

Lej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

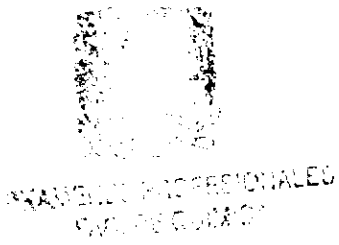
FACULTAD DE QUIMICA

"EMPLEO DE PLATANO EN POLVO COMO COADYUVANTE EN LA COMPRESION DIRECTA PARA LA OBTENCION DE DIVERSAS TABLETAS DE DISTINTOS MEDICAMENTOS".

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
JOSEFINA CABRERA TELLO



MEXICO, D. E.



1990.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



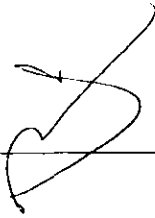
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


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.

Jurado asignado :

Presidente Prof. PEREZ RUELAS JOAQUIN 

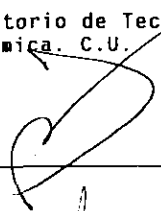
Vocal Prof. IBARNEA AVILA JOSE LUIS 

Secretario Prof. GUZMAN MARTINEZ GABRIEL RENE 

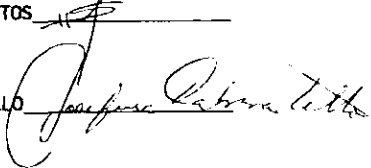
1er. Suplente Prof. CARDENAS GUTIERREZ JOSE MANUEL 

2do. Suplente Prof. ALPIZAR RAMOS MARIA DEL SOCORRO 

Sitio donde se desarrolló el tema : Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Edificio "A" Facultad de Química. C.U.

Asesor del Tema : I. Q. PEREZ RUELAS JOAQUIN 

Supervisor Técnico : Q.F.B. HONORIA FUENTES SIXTOS 

Nombre de la sustentante : JOSEFINA CABRERA TELLO 

A mi Dios :
A mi Bien Cósmico, El que me sostiene
de mi mano derecha.

A mi Rosa de Sarón ,
A mi Lirio de los Valles :
Por ser mi amigo fiel y
verdadero.

A mi madre , la Sra. Profa. Josefina Tello de Cabrera :
A ti madre querida que tienes la melodía del cielo y
sin cuyo aliento esta meta no hubiera podido ser realizada.

A mi padre, el Sr. Dr. H. de Jesús Cabrera Pradel :
Porque siempre creíste en mí a pesar de todo. Durante mis
momentos de reflexión, duda y estrés , tú fuiste el receptor
que me impulsó en todo momento para seguir adelante.

IN MEMORIAM

Mi recuerdo y mi oración para mis tios Francisco y
Enriqueta Tello Romero : A quienes el Señor
ha llamado a su presencia. Desde el cielo, ellos
me acompañan en este día de gozo.

A mi hermano M. Jesús (q.e.p.d.) :

A ti hermano querido, que pasaste por mi vida
como una flecha por el aire,
iluminándome con estrellas mi cielo.

A mi abuelita,
la Sra. Aurelia Pradel Meza (q.e.p.d.) :

Porque siempre fuiste mi ejemplo de lucha,
trabajo y un ferviente amor
hacia la vida, a ti, que sé que estás en donde yo he
escrito esta tesis.

A mis hermanos : J. Manuel, Ariadne,
J. Antonio y Mauricio: Mis diamantes
que con su luz titilan mi existir.

A mis sobrinos : Stephany M., Paola,
A. Sarai y Manolo :
Mis piedras preciosas que coronan mi vida.

A todos mis familiares :
Con sincera estimación.

Al Ing. Q. Joaquín Pérez Ruelas :
Que me dirigió la presente tesis y me
transmitió su valioso consejo, mi agradecimiento sincero.

Al Lab. de Tecnología Farmacéutica :
Con un reconocimiento efusivo.

A la Facultad de Química:
Con perenne recuerdo.

A mis maestros :

 Mi gratitud a todos ellos, que me
hicieron encontrarme a mi misma. A todos aquellos
 que me transmitieron no sólo su saber, sino su fe
y su amor. A todos aquellos los que me condujeron no
sólo al recinto de la sabiduría sino a los umbrales
 de mi propia mente.

A todos **AQUELLOS** :

En donde he encontrado hieles y abrojos,
porque también ellos han sido mi estímulo.

INDICE

CAPITULO I

INTRODUCCION

1.1 Consideraciones generales.....	10
1.2 Historia.....	10
1.3 Descomposición y deterioro del plátano.....	11
1.4 Secadores por aspersión.....	12
1.4.1 Descripción general.....	12
1.4.2 Forma física de los materiales manipulados en los secadores por aspersión.....	14
1.4.3 Ventajas y desventajas del secado por aspersión.....	14
1.4.4 Consideraciones generales sobre el diseño y operación de los equipos.....	15
1.4.4.1 Tamaño y forma de la cámara.....	15
1.4.4.2 Tipos de atomizadores.....	16
1.4.4.3 Temperatura del aire de entrada y su control.....	16
1.4.4.4 Caudal del aire.....	17
1.4.4.5 Evaporación previa y precalentamiento del líquido de alimentación.....	17
1.4.4.6 Mezcla de sustancias en los secadores spray.....	18
1.4.4.7 Limpieza de los secadores por aspersión.....	18
1.4.5 Costo operativo.....	18
1.4.5.1 Calentamiento del aire.....	18
1.4.5.2 Potencia necesaria.....	19
1.4.5.3 Otros servicios requeridos.....	19
1.4.5.4 Mano de obra y supervisión.....	19
1.5 La forma farmacéutica.....	20
1.6 Clasificación de las tabletas.....	21

CAPITULO II

GENERALIDADES

2.1 Compresión directa.....	22
2.1.1 Manufactura de tabletas.....	23
2.1.2 Diagrama de flujo para los diferentes métodos de compresión.....	24
2.2 Propiedades de los granulados.....	25
2.2.1 Partículas uniformes.....	26
2.2.2 Adhesión mínima.....	26
2.2.3 Buen flujo.....	27
2.2.4 Cohesión máxima.....	27
2.3 Sustancias empleadas.....	27
2.4 Compresión.....	30
2.4.1 Proceso de compresión.....	30
2.4.2 Tableteadoras.....	31
2.5 Tecnología de compresión directa y de la granulación húmeda.....	32
2.5.1 Ventajas y desventajas del método de compresión directa y el de granulación húmeda.....	33
2.6 Caracterización de granulados.....	35

2.6.1	Velocidad de flujo.....	35
2.6.2	Densidad.....	36
2.6.3	Angulo de reposo.....	38
2.6.4	Tamaño de partícula.....	39
2.7	Caracterización de las tabletas.....	40
2.7.1	Dureza.....	42
2.7.2	Friabilidad.....	42
2.7.3	Variación de peso.....	42
2.7.4	Tiempo de desintegración.....	43

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1	Material, equipo, polvo de plátano (R) empleado en la manufactura de las tabletas.....	44
3.2	Características del polvo de plátano (R).....	45
3.2.1	Condiciones ambientales en las que se trabajó.....	45
3.3	Formulaciones y métodos de fabricación para obtener las diversas tabletas.....	45
3.3.1	Seguridad.....	46
3.3.2	Fabricación del granel.....	46
3.4	PEO'S de reología.....	47
3.10	Justificación de la modificación de los principios activos.....	53
3.10.1	Preparación de la solución.....	54
3.10.2	Granulación.....	54
3.11	PEO'S de la manufactura de las tabletas.....	56

CAPITULO IV

RESULTADOS

4.1	Resultados del porciento de humedad del polvo de plátano (R).....	65
4.2	Resultados del estudio reológico del polvo de plátano(R).....	65
4.2.1	Resultados del porciento de humedad del polvo de plátano(R) después de la evaluación reológica.....	67
4.2.2	Porciento de humedad y ángulo de reposo del polvo de plátano(R).....	67
4.2.3	Angulo de reposo y no. de malla del polvo de plátano(R).....	67
4.3	Resultados durante el proceso de compresión.....	68
4.4	Resultados del producto terminado.....	96
	Resultado microbiológico del Depto. de Control Analítico del polvo de plátano (R).....	100

CAPITULO V

ANALISIS DE RESULTADOS.....	101
-----------------------------	-----

CAPITULO VI

CONCLUSION.....	106
-----------------	-----

BIBLIOGRAFIA.

OBJETIVO GENERAL:

* Verificar que el polvo de plátano (R), es un excipiente con grado farmacéutico para la compresión directa de tabletas.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- * Estimar reológicamente el plátano en polvo (R).
- * Evaluar el grado de compresibilidad del plátano en polvo (R).
- * Adecuar este excipiente para la elaboración de tabletas con cuatro principios activos.
- * Apreciar la calidad de las tabletas elaboradas con el plátano en polvo (R).

CAPITULO 1

I N T R O D U C C I O N .

Examinando los antecedentes, éstos evidenciaron que la pulpa de plátano deshidratada puede constituir un óptimo excipiente para la elaboración de tabletas por compresión directa, pues reúne las características de diluyente (sacarosa , almidón , celulosa) de aglutinante y desintegrante (almidón), además que este tipo de excipiente se produce en forma industrial y su empleo no se había dado en el campo farmacéutico.

Es por ello el interés de estudiar, investigar y desarrollar tabletas por compresión directa con cuatro principios activos : ácido acetil salicílico, ácido ascórbico, metronidazol y paracetamol, medicamentos del siglo XX que han revolucionado la vida del hombre.

1.1 CONSIDERACIONES GENERALES .

El plátano es el fruto más comercializado en el mundo , es un alimento altamente energético, cuyos hidratos de carbono son fácilmente asimilables; aunque es pobre en proteínas y lípidos. Los azúcares están en baja concentración durante el crecimiento del plátano en la planta, mientras que el almidón se acumula rápidamente. (Pistano, 1995).

1.2 HISTORIA .

Los plátanos comestibles son originarios de la India y Malasia. De estos países se distribuyeron a Asia continental, Polinesia y Africa. Más tarde, después del descubrimiento del Nuevo Mundo, este cultivo se extendió por toda América tropical, encontrando el clima adecuado y suelo fértil para su desarrollo.

En nuestro país las primeras plantas fueron llevadas al estado de Tabasco en 1866, de donde pasó a la región de Tuxtepec Oaxaca en 1916 y al estado de Chiapas en el año de 1923. Para 1925 Tabasco produjo y exportó 1 052 688 racimos, y para 1936 el volumen de exportación ascendió a 8 592 943 racimos, por lo que a la década de los 30', se le conoce como la "Epoca de Oro" del cultivo del plátano, y en el cual se colocó nuestro país en el primer exportador de este fruto. (Salinas 1995).

Relata la historia que en Ciudad Hidalgo (Región Costa-Soconusco) por el año de 1950 empezó a enfermarse el cultivo del plátano del famoso chamusco y a esa plaga todavía pudieron fumigar, pero una vez que entró el "Mal de Panamá" ni los gringos pudieron con ella, en Guatemala acabó con la United Fruit Company... fue una peste que acabó con todo, pasaron como seis años para que se pudiera volver a sembrar plátano. Aquí el plátano se embarcaba directamente a los Estados Unidos, era de exportación, casi todo se vendía a la United Fruit Company y el resto a La Merced, en la Cd. de México. (Ponce, 1985).

1.3 DESCOMPOSICION Y DETERIORO DEL PLATANO.

La producción de plátano se vé afectada por problemas de enfermedades del fruto entre las cuales encontramos:

Sigatoka negra (*Mycosphaerella fijiensis*) y Moko (*Pseudomonas solanacearum*), problemas de plaga y nemátodos (*Radophylus similis*, *Meloidogyne* spp y *Helicotylenchus* spp) y finalmente Picudo (*Cosmopolites sordidus*).

Determinar la severidad de una infección en el plátano se hará siempre con métodos establecidos de observaciones a daños generalmente visibles como puede ser el número de hojas afectadas o una combinación de infecciones, las cuales se evalúan dentro de un cuadro patogénico, para determinar si está pasando el umbral económico que amerite el uso racional de los plaguicidas, ayudando a restablecer el equilibrio ecológico, favoreciendo también el control biológico natural.

