONES

$Q \geq 80\%$



Unidades = % de principio activo.

Figura 23. Representación geométrica de la velocidad de disolución, diseño factorial 2² × 3.

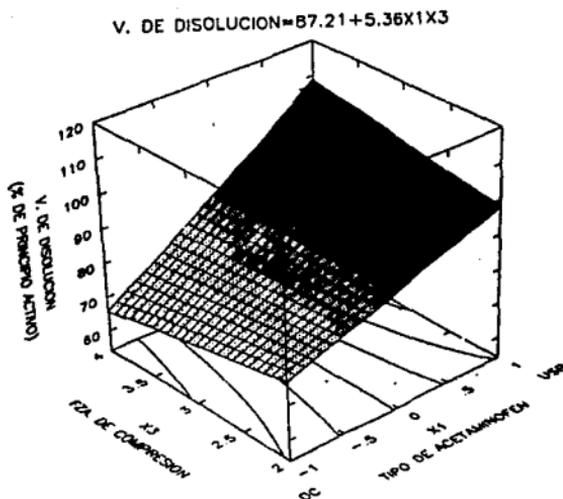
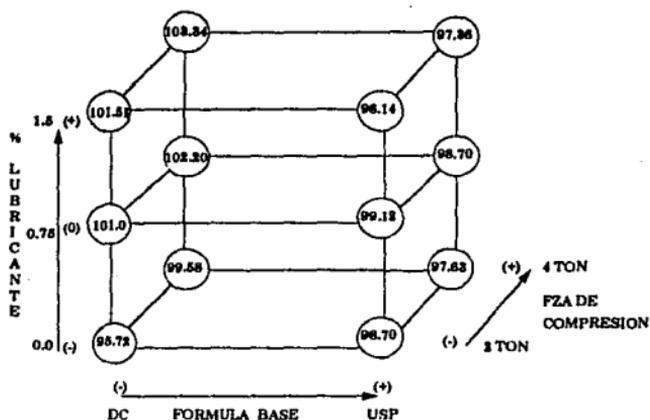


Figura 24. Superficie de respuesta del modelo obtenido para velocidad de disolución.

Contenido de principio activo

ESPECIFICACIONES 95 - 105 %



Unidades = % de principio activo.

Figura 25. Representación geométrica del contenido de principio activo, diseño factorial $2^2 \times 3$.

$$\text{VALORACION} = 100.25 - 1.14X_1 + 1.09X_2 - 1.25X_2^2$$

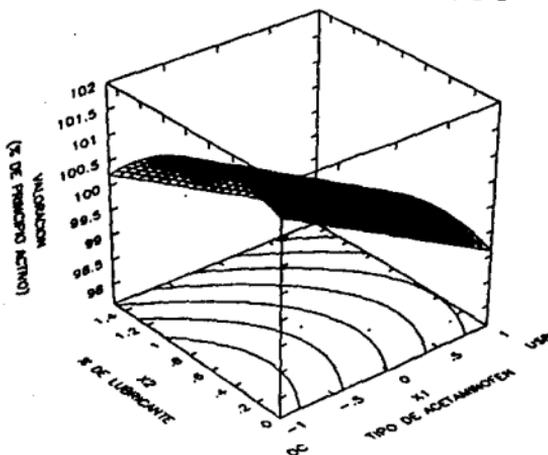


Figura 26. Superficie de respuesta del modelo obtenido para valoración de principio activo.

Análisis de resultados de las variables de respuesta de los comprimidos obtenidos.

Dureza

En general se observó que la dureza de las tabletas tabla XXII y figura 17, para el factor 1 (tipo de acetaminofén) es mayor para los lotes en los cuales se utilizó el acetaminofén DC, para el factor 2 (% de lubricante) se observó que la dureza es mayor cuando no se utiliza lubricante y disminuye al aumentar el % de lubricante, y para el factor 3 (fuerza de compresión) la dureza aumenta al aumentar la fuerza de compresión.

