

52  
24.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**DESARROLLO DE UNA FORMULACION PARA  
TABLETAS DE TARTRATO DE METOPROLOL  
EMPLEANDO DISEÑOS FACTORIALES**

**TESIS PROFESIONAL**

PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLÓGICA**  
P R E S E N T A :  
**MONICA CECILIA OLOARTE MARTINEZ**

ASESOR Y DIRECTOR DE TESIS: M. EN C. VICENTE ALONSO PEREZ

CUAUTITLAN IZCALLI.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1997



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

C. U. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Escuela de Estudios  
Superiores Cuautitlán

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA F.E.S.-CUAUTITLÁN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

"Desarrollo de una formulación para saberes de Tercero de Matropolol empleando diseños factoriales".

que presenta la pasante: Mónica Cecilia Diosarte Martínez  
con número de cuenta: 9056957-3 para obtener el TÍTULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Mex., a 12 de Septiembre de 199 6

PRESIDENTE M. en C. Vicente Alonso Pérez

VOCAL M. en C. Juan José Díaz Esquivel

SECRETARIO D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

PRIMER SUPLENTE C.F.B. Guadalupe Ceballos Barrera

SEGUNDO SUPLENTE C.F.B. Efraín Hernández Baltazar

*Siento que corro, que vibro, deseo, amo.*

*Creo en la fortuna que nos da la vida para  
ser mejores .*

*Simplemente soy parte de todo y de nada,  
solo de DIOS.*

*Madre, te quiero mucho, te agradezco todo lo  
que me has brindado, porque si tú no estuvieras  
a mi lado, nada sería igual.*

*Paloma eres una hermana increíble,  
gracias por tu apoyo y cariño.*

*Octavio siempre has estado conmigo  
en todos los momentos felices y tristes.  
Eres parte de mis sueños y anhelos.  
Te amo, gracias por todo.*

*A mi Niño, Mamabí, Paty, Ale, Luis,  
Fany, Cesar los quiero.*

*Por lo gratos momentos que compartimos  
les doy las gracias. Faby, Isabel, Chelita,  
Paty Vazquez, Paty Olmos, Paty Balderas,  
Toñito, Edgar, Margarita, Marisol, Marina,  
Citlali, Benjamin, Lucrecia, Arturo.*

*A Mónica, Oscar, David por ser tan lindos  
mil gracias.*

*Amis profesores mil gracias por  
todo lo que me enseñaron.*

# INDICE GENERAL

<u>TEMA</u>	<u>PÁGINA</u>
OBJETIVOS	1
INTRODUCCION	2
CAPITULO I. GENERALIDADES	3
1.- INGREDIENTES DE UNA FORMULACION PARA TABLETAS	4
2.- MANUFACTURA DE TABLETAS	9
4.- PROPIEDADES FISICAS DE LOS POLVOS	16
5.- CONTROL DE CALIDAD DE TABLETAS	19
6.- PROPIEDADES DE TARTRATO DE METOPROLOL	24
7.- DISEÑOS EXPERIMENTALES	28
CAPITULO II. PARTE EXPERIMENTAL	
1.- DESARROLLO EXPERIMENTAL	34
2.- MATERIALES Y EQUIPO	34
3.- FASE I	36
4.- FASE II	41
5.- FASE III	44
CAPITULO III. RESULTADOS	48
CAPITULO IV. ANALISIS DE RESULTADOS	62
CONCLUSIONES	69
APENDICES	70
BIBLIOGRAFIA	76

# INDICE DE TABLAS

<i>TABLA</i>	<i>PÁGINA</i>
I. FACTOR DE COMPRESIBILIDAD EN TERMINOS DE FLUJO	18
II. RELACION ENTRE EL ANGULO DE REPOSO Y EL PODER DE FLUJO	19
III. SOLUBILIDAD DEL TARTRATO DE METOPROLOL	25
IV. DISEÑO FACTORIAL $2^3$ . NIVELES CODIFICADOS	33
V. NIVELES DE ESTUDIO PARA LOS FACTORES CRITICOS	37
VI. VARIABLES CODIFICADAS PARA EL DISEÑO FACTORIAL $2^3$	38
VII. RESULTADOS DEL DISEÑO $2^3 + 4C$	48
VIII. COEFICIENTES OBTENIDOS POR REGRESION LINEAL	48
IX. RESUMEN DE RESULTADOS DEL ANOVA PARA AJUSTE DEL MODELO	49
X. FORMULA OPTIMA DE TABLETAS DE TARTRATO DE METOPROLOL	59
XI. RESULTADOS GRANULOMETRICOS Y REOLOGICOS	59
XII. DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA	60
XIII. RESULTADOS LOTES PILOTO DE PRUEBA	61
XIV. ECUACIONES EMPIRICAS	62



# INDICE DE FIGURAS

## FIGURA

## PÁGINA

1.	PROCESO DE COMPRESION DE GRANULADO ADHESIVO (SIN LUBRICANTE-ANTIADHERENTE)	6
2.	PROCESO DE COMPRESION DE GRANULADO ADHESIVO (SIN LUBRICANTE-ANTIADHERENTE)	7
3.	MECANISMO DE ACCION LUBRICANTE I	8
4.	MECANISMO DE ACCION LUBRICANTE II	8
5.	GRANULACION HUMEDA	12
6.	GRANULACION SECA	14
7.	COMPRESION DIRECTA	15
8.	FORMULA ESTRUCTURAL DEL TARTRATO DE METOPROLOL	24
9.	INTERACCION ENTRE FACTORES	32
10.	GEOMETRIA DE LOS DISEÑOS FACTORIALES	32
11.	SUPERFICIE DE RESPUESTA (1) % DE TABLETAS CON DEFECTOS	50
12.	SUPERFICIE DE RESPUESTA (1) DUREZA	51
13.	SUPERFICIE DE RESPUESTA (1) FRIABILIDAD	52
14.	SUPERFICIE DE RESPUESTA (1) DESINTEGRACION	53
15.	SUPERFICIE DE RESPUESTA (1) VARIACION DE PESO	54
16.	SUPERFICIE DE RESPUESTA (2) % DE TABLETAS CON DEFECTOS	55
17.	SUPERFICIE DE RESPUESTA (2) DUREZA	55
18.	SUPERFICIE DE RESPUESTA (2) DESINTEGRACION	56
19.	SUPERFICIE DE RESPUESTA (2) FRIABILIDAD	56
20.	SUPERFICIE DE RESPUESTA (2) VARIACION DE PESO	57
21.	SUPERFICIE DE RESPUESTA OPTIMA	58
22.	DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA	60
23.	ADHESION DE TARTRATO DE METOPROLOL DEPENDENCIA DEL CONTENIDO DE HUMEDAD	64

## **OBJETIVO:**

DETERMINAR LA REGIÓN EXPERIMENTAL OPTIMA PARA UNA FORMULACIÓN DE TABLETAS DE TARTRATO DE METOPROLOL QUE CONDUZCA A LAS MEJORES RESPUESTAS MEDIANTE DISEÑOS FACTORIALES 2<sup>N</sup>.

## INTRODUCCIÓN

El objetivo del diseño y la manufactura de medicamentos en presentación de comprimidos o tabletas es entregar oralmente la cantidad correcta de fármaco al organismo del paciente, al momento preciso o durante un cierto periodo de tiempo ejerciendo su efecto en el lugar apropiado conservando su integridad química.

Una de las metas de este trabajo de tesis es optimizar una formulación de tabletas de Tartrato de Metoprolol que se utiliza en el tratamiento de hipertensión, que es un padecimiento crónico que presenta gran parte de la población.

Para poder trabajar con esta fórmula se utilizaron herramientas de diseño experimental que se basan en teorías estadísticas, por medio de las cuales podemos obtener conclusiones válidas y objetivas sobre un experimento.

Para ello es importante tener presente los objetivos experimentales al seleccionar el diseño, el cual nos ayuda a disminuir la incertidumbre de un fenómeno o proceso, a optimizar el uso de recursos con mejor rendimiento, a disminuir esfuerzo y gastos con menor tiempo de desarrollo logrando obtener una formulación que cumpla con los requerimientos de calidad ayudando a que los pacientes con problemas de hipertensión tengan mejores condiciones vida, que es propósito de todo profesional orientado a la salud como es el Farmacéutico.

## CAPÍTULO J.- GENERALIDADES

Una tableta debe ser un producto elegante, con identidad propia, libre de defectos tales como fracturas, rugosidades, decoloramiento, contaminación, y por el contrario deben tener la dureza necesaria para soportar los rigores mecánicos que se presentan en su producción, empaque, distribución y administración. Debe ser estable química y físicamente (1).

Un comprimido debe ser capaz de:

- Liberar el o los principios activos incorporados a él en el organismo de una manera predecible y reproducible.
- Mantener su estabilidad química hasta antes de administrarse.

Con frecuencia estos objetivos suelen contraponerse. El diseñar una tableta enfatizando únicamente el efecto deseado puede provocar el obtener un producto físicamente inadecuado. El diseño basándose únicamente en su apariencia física puede dar lugar a tabletas de efectos terapéuticos limitados y variables (2).

En la industria farmacéutica muchos de los productos manufacturados son el resultado de mezclar dos o más ingredientes o componentes por lo que es importante el estudio de las propiedades tanto de las materias primas solas, como de sus mezclas. Un componente de mezclas es el excipiente farmacéutico, que se puede definir como cualquier constituyente de una forma farmacéutica excluyendo el principio activo .

En términos generales independientemente del tipo de proceso a seleccionar se deberán conocer las características físicas y químicas del principio activo en función de las cuales se elegirá el o los diluentes, aglutinantes, desintegrantes y/o lubricantes apropiados.

De la buena elección del excipiente depende la eficacia del producto. Las propiedades obtenidas y el costo de manufactura de estos productos cambian significativamente dependiendo de las propiedades de los ingredientes empleados. El problema a resolver

es encontrar una composición dada que proporcione el mejor balance entre las propiedades del producto y el costo de manufactura (3) .

## **INGREDIENTES DE UNA FORMULACIÓN PARA TABLETAS**

### Principio activo

El principio activo es la parte más importante de la tableta, ya que su función, es llevar a cabo el efecto terapéutico deseado. En base a las propiedades de este componente , se diseña el tipo de tableta y se determinan las condiciones de fabricación que deben ser adecuadas para evitar cualquier cambio indeseable en el principio activo.

De acuerdo a las propiedades del principio activo se determinarán factores como son:

- Cantidad y tipo de excipientes.
- Condiciones de fabricación: condiciones ambientales, tipo de proceso.
- Precauciones en el manejo del principio activo para la fabricación del producto.

### Diluentes

Los diluentes son adicionados en función de dar a las tabletas un cierto volumen y masa, también se les llama materiales de relleno.

Ejemplos de diluentes:

- Lactosa (Lactosa Spray Dried).
- Manitol
- Celulosa microcristalina (Avicel PH 102).
- Almidón

La característica esencial que debe de reunir es que sean inertes, lo que significa no interaccionar con el principio activo y el resto de los excipientes , y por supuesto no tener acción terapéutica, además de ser estables.

### Aglutinante

Los aglutinantes son utilizados en la formulación de tabletas para dar cohesividad a los polvos y nos proporciona de esta forma la unión necesaria al granulado. Ejemplos de aglutinantes:

- Almidón de maíz
- Polivinilpirrolidona (PVP)

### Desintegrantes

El agente desintegrante sirve para ayudar a la fragmentación de la tableta después de su administración (5).

Ejemplos de desintegrantes:

- Almidón
- Almidón pregelatinizado
- Crospovidona (Poliplasdone XL)

### Lubricantes

Los lubricantes reducen la fricción durante el ciclo de compresión y eyección de la tableta. El lubricante es adicionado después de la granulación en caso de la vía húmeda (6).

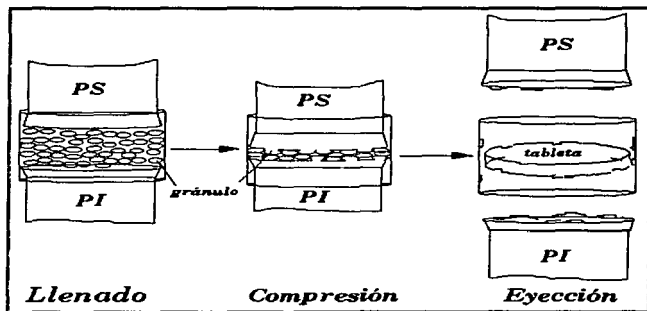
Ejemplos de lubricantes:

- Talco
- Estearato de magnesio
- Dióxido de silicio (Aerosil).

La mayor parte de los lubricantes existentes tienen características hidrofóbicas lo que implica que un exceso de estos en la formulación provocaría problemas en la disolución de la tableta en el tracto gastrointestinal.

### Antiadherentes

Impiden que el comprimido se adhiera a la pared de la matriz o a la cara de los punzones. Dada la naturaleza de la deformación (plástica) de los gránulos, el material del comprimido tendrá tendencia a fluir dentro de los defectos, fracturas, crestas o valles que tengan las partes metálicas del recinto en que se compacta. Por lo tanto su tendencia es a "anclarse" a tales estructuras (Ver figura No. 1)



**FIGURA No. 1 PROCESO DE COMPRESIÓN DE GRANULADO ADHESIVO  
(SIN LUBRICANTE-ANTIADHERENTE)**

PS: Punzón superior.

PI: Punzón inferior.

Los Antiadherentes tienen el fin de disminuir al mínimo este posible fenómeno. Los antiadherentes sufren una mayor deformación plástica que la mayoría de los excipientes o activos utilizados y tienden a ocupar regiones de unión al metal (Ver figura No 2).