Existen principios básicos en el manejo de insecticidas para beneficio de la agricultura; darles seguimiento significa retrasar la presencia de especies de insectos resistentes, aumentar la posibilidad de usar más tiempo un tipo de insecticida, proteger organismos benéficos, disminuir la contaminación y las intoxicaciones en el ser humano. (NIT, 1997).

El cultivo del plátano ha ocupado un lugar muy importante, como es un fruto alterable, es necesario buscar su utilización industrial en procesos de transformación a estados más estables. Una de las operaciones más sencillas y fáciles de realizar es la deshidratación.

La industria de la deshidratación está bastante desarrollada, donde no solo se procesa plátano, sino también otras frutas como ciruelas, melocotones, albaricoques, manzanas, uvas pasas, higos y dátiles. (Anderson 1994).

En los últimos años los productos derivados del plátano han recibido una atención considerable, ya que en su elaboración se utilizan los plátanos frescos no aptos para la exportación. Estos productos han sido también considerados de gran interés por el posible aprovechamiento de los excedentes de la producción que no puede venderse en el mercado como fruta fresca. Por medio de la deshidratación podría darse uso a este plátano, que no se encuentra en estado de sanidad y madurez óptimo. (UNICAR, 1986).

1.4 SECADORES POR ASPERSION. (Remington's 1900), (Pess 1961)

1.4.1 Descripción general.

En los procesos de secado por aspersion, el material de alimentación que es un líquido o tiene alguna fluidez es atomizado dentro de una gran cámara, en la cual se introduce aire caliente (u otro gas). El líquido es rápidamente evaporado, dejando partículas sólidas que deben ser separadas del aire. El movimiento del aire y del material ocurre aproximadamente a favor de la corriente.

Por esto un secador por aspersion consta de las siguientes partes básicas :

- a. Cámara de secado.
- b. Alguna forma de atomizar el material de alimentación dentro de la cámara de secado.
- c. Alguna forma de introducir aire caliente dentro de la cámara de secado.
- d. Alguna forma de sacar el aire de la cámara de secado en algun punto alejado de la zona de alimentación y de la entrada de aire caliente.
- e. Alguna forma de separar el producto del aire de salida.

Las siguientes figuras muestran dos tipos de instalaciones de este sistema de secado. Las cámaras de forma cónica como la correspondiente a la Fig. 1, son las comúnmete usadas.

Se usan tres métodos distintos para atomizar la alimentación:

- a. Boquillas en la alimentación líquida es forzada a presión a través de orificios pequeños.
- b. Boquillas en las cuales la atomización es provocada por un fluido secundario, como puede ser aire comprimido.
- c. Discos giratorios.

Se utilizan varios métodos para introducir el aire caliente (o gases) dentro de la cámara. En algunos diseños el aire se introduce por el techo de la cámara y en otros a través de puertas especiales. En las cámaras de tipo cónico habitualmente se imparte el aire un movimiento giratorio mediante deflectores ubicados en la abertura de entrada. Esto colabora en el mezclado íntimo del aire con el atomizador y además promueve el comportamiento de la cámara como un ciclón, al centrifugar el producto contra las paredes de la cámara, de manera que caiga por ellas y se recoja en el fondo del cono. Es necesario que haya un separador en la corriente de salida para recoger el producto arrastrado por el aire.

En algunos diseños todo el producto abandona la cámara de secado junto con el aire para ser recogido en separadores. Para este propósito se emplean habitualmente los ciclones o filtros de saco.

Algunos secadores spray están provistos de equipos vibradores, bastidores móviles o brazos barredores para prevenir el pegado del producto en las paredes de la cámara y para ayudar a recoger el producto.

Fig. 1. Secador de aspersión : Tipo I

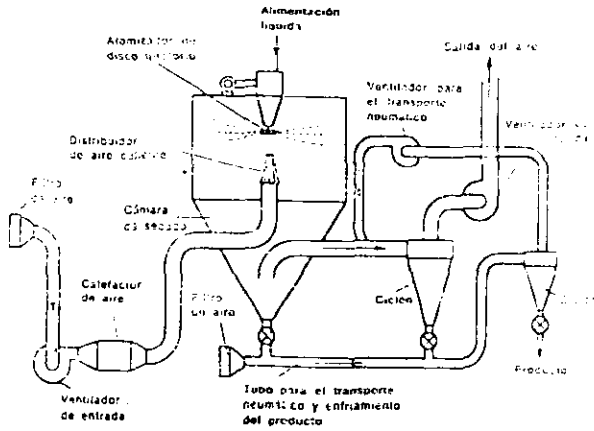
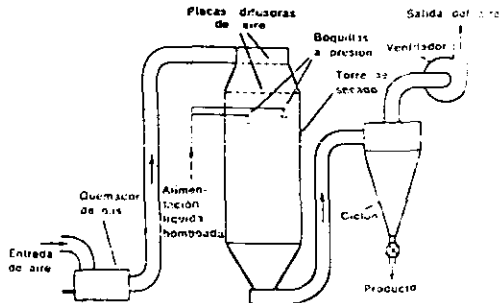


Fig. 2. Secador de aspersión : Tipo II



1.4.2 Forma física de los materiales manipulados en los secadores de aspersión.

Por lo general, las sustancias que pueden ser manipuladas como líquidos mediante tuberías, pueden ser alimentadas y secadas en los secadores de aspersión. Es decir, que pueden ser secadas las soluciones, emulsiones, suspensiones que no se depositen y los barros. Por lo común son adecuados los sistemas de alimentación por gravedad, el tanque que contiene la alimentación estará agitado si es necesario; de otra manera, el líquido de alimentación puede ser bombeado al atomizador. En algunos casos pueden ser secados con éxito materiales granulares, como son las tortas de filtro, si son pequeñas las fuerzas cohesivas entre los gránulos. Los polvos que presentan peligro de explosión necesitan de sistemas especiales, como puede ser un circuito cerrado de gas inerte o sistemas que impidan la propagación de la llama, así como sistemas de descarga electrostática. Cuando el producto final es pegajoso se puede cubrir sus partículas con agentes empolvantes que permiten obtener un producto más fluido.

El producto siempre presentará la forma de polvo, pero la forma de las partículas depende de la sustancia a secar. Cuando la alimentación es una solución o una emulsión, las partículas obtenidas son esféricas o aproximadamente esféricas y frecuentemente son huecas; estas esferas huecas son de mucho mayor tamaño que las partículas primarias y presentan un orificio en su pared por donde ha escapado el agua evaporada. El producto de un secado spray tiene un tamaño de partícula habitualmente comprendido entre 1 y 300 milimicras.

1.4.3 Ventajas y desventajas del secado por aspersión.

Las ventajas principales del secado por este sistema son las siguientes :

- a. Puesto que los tiempos de secado son muy cortos, muchos materiales termosensibles pueden ser secados satisfactoriamente, mientras que otros tipos de secado resultarían inadecuados.
- b. En este secado el material no está en contacto con las paredes del equipo hasta que está seco y además, las paredes se encuentran aproximadamente a la temperatura del aire de salida; por lo tanto se reducen los problemas de pegado y corrosión en el equipo.
- c. El producto es obtenido como un polvo fluido finamente dividido y en forma fácilmente soluble en un disolvente apropiado.
- d. El tamaño de partícula de algunos productos es ajustable dentro de ciertos límites, variando las condiciones de atomización.
- e. El proceso es adecuado para el secado continuo de cantidades relativamente grandes de material.
- f. En ciertos casos el proceso puede eliminar la necesidad de filtración, aunque en forma alternativa éstos pueden resultar necesarios.
- g. En ciertos casos, donde es conveniente obtener una baja densidad aparente del producto, es ventajoso el secado por spray.

h. Las condiciones de limpieza y semisterilidad son más fácilmente obtenidas que en la mayoría de los otros equipos de secado.

ALGUNAS DESVENTAJAS DEL SECADO POR SPRAY SON :

- a. El calor requerido por unidad de peso del producto es alto, pues :
 - i. El contenido de humedad en la alimentación, puede ser grande comparado con la mayor parte de los otros tipos de secadores.
 - ii. El rendimiento térmico es bajo debido a las restricciones en la temperatura de entrada del aire y a la temperatura relativamente alta de salida.
- b. En algunos casos la baja densidad aparente del producto puede ser una desventaja (sin embargo , el secado por spray no produce necesariamente un producto con baja densidad aparente y no se debe suponer que en todos los casos ocurre así).
- c. El costo del equipo es alto respecto al tonelaje anual de producto particularmente en el caso de equipos de pequeña capacidad.
- d. El equipo requiere mucho espacio.
- e. La recuperación en los gases de salida de producto que forma polvo puede ser problemática o puede necesitar un equipo auxiliar costoso.
- f. No puede usar el secador por spray con productos tóxicos a menos que se tomen precauciones especiales.
- g. Todas las impurezas de la alimentación quedan retenidas en el producto.

1.4.4 Consideraciones generales sobre el diseño y operación de los equipos.

1.4.4.1 Tamaño y forma de la cámara.

El tamaño de la cámara de secado está determinado principalmente por la necesidad de que las partículas deban estar prácticamente secas antes de tocar las paredes de la cámara. Por la misma razón la forma de la cámara debe corresponder aproximadamente a la forma del spray. Como el atomizador de disco giratorio produce un spray en forma de paraguas requiere una cámara de gran diámetro, pero no necesariamente alta, mientras que las boquillas a presión requieren una cámara alta pero de diámetro moderado.

Por esta razón el producto obtenido en un secador spray pequeño puede ser distinto del que se obtendría en un secador de tamaño industrial, puesto que en el secador pequeño, con objeto de que las partículas no toquen las paredes, las gotas deben ser más pequeñas.

En la actualidad no hay información fiable que permita correlacionar los resultados obtenidos en un secador pequeño en el diseño de un equipo grande. También es dudoso que los fabricantes de equipos patentados de secado por spray tengan métodos con garantías para el cambio de escala de los equipos en un factor lo suficientemente grande como para pasar de pruebas de laboratorio al diseño de un equipo de tamaño industrial. Por ello aunque la experiencia en los secadores de laboratorio puede ser comúnmente hecha para indicar la posibilidad de secar por spray una sustancia

determinada, siempre se recomienda que antes de tomar una decisión acerca de una instalación de secado por spray deben llevarse a cabo experiencias en un equipo de secado de tamaño lo más parecido posible al del futuro secador industrial.

1.4.4.2 Tipos de atomizadores.

Los atomizadores del tipo de boquillas a presión son, generalmente, menos costosos que los del tipo de disco giratorio y en el caso de tener que secar sustancias que ofrezcan poco peligro de taponar los orificios rinden un servicio satisfactorio, aunque deben esperarse que se produzca un poco de erosión en la boquilla. El atomizador de boquilla no permite mucha flexibilidad de operación y no es conveniente usarlo cuando se piensa secar varios productos o cuando el secador es controlado, variando el caudal de alimentación. En algunos casos las boquillas de atomización pueden producir un material seco con partículas de mayor tamaño y, por lo tanto con mayor densidad aparente que el obtenible con un atomizador de disco giratorio, y puede ser preferible por esta razón. Se encuentran en uso varios tipos de disco giratorio. Una clase de atomizador consiste en una escudilla invertida con alimentación aplicada en la superficie interna y escape alrededor de su periferia. En otro tipo de atomizador la alimentación pasa por conductos radiales (o aproximadamente radiales) en un atomizador con forma de rueda. Las velocidades de rotación son muy altas, siendo comunes velocidades del orden de 15 000 rev/min.

El producto obtenido puede ser influenciado en cierta forma por las condiciones de la atomización, una mayor velocidad del atomizador produce partículas más pequeñas, lo que acelera el secado debido al aumento de superficie del secado y habitualmente se obtiene un producto con mayor densidad aparente. Sin embargo, es necesario tener mucho cuidado, pues por encima de cierta velocidad en algunos diseños de discos comienza la coagulación de algunas suspensiones, lo que trae aparejado la aparición en el spray de grandes partículas irregulares.