De acuerdo al análisis estadístico del diseño experimental utilizado se corroboran los resultados anteriores al analizar la ecuación que explica la dureza tabla XXIII y figura 18, se encontró que la dureza promedio es de 7.99 Kg, hay un efecto de -2.74 al pasar de acetaminofén DC a USP, un efecto de -2.67 al pasar de 0.0% a 0.75% y de 0.75% a 1.5%, un efecto de 1.28 al pasar de 2 a 4 ton de fuerza de compresión, y un efecto cuadrático de 1.92 para el factor de % de lubricante, es decir su comportamiento para los factores tipo de acetaminofén y fuerza de compresión es lineal, y el comportamiento para el factor % de lubricante es cuadrático, los factores que más influencia tienen de acuerdo a su probabilidad son el tipo de acetaminofén y el % de lubricante.

Para que sea aceptado un modelo que explique el comportamiento de una variable, el coeficiente de determinación r^2 debe tender a 1 y el % de error relativo debe ser menor al 10%. El modelo para la variable de respuesta dureza tiene una $r^2 = 0.960$ y un error relativo de 6.48% y las probabilidades de los coeficientes es alta, por lo tanto el modelo es aceptable.

Se observó también que las tabletas de acetaminofén DC cumplen con especificaciones de dureza según FEUM 5a ed.⁽¹³⁾, y las tabletas de acetaminofén USP sólo en algunos casos cumplen (son más suaves).

Los lotes con mejores características de dureza son 3, 5, 9, y 11 (correspondientes a los experimentos que contienen acetaminofén DC).

Friabilidad

En general se observó que la friabilidad de las tabletas tabla XXII y figura 19, para el factor 1 (tipo de acetaminofén) es mayor para los lotes en los cuales se utilizó el acetaminofén USP, para el factor 2 (% de lubricante) se observó que la friabilidad no tiene una relación con este factor, y para el factor 3 (fuerza de compresión) la friabilidad disminuye al aumentar la fuerza de compresión aunque en muy baja proporción.

De acuerdo al análisis estadístico del diseño experimental utilizado se corroboran los resultados anteriores, al analizar la ecuación que explica la friabilidad tabla XXIII y figura 20, se encontró que la friabilidad promedio es de 1.20 %, hay un efecto de 0.64 al pasar de acetaminofén DC a USP, y su comportamiento para este factor es lineal, no existe influencia de los factores de % de lubricante y fuerza de compresión.

El modelo para la variable de respuesta friabilidad tiene una $r^2= 0.620$ y un error relativo de 33.37 %, por lo tanto el modelo no es aceptable, la friabilidad de las tabletas está explicada por otros factores diferentes a los del estudio.

Se observó también que los lotes que contienen acetaminofén DC cumplen con especificaciones de friabilidad de la FEUM (13), mientras que los lotes que contienen acetaminofén USP no las cumplen.

los lotes con mejores propiedades de friabilidad fueron 5,7y 11 (correspondientes a los experimentos que contienen acetaminofén DC).

Tiempo de desintegración

En general se observó que el tiempo de desintegración de las tabletas, tabla XXII y figura 21 para el factor 1 (tipo de acetaminofén) el tiempo de desintegración es mayor para los lotes en los cuales se utilizó el acetaminofén DC, para el factor 2 (% de lubricante) se observó que el tiempo de desintegración aumenta cuando se utiliza lubricante y ésta disminuye al aumentar el % de lubricante, y para el factor 3 (fuerza de compresión) el tiempo de desintegración aumenta al aumentar la fuerza de compresión. Si observamos esta variable, puede ser relacionada con la dureza de las tabletas, es decir al aumentar la dureza aumenta el tiempo de desintegración.

De acuerdo al análisis estadístico del diseño experimental utilizado, al analizar la ecuación que explica el tiempo de desintegración tabla XXIII y figura 22, se encontró que el tiempo de desintegración promedio es de 42.18 s, hay un efecto de -33.01 al pasar de acetaminofén DC a USP, un efecto de -19.42 al pasar de 0.0% a 0.75% y de 0.75% a 1.5%, un efecto de 19.41 al pasar de 2 ton a 4 ton de fuerza de compresión, un efecto de 20.17 de la interacción de tipo de acetaminofén con el % de lubricante, un efecto de -18.58 de la interacción de tipo de acetaminofén con la fuerza de compresión, un efecto de -20.92 de la interacción de % de lubricante con fuerza de compresión, y un efecto de 21.17 de una interacción entre el tipo de acetaminofén con % de lubricante y con la fuerza de compresión, su comportamiento para todos los factores y para todas las interacciones es lineal, el factor que más influencia tiene de acuerdo a su probabilidad es el tipo de acetaminofén.