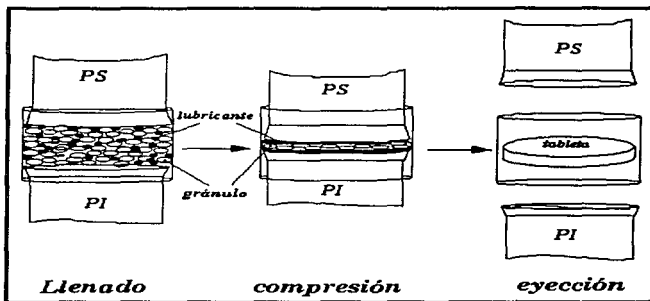


FIGURA No. 2 COMPRESIÓN DE GRANULADO ADHESIVO  
(CON LUBRICANTE-ANTIADHERENTE)

La unión es de naturaleza polar, presentándose comúnmente entre porciones hidrofílicas del material compactado y una capa de óxido de hierro (aproximadamente 100 Å de espesor) presente en la superficie de la pared metálica del equipo de compresión. (Ver figura No. 3 y No. 4).(7).



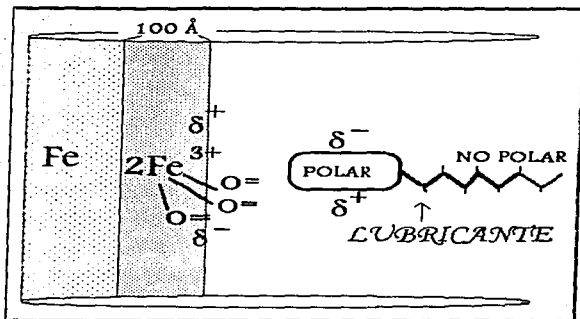


FIGURA No. 3 MECANISMO DE ACCIÓN LUBRICANTE I

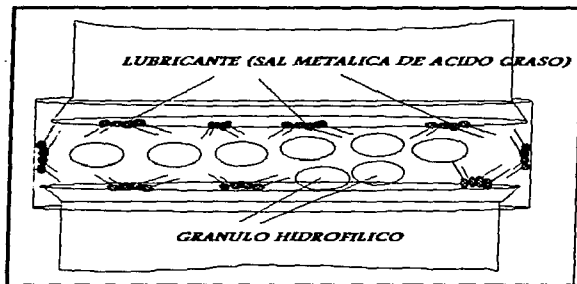


FIGURA No. 4 MECANISMO DE ACCIÓN LUBRICANTE II

### Deslizantes

Los agentes deslizantes tienen como objetivo mejorar la fluidez del polvo. Esto nos evita problemas en la compresión ya que el polvo fluye perfectamente a través de la tolva.

Ejemplos de deslizantes:

- Derivados de sílica
- Talco
- Almidón de maíz

Los deslizantes minimizan la tendencia del granulado a la separación o segregación por la excesiva vibración.

### Manufactura de tabletas

Las propiedades de la tableta son afectadas tanto por la formulación como el método de manufactura. Una adecuada formulación es elemental para una satisfactoria manufactura de tabletas, la cuál se realiza tomando en cuenta las carencias, desventajas y limitaciones del método de manufactura y equipo a utilizar.

Las etapas involucradas en una manufactura de tabletas son:

#### Tamizado

El objeto de tamizar, es que el tamaño de la partícula sea uniforme y de esta manera prevenir problemas en el mezclado y la compresión. El mezclado es más efectivo si los gránulos son uniformes y esto se logra por un tamizado previo al mezclado inicial. Otro de los objetivos de esta etapa es eliminar posibles contaminaciones visibles como basuras, rebabas desprendidas por la máquina o contenidas en el ingrediente desde la fabricación del mismo.

Otros de los objetivos de esta etapa es eliminar posibles contaminaciones visibles como basuras, rebabas desprendidas por la máquina o contenidas en el ingrediente desde la fabricación.

### Mezclado

El mezclado tiene como objetivo crear uniformidad y buena distribución de todos los ingredientes de la mezcla. Los principales factores que afectan el mezclado son:

- Tiempo de mezclado.
- Velocidad de mezclado.
- Tamaño y forma de los sólidos.

### Granulación

Es la operación por medio de la cual se forman nuevas partículas físicas y morfológicamente uniformes a partir de una mezcla de polvos (excipientes y/o activos)

### Secado

Es la operación que elimina un líquido por evaporación hasta un contenido muy bajo en relación al sólido que lo contiene.

### Lubricación

El objetivo de agregar un lubricante es para evitar que el material de adhiera a la superficie de las matrices y punzones, para disminuir la fricción excesiva entre partículas que forman la mezcla, y mejorar el flujo en la tolva y llenado uniforme de las matrices (8).

### Compresión

Mecánicamente, la operación consiste en la aplicación de una presión sobre una cierta masa de la mezcla de polvos o del granulado y de una disminución en su volumen confinándolo progresivamente, hasta que queda completamente terminado el comprimido.

### Las tabletas se pueden manufacturar por tres métodos:

#### *Granulación vía húmeda*

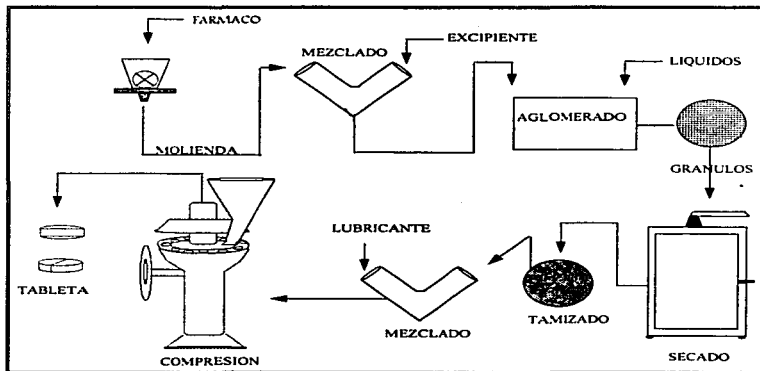
En este proceso se forman los granulados por humectación de los ingredientes previamente mezclados y tamizados para tener un tamaño homogéneo, después son secados, tamizados, y finalmente comprimidos para formar las tabletas (Ver figura No. 5).

La formación de granulados ayuda en la conversión de polvos que tienen una variación en el tamaño de partícula a gránulos, los cuales originan una mejor uniformidad de flujo y un llenado uniforme de la matriz (5).

La granulación húmeda se emplea cuando:

El principio activo se encuentra en una alta proporción dentro de la fórmula y se requiere mejorar su cohesividad y compresibilidad.

Si por el contrario se encuentran en una baja proporción, la granulación húmeda mejora su distribución en la tableta (uniformidad de contenido).



**FIGURA No. 3 GRANULACION HUMEDA**

### **VENTAJAS**

- La granulación reduce el nivel de polvos suspendidos en el medio ambiente en el momento de compresión del granulado a tabletas.
- La unión de partículas en la granulación, permite un mejor manejo mecánico después del mezclado, sin disminuir la calidad del mezclado.
- La granulación incrementa el tamaño de partícula y regulariza la geometría de las partículas mejorando la uniformidad en el flujo del granulado en el momento del tableado o el encapsulado. En ocasiones también se usa para cambiar la energía libre superficial y mejorar el flujo.

- Se reduce la cantidad de aire atrapado en el granulado, mejorando de esta manera su compresibilidad.
- La granulación mejora la cohesión de las partículas del granulado durante la compresión para la obtención de las tabletas.
- Mejora la homogeneidad del principio activo en productos con niveles de dosis baja.
- Mejora los tiempos de disolución del principio activo de las tabletas originando superficies hidrofílicas.
- En la granulación se obtiene tamaño y forma de partícula adecuado.

#### **DESVENTAJAS**

- Número mayor de etapas de proceso, equipo, energía y espacio.
- Tiempo prolongado de proceso, particularmente el tiempo de secado.
- Alto costo de manufactura.
- Mayor posibilidad de contaminación cruzada, debido a que los polvos permanecen por un tiempo mayor en contacto con áreas y equipos.

#### **Granulación vía seca**

Es el método de elección en los casos en que el activo es hidro o termosensible. Por esta vía los ingredientes mezclados son compactados o comprimidos en grandes gránulos (slugs), los gránulos son entonces molidos, tamizados, mezclados y comprimidos a tabletas. (Ver figura 6).

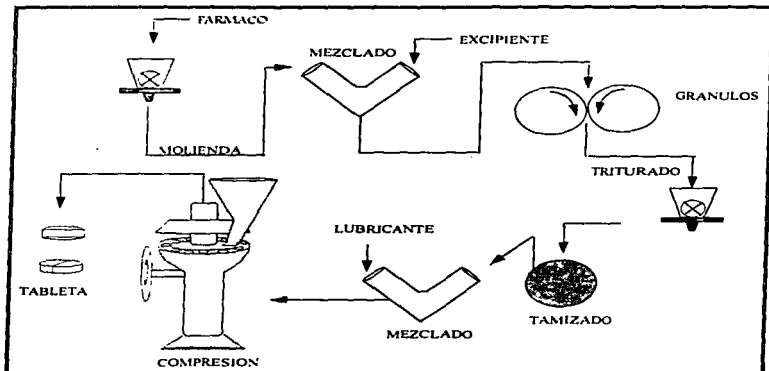


FIGURA No. 6. GRANULACION SECA

#### VENTAJAS

- Uso de menor cantidad de equipos y espacio en relación a la vía húmeda.
- Se elimina el proceso costoso y prolongado del secado como es el caso de la granulación húmeda.
- Se emplea para materiales sensitivos a la humedad y al calor.
- Para mejorar la desintegración de la tableta ya que las partículas de polvo no están unidas entre sí por un aglutinante.
- Para mejorar el mezclado, dado que no hay migración de ingredientes activos como puede suceder durante el secado de una granulación húmeda.

### DESVENTAJAS

- Requiere equipo especial para formar el "slug", ya sea tableteadoras con matrices especiales o chilsonadores
- El proceso tiende a crear más polvo que con la granulación húmeda incrementando potencialmente el riesgo de contaminación cruzada.

### Compresión directa

Las tabletas se obtienen por compresión directa de los activos premezclados con los excipientes disponibles. Estas mezclas incluyen todos los ingredientes de la formulación (desintegrantes, lubricantes, deslizantes) (9). Se elige el empleo de este método cuando la tableta contiene un activo de fácil compresibilidad o si este no es el caso el activo puede estar en una concentración mínima o poseer una densidad alta. (Ver figura No. 7).

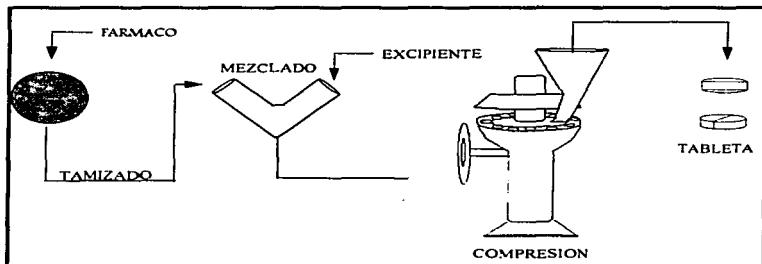


FIGURA No. 7. COMPRESIÓN DIRECTA



### **VENTAJAS**

- **Economía:** Se reduce el tiempo de proceso, el número de equipos utilizados, así como un ahorro en la energía consumida por estos equipos.
- **Eliminación de calor y humedad:** útil en fármacos sensibles a estos factores logrando una mayor estabilidad.
- **Uniformidad del tamaño de partícula:** Debido a que los materiales (excipientes) utilizados tienen una distribución de tamaño de partícula específica con poca dispersión y generalmente controlada.

### **DESVENTAJAS**

- **Fármacos que se encuentran en una alta concentración (arriba del 60% p/p) en la tableta y poseen poca compresibilidad y flujo no pueden ser comprimidos directamente.**
- **Fármacos que se encuentran en una baja concentración (menor al 10% p/p) en la tableta pueden presentar problemas de demezclado, segregación por diferencia en densidad, tamaño de partícula (con relación al diluyente) o por formación de aglomerados electrostáticos.**
- **Generalmente los excipientes utilizados para compresión directa son más caros que aquellos utilizados para granulación húmeda.**

### **PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS POLVOS**

Las propiedades físicas de los sólidos repercuten de una u otra forma, en la calidad final de la tableta, ya que juegan un papel importante y decisivo en cada etapa de proceso.

Las propiedades fundamentales son:

- **Flujo**

La primera cualidad requerida de una mezcla para compresión es su flujo en la tolva de alimentación y en el llenado regular de las matrices.

La determinación de la velocidad de flujo, representa al producto en movimiento, siendo una aproximación al fenómeno existente en la tolva de alimentación. La prueba consiste en cronometrar el tiempo del paso de 50 gramos de sustancia a través de un embudo normalizado. Este tiempo estandarizado debe ser inferior a los 10 segundos, si la mezcla satisface esta prueba no presentará problemas de flujo en la compresión (9).

- **Volumen antes y después de compactar**

La densidad de los sólidos puede afectar sus propiedades de flujo. En el caso de una mezcla física de polvos, una diferencia en la densidad de los componentes puede causar segregación.

El conocimiento de la densidad real de los polvos nos da una idea del tamaño final que puede obtener una forma farmacéutica.

- **Higroscopicidad**

Muchos fármacos exhiben una tendencia a adsorber humedad. La cantidad adsorbida de agua por un peso fijo de muestra anhidra en equilibrio con la humedad del aire a una temperatura dada se conoce como contenido de humedad al equilibrio. Este contenido de humedad puede influir en las características de flujo y compresión de los polvos así como en la dureza final de las tabletas y los granulados. Esto se debe a que el agua presente en la superficie del sólido influye para la formación de erdaces interparticulares (puentes de hidrógeno, fuerzas capilares y de tensión superficial) .