1.4.4.3 Temperaturas del aire de entrada y su control.

Es conveniente operar con una temperatura relativamente elevada en el aire de entrada, puede ser del orden de los 250°C para estimaciones preliminares. Sin embargo, en algunos casos puede ser necesario limitar la temperatura de entrada debido al peligro de explosión, por la inestabilidad térmica del producto o para evitar la contaminación debida al quemado de algunas partículas. Para prevenir el quemado de partículas en ciertas zonas de la cámara adyacente a la entrada de aire, se colocan placas refrigeradas mediante un chorro de aire frío o por circulación de agua por un encamisado adecuado.

También el atomizador puede estar refrigerado por un chorro de aire frío. Los materiales termosensibles por lo común pueden ser manipulados, disminuyendo la temperatura del aire de salida mejor que la del aire de entrada, pues aquella es la que alcanzará el producto. Sin embargo, en los casos en que es fundamental obtener una temperatura de salida muy baja, puede ser necesario disminuir la temperatura de entrada del aire, pues de otra manera, el agua evaporada puede alcanzar a saturar el aire de salida con el resultado de la aparición de condensaciones y pérdida de fuerza impulsora en las últimas etapas del secado.

En un secador spray que opera a caudal y temperatura de entrada del aire constantes se puede variar la temperatura del aire de salida variando el caudal de alimentación del líquido, con lo que generalmente se obtienen cambios en la sequedad del producto. Si la temperatura de salida es muy baja el producto saldrá muy húmedo, pero por lo contrario no es conveniente una temperatura de salida muy alta, puesto que se pierde calor y capacidad de secado y se puede degradar el material si éste es termosensible. Con objeto de mantener un producto uniforme, se puede controlar automáticamente el caudal de alimentación de manera que se mantenga la temperatura en un valor constante. Para obtener un buen control es necesario poseer un instrumental adecuado que proporcione un control integral con muy buena velocidad de respuesta. Habitualmente no es posible cambiar el caudal de alimentación en una boquilla de atomización y por ello puede ser necesario usar un atomizador de disco rotatorio.

Como alternativa, en ciertos casos puede ser preferible mantener constantes el caudal de alimentación y variar la temperatura de entrada del aire. Si se utilizan calefactores por vapor, su baja velocidad de respuesta torna dificultoso este procedimiento, a menos que se controle un regulador en un puente del aire en el calefactor que permita variar la temperatura resultante del aire de entrada.

1.4.4.4 Caudal de aire.

En un secador por aspersión, un caudal grande produce una gran capacidad de evaporación. Sin embargo, si la velocidad del aire es grande se obtienen tiempos de contacto cortos y para obtener un secador satisfactorio es necesario limitar en cierta medida el caudal de aire. Los tiempos de retención normales en un secador de este tipo, obtenidos en base al volumen de la cámara y al flujo de aire, son de alrededor de un minuto.

1.4.4.5 Evaporación previa y precalentamiento del líquido de alimentación.

Para aumentar el rendimiento térmico del secado puede ser ventajoso en ciertos casos espesar el líquido original, por

evaporación, lo cual es una operación térmicamente más eficiente y menos costosa que el secado por spray. También en algunos casos puede ser ventajoso precalentar el líquido de alimentación antes de atomizarlo en el secador, con ello se obtiene una mejor atomización y se aumenta levemente la capacidad de un secador dado.

1.4.4.6 Mezcla de sustancias en los secadores spray.

En ciertos casos se puede efectuar convenientemente el secado y mezclado de sustancias distintas. Esto es posible cuando no es deseable mezclar los líquidos de alimentación y se puede conseguir utilizando cañerías distintas en la alimentación del atomizador o utilizando más de un atomizador en la cámara de secado. De esta forma el mezclado íntimo de las partículas se produce en dicha cámara.

1.4.4.7 Limpieza de los secadores por aspersion.

Estos secadores deben ser limpiados a intervalos algo frecuentes que serán determinados por la experiencia. Debe estimarse por lo menos en un 10 % del tiempo total, el tiempo destinado a limpieza al hacer los cálculos de producción. Los atomizadores y los deflectores ubicados en la entrada de aire son las zonas que necesitan una atención más regular y deben proporcionarse los medios para tener un acceso fácil a esas partes del secador o estas partes deben ser fácilmente desmontables para su limpieza. Las paredes de la cámara de secado no suelen necesitar de mucha limpieza y un soplado con aire comprimido es generalmente adecuado.

Cuando el producto es altamente lábil de contaminarse debe estimarse la frecuencia y las sustancias para efectuar una limpieza y desarrollar su propio procedimiento normalizado de operación de acuerdo con las buenas prácticas de manufactura.

1.4.5 Costo operativo.

El costo del secador spray varia grandemente con el tipo de material de alimentación, por ello es conveniente obtener de los fabricantes de equipos una estimación de los servicios necesarios y de la mano de obra requerida, luego de una prueba efectuada en una planta piloto.

1.4.5.1 Calentamiento del aire.

El costo dependerá de la forma elegida para calentar el aire, como son: vapor, gas, electricidad, etc. o una combinación de los mismos. Para calcularse el calor requerido partiendo del caudal de agua a evaporar y las temperaturas de entrada y salida permisibles. En la

mayoría de los casos se considera una caída entra de 10°C en los gases de entrada para tomar en cuenta las pérdidas de calor por radiación y otras formas de pérdida de calor desde la cámara de secado.

1.4.5.2 Potencia necesaria.

Puede suponerse como primera aproximación un consumo de 5 KW por cada 1 000 m³/h de aire que entra al secador. Esta estimación no incluye la potencia consumida por los sistemas de transporte del producto.

1.4.5.3 Otros servicios requeridos.

Generalmente se requiere agua desmineralizada o agua limpia de condensación, para el arranque o parada del secador o en los casos de taponamiento de alimentación, etc. Este suministro debe ser suficiente para alimentar al secador a su máxima velocidad de evaporación. La duración de su uso es, sin embargo, corto y el costo del agua es por lo común despreciable respecto del costo total de los servicios. También pueden necesitarse pequeñas cantidades de aire comprimido para el instrumental y para la limpieza de la cámara.

1.4.5.4 Mano de obra y supervisión.

Las principales tareas del operador de un secador spray son:

- a. Arranque y parada del secador mientras se le alimenta con agua.
- b. Cambio de agua a alimentación y viceversa.
- c. Probar el atomizador, el control de temperatura y demás instrumentos.
- d. Mantenimiento de la alimentación y la descarga del producto seco.
- e. Llevar a cabo la limpieza periódica.

1.5 LA FORMA FARMACEUTICA.

El uso de las tabletas como forma práctica de dosificación se remonta a más de mil años durante los cuales las técnicas de fabricación se han ido modificando para poder obtener la cantidad y calidad requerida de esta forma farmacéutica en la que confluyen ventajas que han satisfecho desde hace muchos años a los pacientes de todo el mundo, pero en particular a los pacientes mexicanos.

Las tabletas o comprimidos son sólidos generalmente cilíndricas planas con ambas caras o biconvexas, se dosifican por unidad, pueden administrarse por vía oral, bucal, sublingual, vaginal o endodérmica. También existen tabletas masticables, efervescentes, recubiertas, etc.

Como resultado de estas características tan especiales, las tabletas tienen varias ventajas como son : fácilmente manejables, cómodas de llevar y almacenar, precisión de la dosificación, estabilidad de la formulación y en cuanto a su presentación compactas. Estas formas medicamentosas aseguran el cumplimiento, sin problemas de esquema terapéutico que el médico recomienda. (Lieberman, 1990).

1.6 CLASIFICACION DE LAS TABLETAS (Rabi y Raafred, 1987)

GRUPO	ABSORCION, EFECTO LOCAL	TIPO DE TABLETA.
Tabletas perorales	Tracto gastrointestinal	Tabletas (en general) de mascar. multicapa. recubiertas. de Depot (retardadas). efervescentes. cambiadores de iones. núcleo de grageas. tabletas con armazón interno. cuticulares. de Depot. cambiadores de iones. multicapa. recubiertas. resistentes al jugo gástrico. núcleo de grageas. con armazón interno. tabletas para chupas.
	Efecto retardado	
Tabletas orales	Cavidad buco faríngea. debajo de la lengua en la bolsa gingival	sublinguales. bucales.
Tabletas parenterales	Vasos, músculos, tejido hipodérmico.	tabletas para inyección. tabletas para implantación.
Tabletas para uso externo.	Superficie corporal y cavidades corporales	tabletas para soluciones. oftálmica. vaginales. conos dentales.

CAPITULO II

GENERALIDADES.

2.1 COMPRESION DIRECTA.

El impetuoso desarrollo de la tableta, nos brinda la oportunidad de comprimir las tabletas sin granulación previa, esto se debe a que en la actualidad existen métodos de fabricación por vía seca, además de contar con excipientes que poseen características adecuadas para su compresión y la existencia de una moderna maquinaria que genera medicamentos que tienen ya el éxito asegurado.

Dado que la compresión directa se caracteriza por un menor consumo de trabajo y energía que hace que este procedimiento sea más económico que la compresión de granulados, este método presenta gran interés. La compresión directa es también muy ventajosa en el caso de medicamentos sensibles a la humedad y al calor, cuya estabilidad se verá comprometida por las operaciones de granulación (Nabi y Manfred 1967).

Aunque el fundamento mecánico básico para la elaboración de tabletas casi sin cambios la tecnología que se usa en la actualidad para la elaboración de las mismas presenta un gran avance al compararlas con sus primeras etapas. Esto se debe, entre otras cosas, a que la industria farmacéutica en su afán de una innovación continua, ha realizado esfuerzos para discernir más claramente los fenómenos fisicoquímicos que se llevan a cabo en la compresión de tabletas y los factores que posteriormente afectan la disponibilidad de él o los fármacos contenidos en estas formas farmacéuticas posterior a su administración oral. A esto agregamos que tanto el equipo como la maquinaria que se utiliza para la producción de comprimidos ha sufrido grandes mejoras tanto para su eficacia como en su eficiencia (calidad uniforme del producto).

Es bien sabido que hasta los años 50's la gran mayoría de las tabletas en el mundo fueran manufacturadas por un proceso que requiere la granulación previa de polvos, cuya razón principal es la de impartir a la mezcla de ingredientes activos y excipientes buenas propiedades de flujo, compresibilidad y mezclado, esto debido a que anteriormente no existían los excipientes principalmente diluentes y aglutinantes ni la maquinaria adecuada para la compresión de tabletas por métodos más sencillos.

Aunque la granulación húmeda es el método más ampliamente usado para la preparación de tabletas, es posible, sin embargo, comprimir las tabletas sin granulación previa, esto debido a que actualmente existen métodos de fabricación por vía seca, además de contar con excipientes que poseen características adecuadas para su compresión y la existencia de una nueva maquinaria aplicada al desarrollo. (S. 1967)

2.1.1 Manufactura de tabletas.

Comúnmente la manufactura de las tabletas se realiza mediante los métodos de :

* A. Moldeo.

* B. Compresión.

En la actualidad el método más empleado para la elaboración de tabletas es el de compresión por sus características que ya hemos subrayado anteriormente. El método por moldeo no está en boga.

Los resultados de tabletas por método de compresión, se puede llevar a cabo en forma general mediante dos vías :

B.1. Vía húmeda.

B.2. Vía seca.

Y estos a su vez presentan diversas particularidades como podemos observar en la siguiente tabla :

MANUFACTURA DE TABLETAS.

METODOS :

A. MOLDEO.

B. COMPRESION.

B.1 VIA HUMEDA

1. Granulación húmeda
2. Coprecipitado.

B.2 VIA SECA

3. Compresión directa.
4. Doble compresión.
5. Granulación directa.
6. Granulación por fusión.

2.1.2 Diagrama de flujo para los diferentes métodos de compresión.

MANUFACTURA DE TABLETAS

PASOS DEL PROCESO

B.1 VIA HUMEDA :

1. Granulación húmeda :

- a. Tamizar fármacos y excipientes.
- b. Mezclar.
- c. Preparar el aglutinante.
- d. Mojar la mezcla de polvos con el aglutinante.
- e. Granular (Tamización)
- f. Secar.
- g. Romper el granulado.
- h. Mezclar (Lubricación).
- i. Comprimir.