El modelo para la variable de respuesta tiempo de desintegración tiene una $r^2=0.991$ y un error relativo de 12.74 %, por lo tanto el modelo se considera aceptable.

Se observó también que todos los lotes cumplen con especificaciones de tiempo de desintegración de la FEUM ⁽¹³⁾ sin importar los factores de estudio, los lotes de acetaminofén DC con mejores características de tiempo de desintegración son 1, 5, y 11 (correspondientes a los experimentos que contienen acetaminofén DC).

Velocidad de disolución (% disuelto en 30 min).

En general se observó que la velocidad de disolución de las tabletas tabla XXII y figura 23, no tiene relación con las variables de estudio.

De acuerdo al análisis estadístico del diseño experimental utilizado al analizar la ecuación que explica la velocidad de disolución tabla XXIII y figura 24, se encontró que la velocidad de disolución promedio es de 87.21 %, hay un efecto de 5.36 de la interacción de tipo de acetaminofén con fuerza de compresión y su comportamiento es lineal, de acuerdo a su probabilidad ninguno de los factores tiene influencia sobre esta variable de respuesta.

El modelo para la variable de respuesta velocidad de disolución tiene una $r^2=0.370$ y un error relativo de 6.67 %, por lo tanto aunque el error relativo es menor del 10 %, el coeficiente de correlación es muy bajo y el modelo no es aceptable, la velocidad de disolución de las tabletas esta explicada por otros factores diferentes a los de estudio.

Se observó también que algunos de los lotes no cumplen con especificaciones de velocidad de disolución de la FEUM ⁽¹³⁾, sin importar los factores de estudio, los lotes de acetaminofén DC con mejores características de disolución son 1, 3, 5, 7 y 11 (correspondientes a los experimentos que contienen acetaminofén DC).

Valoración o contenido de principio activo

En general se observó que el contenido de activo de las tabletas tabla XXII y figura 25, para el factor 1 (tipo de acetaminofén) el contenido de activo es mayor para los lotes en los cuales se utilizó el acetaminofén DC, para el factor 2 (% de lubricante) se observó que el contenido de activo aumenta cuando se utiliza lubricante y esta se mantiene constante al aumentar el % de lubricante. y para el factor 3 (fuerza de compresión) el contenido de activo se mantiene constante.

De acuerdo al análisis estadístico del diseño experimental utilizado se corroboran los resultados anteriores al analizar la ecuación que explica el contenido de principio activo tabla XXIII y figura 26, se encontró que el contenido de activo promedio es de 100.25 %, hay un efecto de -1.14 al pasar de acetaminofén DC a USP, un efecto de 1.09 al pasar de 0.0% a 0.75% y de 0.75% a 1.5%, un efecto de -1.25 de un efecto cuadrático para el factor de % de lubricante, es decir su comportamiento para el factor de tipo de acetaminofén es lineal, y el comportamiento para el factor % de lubricante es cuadrático, de acuerdo a su

probabilidad ninguno de los factores de estudio tiene gran influencia para esta variable de respuesta.

El modelo para la variable de respuesta contenido de principio activo tiene una $r^2 = 0.920$ y un error relativo de 0.44%, por lo tanto el modelo es aceptable.

Se observó también que todos los lotes cumplen con especificaciones de contenido de principio activo según FEUM (13), y el que las tabletas de acetaminofén DC presenten un mayor % de contenido de activo se debe a que el acetaminofén DC como materia prima, presenta valores altos, pero dentro de sus especificaciones.

Los lotes con mejores características de contenido de cativo son: 3, 5 y 7 (correspondientes a los experimentos que contienen acetaminofén DC).