- **Porosidad**

La porosidad permite apreciar la importancia de los espacios intergranulares de los comprimidos, aspecto interesante no solo por la compresibilidad del polvo, sino también nos da una idea de la liberación del principio activo. La porosidad varía según las características físicas, los constituyentes y las fuerzas de aglomeración que se aplicaron en el momento de la fabricación.

La porosidad global de una forma seca es el resultado de sus espacios interparticulares sumados a los de los poros internos y de la superficie a su vez, de la granulometría, de la forma de las partículas y del proceso de aglomeración a que se sometió el sistema. Los poros de la superficie y los internos constituyen una característica de cada molécula, pero depende de la forma y el tamaño (2, 3).

- 

- **Factor de Compresibilidad**

El factor de compresibilidad nos sirve para indicarnos las propiedades de flujo que tienen los polvos (Ver fórmula en parte experimental) (10, 3).

**TABLA I FACTOR DE COMPRESIBILIDAD EN TÉRMINOS DE FLUJO**

FACTOR DE COMPRESIBILIDAD	FLUJO	CARACTERÍSTICAS
5 a 18	excelente	gránulos no cohesivos
18 a 22	bueno	gránulos con pocos finos (poco cohesivos)
22 a 33	regular	granulado/polvo monodisperso
33 a 38	mediocre	polvo polidisperso cohesivo
> 38	prácticamente nulo	polvo muy cohesivo

- **Ángulo de reposo**

Para poner en evidencia la fluidez de los polvos se estudia los ángulos formados por estos en reposo, los ángulos varían según las condiciones de operación utilizadas. Esta prueba representa una aproximación de la cohesión (3).

TABLA II RELACIÓN ENTRE EL ÁNGULO DE REPOSO Y EL PODER DE FLUJO

ÁNGULO DE REPOSO	FLUJO
< 25°	Excelente
25-30°	bueno
30-40°	pobre
> 40°	muy pobre

- **Distribución de tamaño de partícula**

El producto resultante de una molienda no es uniforme en tamaño, por el contrario presenta una distribución amplia que depende de la mayor o menor homogeneidad de la alimentación y del tipo de equipo utilizado. Es evidente la conveniencia de encontrar una manera práctica y útil de medir y representar dicha distribución de tamaños. Con los datos obtenidos en el análisis granulométrico del producto de una molienda, se suelen construir gráficas de distinto tipo que pretenden visualizar adecuadamente la correspondiente distribución de tamaño.

### CONTROL DE CALIDAD DE TABLETAS

Para el diseño de tabletas y su posterior monitoreo de calidad en producción, se deben realizar evaluaciones químicas, físicas y biofarmacéuticas. La estabilidad de la forma farmacéutica puede verse afectada química, física y biofarmacéuticamente en forma interrelacionada; es decir, si por ejemplo ocurre una degradación o interacción

química, tanto el aspecto físico como la biodisponibilidad del principio activo pueden afectarse a su vez.

### ***C Apariencia general***

La apariencia general de una tableta, su identidad visual y elegancia son esenciales para la aceptación del consumidor, para controlar la uniformidad lote a lote o incluso tableta a tableta. El control de la apariencia general de una tableta incluye la medida de ciertos atributos tales como el tamaño, forma, color, presencia o ausencia de un olor, sabor, textura o consistencia y la legibilidad de alguna marca de identificación.

### ***C Tamaño y forma***

La forma y dimensiones de los comprimidos se determinan por el equipo de tableteado durante su compresión.

El espesor de una tableta es la única variable de dimensión relacionada al proceso. A una carga de presión constante, el espesor de una tableta varía con el cambio en el llenado de la matriz, con la distribución del tamaño de partícula, empaquetamiento de la mezcla y peso de la tableta; mientras que a un llenado constante de la matriz, el grosor de la tableta varía con la fuerza de compresión empleada. El espesor es constante dentro de un lote o entre lotes solo si el granulado o la mezcla de polvos es homogénea, consistente en distribución y tamaño de partícula, si el juego de punzones es homogéneo en longitud y si la tableteadora está limpia y en buenas condiciones para trabajar.

Las dimensiones físicas de una tableta, así como la densidad de los materiales usados en la formulación y su proporción en ella determinan el peso de la tableta (11).

### ***C Propiedades organolépticas***

En muchas tabletas se usa el color como un medio vital de rápida identificación y aceptación del cliente. El color de un producto debe ser uniforme en cada tableta (la no uniformidad es generalmente denominada como moteado), de tableta a tableta y de lote a lote.

La presencia de un olor en un lote de tabletas puede indicar un problema de estabilidad, por ejemplo el olor característico a ácido acético en la degradación de la aspirina; sin embargo la presencia de un olor puede ser característico de un fármaco (vitaminas), de los ingredientes agregados (saborizantes).

El sabor es importante sobre todo para la aceptación del paciente en el caso de las tabletas masticables (12).

### ***C Dureza y friabilidad***

Las tabletas requieren cierta cantidad de dureza y resistencia a la friabilidad para soportar las fuerzas mecánicas de choque que se presentan en su fabricación, empaque y distribución. Además deben ser capaces de soportar un razonable abuso cuando se encuentran en manos del paciente. Recientemente la relación dureza-desintegración-disolución de activo a llegado a ser fundamentalmente reconocida.

El monitoreo de la dureza es especialmente importante para fármacos que poseen problemas reales o potenciales de biodisponibilidad (4).

La dureza de una tableta así como su espesor esta en función del llenado de la matriz y de la fuerza de compresión. A un llenado constante, los valores de dureza se incrementan y el espesor disminuye si la fuerza de compresión es aumentada. Esta relación se mantiene hasta un valor máximo de dureza y un mínimo para valor de espesor, más allá de este punto un incremento en presión provoca laminación. A una fuerza de compresión constante la dureza se ve incrementada mientras aumenta el volumen de llenado de la matriz.

Otra medición de la resistencia de la tableta a la manipulación es la friabilidad. Los comprimidos que tienden a fragmentarse, empolvarse, descarapelarse cuando son manejados pierden elegancia y aceptación y pueden crear una cantidad excesiva de polvo en el área de proceso, en su recubrimiento y empaque.

### ***C Variación de peso y uniformidad de contenido***

En el diseño de un comprimido que contenga una cantidad específica de fármaco por tableta, el peso de la tableta debe ser evaluado rutinariamente para asegurar que contiene la cantidad apropiada de activo; en la práctica se toman muestras a determinados intervalos generalmente de diez tabletas durante el proceso de compresión y son pesadas calculándose su promedio.

Si la variación de peso es grande, afectará a la uniformidad de contenido de la tableta.

Tres factores pueden contribuir directamente a problemas de uniformidad de contenido:

- Mala distribución de fármaco en la mezcla de polvos o en el granulado .
- Segregación en el granulado durante el proceso de fabricación .
- Variación de peso.

### ***C Desintegración***

Para que el fármaco pueda estar disponible para el organismo, este debe estar en solución. Para la mayoría de las tabletas el primer paso importante hacia la disolución es el rompimiento del comprimido en partículas mas pequeñas o gránulos, un proceso conocido como desintegración.

Los investigadores han establecido que no se debe esperar automáticamente una perfecta correlación entre la desintegración y la disolución por lo que la primera debe ser usada solo como un guía del formulador y como un control en proceso para la uniformidad lote a lote. Las tabletas sin recubrir presentan tiempos estándares de

desintegración según la USP, la mayoría de las tabletas tienen un tiempo máximo de desintegración de 30 minutos, a excepción de la tabletas efervescentes que presentan tiempos de desintegración tan bajos como cinco minutos. (13).

### ***C Disolución***

La desintegración por si sola no asegura que las partículas resultantes liberaran el fármaco en solución a una velocidad apropiada. Por esta razón los ensayos de disolución y sus especificaciones han sido desarrollados para un acercamiento más real. La velocidad de absorción de fármacos para moléculas que son factibles de ser absorbidas en el tracto gastrointestinal es comúnmente determinada por la velocidad de disolución de la tableta. Si el alcance de altos niveles plasmáticos es un objetivo del producto, la obtención de disoluciones rápidas es de importancia crítica. La velocidad de disolución debe estar directamente relacionada a la eficacia del producto (14).



Propiedades físicas y químicas del Tartrato de Metoprolol.

• TARTRATO DE METOPROLOL

*Fórmula*

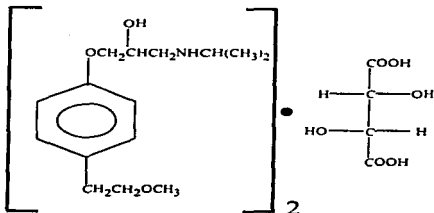


FIGURA No. 8 FORMULA ESTRUCTURAL DEL TARTRATO DE METOPROLOL

*Nomenclatura*

El tartrato de metoprolol tiene el siguiente nombre químico:  
 Tartrato de (+)-1-isopropilamino-3-p-(2-metoxietil) fenoxipropanol-2.

*Peso molecular*

684.82

*Fórmula Empírica*

$(C_{15}H_{25}NO_3)_2 C_4H_6O_6$

*Apariencia*

Es un polvo cristalino blanco sin olor.

*Temperatura de fusión*

Funde aproximadamente a 120°C.

### **Solubilidad.**

El tartrato de metoprolol es casi insoluble en benceno y éter; ligeramente soluble en acetona; soluble en cloroformo, cloruro de metileno y etanol; muy soluble en agua. Los siguientes datos aproximados de solubilidad fueron obtenidos a temperatura ambiente.(15).

**TABLA III SOLUBILIDAD DEL TARTRATO DE METOPROLOL**

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/ml)
Agua	> 1000
Metanol	> 500
Cloroformo	496
Acetona	1.10
Acetonitrilo	0.890
Hexano	0.001

### **Estabilidad**

El tartrato de metoprolol almacenado a 35°C por cinco años es químicamente y físicamente estable. Almacenado a 50°C por treinta semanas, no se degrada pero se observa un ligero cambio de color; a temperatura más altas se observa un cambio completo en el color. (16).

El tartrato de metoprolol es higroscópico, por lo que a humedades altas rápidamente adsorbe agua (a humedades mayores del 70%). Sin embargo el polvo se seca, se analiza y presenta sus características químicas y físicas íntegras.

## **Aspectos farmacológicos**

### **◆ Farmacología**

La hipertensión es una entidad en la que se encuentra elevada la presión arterial media, se trata de un padecimiento crónico de los más frecuentes.

En la mayoría de los casos se desconoce la etiología de la hipertensión, siendo ésta el resultado de una elevación de la presión arterial de los vasos periféricos. Esto se conoce como hipertensión primaria o esencial. El tratamiento de la hipertensión esencial está encaminada a reducir la presión arterial o cifras normales o casi normales ya que, según se piensa, esto previene o detiene el daño lentamente progresivo e irreversible ocasionado por la elevación sostenida de la presión arterial.(16).

Generalmente la hipertensión esencial se clasifica de acuerdo a su severidad en leve, moderada o severa. La mayoría de los casos de hipertensión son leves en su inicio; los pacientes presentan una elevación transitoria de la presión arterial cuando se encuentran bajo tensión emocional. Este estado de la hipertensión se conoce como hipertensión lábil. La hipertensión moderada y la severa (maligna) pueden provocar cambios degenerativos en el cerebro, corazón y riñones, pudiendo ser fatal.

### **◆ Farmacocinética**

El metoprolol se absorbe completamente tras la administración oral. Más del 95% de una dosis oral se detecta en general en forma de metoprolol y sus metabolitos en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de hora y media a dos horas aproximadamente.(17).

Debido a su primer paso por el hígado, alrededor del 50% de una dosis oral de metoprolol alcanza la circulación general. Si se repite la dosis el porcentaje de la dosis disponible sistemáticamente es mayor con una dosis simple, y se eleva también en función de la dosis.

La disponibilidad sistémica de una dosis simple oral puede aumentar en un 20-40% aproximadamente si se administra junto con alimentos.

Aunque la variabilidad interindividual es grande los perfiles del nivel plasmático pueden reproducirse bien en cada individuo. Menos del 5% de la dosis es excretada de forma inalterada en la orina de la mayoría de los sujetos (18).

#### ◆ *Tiempo de vida media*

El promedio de la vida media de eliminación es de unas tres horas y media (extremos: nueve horas). El aclaramiento sistémico de una dosis intravenosa es de 1 litro/min. aproximadamente y la fijación proteica se eleva a cerca del 10%. Las concentraciones plasmáticas del metoprolol en las personas de edad avanzada no son significativamente diferentes de las de los jóvenes (19).

#### ◆ *Aplicaciones Terapéuticas*

El metoprolol es un betabloqueador cardioselectivo, es decir que actúa sobre los receptores B1 localizados principalmente en el corazón. El metoprolol disminuye o inhibe el efecto estimulante de las catecolaminas en el corazón, lo que da lugar a una reducción de la frecuencia cardiaca, de la contratilidad cardiaca y del gasto cardiaco.

El metoprolol baja la presión arterial elevada tanto si el enfermo esta de pie como de cúbito y aminora la elevación de la presión a causa del esfuerzo físico o psíquico.

El metoprolol disminuye la mortalidad en los pacientes con infarto al miocardio supuesto o confirmado. Este efecto se basa posiblemente en la menor incidencia de arritmias ventriculares graves, así como limitación de la extensión del infarto. También se ha comprobado que la frecuencia de reinfaros no mortales desciende durante el tratamiento con metoprolol (20).

## **DISEÑOS EXPERIMENTALES**

El diseño estadístico de experimentos es un proceso deliberado por medio del cual se obtienen datos que son empleados para determinar la relación entre variables (dependientes e independientes), el desarrollo de modelos para confirmar una teoría, para predecir el comportamiento futuro de un sistema o proceso.

El diseño experimental es una serie de pruebas basadas en teorías estadísticas, mediante las cuales se inducen cambios deliberados en las variables de un sistema, de manera que sea posible identificar y estimar su efecto.