2. Coprecipitado :

- a. Tamizar.
- b. Mezclar.
- c. Disolver la mezcla de polvos.
- d. Evaporar el disolvente.
- e. Romper el coprecipitado.
- f. Mezclar.
- g. Comprimir.

B.2. VIA SECA :

3. Compresión directa :

- a. Tamizar fármacos y excipientes.
- b. Mezclar.
- c. Comprimir.

4. Doble compresión :

- a. Tamizar.
- b. Mezclar.

- c. Comprimir trosciscos
- d. Triturar.
- e. Mezclar.
- f. Comprimir.

5. Granulación directa :

- a. Tamizar fármacos y excipientes.
- b. Mezclar.
- c. Calentar la mezcla.
- d. Enfriar y mezclar.
- e. Romper el granulado.
- f. Mezclar.
- g. Comprimir.

6. Granulación por fusión:

- a. Tamizar.
- b. Fundir el acarreador o soporte.
- c. Mezclar con fármacos y excipientes.
- d. Enfriar y mezclar.
- e. Romper el granulado.
- f. Mezclar.
- g. Comprimir.

Cabe citar aquí, que cada uno de estos métodos posee sus propias ventajas y desventajas, aplicaciones específicas y restricciones. La elección de uno de ellos dependerá de diversos factores, entre los que se deben reflexionar, tenemos :

Las propiedades y las dosis del o los fármacos que se desean administrar.

La biodisponibilidad, el costo del equipo y de las materias primas requeridas.

Su aceptación por las disposiciones sanitarias.

2.2 PROPIEDADES DE LOS GRANULADOS.

Por lo general antes de efectuar la compresión de medicamentos, se precisa de su granulación, es decir, transformar las partículas de polvo en gránulos. Se consigue así el adecuado tamaño de partícula, conservando la capacidad de cohesión del polvo y mejorando su fluidez, etc. (Habi) y Hamfred 1967).

Así los granulados son productos intermedios en la fabricación de tabletas por ello es de interés realizar la caracterización de éstos ya que pueden afectar las propiedades finales de las tabletas.

Hay que tener presente que hace algunos años la compresión directa de tabletas se reservaba a un pequeño grupo de productos químicos los cuales poseían todas las características físicas necesarias para la

formación de una excelente tableta. Este pequeño grupo comprende sustancias como :

- * Sales de potasio (cloruro, clorato, yoduro, bromuro, nitrato, permanganato, etc).
- * Cloruro de amonio.
- * Metenammina.
- * Acido acetil salicílico.
- * Acido ascórbico.
- + Acido bórico.

Dado que muchos de los principios activos carecen de suficiente densidad, características de compresión satisfactoria o flujos adecuados, se hace necesario el uso de excipientes que impartan o mejoren dichas propiedades a la formulación de tabletas para compresión directa. Estableciendo así que los granulados deberán satisfacer los siguientes requisitos para obtener una buena tableta:

- 2.2.1 Partículas uniformes.
- 2.2.2 Adhesión mínima.
- 2.2.3 Buen flujo.
- 2.2.4 Cohesión máxima.

2.2.1 Partículas uniformes :

El tamaño de partícula es un factor substancialmente importante en estos materiales. Se ha sugerido que el tamaño de partícula del material debe ser el adecuado al tamaño del comprimido a formar, ya que tamaños de partículas grandes para comprimidos pequeños proporciona huecos y vacíos dentro de la matriz de la máquina compresora; por otro lado tamaños de partículas pequeños para formar comprimidos de mayor tamaño ocasionaría mermas de material por manejar cantidades grandes de polvo.

Hay que recordar que cantidades adecuadas de finos dentro de la matriz son aceptados, debido a que ayudan a fortalecer la unión partícula-partícula.

2.2.2 Adhesión mínima :

La adhesión de las partículas es un factor que debe de tratar de eliminarse, ya que ocasiona comprimidos defectuosos, además de problemas en la maquinaria, ya que si el material no presenta una adhesión mínima éste puede quedar adherido a los punzones, a la matriz o a la tolva alimentadora, ocasionándose retardos y pérdidas tanto en producción como en materiales. La adhesión usualmente se resuelve a base de uso de lubricantes, además de un buen ángulo de reposo en la tolva alimentadora.

2.2.3 Buen flujo :

El escurrimiento o fluidez de las partículas para lograr el llenado adecuado de la matriz dependerá de un sin número de factores como son : tamaño de partícula, ángulo de reposo, fricción con el contenedor (tolva alimentadora).

En cuanto al tamaño de partícula surgen discrepancias, debido a que al encontrarse el material en un determinado ángulo de reposo, tenderán a fluir con mayor rapidez aquellas partículas que tengan diámetros mayores, por lo que su momento de inercia estará dado por :

$$i_o = 2/5 mr^2$$

donde :

i_o = número de inercia.
 m = masa de la partícula.
 r^2 = radio de la partícula.

La inercia u oposición de una partícula al acelerarse por encontrarse en un plano inclinado, del ángulo alfa, se opondrá más o su movimiento de inercia será mayor en partículas de mayor diámetro y masa pero una vez vencida esta fuerza de oposición las velocidades de estas partículas será mayor que aquellas que presentarían las que tuvieran diámetros o masas inferiores.

2.2.4 Cohesión máxima :

El material a empacar presentará una cohesión máxima cuando el tamaño de partícula sea mínimo, hasta un límite, ya que la unión partícula-partícula será más fuerte por haber una mayor superficie de contacto. Griffith postuló que a presiones ejercidas sobre el comprimido alrededor o arriba de 100 Kg/cm², la fuerza de aplaste decrece considerablemente debido a la formación de laminación perpendicular al eje de la compresión (la unión de los gránulos en un plano paralelo a la dirección de compresión parece ser más fuerte que las uniones en el plano normal a la dirección de compresión), dando lugar al fenómeno de laminado o capeo.

La teoría de Griffith solamente puede aplicarse a compuestos que tienen una fuerte unión partícula-partícula, indicándose esto, por una fractura en el comprimido cuando éste se rompe.

Orewan, utilizó la teoría de Griffith para partículas no porosas policristalinas, sugiriendo que la fuerza de dichos materiales era inversamente proporcionar a la raíz cuadrada del diámetro de la partícula.

2.3 SUSTANCIAS EMPLEADAS (Boletín Técnico)

Considerando lo anterior, cabe aclarar que las tabletas cuyo activo representa la porción principal del peso total de la tableta

es necesario que este posea las características físicas requeridas para que la formulación pueda ser comprimida directamente. Por lo contrario, si el principio activo contenido en una tableta es de hasta un 25 % deberán ser formulados con un diluyente apropiado que actúe como vehículo para el fármaco.

Algunos materiales que han sido identificados como adecuados para la compresión directa están :

Nota : entre paréntesis se indica el nombre comercial.

MATERIAL

- * Almidón pregelatinizado (STA-Rx 1500).
- * Celulosa microcristalina NF (Avicel pH 102, Avicel pH 103, Avicel pH 105, Elcema-Solka-Flo)
- * Lactosa (Spray,dried)
- * Lactosa (Fast-Flo)
- * Lactosa anhidra.
- * Fosfato dicalcio (Emcompress especial)
- * Carbonato de magnesio.
- * Manitol granular.

Como aditivos a estas sustancias Diluentes-Aglutinantes se pueden incluir, desintegrantes, lubricantes y/o deslizantes. De los desintegrantes usados en compresión directa podemos mencionar algunos como :

MATERIAL

- * Almidón (Maíz, papa, mandioca).
- * Almidones modificados (Glicolato sódico de almidón, Explotab o Primogel).
- * Celulosa microcristalinas (Avicel pH-101, Avicel pH-102, Avicel RL-591, Celulosa microcristalina con CMC como dispersante).
- * Derivados de celulosa solubles en agua (Metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxipropil metil celulosa)
- * Arginato de sodio.
- * Gomas (Veegum).
- * Polivinilpirrolidona de enlace cruzado (PVP XL, Kollion CE 5050).

Sus concentraciones usuales son :

- * Almidón : 5-10 %
- * Almidones modificados : 1-8 %
- * Celulosa microcristalina : 5-15 %
- * Derivados de celulosa solubles en agua : 5-10 %
- * Arginato de sodio : 2-5 %
- * Gomas : 5-10 %
- * Polivinilpirrolidona de enlace cruzado : 0.5 - 5 %
- * Almidón de maíz.

- * Celulosa microcristalina (Avicel pH-101, Avicel pH-102)
- * Talco libre de asbesto.
- * Estearatos metálicos.

Y sus concentraciones respectivas son :

- * Estearatos metálicos : 0.15-2 % en la mezcla final.
- * Acido esteárico triple prensado : 1-2 %
- * Talco libre de asbesto : 5-10 %
- * Almidón de maíz : 5-10 %
- * Aceites vegetales hidrogenados : 1-2 %
- * Polietilenglicol : 5-10 %
- * Benzoato de sodio : 5-10 %
- * Sílicas ultrafinas : 0.1-0.5 %
- * Celulosa Microcristalina : 0.1-3 % y Avicel : 5-15 %
- * Almidón de maíz : 5-10 %
- * Talco libre de asbesto : 1-5 %
- * Estearatos metálicos : 0.25 -1 %

Los lubricantes empleados tanto para compresión directa como para la vía húmeda son de dos tipos :

Insolubles en agua :

MATERIAL

- * Estearatos metálicos (Magnesio, calcio, zinc)
- * Acido esteárico triple prensado (Sterotex)
- * Talco libre de asbesto.
- * Almidón de maíz.
- * Aceites vegetales hidrogenados.

Solubles en agua :

MATERIAL

- * Polietilenglicol (Carbowax 4 000 a 6 000)
- * Benzoato de sodio.
- * Acetato de sodio.

Los deslizantes y antiadherentes más comunes son :

MATERIAL

- * Sílica ultrafinas (Cab-o-sil)
- * Celulosa microcristalina (Syloid)

2.4 COMPRESION.

2.4.1 Proceso de compresión.

En todas las máquinas automáticas, el proceso de compresión directa tiene el mismo fundamento. Todas las máquinas de comprimir tienen dos punzones móviles. El punzón inferior recorre el interior de la matriz y el punzón superior efectúa la compresión propiamente dicha.

MISION DEL PUNZON SUPERIOR : Este punzón se desliza en la matriz, reúne el polvo y comprime la tableta ("Presser"). De él y de su potencia dependen el grosor, la compactibilidad y el lustre de las tabletas. La profundidad a que llega en el interior de la matriz y su potencia de compresión son regulables.

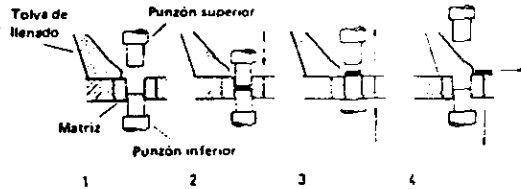
MISION DEL PUNZON INFERIOR : El punzón inferior está situado por debajo de la matriz, constituye su fondo y, de acuerdo con su posición, limita la capacidad de llenado total del hueco de la matriz. Durante el proceso de compresión, constituye la resistencia pasiva y móvil (sólo en las grandes máquinas de comprimir participa también en el acto de la compresión como elemento activo). Al terminar la compresión se desplaza hacia arriba y traslada la tableta hasta el borde superior de la matriz, de donde es separada por un mecanismo de arrastre. A continuación, el punzón inferior desciende de nuevo a su posición primitiva y el espacio de la matriz queda dispuesto para la admisión de la sucesiva carga de llenado.

Misión de la tolva con el cargador :

La tolva de llenado, cuya parte inferior constituye el cargador, contiene el material que ha de ser comprimido. Se desliza sobre la platina de la matriz ; el fondo del cargador está parcialmente ranurado o escotado a fin de que la masa de tabletas pase desde la tolva al hueco de la matriz al desplazarse el cargador hacia adelante. En su movimiento, el cargador arrastra la tableta comprimida en el ciclo anterior expulsándola hacia la rampa de salida de la máquina.

La siguiente figura esquematiza todo el proceso :

Esquema del proceso de compresión.