7. CONCLUSIONES

Los dos tipos de acetaminofén (DC y USP), como materia prima, cumplen con las especificaciones de la FEUM 5a ed..(10)

El acetaminofén DC posee mejores propiedades de fluidez y compresibilidad, para ser utilizado en el proceso de fabricación de tabletas por compresión directa.

Las mezclas elaboradas con acetaminofén DC tienen mejores propiedades de flujo y compresibilidad con respecto a las de acetaminofén USP.

La calidad de los comprimidos obtenidos con el acetaminofén DC, es aceptable a los niveles utilizados en este estudio.

El acetaminofén USP puede ser substituido por el DC, obteniendo beneficios en cuanto a menor número de etapas, tiempo de fabricación, facilidad y economía del proceso para las empresas que lo utilizan.

Las condiciones más adecuadas encontradas, para la realización de tabletas de acetaminofén DC de 450 mg, de acuerdo a las formulaciones utilizadas son: Utilizar estearato de magnesio como lubricante en un rango de concentración de 0.75 a 1.5 %, y una fuerza de compresión de 2 toneladas.

8. SUGERENCIAS

No utilizar ácido esteárico como lubricante en las formulaciones con acetaminofén DC, ya que el calor generado en la compresión probablemente llega a fundirlo, dando como resultado tabletas moteadas. Se recomienda usar solo estearato de magnesio.

Utilizar un lubricante en las formulaciones realizadas con acetaminofén DC, ya que los comprimidos obtenidos demuestran mejores propiedades de calidad con la presencia de un lubricante, en comparación con los comprimidos en los cuales no se utilizó dicho componente.

Realizar la optimización de la formulación tomando como base las condiciones encontradas en este estudio

Realizar estudios para el escalamiento a nivel piloto y posteriormente a nivel industrial una vez que se obtenga la formulación óptima, ya que este trabajo se realizó a nivel laboratorio, y pueden cambiar las condiciones utilizadas.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Box G. E. P., Hunter W. G, Hunter J. S.: "Estadística para Investigadores", Reverté, 317-379, 463-550, España (1989).
2. Cartensen J.: "Solid Pharmaceutics", Academic Press., (1980).
3. Cartensen J.: "Theory of Pharmaceutical Systems", Academic Press., 221-277, (1972).
4. Clarke I, G.C.: "Isolation and Identification of Drugs", Pharmaceutical Press, London 465, (1975).
5. Cochran W.G.: "Técnicas de Muestreo", Continental, 41-77, México (1975).
6. Colombo, B.: "Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms". Organizacione Editoriale Médico Farmacéutica. Milan, Italia (1976).
7. Díaz E. J.J.: "Comprimés Pharmaceutiques: Les Phenomenes Thermiques Lors de la Compression des Poudres", Tesis Université Claude Bernard, 27,29, Lion I (1990).
8. Douglas C., Montgomery: "Design and Analysis of Experiments", John Wiley & Sons, 3a ed., 197-433, Canada (1991).
9. Electroquímica Mexicana: "Funcionalidad Compresional y de Tableteo de un Grado Experimental de Tamaño de Partícula Grande de Celulosa Microcristalina", 1a parte, Pharma. News. 2 (5), 15-17, (1991).
10. Electroquímica Mexicana: "Funcionalidad Compresional y de Tableteo de un Grado Experimental de Tamaño de Partícula Grande de Celulosa Microcristalina", conclusión, Pharma. News. 2 (7), 28-31, (1991).
11. Esezobo S.: "The Effect of Some Excipients on the Physical Properties of a Paracetamol Tablet Formulation", J. Pharm. Pharmacol. 37, 193-195. (1985).
12. Espinoza U. B.: "Escalamiento de Procesos Farmacéuticos: El Mezclado Como Caso de Estudio" Tesis de licenciatura, FES- cuatitlán, U.N.A.M. (1995).
13. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, Comision Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Secretaria de Salud, 5a ed, México, (1988)
14. Helman, J.: "Farmacotecnia Teoría y Práctica" Tomo IV, Continental, 1217, México (1984).