En esta metodología se establecen una serie de etapas consecutivas en el proceso experimental:

### **× *Comprensión y planteamiento del problema***

Aquí se plantean los objetivos en base a los cuales partirá la investigación, un planteamiento claro del problema contribuye a menudo en forma sustancial a un mejor conocimiento del fenómeno y de la solución final del problema.

### **× *Elección de factores y niveles***

El experimentador debe elegir los factores o variables independientes del experimento, los intervalos de dicha variación y los niveles específicos a los cuales se hará el experimento. También debe considerarse la forma en que se controlarán estos factores y como se les medirá.

### **× *Selección de variables de respuestas***

Al seleccionar las respuestas o variables dependientes, el experimentador debe estar seguro de que estas provean de información útil acerca del proceso de estudio.

### **× Elección del diseño experimental**

Es importante tener presente los objetivos experimentales al seleccionar el diseño. Un diseño experimental nos ayuda a disminuir la incertidumbre de un fenómeno o proceso, optimizar el uso de recursos con mejor rendimiento, disminuir esfuerzo y gastos, con menor tiempo de desarrollo, predecir el comportamiento de un proceso, para construir un modelo que evalúe y prediga óptimos.

### **× Realización del experimento**

Cuando se realiza el experimento, es vital vigilar el proceso cuidadosamente para asegurar que todo se haga conforme a lo planeado. La planeación integral es decisiva para el proceso, en esta fase, los errores en el procedimiento suelen anular la validez experimental (21).

### **× Análisis de datos**

Deben emplearse métodos estadísticos para analizar los datos, de modo que los resultados y conclusiones sean objetivos más que apreciativos. Si el experimento se diseña correctamente y si se ha realizado conforme al diseño, los métodos estadísticos que se requieren no son complicados. Existen muchos paquetes excelentes de software para el análisis de datos. Los métodos estadísticos no permiten probar algo experimentalmente, sólo hacen posible obtener el probable error de una conclusión, o asignar un nivel de confiabilidad a los resultados.

### **× Conclusiones y recomendaciones**

Una vez que se han analizado los datos, el experimentador debe extraer conclusiones prácticas de los resultados y recomendar acciones a tomar. En esta fase a menudo son útiles los métodos gráficos. También se recomiendan realizarse corridas de seguimiento y pruebas de confirmación para validar las conclusiones del experimento.

## **APLICACIONES**

Los métodos de diseño experimental tienen amplia aplicación en muchas disciplinas. Las más importantes en nuestro caso pueden ser las siguientes:

### **Caracterización de un sistema o proceso**

En esta circunstancia se desea determinar los factores controlables e incontrolables que influyen en un sistema o proceso. Para lograrlo se puede diseñar un experimento que permita estimar la magnitud y dirección de los efectos del factor; esto es, cuánto cambia la variable de respuesta cuando se modifica cada factor, y si cambiar los factores simultáneamente produce resultados distintos de los que se obtienen con ajustes de factores individuales. A esto se le denomina experimento de escrutinio.

La información que se obtiene de este experimento de escrutinio o caracterización se utiliza entonces para identificar los factores críticos del proceso y determinar la dirección de ajuste de estos factores a fin de reducir la variación, calidad o rendimiento de un proceso.

El experimento puede proporcionar también información acerca de cuáles factores deben controlarse con más cuidado durante el proceso ordinario de manufactura a fin de evitar altos niveles de productos defectuosos y comportamiento errático del proceso.

### **Optimización de un proceso.**

Como vimos en un experimento de caracterización, normalmente nos interesa determinar cuáles variables del proceso influyen en la respuesta. Un siguiente paso lógico es optimizar, es decir determinar en que región los procesos importantes conducen a la mejor respuesta posible. Por ejemplo si la respuesta es rendimiento, buscaríamos una región en que éste fuera máximo, mientras que si la respuesta es variabilidad en una dimensión crítica, buscaríamos una región de variabilidad mínima (22).

## × DISEÑOS FACTORIALES

Muchos experimentos se llevan a cabo para estudiar los efectos producidos por dos o más factores. Los diseños factoriales son los más eficientes para este tipo de experimentos.

Por diseño factorial se entiende aquel en que se investigan todas las posibles combinaciones de los factores a diversos niveles en cada ensayo completo o réplica del experimento.

Los diseños factoriales son más eficientes que el emplear la estrategia de variar un factor a la vez ya que con un menor número de observaciones obtenemos información confiable sobre los efectos principales y sus interacciones.

El más importante de los diseños factoriales ocurre cuando se tienen  $k$  factores cada uno con dos niveles. Estos niveles pueden ser cuantitativos (valores de temperatura) o cualitativos (máquinas, operadores). Este diseño se conoce como diseño  $2^k$ .

En este diseño se supone que los factores son fijos, con experimentos completamente aleatorizados, satisfaciendo la suposición de normalidad y además que la respuesta es aproximadamente lineal en el intervalo de niveles elegidos.

Arbitrariamente los niveles del factor pueden llamarse "inferior" o "superior", codificándose como niveles "-" y "+" respectivamente.

El efecto de un factor se define como el cambio en la respuesta producida por un cambio en el nivel de ese factor, promediado sobre los niveles del otro factor. Este se conoce como efecto principal porque se refiere a los factores de interés primordial del experimento.

En algunos experimentos puede encontrarse que la diferencia en la respuesta entre los niveles de un factor no es la misma en todos los niveles de los otros factores. Cuando esto ocurre existe una interacción entre los factores.

Una interacción significativa oculta a menudo el significado de los efectos principales. (Ver figura No. 8).



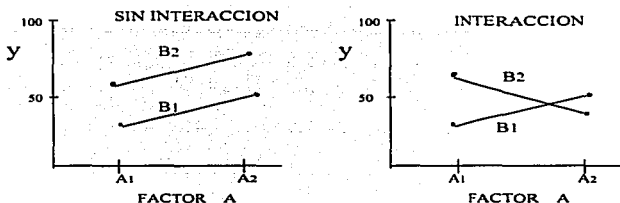


FIGURA No. 9. INTERACCION ENTRE FACTORES

Por convención, el efecto de un factor se denota con la letra latina mayúscula. "A" es el efecto principal de un factor y AB una interacción entre dos factores.

Las combinaciones de tratamientos en el diseño suelen representarse por letras minúsculas.

La presencia de una letra minúscula indica que dicho factor se encuentra en el nivel alto, su ausencia indica que el factor se encuentra en el nivel bajo.

Para indicar que todos los factores se encuentran en el nivel bajo se usa el signo (1). (ver figura no. 9)

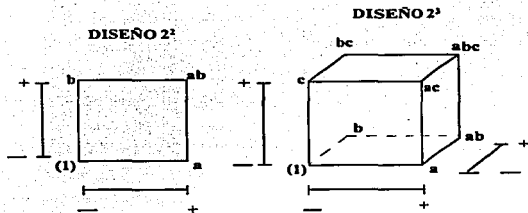


FIGURA No. 10 GEOMETRÍA DE LOS DISEÑOS FACTORIALES

Es adecuado escribir el diseño en forma estándar donde las combinaciones de tratamientos se ordenan introduciendo los factores de uno en uno y combinando sucesivamente cada nuevo factor con los anteriormente introducidos. Al final se coloca la combinación (1).

Por ejemplo:

TABLA IV.- DISEÑO FACTORIAL 2<sup>3</sup>  
NIVELES CODIFICADOS

COMBINACIÓN DE TRATAMIENTOS	A	B	C
(1)	-	-	-
a	+	-	-
b	-	+	-
ab	+	+	-
c	-	-	+
ac	+	-	+
bc	-	+	+
abc	+	+	+

En los experimentos factoriales se examina la magnitud y la dirección de los efectos de los factores para determinar cuales variables son de importancia.

Por lo general puede emplearse el análisis de varianza para confirmar esta interpretación (21, 22).

## CAPITULO II.- PARTE EXPERIMENTAL

### **Objetivo**

- Determinar la región experimental óptima para la formulación que conduzca a las mejores respuestas mediante diseños factoriales 2<sup>2</sup>.

### **DESARROLLO EXPERIMENTAL**

El trabajo se dividió en tres fases experimentales:

- ❶ - Optimización fórmula
- ❷ - Estudio reológico y micromerítico de la fórmula final (Caracterización del producto).
- ❸ - Realización de dos lotes pilotos con la fórmula óptima.

### **MATERIALES Y EQUIPO**

#### Materias primas

Lactosa Anhidra, NF (Helm de México).

Tartrato de Metoprolol, FEUM (Helm de México).

Avicel PH 102, NF (FMC Corporation).

Poliplasdone XL, NF (Helm de México).

Polivinilpirrolidona K-30, NF (Helm de México).

Estearato de Magnesio, NF (Degussa).

Alcohol 96° (Tecsiquim).

Agua desionizada, FEUM

Equipo de manufactura

Tableteadora monopunzónica. Marca Colton

Punzones planos de 11 mm de diámetro.

Horno de lecho estático Marca Caisa.

Equipo Analítico

Durómetro. Marca Stokes-Merril.

Fragilizador. Marca Elecsa.

Desintegrador. Marca Elecsa.

Disolutor. Marca Vankel.

Cromatógrafo de líquidos Marca Waters equipado con detector de luz UV.

Karl Fisher. Mettler DL 18.

Balanza Analítica Ohaus.

Balanza Granataria Chyo.

Material auxiliar

Espátulas

Mallas de acero inoxidable

Charolas de acero inoxidable

Material de vidrio

Cronómetro Mycisa

## FASE I

### Objetivo

Encontrar que nivel de concentración de aglutinante, de lubricante y de humedad (parámetros críticos) se utilizaran para la formulación de Tartrato de Metoprolol que cumplan con los requerimientos de calidad establecidos empleando para ello técnicas de diseño experimental.

### PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

Tamaño de lote de prueba: 500 g

- 1.- Tamizar por malla #18: el principio activo (Tartrato de Metoprolol).
- 2.- Tamizar por malla # 30 los excipientes: Lactosa anhidra y Avicel PH 102.
- 3.- Mezclar lo anterior por 3 minutos (en bolsa de polietileno).
- 4.- Disolver la cantidad a utilizar de PVP K-30 en una mezcla de alcohol/agua 1:1 (v/v).
- 5.- Aglutinar manualmente la mezcla de polvos con 75 ml de la solución de PVP K-30 hasta obtener una masa homogénea.
- 6.- Tamizar por malla # 8 la mezcla del paso anterior.
- 7.- Secar a 50°C en la estufa hasta obtener el % de humedad deseado.
- 8.- Tamizar por malla # 12 el granulado seco.
- 9.- Agregar el desintegrante (poliplasdone XL pasado por malla # 30) y mezclar por 2 minutos más.
- 10.- Lubricar el granulado con el estearato de magnesio mezclando por 1 min.
- 11.- Comprimir a las siguientes condiciones:
  - Peso promedio: 520 mg  $\pm$  5 %
  - Dureza promedio: 5 - 8 Kp
  - Friabilidad: < 1 %
  - Desintegración: < 30 min
12. Mandar muestras a control de calidad para análisis fisicoquímico.

Selección de variables independientes y niveles de estudio

FACTORES VARIABLES	FACTORES CONSTANTES FORMULA
Humedad	Principio activo
Aglutinante	Diluentes
Lubricante	Desintegrante

FACTORES CONSTANTES PROCESO

- Número de malla en tamizado de principio activo: # 18
- Número de malla en tamizado de Avicel PH 102 y Lactosa Anhidra: # 30
- Tiempo de mezclado antes de granular: 3 min
- Volumen de solución aglutinante: 15% del tamaño del lote (v/p).
- Número malla en tamizado de granulado húmedo: # 8
- Temperatura de secado: 50°C
- Número malla en tamizado de granulado seco: # 12
- Tiempo de mezclado granulado seco con desintegrante: 2 min
- Tiempo de mezclado lubricante: 1 min

TABLA V NIVELES DE ESTUDIO PARA LOS FACTORES CRÍTICOS

FACTOR	NIVEL BAJO	NIVEL ALTO
X <sub>1</sub> = HUMEDAD	1%	3%
X <sub>2</sub> = AGLUTINANTE (PVP)	1%	2%
X <sub>3</sub> = LUBRICANTE (EST.MAG.)	1.5%	3.5%

DISEÑO EXPERIMENTAL

Se eligió un diseño factorial 2<sup>3</sup> aumentado con cuatro puntos centrales. La matriz experimental empleada es la que se muestra en la tabla VI :

TABLA VI VARIABLES CODIFICADAS PARA EL DISEÑO FACTORIAL 2<sup>3</sup>

CORRIDA	X <sub>1</sub> = HUMEDAD	X <sub>2</sub> = PVP	X <sub>3</sub> = EST.MAG.
1	0	0	0
2	1	1	-1
3	-1	-1	-1
4	0	0	0
5	1	-1	1
6	1	1	1
7	-1	-1	1
8	0	0	0
9	-1	1	-1
10	-1	1	1
11	1	-1	-1
12	0	0	0

### SELECCIÓN DE VARIABLES DEPENDIENTES (RESPUESTAS)

Las variables de respuesta son:

- Variación de peso: (coeficiente de variación).

La variación en peso resulta de dividir la desviación estándar entre el peso promedio y esto multiplicado por 100.

El peso promedio se determina a intervalos de tiempos establecidos durante el proceso de tableteo pesando de manera individual 20 tabletas sumando los pesos individuales de cada tableta, y dividiendo entre el número total de tabletas.

La variación en peso para todo el proceso de tableteo no deben de ser mayores al +/- 5.0%

Utilizando la siguiente fórmula:

$$\%V_p = \frac{\sqrt{(P_i - P_p)^2 / n - 1}}{P_p} \times 100$$

Donde:

% Vp= Porcentaje de variación de peso.