Fase 1 : Los punzones superior e inferior y el cargador se encuentran en su posición de partida. El hueco de la matriz está lleno de masa por la sucesiva obtención de una tableta.

Fase 2 : El punzón superior se desliza por el interior de la matriz y comprime la tableta.

Fase 3 : El punzón superior regresa a su posición de partida, el punzón inferior sube por el interior de la matriz y sitúa la tableta a nivel del borde superior de dicha matriz.

Fase 4 : El cargador se desplaza hacia adelante y expulsa la tableta hacia la rampa de salida.

El punzón inferior desciende entonces a su posición inicial y, simultáneamente, la masa de tabletas aportada por el cargador pasa desde éste al hueco de la matriz. El cargador retrocede hasta su posición inicial y la matriz queda justamente llena con la masa de tabletas, quedando todo dispuesto para reiniciar el ciclo. (Habil y Paríre: 1997)

2.4.2 Tableteadoras.

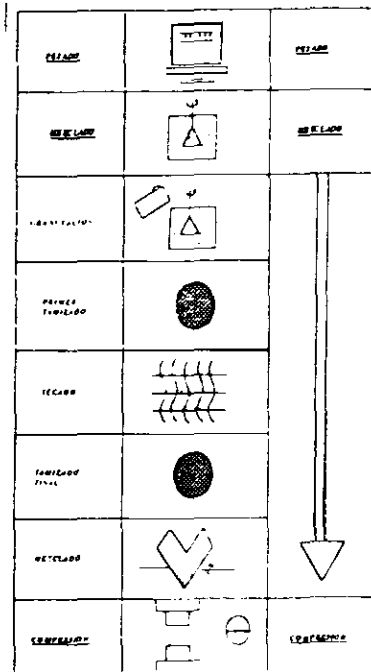
Las tableteadoras son básicamente de dos tipos :

- * La unitaria o estacionaria (excéntrica o monopunsonica).
- * La multiestacionaria rotativa.

2.5 TECNOLOGIA DE LA COMPRESION DIRECTA Y DE LA GRANULACION HUMEDA.

(Hehan, 1961)

La sencillez de la compresión directa es obvia, las tabletas se comprimen directamente a partir de la mezcla de los componentes activos y excipientes en polvo. Estas mezclas fluirán uniformemente durante la compresión no siendo necesario el proceso de granulación. Así los ocho pasos de manufactura de tabletas por granulación húmeda pueden acortarse a tres pasos mediante la técnica de la compresión directa.



2.5.1 Ventajas y desventajas del método de compresión directa y el de granulación húmeda.

GRANULACION HUMEDA.

COMPRESION DIRECTA.

COMPRESIBILIDAD.

Tabletas con poca dureza para sustancias poco compresibles.

Problemas potenciales para activos en dosis altas.

FLUIDEZ.

Excelente en muchos casos

Muchas formulaciones pueden requerir de un deslizador.

TAMAÑO DE PARTICULA.

Mayor con un rango amplio.

Bajo con un rango pequeño.

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

Masa y secado inducido.

Puede ocurrir la segregación en el almacenamiento, tolva y máquina.

MEZCLADO.

Alta fuerza de corte.

Baja fuerza de corte para obtener el mezclado.

LUBRICANTE.

Menos sensible a las durezas por un sobremezclado.

Mezclado mínimo con estearato magnesio.

DESINTEGRACION.

Problemas con el granulado.

Se consiguen niveles menores.

DISOLUCION.

El farmaco se humecta durante el proceso.

Puede presentar problemas de de disolución por el granulado.

No se humedece puede necesitar un tensoactivo.

La disolución puede ser baja si hay cristales grandes.

Generalmente mayor que la granulación húmeda.

FLEXIBILIDAD DE FORMULACION.

La granulación cubre imperfecciones de los materiales.

Las propiedades de los materiales deben ser cuidadosamente definidas.

ESTABILIDAD.

Problemas con calor y humedad. La disolución puede bajar con el tiempo.

No existe humedad o calor. La disolución raramente cambia.

VELOCIDAD DE LA TABLETEADORA .

Puede ser rápida.

Puede requerir baja velocidad.

POLVO.

Menor cantidad de polvo.

Mayor cantidad de polvo.

De lo precedente y subrayando que la industria farmacéutica realiza colosales esfuerzos para mejorar la eficiencia de las operaciones de compresión y de una reducción de costos como política de trabajo sin que se sacrifique la calidad del producto, referiremos que : La tecnología de la compresión directa le ahorra a la industria farmacéutica :

- * Energía : No hay granulación, secado , ni tamizado.
- * Tiempo : Maneja el mínimo de materiales, menor tiempo de limpieza.
- * Equipo : Las unidades de granulación, secado y tamizado no son necesarias.
- * Cuartos de producción : Al no utilizarse máquinas de granulación, secado y tamizado hay menor probabilidad de que ocurra una contaminación cruzada.

En general la tecnología de compresión directa comparada con la tecnología de granulación húmeda :

- * Disminuye costos y aumenta ganancias.
- * Garantiza una producción uniforme lote a lote.
- * Asegura una producción de alta calidad.

2.6 CARACTERIZACION DE GRANULADOS .

El conocimiento de las propiedades reológicas de un granulado o polvo es inapreciable, ya que de ellas van a depender las propiedades finales de las tabletas. (Herington's, 1990).

La calidad usualmente se piensa como un grado de inestimable excelencia. En el amplio sentido de la palabra, puede ser considerado como una especificación que se debe respetar dentro de los límites establecidos. En esta forma lo imponderable del producto puede ser considerado como un nivel promedio de la calidad más relevante que se pueda obtener independiente del costo.

La siguiente etapa al igual que posteriormente en la caracterización de tabletas, se disponen de instrumentos y procedimientos por los cuales estas características de interés para el formulador pueden ser evaluados.

Cabe mencionar aquí que durante el desenvolvimiento de este trabajo se efectuaron todas las determinaciones en el notable Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la excelsa Facultad de Química, permitiendo así que los métodos fueran precisos y tan exactos como en cualquier otro laboratorio de la industria farmacéutica.

Las propiedades reológicas de estudio para el plátano en polvo ; fueron las siguientes :

- * Velocidad de flujo.
- * Densidad aparente.
- * Densidad real.
- * Densidad verdadera.
- * Angulo de reposo.
- * Tamaño de partícula.
- * Humedad.

2.6.1. Velocidad de flujo .

Las características de flujo son importantes, pues sea cual fuere la forma farmacéutica que se va elaborar con el fármaco, siempre se

maneja el polvo en algunos pasos de la producción y conociendo el flujo, se puede preveer las dificultades en la producción de formas farmacéuticas, ya que si un polvo fluye bien no dará problemas durante el mezclado y fluirán bien en cualquier tipo de tolva, por lo que será más fácil su manejo. (Gioia, 1980)

La capacidad de flujo de una sustancia es el resultado de numerosos factores, que al interferir unos sobre otros dan a cada material una fluidez característica. Entre estos factores se encuentran la densidad, la porosidad, la estructura atómica, la composición química, la forma y tamaño de las partículas, su distribución granulométrica y la humedad. Así, el flujo se puede definir como la disponibilidad que tiene un polvo o granulado a deslizarse en forma homogénea por medio de la gravedad u otras fuerzas, de la tolva a la cavidad de la matriz, proporcionando una dosificación adecuada.

Un material que no tiene un flujo libre tiende a fluir como partículas aglomeradas en una masa, lo que causa problemas durante su manejo, sin embargo, si un polvo tiene un buen flujo no causará problemas durante el mezclado y fluirán bien en cualquier tipo de tolva, siendo más fácil su manejo. (Salinas, 1995).

En las tabletas un polvo con alto grado de fluidez proporciona las siguientes ventajas :

- * Un flujo suave del material que minimiza la formación de cámaras de aire.
- * El llenado de la cámara de la matriz es más exacto, lo que no solo incrementa el peso promedio y disminuye el coeficiente de variación de peso, sino que también crea una presión igual durante la compresión.
- * Incrementa la reproductibilidad de los parámetros de velocidad, dando como resultado una dureza, friabilidad y velocidad de disolución consistentes en las tabletas.
- * Finalmente las velocidades altas de producción pueden ser mantenidas.

También podemos considerar que las siguientes propiedades pueden transformar cualquier masa en partículas de buen flujo :

1. Gran tamaño de partícula (pequeña área superficial/unidad de peso).
2. Forma más o menos esférica.
3. Mínima actividad electrostática.
4. Baja higroscopicidad.
5. Alta densidad.

2.6.2 Densidad.

La densidad del granulado puede influir en las propiedades de compresibilidad, en la porosidad de las tabletas y en sus propiedades de disolución.

Existen tres tipos de densidades de interés farmacéutico :

A. DENSIDAD VERDADERA : que expresa la masa del producto que ocupa un volumen en un centímetro cúbico sin considerar los espacios intraparticulares ni los interparticulares, generalmente expresada en gramos por cc o en Kg por metro cúbico o por litro. Al formular, sirve para escoger excipientes con densidad parecida a la del fármaco, y evitar problemas de segregación al momento del mezclado como en la tolva de la tableteadora. Su determinación se realiza aunque con ciertas limitaciones, por métodos usuales de desplazamiento de líquidos en un picnómetro.

B. DENSIDAD APARENTE : densidad referida al volumen total que se define por la relación de la masa del producto al volumen total ocupado por la misma, incluyendo los poros abiertos y cerrados; depende de la distribución del tamaño de las partículas, la tendencia a adherirse unas con otras y de su forma. Las partículas pueden empaquetarse de tal manera que dejen grandes espacios vacíos entre sus superficies, formando así un polvo ligero de pequeña densidad aparente. Por el contrario también las partículas más pequeñas pueden introducirse entre los espacios que dejan las más grandes, formando un polvo pesado de gran densidad aparente.

Se determina por métodos normales con probetas especiales que contienen un determinado peso de la sustancia y en las que se puede medir el volumen ocupado por el sólido. La densidad aparente representa un dato de gran importancia en la preparación de formas sólidas, pues de ellas dependerá el tipo de matriz empleada y en general, el volumen del recipiente necesario para alojar un determinado peso el material obtenido.

C. DENSIDAD DE CONSOLIDACION : Se conoce como la masa de las partículas divididas por el volumen total ocupado. La estimación de la densidad aparente y la densidad verdadera, permite el cálculo de POROSIDAD que se define como la relación entre el volumen vacío respecto al volumen total ocupado por el granulado. Conforme aumenta la porosidad de un lecho pulverulento, aumenta la posibilidad de laminación de los comprimidos obtenidos. El % de compresibilidad es el parámetro que indica en forma indirecta la fluidez del mismo, entre más compresible sea el material menos fluido es. Veamos la siguiente tabla :

% COMPRESIBILIDAD.	GRADO DE FLUIDEZ.
5-15	EXCELENTE.
12-16	BUENO.
18-21	REGULAR.
23-35	POBRE.
33-40	MUY POBRE.

2.6.3 Angulos de reposo.

Se han encontrado cinco fuerzas que actúan entre las partículas :

1. fricción.
2. tensión superficial.
3. mecánicas (por ser partículas de forma irregular).
4. electrostática.
5. cohesión.

Para obtener una medida de estas fuerzas, de manera indirecta, se cuenta con los siguientes métodos :

- a. ángulo de reposo : estático y dinámico.
- b. velocidad de flujo.

A pesar de que ambos métodos nos dan idea de la magnitud de las fuerzas que actúan entre las partículas, no se ha encontrado relación alguna entre los valores de ángulo de reposo y velocidad de flujo.

Si consideramos que el flujo de un polvo o granulado depende del número de puntos de contacto o fuerzas de fricción entre las partículas, ya que las partículas irregulares y ásperas aumentan la fuerza de fricción. Estas fuerzas de fricción pueden ser expresadas en términos de el ángulo de reposo, que puede ser estático o dinámico. El ángulo de reposo estático se puede definir como el máximo ángulo posible entre la superficie de una pila de polvo y el plano horizontal. Franklin y Johanson encontraron que la medida del ángulo de reposo usando como variable un cilindro rotativo provee un método que proporcione una mejor reproductibilidad (ángulo dinámico).