5. Gamboa C. A.: "Aplicaciones del Avicel, Polvo Seco en Tabletas", Pharma. News, 2(12), 36-39, (1991).
16. Garr J. S. M., Rubinstein M. H.: "An Investigation Into the Capping of Paracetamol at Increasing Speeds of Compression", Int. J. Pharm., 72, 117-122, (1991).
17. Goodman G. A., Gilman A.: "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", 7a ed., Panamericana, 659-661, Buenos Aires (1986).
18. Gordon M., Chowhan Z. T.: "Manipulation of Naproxen Particle Morphology Via the Spherical Crystallization, Technique to Achieve a Directly Compressible Raw Material", Drug Dev. Ind. Pharm., 16 (8), 1279-1290, (1990).
19. Kenneth A. Connors. Gordon L. Amidon.: "Chemical Stability of Pharmaceuticals", A Handbook for Pharmacists, Publicaciones Library of Congres Cataloging in Publication Data, 123-128, U.S.A. (1979).
20. KimChan H. David J. W.: "Grant Influence of Compaction on the Intrinsic Dissolution Rate of Modified Acetaminophen and Adipic Acid Crystals", Int. J. Pharm., 57, 117-124, (1989).
21. Lieberban, H., Lachman, L.: "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Lea & Febeger, 2a ed., Philadelphia, 321-358, U.S.A. (1976).
22. Lieberban, H., Lachman, L.: "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Marcel Kedder Inc, New York, U.S.A. (1982).
23. Mendes R. W., Suva B. R.: "Tableting Excipients" parte I, Pharm. Tech., 33-37,74, (1978).
24. Merk, México.: "Sorbita Instant Excipiente para Compresión Directa", Pharma. News, 3 (1), 43-46, (1992).
25. Nyquist H.: "Preformulation Studies of Drug Substances for Solid Dosage Forms", Drug Dev. Ind. Pharm., 12 (7), 953-968, (1986).
26. Parrott E, L.: "Pharmaceutical Technology, Fundamental Pharmaceutics", Borges Publishing Co, 3a ed, Minneapolis, 73-86, (1971).
27. Pharmacopeia of the United States, Convention USAN and the USP Directory of Drug Names, William H Heller ed., 20 rev. USA (1980).
28. Remington: "Farmacia", 17a ed., Panamericana, Argentina, 2179-2211, (1987).
29. Shangraw R, F.: "Compressed Tablets By Direct Compression" 1a parte, Pharma. News, 2 (11), 23-35, (1991).

30. Shangraw R, F.: "Compressed Tablets By Direct Compression" 2a parte, Pharma. News. 2 (12), 26-36. (1991).
31. Shangraw R, F.: "Compressed Tablets By Direct Compression" conclusión, Pharma. News. 3 (1), 29-36, (1992).
32. The Merck Index, 10 ed. Merck & Co INC. U.S.A., (1980).
33. Wert Ch, A. Thomson R, M.: "Física de los Sólidos", McGraw-Hill Book Company, España, 39-45 (1977)

GLOSARIO

TERMINO	DESCRIPCION
ACETAMINOFEN DC	Acetaminofén directamente compresible
ACETAMINOFEN USP	Acetaminofén cristalino con especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia).
ESPECTROFOTOMETRIA DE U.V	Espectrofotometría de luz Ultravioleta
ESPECTROSCOPIA DE I.R	Espectroscopía de luz Infrarroja.
SEM	Microscopía Electrónica de Barrido (Scanning Electron Microscope)
TS	Solución de prueba (Test solution)
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
S.A.S	Statistical Analysis System (Paquete estadístico para computación)
C.S.S	Complete Statistical System(Paquete estadístico para computación)
TON(ton)	Unidades para fuerza de compresión, toneladas fuerza que son equivalentes a: 1 ton = 2205 lbf = 9807 N = 1000 Kgf
Avicel PH101	Celulosa Microcristalina
\bar{X}	Media muestral
s	Desviación estandar muestral
C.V	Coficiente de variación = $s / X \times 100$