P<sub>i</sub>= Peso individual de cada tableta.

P<sub>p</sub>= Peso promedio obtenido.

n= 20 tabletas

- **Friabilidad**

Se determina durante todo el proceso de tableteo a intervalos de tiempo establecidos, sacándose un promedio. Para esto se pesan 10 tabletas y se colocan en un fragilizador durante 3 minutos a 33 r.p.m. Se vuelven a pesar y la pérdida de peso no debe ser mayor al 1%.

Utilizando la siguiente fórmula:

$$F = \frac{(P_o - P_f)}{P_o} \times 100$$

Donde:

F: friabilidad

P<sub>o</sub>: Peso inicial.

P<sub>f</sub>: Peso final

- **Dureza**

Esta prueba se determina durante el proceso de fabricación a intervalos de tiempo establecidos a través de verificaciones de inspección, tomando la dureza de 20 tabletas con la ayuda de un durómetro. Se registra y se determina el promedio de los valores obtenidos y el coeficiente de variación.

- **Tiempo de desintegración**

Esta prueba se realiza utilizando 6 tabletas y se requiere de un dispositivo canastilla, un vaso de precipitados de 1000 ml donde se deposita el líquido de inmersión (agua destilada a 37°C +/- 2°C) cuya temperatura se regula por medio de un baño maría.



La canastilla está equipada con dos discos de plástico de cerca de 9 cm de diámetro y 6 mm de espesor cada uno y con seis perforaciones de 24 mm de diámetro aproximadamente, dispuestas a igual distancia del centro de la placa y equidistantes una de la otra.

En cada uno de los 6 compartimientos de la canastilla colocar una tableta y sobre ella un disco, la canastilla provista de un monitor de velocidad se sumerge en el líquido de inmersión a una frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto. Cuando ha transcurrido el tiempo específico (no mayor a 15 minutos), la canastilla se saca del medio de inmersión y se observan las tabletas. Todas deben de haberse desintegrado completamente, si con una o dos tabletas no sucede esto, la prueba debe repetirse con 12 tabletas más.

De un total de 18 tabletas ensayadas, cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de la tabletas, sino se define como el tiempo necesario para que las tabletas se desintegre en pequeñas partículas, y que no se observe sobre la malla la presencia de tableta o residuo alguno.

#### • **Aspecto (Tabletas con defectos)**

Del total de tabletas obtenidas durante el proceso de compresión se cuentan las tabletas con defectos, y se calcula el % del total.

Los defectos que se cuantifican son: fracturas, crestas o valles que presentan las tabletas debido a la adherencia de los comprimidos entre punzones y matriz, y se verifica la homogeneidad del color..

## FASE II

### Objetivo

Habiendo conocido la relación funcional entre los componentes de la fórmula y las características finales del producto como tableta se propone evaluar sus propiedades iniciales como granulado para el monitoreo futuro de posibles lotes productivos.

### Metodología

Se realizarán las siguientes evaluaciones:

#### ❖ Densidad aparente

Se peso una muestra de 25 g, midiéndose el volumen en una probeta de 50 ml.

La fórmula que se emplea es:  $\rho_a = M/V_t$

Donde:

$\rho_a$ : densidad aparente

M: masa

$V_t$ : volumen total

#### ❖ Densidad compactada

Se peso una muestra de 25 g, se realizan 150 golpes se mide el volumen final de la probeta.

La fórmula que se emplea es:  $\rho_c = M/V_f$

Donde:

$\rho_c$ : densidad compactada

M: masa

Vf: Volumen final

❖ Porosidad

A partir de los datos obtenidos de densidad compactada y densidad aparente se procedió a calcular la porosidad.

La fórmula que se emplea es:

$$E = (1 - (\rho_a / \rho_c)) \times 100$$

Donde:

E: porosidad

$\rho_a$ : densidad aparente

$\rho_c$ : densidad compactada

❖ Ángulo de Reposo

Se pesa una muestra de aproximadamente 50 g de polvos, la cual se colocó en un tubo de 5 cm de diámetro que se encontraba montado en una base de caucho; el tubo se retira de la base rápidamente permitiendo el flujo del polvo. Se midió la altura que alcanzaba el polvo; con esta y con el radio de la base, se determinó el ángulo de reposo con la relación tangente del ángulo.

La fórmula que se emplea es :

$$\text{Tg}\theta = h/r$$

Donde:

Tg $\theta$ : Tangente del ángulo

h: altura

r: radio

❖ **Velocidad de flujo**

Se pesa una muestra de 30 g de polvo, la cual se coloca en un embudo de vidrio con un diámetro de 6.6 cm., midiéndose con un cronómetro el tiempo que tardaba en fluir la muestra por el embudo, encontrándose la velocidad de flujo con la relación peso-tiempo de flujo.

Utilizando la siguiente fórmula:

$$V_f = M/t$$

Donde:

**V<sub>f</sub>**: Velocidad de flujo

**M**: masa

**t**: tiempo

❖ **Factor de compresibilidad**

Se evalúa de las diferencias obtenidas de  $V_0$ - $V_f$  (estos volúmenes se toman a partir de la prueba de densidad compactada y densidad aparente), y se utiliza la siguiente fórmula:

$$F = (V_0 - V_f / V_f) \times 100$$

Donde

**F**: factor de compresibilidad

**V<sub>0</sub>**: volumen inicial

**V<sub>f</sub>**: volumen final

❖ **Distribución de tamaño de partícula**

El procedimiento es el siguiente:

Se coloca en el tamiz superior la muestra pesada de sólido (100 g), se tapa y se aseguran los tamices con correas especiales o pinzas. Se procede a agitar la pila de

tamices durante un tiempo de 10 minutos. La fracción retenida en cada tamiz se designa con la denominación del tamiz superior que lo dejó pasar y la de aquel que la retuvo (corte de malla). Se utilizaron tamices número: 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100.

Es recomendable construir una gráfica de probabilidad normal o logarítmica-normal para estimar estadísticamente el diámetro promedio y la desviación estándar geométrica por peso. Parámetros que definen tendencia media y el grado de dispersión del tamaño de partícula.

### **FASE III**

Se fabricaron dos lotes piloto de 800 gramos con la fórmula óptima según los resultados de la fase I. A las tabletas se les realizó los análisis descritos en dicha fase, pero además se les realizó disolución según la USP XXI, valoración del principio activo y uniformidad de dosis con el fin de certificar la calidad química de este producto.

#### **Disolución**

Medio de disolución: Fluido gástrico simulado sin pepsina.

Volumen de disolución: 900 ml

Aparato: 1 (canastilla). USP

Velocidad: 100 r.p.m.

Tiempo: 30 minutos

Temperatura: 37°C +/- 2°C

Longitud de onda: 275 nm.

#### **Preparación del estándar:**

Pesar exactamente alrededor de 55 mg del estándar de referencia de Tartrato de Metoprolol y depositarlos en un matraz volumétrico de 100 ml, diluir y llevar al

volumen con el medio de disolución . Mezclar, con pipeta volumétrica, tomar 10 ml de la solución anterior y transferirlos a un matraz volumétrico de 50 ml, diluir llevar a volumen con medio de disolución., mezclar. Esta solución tiene una concentración final de 110 µg/ml.

Procedimiento:

Adicionar una tableta en cada uno de los 6 vasos del disolutor y correr la prueba en las condiciones antes mencionadas. Una vez terminado el tiempo indicado, filtrar una porción del medio de disolución. La concentración final de la solución anterior es de 11.11 mcg/ml. Determinar la absorbancia de esta solución y de la solución estándar, a la misma longitud de onda, en un espectrofotómetro de UV con celda de 1 cm y fluido gástrico simulado como blanco.

Cálculos.

$$\% \text{ de Metoprolol/Tableta} = \frac{(A_{\text{mta}}) (P_{\text{Estd}} \text{ mg} \times 10 \text{ ml}) (900 \text{ ml}) (P_{\text{Estd}} \%) }{(A_{\text{est}}) (100 \text{ ml}) (50 \text{ ml}) (1 \text{ tab}) (P_{\text{tab}})}$$

Donde:

A mta: Absorbancia de la muestra.

A Estd: Absorbancia de Estándar.

P Estd: mg: Peso de Estándar en miligramos.

P Est %: Pureza de Estándar en porcentaje.

P. tab: Contenido teórico de Tartrato de Metoprolol.

**Criterio de Aprobación de Disolución:** Ninguna de las 12 unidades debe ser menor que 75%.

## Valoración de principio activo

Solvente de dilución: Metanol: HCl 0.1 N mezcla 1:1

Fase Móvil: Pesar 961 mg de sal sódica monohidratada del ácido 1-pentansulfónico y 82.0 mg de acetato de sodio anhidro en una mezcla de 550 ml de metanol y 470 ml de agua. Agregar 0.57 ml de ácido acético glacial.

Estándar: Pesar 50 mg del estándar de referencia de tartrato de metoprolol y depositarlos en un matraz volumétrico de 50 ml. Disolver y llevar a volumen con el solvente de dilución.

Tomar 25 ml de esta solución y transferirlos a un matraz volumétrico de 50 ml, diluir y llevar a volumen con fase móvil. (Concentración final = 500 µg/ml de tartrato de metoprolol).

Muestra: Pesar 10 tabletas, determinar el promedio y molerlas finamente hasta obtener un polvo fino. Pesar el equivalente a 50 mg de tartrato de metoprolol y depositarlos en un matraz volumétrico de 50 ml, adicionar 30 ml de solvente de dilución y sonificar durante 15 minutos. Aforar con el solvente de dilución y mezclar perfectamente. Filtrar la solución a través de papel Whatman número 1, tomar volumétricamente 25 ml del filtrado y transferirlos a un matraz volumétrico de 50 ml, diluir y aforar con fase móvil. Inyectar 20 µl al sistema cromatográfico ajustado a las siguientes condiciones:

Columna:	C18
Longitud de Onda:	254 nm
Velocidad de flujo:	1 ml/min
Atenuación:	4
Velocidad de carta:	2.5
Sensibilidad:	10
Ruido:	2

Calcular la cantidad en mg de tartrato de metoprolol de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$0.1C(r_u/r_s)$$

En donde:

C = Concentración del estándar de tartrato de metoprolol

$r_u$  = respuesta de pico correspondiente a la muestra

$r_s$  = respuesta de pico correspondiente al estándar de referencia

### Uniformidad de dosis

Se determina mediante el análisis individual de 10 tabletas tal como se indica en el método de valoración.(23).



**CAPITULO III.- RESULTADOS**

**FASE I DISEÑO FACTORIAL 2<sup>3</sup> + 4C**

**TABLA VII RESULTADOS DEL DISEÑO 2<sup>3</sup> + 4C**

CORRIDA	PVP-K30 (%)	EST.MAG (%)	HUMEDAD (%)	DEFECTOS (%)	DUREZA PROM. (KGF)	FRIABIL. (%)	DESINT. PROM. (MIN)	VAR.PESO (%)
1	1.5	2.5	2.0	35	7.50	0.20	4.5	4.00
2	2.0	3.5	1.0	0.0	8.00	0.30	6.0	3.08
3	1.0	1.5	1.0	0.0	6.00	0.17	3.0	2.57
4	1.5	2.5	2.0	65	7.30	0.25	5.0	5.50
5	2.0	1.5	3.0	95	8.50	0.15	6.5	7.20
6	2.0	3.5	3.0	100	8.25	0.10	7.0	8.50
7	1.0	1.5	3.0	85	7.25	0.30	4.5	7.00
8	1.5	2.5	2.0	40	7.00	0.28	4.0	4.50
9	1.0	3.5	1.0	0.0	5.90	0.25	2.0	2.24
10	1.0	3.5	3.0	85	7.50	0.22	3.5	6.00
11	2.0	1.5	1.0	0.0	8.00	0.15	7.0	2.66
12	1.5	2.5	2.0	60	7.00	0.20	6.5	5.10

**ANALISIS ESTADISTICO**

**TABLA VIII COEFICIENTES OBTENIDOS POR REGRESION LINEAL**

RESPUESTA	INTER (Bo)	A	B	C	AB	AC	BC	A <sup>2</sup>	B <sup>2</sup>	C <sup>2</sup>
TAB.DEFECTO	-55.1	6.2	0.6	45.6						
DUREZA	4.2	1.5	-0.01	0.4						
FRIABILIDAD	-0.3	0.3	0.06	0.2	0.02	-0.07	-0.04	-0.1		
DESINTEGRACION	-0.2	3.3	-0.3	0.4						
VAR.PESO	-1.1	0.9	0.05	2.3						

**FACTORES:****1.- EFECTOS PRINCIPALES**

- A = EFECTO PRINCIPAL DE PVP-K30 (AGLUTINANTE)  
 B = EFECTO PRINCIPAL DE ESTEARATO DE MAGNESIO  
 C = EFECTO PRINCIPAL HUMEDAD