El ángulo de reposo se ve afectado por las fuerzas de fricción entre las partículas, el tamaño y forma de éstas, la humedad y el uso de lubricantes entre otros. Muchos autores han estudiado estos factores, y se ha observado que, por lo general, el ángulo de reposo aumenta cuando el tamaño de partícula se reduce (Danish, 1971).

Aunque en algunas ocasiones se ha observado que al graficar el ángulo de reposo contra el tamaño de partícula existe un valor mínimo; además se ha encontrado que a medida que aumenta el coeficiente de esfericidad (haciendose las partículas más irregulares), el ángulo de reposo aumenta.

En lo que se refiere al efecto de los lubricantes y el % de finos, se tiene que el ángulo de reposo llega a un valor mínimo y luego aumenta cuando la concentración del lubricante o finos aumenta.

La humedad que contenga el polvo también influye en el ángulo de reposo, y por consiguiente en la velocidad de flujo, pues al aumentar la humedad los polvos se vuelven cohesivos, disminuyendo con esto, el ángulo de reposo. (Allers, 1966).

La relación del ángulo de reposo con el flujo de un polvo o granulado lo podemos observar a continuación. (Lieberman, 1990)

FLUJO.	ANGULO DE REPOSO.
EXCELENTE:	25° - 30°
BUENO :	31° - 35°
REGULAR :	36° - 45°
POBRE :	46° - 55°
MUY POBRE:	56° - 80°

2.6.4. Tamaño de partícula.

Es importante conocer la distribución de tamaño de partícula, ya que puede influir en el peso promedio y en la variación de peso de las tabletas, friabilidad, velocidad de flujo, velocidad de secado de granulado, tiempo de desintegración, velocidad de disolución y homogeneidad de las mezclas entre las otras propiedades.

Existen diferentes métodos para determinar el tamaño de partícula como son :

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

La forma y el tamaño de las partículas son parámetros que condicionan numerosas propiedades de los polvos, y en el campo farmacéutico su estudio adquiere un carácter vital puesto que gran parte de la actividad de los medicamentos está supeditada a los aspectos granulométricos del fármaco y de los coadyuvantes que constituyen las diversas formas farmacéuticas.

Por lo tanto, es necesario señalar algunas notas características de su trascendencia desde los puntos de vista tecnológico y biofarmacéutico.

A. TECNOLÓGICO :

La preparación de formas farmacéuticas exige disponer de productos con un tamaño de partícula determinada, ya que esto influye en :

- * La reología : un incremento en la proporción de finos contribuye a una disminución de la fluidez de un polvo.
- * La uniformidad de peso y contenido.

- * Las características mecánicas (dureza, friabilidad, etc).
- * La homogeneidad y estabilidad de la mezcla de materiales que están condicionadas al empleo de partículas de tamaño similar.
- * La estabilidad fisicoquímica : un aumento en la proporción de finos entraña un incremento en la superficie y por lo tanto de la reactividad y de los riesgos de degradación.
- * Los caracteres organolépticos.

B. BIOFARMACEUTICO.

La importancia que tiene el tamaño de partícula en la disponibilidad es fácil de deducir, dado que el fármaco para actuar, éste debe estar disuelto : el tamaño modifica la velocidad de disolución , admitiéndose que ésta es, de algún modo, inversamente proporcional al diámetro de las partículas siempre y cuando el tamaño sea inferior a una micra.

El método de tamizado comprende la selección y acomodo de una serie de mallas, en orden tal que la malla más abierta quede arriba y la más cerrada quede abajo. Se coloca la muestra y se agita para que por su tamaño se separen selectivamente todas las partículas. El resultado de la prueba de tamizado depende de viarios factores, entre los que se pueden mencionar :

- * El movimiento de los tamices.
- * La selección de la abertura de las mallas.
- * Tiempo de tamizado.
- * La naturaleza del material.
- * La forma, densidad y humedad de las partículas.

2.7 CARACTERIZACION DE LAS TABLETAS.

La calidad representa el conjunto de características que posee un producto, que define y determina su aceptabilidad.

El criterio de calidad ha evolucionado inevitablemente con el tiempo, siendo una medida del progreso científico-teórico en un determinado campo. Las exigencias impuestas a los comprimidos hace un cuarto de siglo nos parecen hoy en día simples, cuando no burdas. Hoy en día las comprobaciones de la calidad de los comprimidos están determinados básicamente por las farmacopeas, ya que en ellas se expresan los requisitos que deben reunir esta forma posológica para calificarse como terapéuticamente útil.

Además de que cada laboratorio desarrolla sus propios niveles y controles de calidad. Existen múltiples parámetros de comprobación de la calidad, siendo los más comunes :

a) Caracteres organolépticos :

- * Apariencia visual.
- * Olor.
- * Textura.
- * Sabor.

b) Caracteres geométricos :

- * Forma y logotipos, dosis.
- * Dimensiones (diámetro, corona o espesor)

c) Caracteres mecánicos :

- * Friabilidad.

d) Caracteres químicos :

- * Ensayo de los fármacos.
- * Estudio de los productos de degradación.
- * Ensayo de contaminantes.
- * Humedad.

e) Caracteres posológicos :

- * Uniformidad de peso.
- * Uniformidad de contenido.

f) Caracteres de estabilidad :

- * Estabilidad del fármaco.
- * Estabilidad con color.
- * Efectos de la humedad.
- * Efectos de la luz.
- * Efectos del color.

g) Caracteres de biodisponibilidad :

- * Tiempo de desintegración.
- * Velocidad de disolución.
- * Bioequivalencia.

La jerarquía de cada uno de estos caracteres no es la misma. Los geométricos, los posológicos, los de biodisponibilidad y en ensayo del fármaco son los que se determinan con mayor frecuencia.

Las determinaciones fisicoquímicas realizadas a las tabletas fueron :

- * Dimensiones (altura).
- * Dureza.
- * Friabilidad.
- * Variación de peso.
- * Tiempo de desintegración.

2.7.1 Dureza (resistencia mecánica).

En general los comprimidos deben mostrar suficiente resistencia mecánica para que puedan soportar sin daños los inevitables golpes y roces provocados por el movimiento en el envasado, transporte y almacenamiento y lo suficientemente suaves para poder ser partidas, si es que el paciente debe tomar la mitad de la tableta.

La dureza se define como la resistencia de un material a deformación permanente por un penetrador específico y forma de peso conocida.

La resistencia a la presión que se ejerce a lo largo de un diámetro medida en el momento de la aparición de la primera grieta o rotura.

2.7.2 Friabilidad.

A pesar de que las tabletas cubran su requerimientos de dureza, es posible sin embargo, que tengan tendencia a fragmentarse o desmoronarse. Esa tendencia puede ser cuantificada como friabilidad, la cual es medida con un friabilizador.

Mediante la determinación del desgaste por rodamiento y sacudidas es posible calcular la abrasión. Se expresa en forma de porcentaje y se refiere al peso del comprimido.

2.7.3 Variación de peso.

La cantidad de polvo que se coloca en la matriz determina el peso resultante. Esta cantidad depende de la geometría de la matriz y de las propiedades de flujo del polvo de la mezcla para comprimir.

Las tabletas al ser comprimidas por interacción química, es de esperar que los comprimidos tengan un peso individual razonablemente igual entre ellos, ya que la constancia de la dosis presupone que el mismo no se desvía de los límites.

En general, al comenzar la operación de compresión y una vez asentada la máquina, se hacen los ajustes adecuados para intentar que se logre un peso teórico que contendrá la dosis declarada del fármaco.

En primer término debe considerarse la calidad y el estado de la máquina. Siendo un equipo de precisión, muchas veces no se le trata como tal, y esto implica que los factores mecánicos incidan para que no se cumpla el postulado fundamental de la compresión. La matriz debe medir siempre el mismo volumen lo que trae como consecuencia que el producto tenga el mismo peso.

En segundo término, las desviaciones de peso, que son el caso más común, pueden originarse por la deficiencia de homogeneidad dimensional en el granulado de alimentación. Esto implica que el comprimido que se elabora con granulos más gruesos, sea poroso y en consecuencia presente un menor peso.

Las farmacopeas operan sobre comprimidos sin recubrimiento.

A continuación se presentan las tolerancias en la variación de peso.

**TOLERANCIA EN LA VARIACION DE PESO
DE COMPRIMIDOS SIN RECUBRIR
SEGUN U.S.P.**

Peso promedio individual de los comprimidos	Diferencias de porcentajes tolerada
130 mg o menos.	± 10.0 %
130 mg a 325 mg.	± 7.5 %
más de 324 mg.	± 5.0 %

SEGUN B.P.

(British Pharmacopeia)

Peso promedio individual de los comprimidos	No más de dos diferirán en más de	Ninguno diferirá más de
80 mg o menos.	± 10.0 %	± 15.0 %
80 mg a 250 mg.	± 7.5 %	± 12.5 %
250 mg o más.	± 5.0 %	± 10.0 %

2.7.4. Tiempo de desintegración.

(European Pharmacopeia, 1996)

Se define como el tiempo necesario para que las tabletas muestra se desintegren y queden sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpable duro.

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL.

3.1 MATERIAL, EQUIPO, POLVO DE PLATANO EMPLEADO EN LA MANUFACTURA DE LAS TABLETAS.

El recurso físico y material de que se dispone se encuentra en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, de la Facultad de Química en el edificio "A" planta baja, U.N.A.M.

En el rubro del recurso humano, están los profesores altamente calificados junto con el personal administrativo que con su trabajo y colaboración evidencian la capacidad técnica de este laboratorio.

El polvo de plátano (R) que se utilizó como principal materia prima fue gentilmente donado por : Industrial Deshidratadora, S.A. de C.V. en frascos de plástico de 500 gramos, la cual fabrica esta materia prima y lo emplea para otros usos, siendo en esta ocasión que se utiliza por primera vez en el rango farmacéutico. Previamente se había realizado un trabajo (Salinas 1995) semejante, en el cual se empleaba polvo de plátano deshidratado, el que se había obtenido por deshidratación directa de la pulpa de plátano, mediante secado a una temperatura de 35-45°C y posterior molienda de esta pulpa seca. Al encontrarse en el mercado nacional este polvo, facilitó este trabajo y sobre todo su aplicación como coadyuvante en compresión directa para obtener tabletas de distintos fármacos, que es uno de los objetivos principales de esta tesis.

Los contenedores con este polvo de plátano se depositaron en el almacén del mismo laboratorio perfectamente identificados y cerrados hasta su uso.

El material y equipo que se utilizó fué :

- * Bolsas de polietileno.
- * Vidrio de reloj mediano.
- * Tamiz de acero inoxidable no. 20 (40 x 40 cm).
- * Cucharón de plástico chico.
- * Charola de plástico de 28 x 40 x 9 cm.

- * Brocha de cerdas de una pulgada de ancho.
- * Espátula de acero inoxidable y mango de madera (15 cm).
- * Mortero con pistilo de porcelana.
- * Juego de punzones y matriz de 9.0 mm.
- * Juego de punzones y matriz de 12.0 mm.
- * Tableteadora Kilian, modelo : KS.
- * Determinador de friabilidad : Elecsa o Erweka.
- * Medidor de dureza: Stokes, Erweka , Schleuniger.
- * Balanza analítica : Sartorius, Oertling.
- * Balanza granataria Ohaus.
- * Calibrador (Vernier).
- * Cronómetro.
- * Desintegrador Elecsa o Equipar.

3.2 CARACTERISTICAS DEL POLVO DE PLATANO (R)

Su apariencia es de un polvo fino de color crema ; cambia su color y consistencia cuando es expuesto al medio ambiente e higroscópico; posee un olor a plátano.

3.2.1 Condiciones ambientales en las cuales se trabajó :

Las condiciones ambientales en que se realizó el estudio reológico del polvo de plátano(R) fueron las que imperaban en los meses lluviosos de julio y agosto de 1997, con una humedad del 73 % según lo informó el Meteorológico Nacional de la Ciudad de México, por lo cual se tomaron muchas precauciones con el polvo, ya que fácilmente se metamorfosea cambiando su color de crema a un café claro, apelmazándose en el material y/o equipo de trabajo y en su contenedor. Por otra parte, en el invierno 97/98 se elaboraron las tabletas; entonces la humedad ya no interfirió, pero aún así se procedió a trabajar con sumo cuidado al pesar y tamizar el polvo de plátano (R).