INDICE DE FIGURAS

Figura.	Pág.
1 Procesos utilizados en la elaboración de comprimidos.	6
2 Ventajas de compresión ^a directa en comparación con granulación vía húmeda.	9
3 Unidad básica para compresión de tabletas.	10
4 Mecanismo de las tableteadoras de punzón simple.	11
5 Espectro de Infrarrojo de acetaminofén USP	46
6 Espectro de Infrarrojo de acetaminofén DC	46
7 Espectro de Infrarrojo de acetaminofén USP y DC superpuestos.	47
8 Espectro de infrarrojo de almidón de maíz	47
9 Espectros de UV de los dos tipos de acetaminofén en metanol, comparados con un estándar de referencia.	49
10 Microfotografías de los dos tipos de acetaminofén, microscopía electrónica de barrido.	52
11 Difractograma de rayos X de acetaminofén USP.	53
12 Difractograma de rayos X de acetaminofén DC.	53
13 Distribución de tamaño de partícula de los dos tipos de acetaminofén.	55
14 Perfil de mezclado para una formulación de acetaminofén.	56
15 Distribución de tamaño de partícula de las mezclas de acetaminofén DC.	61

INDICE DE FIGURAS

Figura.		Pág.
16	Distribución de tamaño de partícula de las mezclas de acetaminofén USP.	61
17	Representación geométrica de la dureza, diseño factorial $2^2 \times 3$.	66
18	Superficie de respuesta del modelo obtenido para dureza.	67
19	Representación geométrica de la friabilidad, diseño factorial $2^2 \times 3$.	68
20	Superficie de respuesta del modelo obtenido para friabilidad.	69
21	Representación geométrica del tiempo de desintegración, diseño factorial $2^2 \times 3$.	70
22	Superficie de respuesta del modelo obtenido para tiempo de desintegración.	71
23	Representación geométrica de la velocidad de disolución, diseño factorial $2^2 \times 3$.	73
24	Superficie de respuesta del modelo obtenido para velocidad de disolución.	74
25	Representación geométrica del contenido de principio activo, diseño factorial $2^2 \times 3$.	75
26	Superficie de respuesta del modelo obtenido para valoración de principio activo.	76

INDICE DE TABLAS

TABLA		Pág.
I	Diluentes más utilizados en la fabricación de tabletas.	13
II	Aglutinantes más utilizados en la fabricación de tabletas.	14
III	Lubricantes más utilizados en la fabricación de tabletas	15
IV	Desintegrantes más utilizados en la fabricación de tabletas.	16
V	Edulcorantes más utilizados en la fabricación de tabletas.	17
VI	Terminos utilizados para solubilidad dados por la FEUM.	21
VII	Limites establecidos para el ángulo de reposo.	22
VIII	Diferencia porcentual de la masa promedio FEUM 5a ed..	28
IX	Especificaciones de acetaminofén USP utilizado en la experimentación, dadas por el fabricante.	34
X	Especificaciones de acetaminofén DC, dadas por el fabricante.	35
XI	Factores y niveles de la experimentación	41
XII	Matriz del diseño factorial 2 ² *3.	41
XIII	Caracterización de los dos tipos de acetaminofén como materia prima.	44
XIV	Solubilidad de los dos tipos de acetaminofén como materia prima.	45

INDICE DE TABLAS

TABLA		Pág.
XV	Grupos funcionales característicos del acetaminofén en los espectros de IR.	48
XVI	Reología de polvos de los dos tipos de acetaminofén como materia prima.	50
XVII	Distribución de tamaño de partícula para los dos tipos de acetaminofén como materia prima.	55
XVIII	Condiciones de mezclado utilizadas durante la experimentación.	57
XIX	Condiciones de compresión utilizadas durante la experimentación.	57
XX	Reología de las mezclas destinadas a la compresión.	58
XXI	Distribución de tamaño de partícula de las mezclas destinadas a la compresión, determinado por el método de mallas.	60
XXII	Controles de calidad de los comprimidos obtenidos en los 12 experimentos.	63
XXIII	Análisis estadístico de las variables de respuesta de los comprimidos obtenidos mediante el diseño factorial $2^2 \times 3$.	65