**2.- EFECTOS DE INTERACCION**

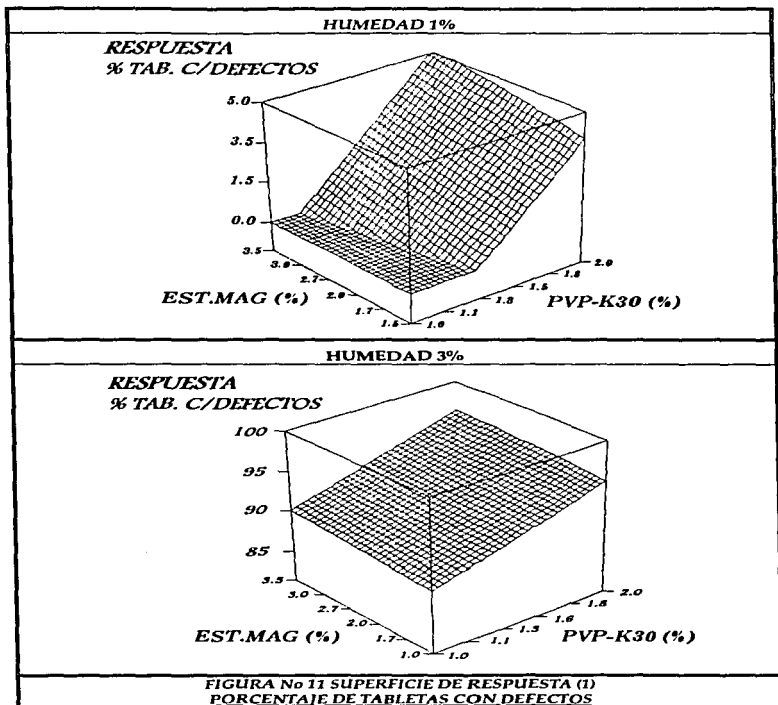
- AB = EFECTO INTERACCION ENTRE AGLUTINANTE : LUBRICANTE  
 AC = EFECTO INTERACCION ENTRE AGLUTINANTE:HUMEDAD  
 BC = EFECTO INTERACCION ENTRE LUBRICANTE:HUMEDAD

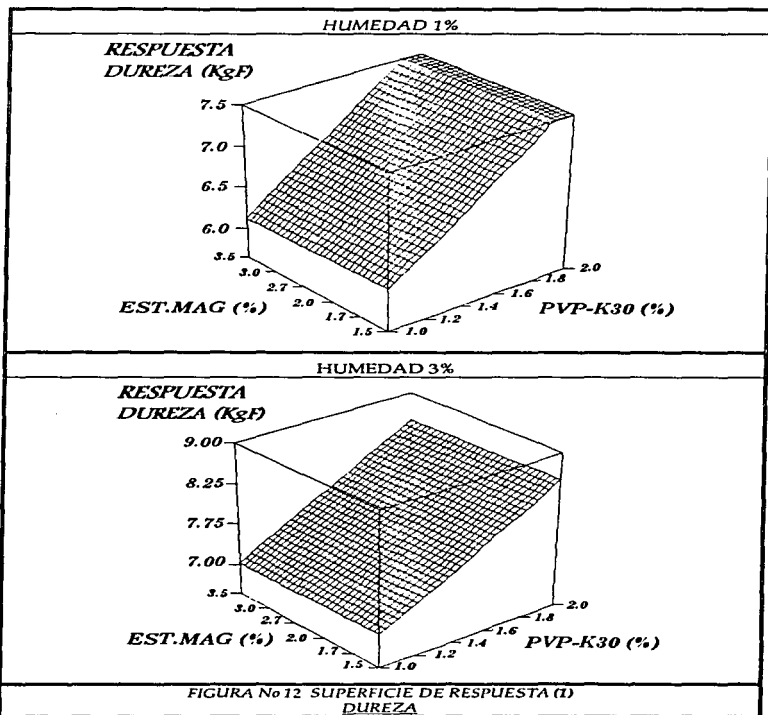
**3.- EFECTOS CUADRATICOS PUROS**

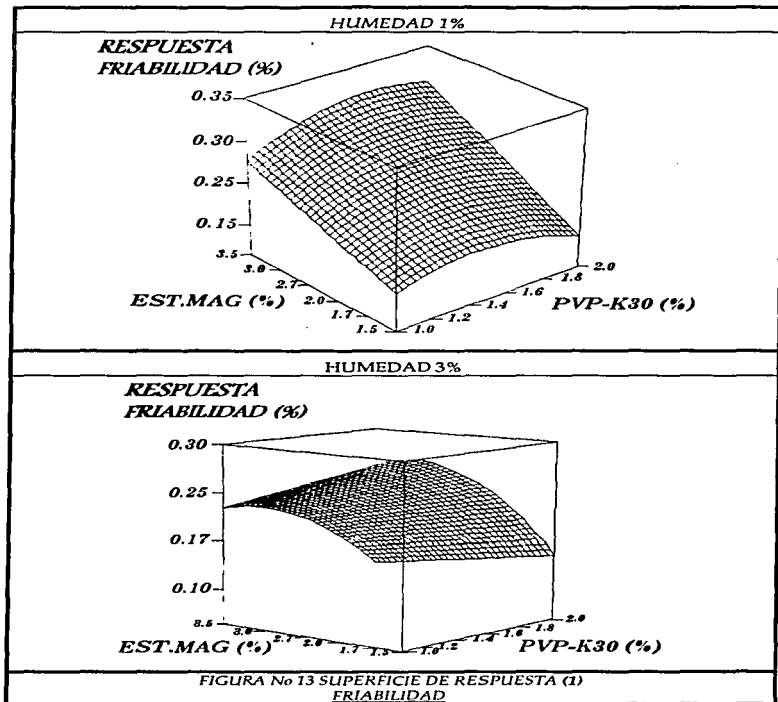
- A<sup>2</sup> = EFECTO CUADRATICO PURO AGLUTINANTE  
 B<sup>2</sup> = EFECTO CUADRATICO PURO LUBRICANTE  
 C<sup>2</sup> = EFECTO CUADRATICO PURO HUMEDAD

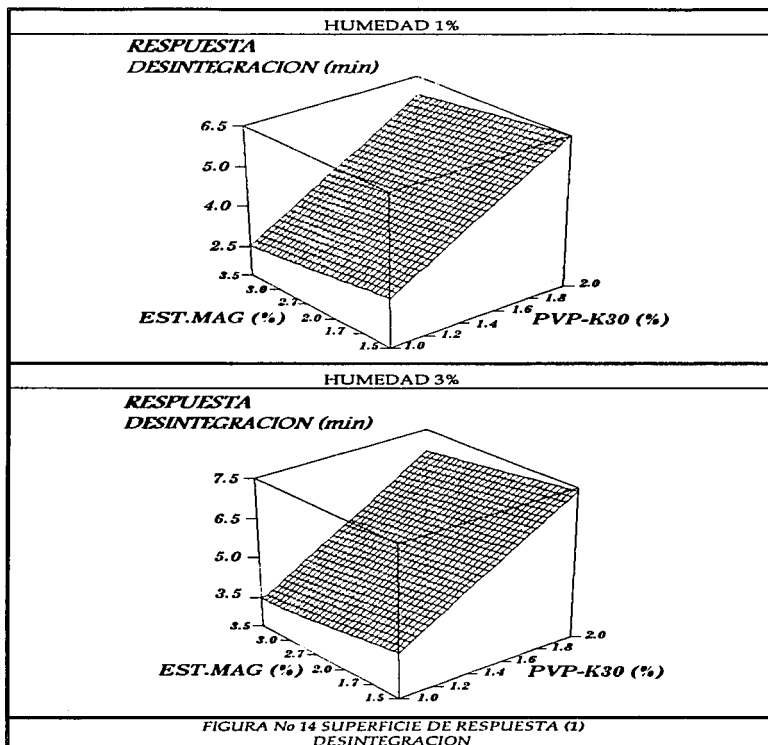
**TABLA IX RESUMEN DE RESULTADOS DEL ANOVA PARA AJUSTE DE MODELO**

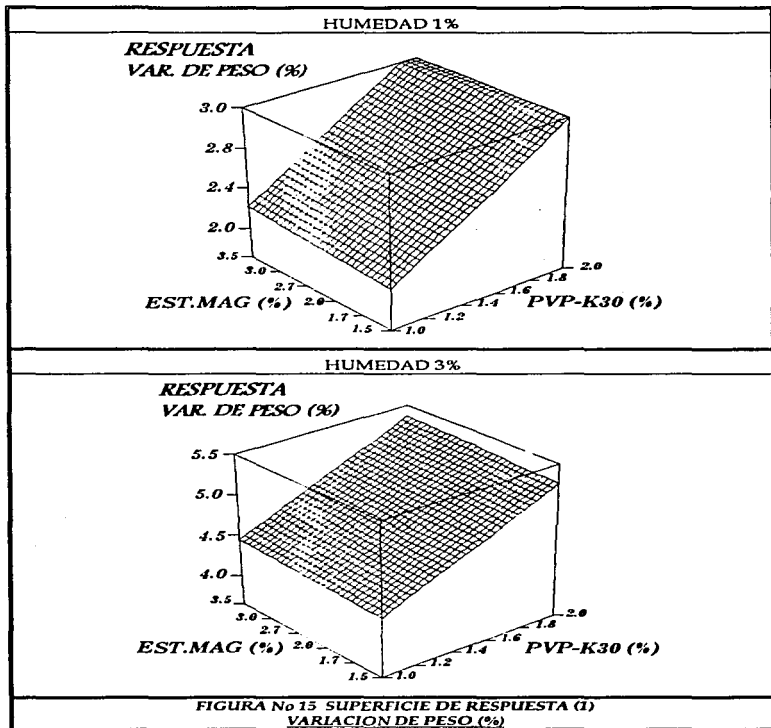
RESPUESTA	PROB>F (MODELO)	PROB>F (FALTA AJUSTE)	R <sup>2</sup>
TAB.DEFECTO	< 0.001	0.979	0.955
DUREZA	<0.001	0.246	0.870
FRIABILIDAD	0.076	0.744	0.893
DESINTEGRACION	0.002	0.898	0.830
VAR.PESO	<0.001	0.583	0.930











**SUPERFICIES DE RESPUESTA**  
 (SECCIONES BIDIMENSIONALES AL 1% DE HUMEDAD PARA OPTIMIZACION)

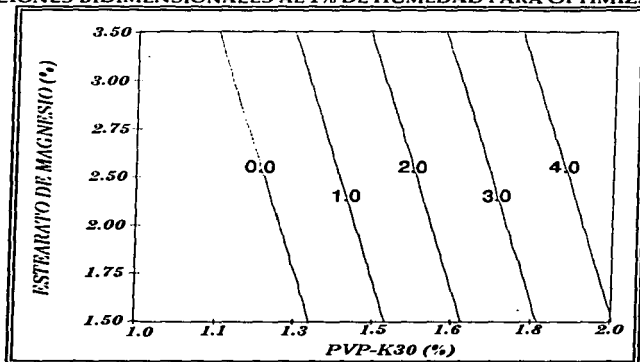


FIGURA No 16 SUPERFICIE DE RESPUESTA (2): % DEFECTOS

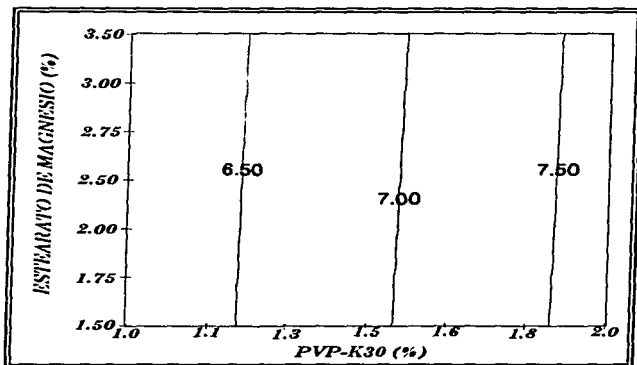


FIGURA No 17. SUPERFICIE DE RESPUESTA (2): DUREZA (KgF)



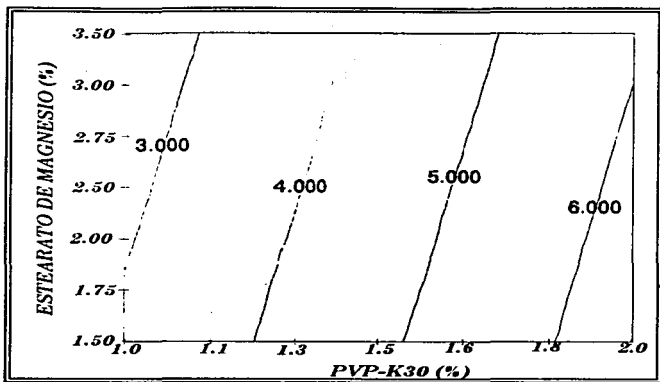


FIGURA No. 18 SUPERFICIE DE RESPUESTA (2): DESINTEGRACION (min)

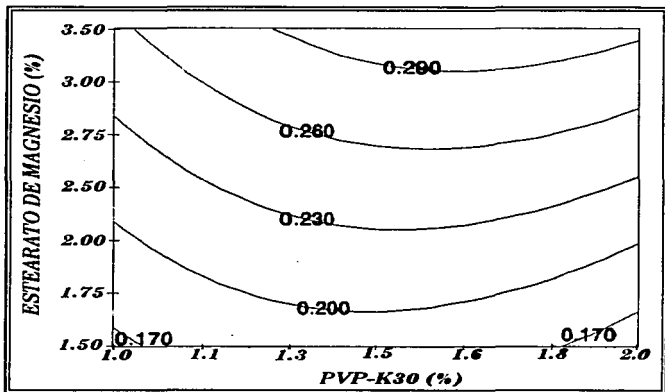


FIGURA No. 19. SUPERFICIE DE RESPUESTA (2): FRIABILIDAD (%)

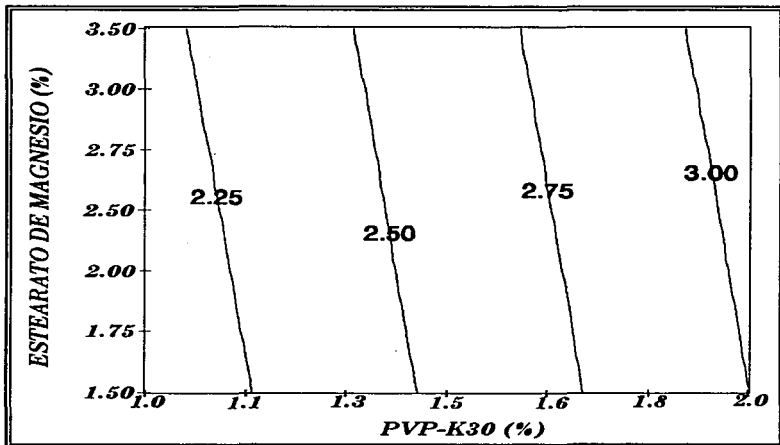


FIGURA No. 20 SUPERFICIE DE RESPUESTA (2): VARIACION DE PESO (%)

## OPTIMIZACION

Mediante la sobreposición de las superficies bidimensionales mostradas en las figuras 16 a 20, y el establecimiento de límites altos y bajos (criterios de aceptación) para las respuestas se obtiene la superficie óptima mostrada en la figura No. 21:

RESPUESTA	NIVEL MINIMO	NIVEL MAXIMO
% DEFECTOS	0	0.05
DUREZA (Kf)	5	8
FRIABILIDAD (%)	0	1
DESINTEGRACION (min)	0	10
VARIACION PESO (%)	0	2.5

### HUMEDAD CONSTANTE (1%)

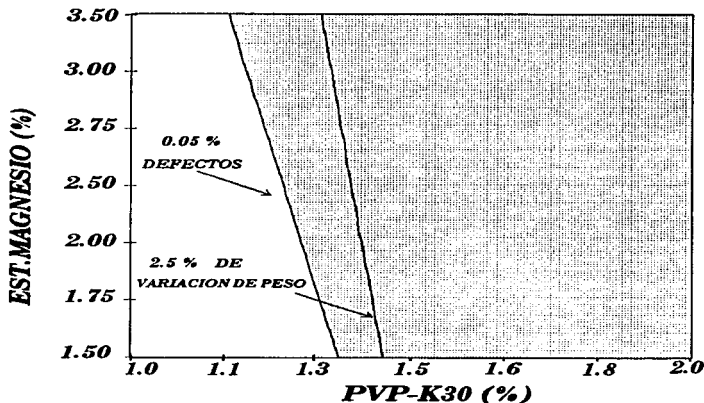


FIGURA No. 21 SUPERFICIE DE RESPUESTAS OPTIMA

TABLA X FORMULA OPTIMA DE TABLETAS DE TARTRATO DE METOPROLOL

COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN	CANTIDAD PORCENTUAL
Tartrato de Metoprolol	19.23
Lactosa Anhidra	64.77
Avicel PH 102	10.00
Poliplasdone XL	3.50
PVP K-30	1.00
Estearato de magnesio	1.50

Nota: Humedad óptima del granulado para compresión: 1 %

## FASE II

<b>RESULTADOS DEL ANALISIS MICROMERITICO</b>
--

TABLA XI RESULTADOS GRANULOMETRICOS Y REOLOGICOS

ANALISIS	FORMULA	RESULTADO (PROMEDIOS)
Densidad Aparente	$\rho_a = \text{masa} / \text{volumen aparente}$	0.4905g/ml
Densidad Compactada	$\rho_c = \text{masa} / \text{volumen final}$	0.53750g/ml
Porosidad	$E = (1 - \rho_a / \rho_c) \times 100$	8.74%
Velocidad de flujo	$V_f = \text{masa} / \text{tiempo}$	7.6 g/s
Angulo de reposo	$\text{tg}\theta = h / r$	23.11°
Factor de compresibilidad	$F = (V_o - V_f / V_f) \times 100$	5.56 %

TABLA XII DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

# de malla	Abertura ( $\mu\text{m}$ )	corte de malla	Abertura prom.* $D_p$ ( $\mu\text{m}$ )	% retenido R	$D_p \times R$
30	595	20/30	718	23.40	16790
40	420	30/40	508	20.60	10455
50	297	40/50	359	33.00	11831
60	250	50/60	274	3.20	875
80	177	60/80	214	5.50	1174
100	149	80/100	163	2.50	408
			TOTAL	88.20	41531

$$\text{DIAMETRO PROMEDIO} = \frac{\sum_{i=1}^n D_{p_i} \times R_i}{100} = \frac{41531 \mu\text{m}}{100} = 415.31 \mu\text{m}$$

$$*\text{Abertura prom.} = \frac{\text{ABERTURA DE MALLA PASADO} + \text{ABERTURA DE MALLA RETENIDO}}{2} = D_p$$

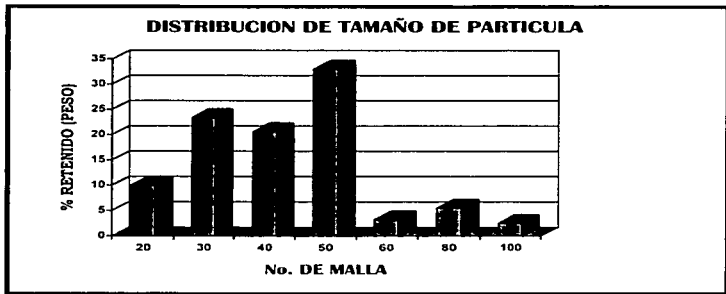


FIGURA No. 22 DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTICULA

**FASE III**

Los resultados obtenidos en el análisis físico y químico de las tabletas correspondientes a los dos lotes de prueba a nivel piloto son los presentados en la siguiente tabla (Tabla XIII):

**Tabla XIII. RESULTADOS LOTES PILOTO DE PRUEBA**

ANÁLISIS	RESULTADO I	RESULTADO II
Tabletas c/ defecto	0%	0%
Dureza	6.0 Kp	6.5 Kp
Friabilidad	0.29%	0.15%
Desintegración	4.0 minutos	4.5 minutos
Variación de peso	0.5%	0.7%
Valoración	99.45%	98.32%
Uniformidad de contenido	99.87%	99.66%
Disolución	102.7%	99.5%

## CAPITULO IV.- ANÁLISIS DE RESULTADOS

✓ A partir de los datos estadísticos obtenidos en la tabla VIII de coeficientes se establece que respuestas se ajustan a un modelo lineal y cuales a un modelo cuadrático.

La representación de un modelo lineal es:

$$y = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 B + \beta_3 C$$

Las respuestas que se ajustan a un modelo lineal son:

- ◆ Tabletas con defectos
- ◆ Dureza
- ◆ Desintegración
- ◆ Variación de peso

La representación de un modelo cuadrático es:

$$y = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 B + \beta_3 C + \beta_{12} AB + \beta_{13} AC + \beta_{23} BC + \beta_{11} A^2 + \beta_{22} B^2 + \beta_{33} C^2$$

La respuesta que se ajusta a un modelo cuadrático es :

- ◆ Friabilidad

Las ecuaciones reales que representan a cada respuesta son las siguientes (empleando los datos de la tabla VIII y sustituyendo en las ecuaciones lineales y/o cuadráticas)..

**TABLA XIV. ECUACIONES EMPIRICAS**

RESPUESTA	ECUACIÓN
Tabletas con defectos	$y = -55.1 + 6.2A + 0.6B + 45.6C$
Dureza	$y = 4.2 + 1.5A - 0.01B + 0.4C$
Desintegración	$y = -0.2 + 3.3A - 0.3B + 0.4C$
Variación de peso	$y = -1.1 + 0.9A + 0.05B + 2.3C$
Friabilidad	$y = -0.3 + 0.3A + 0.06B + 0.2C + 0.02AB - 0.07AC - 0.04BC - 0.1A^2$

La tabla resumida de anova (Tabla IX) nos muestra los valores de probabilidad de que la hipótesis nula que establece la significancia del término evaluado sea falsa. Para el caso de significancia de los términos del modelo (segunda columna) nos conviene que el valor sea menor a un nivel de confianza dado, por ejemplo  $\alpha=0.1$ ; al obtener valores menores a este nivel de confianza podemos decir que son efectos importantes.

Se escoge un valor de  $\alpha=0.1$  para estas pruebas físicas debido a que no presentan una precisión máxima (como sería el caso de un análisis químico por cromatografía de líquidos por ejemplo) y se puede soportar sin gravedad en nuestro análisis un rango de error inherente del 10% en la lectura de la respuesta.

El caso contrario se presentan en la tercera columna donde evaluamos la falta de ajuste por medio de los puntos de prueba (puntos centrales) en este caso nos conviene obtener valores de probabilidad altos es decir, mayores a un nivel de confianza establecido, ya que se desea rechazar la hipótesis planteada en el anova de que la falta de ajuste es significativa.

En este caso podemos ver que no hay una falta de ajuste importante ya que los términos incluidos forman parte del modelo ajustado. Por ejemplo para la variable 'Friabilidad', el modelo elegido no es el adecuado (existe falta de ajuste) sólo a un nivel de confianza mayor o igual a 74.4 %. Como elegimos un nivel de confianza de 10 % para la elección del modelo y todos los valores de probabilidad  $> F$  para la falta de ajuste son superiores a dicho valor podemos confiar en que los modelos seleccionados son los adecuados.

✓ El factor más importante para el desarrollo de esta formulación es la humedad, ya que a partir de que el nivel de humedad aumenta nos afecta en la calidad de la tableta ya que se presenta el fenómeno de adherencia entre punzones y matriz, obteniendo tabletas de mala calidad. Esto se puede observar en las figuras No.11 a la 15, en donde se da una comparación de ambas superficies de respuestas de tabletas con defectos al 1% y 3% de humedad.



Al 1 % de humedad se observa que se obtienen tabletas con defectos del 0% al 5% ; sin embargo al tener 3% de humedad se obtienen tabletas con defectos del 85% al 100% lo cual es muy significativo, esto se debe a que se da una gran adherencia del polvo a esta humedad, originando un problema para su compresión.

Este comportamiento puede ser explicado como puede observarse en la figura No. 23. Al aumentar la cantidad de agua en la granulación se crea un ambiente más polar en la vecindad próxima a la superficie metálica debido a que el agua posee una constante dieléctrica capaz de provocar un aumento en el momento dipolo del tartrato de metoprolol y al mismo tiempo repele al lubricante (estearato de magnesio) debido a la naturaleza hidrofóbica del mismo. La lubricación tiene un papel importante para evitar la adherencia del polvo, pero esto se ve limitado a humedades mayores al 1%. Al parecer el agua ocupa los sitios de unión entre pared metálica y tartrato de metoprolol no dejando entrada posible a la región hidrofílica del lubricante, mismo que con su porción hidrofóbica pudiera repeler en todo caso al activo, evitando su adherencia.

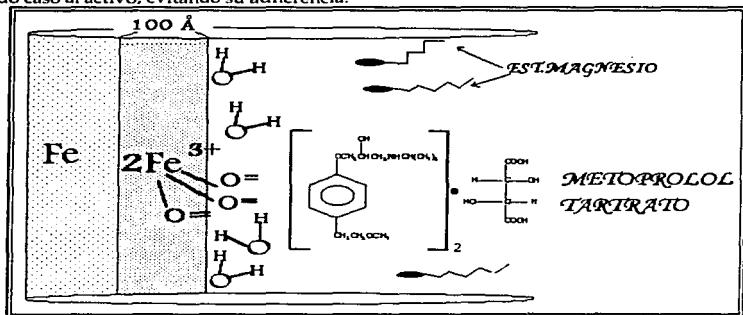


FIGURA No. 23 ADHESIÓN DE TARTRATO DE METOPROLOLO  
DEPENDENCIA DEL CONTENIDO DE HUMEDAD

✓ La dureza se afecta también pero no tan significativamente como la respuesta anterior, esto se puede observar en las superficies respuesta de la figura No. 12

En la superficie de respuesta al 1% de humedad se obtienen tabletas de 6 a 7.5 Kf; al 3% de humedad se obtienen tabletas de 7 a 9 Kf, sabemos bien que la presencia de humedad en el polvo juega un papel importante para la dureza final de la tableta, ya que la presencia de agua origina que se formen mas puentes de unión entre las partículas entre estas uniones de las partículas aparte de los puentes de hidrogeno, también se presentan las fuerzas de van der Waals .

Muchos polvos presentan cargas electrostáticas pero la magnitud de estas fuerzas son generalmente mas pequeñas que las fuerzas de van der Waals. Además el agua presente sirve como un medio de difusión de estas cargas.

El nivel de aglutinante (PVP K30) que se utilizo del 1% al 2% presentan un ligero efecto en la dureza, por lo cual se puede utilizar un nivel al 1%, logrando obtener durezas aceptables. Lo importante es que esta variable puede ser controlada a voluntad mediante el ajuste de la máquina.

✓ La friabilidad no se ve afectada criticamente (figura No. 13), pero a una humedad del 3% la friabilidad es menor que al 1% de humedad, esto es debido que cuando se manejan humedades bajas pero aceptables se pueden obtener tabletas muy friables; aunque en este caso no es tan importante el efecto de la humedad.

- ✓ El tiempo de desintegración (figura No. 14) se ve aumentado cuando se tiene un nivel de PVP K-30 al 2%, y también cuando se tiene una humedad al 3%,
- ✓ Se observa también que el nivel de humedad afecta al control del peso ya que a un nivel del 3% se obtienen porcentajes iniciales del 4% de variación..  
Esto es debido a que mientras mas húmedo este el polvo mas se adhiere en la tolva de alimentación y por lo mismo no se da un llenado constante de la matriz  
(Ver figura No. 15).
- ✓ En las figuras bidimensionales (figuras 16 a 20) al 1% de humedad se observan los cortes de las diferentes respuestas que se analizaron , a partir de la sobreposición de estas figuras se puede construir una gráfica en donde podemos localizar regiones óptimas globales.

Para llegar a la fórmula óptima se eligió un punto alejado de los límites no satisfactorios para las respuestas según la figura No.21 que presenta la superficie óptima.

Las respuestas limitantes son la variación de peso (2.5%) y el porcentaje de defectos (0.05%)..

En cuanto al análisis granulométrico y reológico:

- ✓ Por medio del parámetro de ángulo de reposo nos podemos dar una idea de la cohesividad y fluidez del polvo, ya que cuando tenemos un ángulo de reposo muy grande nos indica que las partículas de polvo son preferencialmente pequeñas, muy cohesivas y quizá de formas irregulares esto es algo que debemos evitar.  
El ángulo que presenta esta fórmula es menor a 25° lo cual nos indica que presenta buenas características de flujo.

✓ Otro parámetro importante es el de Factor de Compresibilidad el cual también nos indica que calidad de flujo presenta el polvo. El valor obtenido de esta formulación es de 5.66 , el cual es un dato que nos indica que presenta buenas características de flujo. (10)

Los valores obtenidos de densidad aparente y densidad compactada nos sirve para saber como se da el acomodamiento de las partículas antes de ser compactadas y después de ser compactadas, y también por medio de esta poder obtener el parámetro de la porosidad del polvo, el cual tiene un valor del 8.7%, el cual nos indica que este valor es el resultado de los espacios que existen entre las partículas del polvo que se va a comprimir.

Este parámetro es importante ya que nos informa que si existen espacios interparticulares que nos beneficien la entrada de agua por estos poros ayudándonos a la desintegración, y aumentar la velocidad de disolución de la tableta.

Una forma de representar como se da la introducción de agua por la tableta es por medio de un fenómeno de capilaridad , la cual es importante que los espacios que existen entre las partículas no sea muy grande para que se de este fenómeno .

✓ La velocidad de flujo es un parámetro crítico en la propiedad de los polvos para una eficiente operación de tableteado, esta fórmula presenta buena velocidad de flujo ya que no presenta variación de peso, el valor que tiene es de 7.6 g/seg.

✓ Otro parámetro que se evaluó fue el de distribución de tamaño de partícula, que por medio de la utilización de una gráfica podemos visualizar adecuadamente la correspondiente distribución del tamaño de partícula.

Por medio de esta gráfica podemos ver que la mayor parte del polvo se encuentra distribuido entre la malla 30, 40, 50, lo cual nos da una idea que se trata de granulos de tamaño mediano (415  $\mu\text{m}$ ), que no contiene muchos finos.

✓ Los resultados que se obtuvieron en la Fase III, son muy importantes ya que se puede comprobar la calidad química de las tabletas, (Disolución, uniformidad de contenido y valoración del principio activo), para la fórmula óptima de Tartrato de Metoprolol desarrollada mediante el estudio experimental de variables físicas. Así mismo se comprueba el ajuste del diseño experimental y su poder de predicción estadística.

### Conclusiones

De acuerdo a los objetivos planteados en este trabajo la fórmula para tabletas de Tartrato de Metoprolol optimizada mediante un diseño factorial  $2^3$  aumentado con cuatro puntos centrales es la siguiente:

Componentes de la formulación	Cantidad porcentual
Tartrato de Metoprolol	19.23
Lactosa Anhidra	64.77
Avicel PH 102	10.00
Poliplasdone XL	3.50
PVP K-30	1.00
Estearato de magnesio	1.50
Humedad	1.00

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## APÉNDICE A

## Problemas que se presentan durante la etapa de compresión

PROBLEMA	CAUSAS	SOLUCIÓN
Descabezado de tabletas	Falta de lubricación de punzones (efecto anti adherente). Llenado incompleto de la matriz.	Lubricar los punzones perfectamente antes de tablear Vigilar la buena lubricación de la mezcla.
Laminación	Excesos de finos Exceso de secado No existe uniformidad en los gránulos	Controlar el tiempo y velocidad de mezclado. Aumentar la proporción de aglutinante  Disminuir tiempo de secado Controlar la aglutinación y tamizado
Variación de peso	Problema de flujo Problema de secado Tamaño de partícula muy grande	Aumentar la cantidad de lubricante Aumentar tiempo de secado. Selección un número de malla mayor
Dureza alta	Exceso de presión por los punzones Exceso de dureza en los gránulos	Estandarizar la presión en los punzones Controlar la cantidad correcta de aglutinante
Dureza baja	Falta de presión en los punzones Falta de aglutinante o presión de compactación	Controlar la presión ejercida por los punzones Controlar la cantidad de aglutinante y la presión
Rayado de la tableta	Falta de lubricación en la matriz La matriz gastada forma pequeños bordes	Buena lubricación de la matriz Trabajar con matrices en buenas condiciones
Adhesión a los punzones	Inadecuada lubricación Punzones desgastados o sucios Exceso de humedad Componentes higroscópicos	Aumentar la cantidad de antiadherente Verificar la calidad y limpieza de los punzones Aumentar tiempo de seca o Establecer condiciones de porcentaje de humedad controladas

## APÉNDICE B

### Monografías

#### AVICEL PH 102

**Sinónimos:** Gel de Celulosa; Celulosa Microcristalina; Avicel PH 101.

**Descripción:**

Polvo cristalino compuesto de partículas porosas, purificado, la celulosa parcialmente despolimerizada es blanca, inolora, sin sabor. Disponible en diferentes grados de tamaños de partículas con diferentes propiedades, por ejemplo 101 y 102.

**Propiedades Típicas:**

**Densidad:** la densidad promedio de todos los tipos de celulosa microcristalina disponibles comercialmente es: densidad aparente 0.28 g/ml; densidad compactada 0.43 g/ml.

**Solubilidad:** Insoluble en agua, ligeramente soluble en solución de hidróxido de sodio

**Contenido de humedad:** 5%

**Tamaño de partícula:** la celulosa microcristalina presenta el siguiente tamaño de partícula.

TIPO	TAMAÑO DE PARTÍCULA (Micrómetros)	ANÁLISIS DE TAMAÑO DE PARTÍCULA	
		NÚMERO DE MALLA RETENIDO	PORCENTAJE
PH 102	100	60	<8



USO	CONCENTRACIÓN (%)
Aglutinante (C.D y V.H)	5-20
Desintegrante	5-15%
Deslizante	5-15
Antiadherente	5-20

### **LACTOSA ANHIDRA**

**Sinónimos:** Azúcar de leche.

**Descripción:** Polvo con partículas cristalinas de color blanco o crema. Sin olor, sabor dulce.

#### *Propiedades típicas*

**Contenido de humedad:** <-1% de agua

**Densidad aparente:** 1.77 g/cm<sup>3</sup>

**Densidad compactada:** 1.36 g/cm<sup>3</sup>

**Solubilidad:** Soluble en agua y en agua caliente, muy poco soluble en alcohol, insoluble en éter y cloroformo.

#### **Distribución de Partícula**

% <45 µm    Máximo 20

% <150 µm    40-65

% <250 µm    Mínimos 80

#### **USO**

Se utiliza como diluyente, como agente de relleno para tabletas y cápsulas.

**PVP K-30**

**Sinónimos:** Polividone; Polivinilpirrolidone; Kollidon; Plasdone; Povidone.

**Descripción:** Polvo higroscópico de color blanco o crema, sin olor.

***Propiedades Típicas***

**Densidad aparente:** 2.3 ml/g

**Densidad compactada:** 1.9 ml/g

**Higroscopicidad:** El Povidone es higroscópico, significativamente absorbe humedad a humedades altas.

**Solubilidad:** Realmente es soluble en agua; ligeramente soluble en solventes incluyendo (etanol y Metanol monohidratado) y alcoholes polihidricos, ácidos, ésteres, cetonas, cloroformo, butilamina, piridina. Esencialmente insolubles a éteres, hidrocarbonados.

**USO**

**CONCENTRACIÓN**

Acarreador de drogas

10-25% solución

Agente dispersante

arriba de 5%

Solución Aglutinante, diluyente y recubrimiento de tabletas 0.5 - 5% solución

El povidone es usado en forma de solución en granulaciones de tabletas, utilizando como solución agua, alcohol, o una mezcla de solución agua/alcohol.

## POLIPLASDONE XL

**Descripción:** Polvo fino de color blanco, prácticamente insípido.

**Sinónimos:** Crospovidone o Polivinilpirrolidona insoluble.

### *Propiedades Típicas*

**Tamaño de partícula:** 0-400 + micrones

**Densidad:** 1.22 g/cm<sup>3</sup>

**Humedad:** 5.0% max.

**Solubilidad:** Insoluble en agua, ácidos, álcalis y en todos los solventes orgánicos.

### USO

Se utiliza como desintegrante

### CONCENTRACIÓN

0.5-5%

Las investigaciones han demostrado que como desintegrantes tanto el poliplasdone XL, como el poliplasdone XL 10 poseen muy alta actividad capilar y capacidad de hidratación debido a su gran área superficial específica (1.25 m<sup>2</sup>/g) y su pronunciada naturaleza hidrofílica (con una alta y rápida absorción de humedad de hasta alrededor de 60%)

Cuando la habilidad de una fórmula para mejorar la biodisponibilidad es crítica, el uso de los excipientes Poliplasdone XL provee a las tabletas de resistencia a la abrasión y dureza, promueve la rápida desintegración y mejora la disolución.

## ESTEARATO DE MAGNESIO

**Sinónimos:** Estearato metálico, Sal de magnesio.

**Descripción:** Polvo fino, blanco, de densidad baja y volumen bajo. De olor y sabor ligero. El polvo es untuoso y se adhiere a la piel.

### *Propiedades Típicas*

**Densidad:** 1.03-1.08g/cm<sup>3</sup>

**Volumen de masa:** 3-8.4 ml/g

**Punto de fusión:** 88.5°C

**Solubilidad:** Insoluble en agua y éter. Ligeramente soluble en alcohol caliente y benceno.(24).

### USO

Lubricante, antiadherente

### CONCENTRACIÓN

0.25-2%

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gary Van Savage; C. T. Rhodes. The sustained release coating of solid dosage forms: A historical review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21:93-118.(1995)..
- 2.- Herbert Lieberman, Leon Lachman. *Pharmaceutical Dosage Forms Tablets*. Editorial Editorial Marcel Dekker INC.U.S.A. Volumen 2.Capítulo 5. 1980
- 3.- Lachman Leon, Lieberman H. The theory and practice of industrial pharmacy. Editorial Lea & Febiger. E:U:A: Capítulo 4, 11. 1986
- 4.- Herbert Lieberman, Leon Lachman..*Pharmaceutical Dosage Forms Tablets* Editorial Marcel Dekker INC.U.S.A.1980 Volumen 1. Capítulo 1, 2, 3.
- 5.- M. K. Kottke; Chueh. Comparison of desintegrant and binder activity of three corn starch products. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 19 (15), 1851-1866. (1993).
- 6.- Jun-ichi Kikuta; Nobuyuki Kitamori. Effect of mixing time of the lubricating properties of magnesium stearate and the final characteristics of the compressed tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 20:343-355. (1994).
- 7.- F. Sendall; N. Staniforth. A study of powder adhesion to metal surfaces during compression of effervescent pharmaceutical tablets. *Journal Pharmaceutical Pharmacology*. 38:489-493 (1985).
- 8.- A. Delacourte; P. Predella. A method for quantitative evaluation of the effectiveness of the lubricants used in tablet technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 19(9): 1047-1060. (1993).

- 9.- Carstesen J.T. Pharmaceutical principles of solid dosage forms. Editorial Technomic Publishing Company book. U.S.A. 1993. Capítulo 15, 63, 95, 105, 159, 183, 211.
- 10.- E. Parrot.. Pharmaceutical Technology fundamental pharmaceuticals. Editorial Burgess Publishing Company. U.S.A: Capítulo 1, páginas 3-13. 1970.
- 11.- W. A. Strickland; Jr. Takeru Higuchi. The physics of tablet Compression X.. Journal of the American Pharmaceutical Association..12:35.(1981).
- 12.-Wirth M. Instrumental color measurement: method for judging the appearance of tablets. Journal Pharmaceutical Science. 80:1177-1179, (1991)..
- 13.- Baveja SK; Ranga Rao KV; Padmalatha Devi K Relationship between gum content and half-life of soluble beta blockers from hydrophilic matrix tablets.Internacional Journal Pharmaceutics,47:133-139, (1988)..
- 14.- Ranag Rao KV; Padmalatha Devi K; Buri P. Cellulose matrices for zero-order release of soluble drugs. Drug Development industrial Pharmacy, 14:2299-2320, (1988).
- 15.- Anderson; Bendush; Chase; Gennaro.Remington Farmacia. Editorial Medica Panamericana. Buenos Aires Argentina..Página 327,328. 1990
- 16.- Peterson GM; Meaney MF; Reid CA; Taylor GR: Stability of extemporaneously prepared mixtures of metoprolol and spiro lactone.Journal Of Pharmaceutical Sciences,19:344-346, (1989)..
- 17.- Litter M. Farmacología experimental y clínica. Editorial El Ateneo. Buenos Aires Argentina.Paginas 356, 359. 1988

- 18.- Witchitz-S; Moisson P; Kolsky H. Comparative trial of ordinary metoprolol tablets and metoprolol sustained release in hypertensive patients at rest and on exercise. *Pharmatherapeutica*,3: 566-572, (1984).
- 19.- Drill. *Farmacología médica*. Editorial La Prensa Médica Mexicana 4a Edición en español, Capítulo 5, pág. 356. México, D.F.1981.
- 20.- Goodman A; Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Editorial Médica Panamericana. Capítulo 3, página 215. México, D.F. 1981.
- 21.-Douglas C. Montgomery. *Diseño y Análisis de Experimentos*. Editorial Iberoamericana. México.D.F.1987. Capítulo 3, 7, 9.
- 22.- Breyfogle F. *Statistical methods for testing, development and manufacturing*. Editorial John Wiley & Sons, Inc. Nueva York. E.U.A. 1985, Capítulo 13.
- 23.-The United States Pharmacopeia XXI. The National Formulary XVII. U.S.A. 1990.
- 24.-Handbook of pharmaceutical excipients.American Pharmaceutical Association. E:U:A: 1986.