3.3 FORMULACIONES Y METODOS DE FABRICACION PARA OBTENER LAS DIVERSAS TABLETAS.

Examinando los antecedentes y tomando en cuenta que el polvo de plátano(R) funciona como un coadyuvante para la compresión directa por sus propiedades reológicas, todas las formulaciones tienen como base los PEOS DE MANUFACTURA, del Manual de Prácticas de Tecnología Farmacéutica II (Alpizar y Pérez R. 1997)

3.3.1 Seguridad.

El personal involucrado en la manufactura y control de tabletas debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, abotonada, cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje (esto incluye barniz para las uñas). El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor.

3.3.2. Fabricación del granel.

- a. Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignada.
- b. Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas requeridas.
- c. Verificar que las materias primas que va emplear estén aprobadas.
- d. Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas.
- e. Pesar rápido y cuidadosamente el polvo de plátano (p) justo cuando se le requiera.
- f. Trasladar las materias primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura asignado.
- g. Verificar el orden y la limpieza del cubículo de la central de pesadas una vez terminado el proceso.
- h. Depositar las materias primas (contenedores originales de) , en la mesa del cubículo no. "CENTRAL DE PESADAS 3".



Tecnología Farmacéutica.

PRUEBAS REOLOGICAS.			Peo. TFII-RTP	Pag. 1 de 6
Escrita por: J.C.T.	Revisada por: Q.F.B. M.S.A.R.	Aprobada por: I.Q. J.P.R.	En vigor. Dic. 98	
			Substituye a. Nuevo.	

3.4 TAMAÑO DE PARTICULA.

EQUIPO :

- * Balanza granataria.
- * Cronómetro.
- * Rotap.
- * Juego de mallas de acero inoxidable : 20,40,60,80,100, 150, base y tapa.
- * Brocha de cerdas de nylon.

METODOLOGIA :

- a) Verificar el orden y la limpieza del cubículo y del equipo a emplear. Ractificar que los tamices estén secos.
- b) Identificar el cubículo asignado.
- c) Pesar cada una de las mallas, incluyendo la base. Registrar el peso de las mallas.
- d) Colocar la torre de mallas en el rotap.
- f) Pesar exactamente alrededor de 10 gramos de muestra. Colocarlos sobre la malla no. 20. Tapar y sujetar la torre de mallas con el seguro del rotap.
- g) Conectar el rotap, encender y dejarlo operar durante 5 minutos.
- h) Apagar el rotap, desconectarlo y retirar las mallas, incluyendo la base.
- i) Pesar cada malla individualmente y determinar la cantidad de muestra depositada en cada malla (peso de malla con muestra-peso de malla sin muestra).
- j) Reportar los resultados obtenidos como por ciento (%) de peso obtenido por cada malla.
- k) Repetir la determinación cinco veces. Graficar los resultados obtenidos: en el eje de las "X" = malla (no. de la malla) y en eje "Y" el % retenido.



Tecnología Farmacéutica.

PRUEBAS REOLOGICAS.			Peo. TFII-RDAC	Pag. 2 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Dic. 98	
J.C.T.	Q.F.B. M.S.A.R.	I.Q. J.P.R.	Substítuye a: Nuevo	

3.5 DENSIDAD APARENTE Y DENSIDAD COMPACTADA.

EQUIPO:

- * Balanza analítica.
- * Probeta de vidrio de 50 ml calibrada.
- * Soporte universal y anillo (diámetro interno 6 cm).
- * Vernier.

METODOLOGIA :

- a) Verificar el orden y la limpieza del cubículo y del equipo a emplear.
- b) Identificar el cubículo asignado.
- c) Pesar exactamente alrededor de 30 gramos de muestra.
- d) Vaciar la muestra a la probeta, teniendo el cuidado de no golpearla y medir el volumen que ocupa la muestra.
- e) Determinar la densidad aparente de la siguiente manera :

$$\text{DENSIDAD APARENTE} = \frac{\text{PESO DE LA MUESTRA}}{\text{VOLUMEN}}$$

- f) Para determinar la densidad compactada, se debe colocar el anillo en el soporte a una distancia de 5 cm desde la base de la probeta, hasta la superficie plana. Colocar la probeta dentro del anillo y dejar caer sobre la superficie plana 10,20,30,50,80,100,150,200,300 y 400 veces en cada etapa.

NOTA : Se debe dejar caer la probeta teniendo como límite el anillo.

- g) La densidad compactada se calcula :

$$\text{DENSIDAD COMPACTADA} = \frac{\text{PESO DE LA MUESTRA}}{\text{VOLUMEN CONSTANTE}}$$

- h) El % de Compresibilidad se calcula :



Tecnología Farmacéutica.

PRUEBAS REOLOGICAS.			Peo: TFII-RDV	Pag 3 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Dic. 98	
J.C.T.	Q.F.B. M.S.A.R.	I.Q. J.P.R.	Substituye a: Nuevo.	

$\frac{C}{D}$ = DENSIDAD APARENTE-DENSIDAD COMPACTADA/DENSIDAD APARENTE.

3.6 DENSIDAD VERDADERA.

EQUIPO :

- * Balanza analítica.
- * 2 picnómetros de 25 ml.
- * Papel absorbente.
- * Vaselina líquida.
- * Agua destilada.

METODOLOGIA :

- a. Verificar el orden y limpieza del cubículo a utilizar.
- b. Rectificar la integridad y limpieza del picnómetro.
- c. Pesar el picnómetro vacío (P1).
- d. Dosificar en el picnómetro vaselina líquida hasta el aforo y pesar (P3).
- e. Vaciar la vaselina y adicionar aproximadamente 3.5 gramos de la muestra.
- f. Pesar el picnómetro con la muestra (P4).
- g. Dosificar en el picnómetro vaselina líquida hasta la mitad. Dejar reposar durante 10 minutos. Posteriormente aforar con vaselina líquida y pesar (P5)
- h. Vaciar el contenido del picnómetro (vaselina + muestra). Lavar y secar el picnómetro. Dosificar en el picnómetro hasta el aforo agua purificada (P2).

DENSIDAD VERDADERA = $\frac{(PV) \times (P4 - P1)}{[P4 + (P3 - P1) - P5]}$, donde : PV =
Peso específico de la vaselina.

PV = $\frac{P3 - P1}{P2 - P1}$

POROSIDAD = $E = 1 - \frac{Dap}{Dv}$

49



Tecnología Farmacéutica.

PRUEBAS REOLOGICAS.			Peo. TFII-VF	Pag. 4 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Dio. 98	
J.C.T.	Q.F.B. M.S.A.R.	I.Q. J.P.R.	Substituye a: Nuevo.	

3.7 VELOCIDAD DE FLUJO.

EQUIPO :

- * Balanza analítica.
- * Cronómetro.
- * Flujo metro Erweka.
- * 5 vasos de precipitados de vidrio de 50 ml.

METODOLOGIA :

(Ver previamente el PRO del flujómetro Erweka).

- a. Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado.
- b. Verificar que el embudo del flujómetro no se encuentre obstruido.
- c. Girar la perilla del nivel de apertura del aparato en la posición 4.
- d. Identificar los vasos, pesarlos y registrar su peso.
- e. Colocar el vaso de precipitados previamente pesado a la salida del embudo del flujómetro.
- f. Colocar en el depósito del flujómetro 25 gramos de muestra.
- g. Accionar simultáneamente el flujómetro y el cronómetro.
- h. Pesar el vaso con la muestra y registrar su peso.
- i. Correr la prueba 5 veces.

$$VELOCIDAD DE FLUJO = v_f = m/t ,$$

donde : m = Peso de vaso con muestra - peso del vaso vacío (en gramos).
t = tiempo en segundos.



Tecnología Farmacéutica.

PRUEBAS REOLOGICAS.			Pro: TFII-RAR	Pag 5 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Dic.98	
J.C.T.	Q.F.B. M.S.A.R.	I.Q. J.P.R.	Substituye a: Nuevo.	

3.8 ANGULO DE REPOSO.

EQUIPO :

- * Balanza analítica.
- * Embudo de vidrio de cola corta.
- * Soporte universal
- * Anillo metálico.
- * Vernier.
- * Papel milimétrico.

METODOLOGIA :

- a. Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado.
- b. Rectificar que la mesa de trabajo se encuentre lista y este nivelada.
- c. Sujetar el anillo al soporte.
- d. Con ayuda del anillo, sostener el embudo de forma tal que la distancia entre la superficie de la mesa y la punta del embudo sea de 10 cm.
- e. Colocar en la superficie de la mesa, justo debajo de la salida del embudo, una hoja de papel milimétrico.
- f. Pesar exactamente alrededor de 10 gramos de la muestra.
- g. Tapar la salida del embudo con papel aluminio.
- h. Colocar una de las muestras en la cavidad del embudo.
- i. Remover el papel aluminio de la salida del embudo y dejar fluir libremente la muestra.



Tecnología Farmacéutica.

PRUEBAS REOLOGICAS.			Pro. TFII-RAR	Pag. 6 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: dic. 98	
J.C.T.	Q.F.B. M.S.A.R.	I.Q. J.P.R.	Substituye a: Nuevo.	

j. Medir la altura de la acumulación de la muestra con el vernier, teniendo cuidado de no modificar la formación de la muestra.

k. Medir el diámetro formado por la acumulación de la muestra.

ANGULO DE REPOSO = $1/\text{Tang} (h/r)$,

donde : h = altura de la acumulación de la muestra.
r = radio de la acumulación.

3.9 % DE HUMEDAD.

3.9.1 PERDIDA DE SECADO.

EQUIPO :

- * Termobalanza analítica OHAUS Modelo : MB 200
- * Espátula de acero inoxidable y mango de madera (15 cm)
- * Vidrio de reloj.

METODOLOGIA :

- Ajustar la termobalanza a temperatura de 61°C.
- Colocar en la charola de la balanza 3 gramos de polvo de plátano, de tal forma que éste quede esparcido sobre toda la superficie de la charola.
- Esperar que el granulado llegue a peso constante y anotar el tiempo y peso final.

22

3.10 JUSTIFICACION DE LA MODIFICACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS:

Paracetamol y Metronidazol

Hay varias razones para granular materiales polvosos antes de su compresión directa a tabletas, una de ellas es que la disminución en la cantidad de polvo fino reduce la contaminación cruzada, de igual forma aminora los problemas de la máquina tableteadora debido al polvo y mejora las propiedades de flujo aumentando la uniformidad de la velocidad de los punzones y la matriz, aventajando así la uniformidad del peso de las tabletas.

Por tal motivo se decidió humectar el paracetamol y el metronidazol con una solución alcohólica al 5 % con pvp para menguar la tendencia a la segregación con el polvo de plátano [6].

Previamente se trataron estos dos principios activos y luego se procedió con la formulación mejorando todas las propiedades inherentes a la compresión de las tabletas.



Tecnología Farmacéutica.

MODIFICACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.			Peo. TFII-MPA	Pag 1 de 2
Escrita por: J.C.T.	Revisada por: Q.F.B. M.S.A.R.	Aprobada por: I.Q. J.P.R.	En vigor. Dic. 98	
			Substituye a:	Nuevo.
MATERIAL Y EQUIPO :				
* Un atomizador.				
* 2 vasos de precipitado de 250 ml.				
* 1 espátula de acero inoxidable con mango de madera.				
* Agitador con magneto.				
* 1 Charola de plástico de 28 x 40 x 9 cm				
* 1 Charola de acero inoxidable del horno para secado J.M. Ortiz.				
* Tamiz de acero inoxidable no. 8				
* Tamiz de acero inoxidable no. 20				
* Horno para secado J.M. Ortiz.				
3.10.1 PREPARACION DE LA SOLUCION :				
a. Medir 200 ml de alcohol etílico, colocarlo en un vaso de precipitados de 250 ml con el magneto y adicionar lentamente 10 g de polivinilpirrolidona, haciendo funcionar previamente el agitador hasta total disolución.				
b. Vaciar en el atomizador la solución anterior y proceder a granular.				
3.10.2 GRANULACION.				
METODOLOGIA :				
a. Colocar el metronidazol o el paracetamol en una charola de plástico y con ayuda del atomizador granular hasta una consistencia adecuada.				
b. Tamizar el granulado a través de la malla no. 8				



Tecnología Farmacéutica.

MODIFICACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.			Peo. TFII-MPA	Pag. 2 de 2
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Dic. 98	
J.C.T.	Q.F.B. M.S.A.R.	I.Q. J.P.R.	Substituye: Nuevo.	
<p>c. Esparcir el granulado en una charola del horno J. M. Ortiz, en donde previamente se ha colocado papel manila.</p> <p>d. Secar el granulado en el horno J. M. Ortiz, a una temperatura de 30°C, por espacio de 30 minutos, verificar la compactación; si todavía no está seco el granulado, proceder a secar cinco minutos más.</p> <p>e. Secar el granulado del horno, identifique y pese la mezcla obtenida.</p> <p>f. Tamizar el granulado seco a través de la malla no. 20 y seguir las indicaciones de los PEOS DE MANUFACTURA.</p> <p>NOTA : Es necesario monitorear la humedad del granulado.</p> <p>CONCILIACION PARCIAL :</p> <p>Peso teórico.....gramos (a).</p> <p>Peso obtenido.....gramos (b).</p> <p>Mermas.....gramos.</p> <p>Rendimiento = $b/a \times 100 =$</p>				



Tecnología Farmacéutica.

TABLETAS DE PARACETAMOL 250 mg/tab			Rec.: TFII-TP	Pag. 1 de 2
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Dic. 98	
J.C.T.	Q.F.B. M.S.A.R.	I.Q. J.P.R.	Substituye a: Nuevo.	

3.11.1 Tamaño de lote : 200 tabletas.

3.11.2 Descripción : Tableta redonda de 9 mm lisa, color blancuzco con sabor amargo.

3.11.3 FORMULACION :

COMPONENTE	p/a una tableta:	p/200 tabletas:
Paracetamol	0.250 g	50.0 g
Polvo de plátano (R)	0.066 g	13.2 g
Aerosil 200	0.0015 g	0.3 g
Estearato de magnesio	0.0075 g	1.5 g

3.11.4 MANUFACTURA DEL GRANEL.

- a. Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo asignado.
- b. Identificar el cubículo asignado.
- c. Tamizar a través de malla no. 20 el paracetamol, previamente humectado como lo indica el PEO DE MODIFICACION DE PRINCIPIOS ACTIVOS y colocarlo en una bolsa de polietileno previamente identificada.
- d. Mezclar previamente en una bolsa de polietileno el polvo de plátano con el aerosil, previamente tamizado a través de la malla no. 20 e incorporarla al paso (c).
- e. Adicionar enseguida el estearato de magnesio previamente tamizado por malla no. 20.
- f. Mezclar los componentes en la bolsa del paso (c), durante 3 minutos.
- g. Pesar la mezcla obtenida.

CONCILIACION PARCIAL.

Peso teórico.....gramos (1).
 Peso obtenido.....gramos (2).
 Mermasgramos.

Rendimiento = $2/1 \times 100 =$



Tecnología Farmacéutica.

TABLETAS DE PARACETAMOL 250 mg/tab			Peo. TFII-TP	Pag. 2 de 2
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Dic. 98	
J.C.T.	Q.F.B.M.S.A.R.	I.Q. J.P.R.	Substituye a: Nuevo.	

3.11.5 PRECOMPRESION.

- a. Verificar la limpieza del area y equipo.
- b. Identificar el cubículo asignado.
- c. Ajustar la tableteadora asignada (Korch excéntrica o Killian), utilizando punzones de 9 mm, planos y biselados.
- d. Proceder a comprimir, verificando cada 10 minutos la humedad.
- e. Recibir el granel en una charola de plástico.
- f. Proceder a moler en el mortero.
- g. Tamizar a través de malla no. 20 para su compresión final.

3.11.6 COMPRESION.

- a. Comprimir las tabletas con las siguientes especificaciones :
 - PESO PROMEDIO : 325 mg/tab \pm 5.0 %
 - DUREZA : 4.0 - 7.0 kg/cm²
 - FRIABILIDAD: máximo 1 %
 - TIEMPO DE DESINTEGRACION : máximo 20 minutos.
- b. Una vez que la tableteadora este ajustada, proceder a comprimir. Verificando cada 10 minutos el peso promedio, la dureza y friabilidad.
- c. Registrar los resultados obtenidos en la gráfica de control.

CONCILIACION : PARCIAL.

COMPRESION.

Peso teórico..... gramos =tabletas (1).

Peso obtenido.....gramos =tabletas (2).

Mermas.....

Muestra para control de calidad =tabletas.

Ajuste del equipo =tabletas.

RENDIMIENTO = $2/1 \times 100 =$

**Tecnología Farmacéutica.**

TABLETAS DE METRONIDAZOL 250 mg/tab			Pro: TFII-TM	Pag. 1 de 2
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Dic. 98	
J.C.T.	Q.F.B. M.S.A.R.	I.Q. J.P.R.	Substituye a: Nuevo.	
3.12.1 Tamaño de lote : 500 tabletas.				
3.12.2 Descripción : Tableta redonda de 12 mm, convexa, ligeramente blanzuca con sabor amargo.				
3.12.3 FORMULACION.				
COMPONENTE	p/a una tableta:		p/500 tabletas:	
Metronidazol U.S.P. III	250	mg	125.0	g
Almidón de maíz U.S.P. III	33	mg	16.87	g
Polvo de plátano (R)	101.25	mg	50.62	g
Lactosa anhidra U.S.P. III	105.5	mg	52.75	g
Aerosil 200	1.0	mg	0.5	g
Estearato de Magnesio	0.48	mg	0.24	g
3.12.4 MANUFACTURA DEL GRANEL.				
a. Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo asignado.				
b. Identificar el cubículo asignado.				
c. Tamizar el metronidazol a través de la malla no. 20, previamente tratado como se indica en el PEO DE MODIFICACION DE PRINCIPIOS ACTIVOS.				
d. Colocar en una bolsa de polietileno previamente identificada.				
e. Tamizar el almidón de maíz y la mitad de la lactosa a través de la malla no. 20				
f. Colocar en la bolsa del paso (d) , mezclar con movimientos rotatorios durante 2 minutos.				
g. Tamizar el aerosil, la otra mitad de la lactosa y el polvo a través de malla no. 20.				
h. Colocar en la bolsa del paso (d), mezclar perfectamente con movimientos rotatorios durante dos minutos más.				



Tecnología Farmacéutica.

TABLETAS DE METRONIDAZOL 250 mg/tab			Peo. TFII-TM	Pag 2 de 2
Escrita por: J.C.T.	Revisada por: Q.F.B. M.S.A.R.	Aprobada por: I.Q. J.P.R.	En vigor: Dic. 98	
			Substituye a: Nuevo.	

i. Tamizar el estearato de magnesio a través de la malla no. 20 y adicionar a la bolsa de polietileno del paso (d), mezclar perfectamente con movimientos rotatorios.

j. Pese la mezcla obtenida

CONCILIACION PARCIAL :

Peso teórico:.....g (1).
 Peso obtenido:g (2).
 Mermas:g.

Rendimiento : $2/1 \times 100 =$

3.12.5 COMPRESION:

a. Verificar la limpieza del área y equipo.
 b. Identificar el cubículo asignado.
 c. Ajustar la tableteadora empleando punzones de 12 mm de diámetro convexos y lisos.
 d. Comprimir con las siguientes especificaciones :

DUREZA : 6.5 - 9.5 Kg/cm²
FRIABILIDAD : máximo 1 %
PESO PROMEDIO : 500 mg/tab ± 3 %
TIEMPO DE DESINTEGRACION : máximo 20 minutos.

e. Una vez que la tableteadora este ajustada, proceder a comprimir, verificando cada diez minutos el peso promedio, dureza, humedad y friabilidad.
 f. Registrar los resultados obtenidos en la gráfica de control en proceso.
 g. Al finalizar la compresión verifique el orden y la limpieza del equipo y cubículo.
 h. Reciba el granel y trasládalo a una bolsa de polietileno.

59



Tecnología Farmacéutica.

TABLETAS DE VITAMINA C 125 mg/tab			Peo. TFII-TVC	Pag. 1 de 2
Escrita por: J.C.T.	Revisada por: Q.F.B. M.S.A.R.	Aprobada por: I.Q. J.P.R.	En vigor: Dic. 98	
			Substituye a: Nuevo.	

3.13.1 FORMULACION.

COMPONENTE	P/una tableta:	P/500 tabletas:
Acido ascórbico (C-37)	84.0 mg	42.0 g
Ascorbato de sodio SA-99	50.5 mg	25.25 g
Lactosa anhidra USP III	50.52 mg	25.26 g
Polvo de plátano (R)	202.08 mg	101.04 g
Avicel pH 101	126.3 mg	63.15 g
Sorbitol	127.3 mg	63.5 g
F.M.E.V.M. 6a. Edición.		
Sabor limón conc.	1.3 mg	0.65 g
Estearato de magnesio	7.0 mg	3.5 g
F.M.E.V.M. 5a. Edición.		
Sacarina Sódica U.S.P. III	3.4 mg	1.7 g

3.13.2. Tamaño del lote : 500 tabletas.

3.13.3 Descripción : Tableta redonda de 12 mm de diámetro plana, convexa, color amarillo y agradable sabor.

3.13.4 MANUFACTURA DEL GRANEL.

- a. Verificar el orden y la limpieza del cubículo e equipo asignado.
- b. Identificar el cubículo asignado.
- c. Tamizar el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio y la mitad de la lactosa a través de la malla no. 20 y trasferirlos a una bolsa de polietileno perfectamente indentificada, mezclar con movimientos rotatorios durante 3 minutos.
- d. Tamizar el polvo de plátano, que será pesado justo en este momento, la otra mitad de lactosa, el avicel pH 101, y colocarlos a la bolsa del paso (c), mezclar con movimientos rotatorios durante 3 minutos.



Tecnología Farmacéutica.

TABLETAS DE VITAMINA C 125 mg/tab			Peo. TFII-TVC	Pag. 2 de 2
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Dic. 98	
J.C.T.	Q.F.B. M.S.A.R.	I.Q. J.P.R.	Substituye a: Nuevo.	

e. Moler la sacarina en el mortero a polvo impalpable, el sorbitol, el sabor limón y tamizar a través de la malla no. 20, e incorporarlos a la bolsa del paso (c), mezclar con movimientos rotatorios durante 3 minutos.

f. Tamizar el estearato de magnesio a través de la malla no. 20 y mezclar con el resto de las sustancias, con movimientos rotatorios durante 3 minutos.

CONCILIACION PARCIAL :

Peso teórico :.....g (1).
 Peso obtenido :.....g (2).
 Mermas : g.
 Rendimiento : $2/1 \times 100 =$

3.13.5 COMPRESION.

a. Verificar el orden y la limpieza del equipo y cubículo asignado.
 b. Identificar el cubículo asignado.
 c. Ajustar la tableteadora asignada (Korchr excéntrica o Killian) empleando punzones de 12 mm convexos y lisos.
 d. Comprimir las tabletas con las siguientes especificaciones :

DUREZA : 8-10 Kg/cm²
PESO PROMEDIO : 654 mg/tab ± 3.0 %
FRIABILIDAD : máximo 1 %
TIEMPO DE DESINTEGRACION : máximo 20 minutos .

e. Una vez que la tableteadora este ajustada, proceder a tabletear verificando cada 10 minutos el peso promedio, dureza y friabilidad.
 f. Registrar los resultados obtenidos en la gráfica de control.
 g. Al finalizar la compresión verifique el orden y la limpieza del equipo y cubículo empleados.
 h. Reciba el granel, en una bolsa doble de polietileno, e identifique.

61



Tecnología Farmacéutica.

TABLETAS DE ACIDO ACETIL SALICILICO 100 mg/tab			Pec: TFII-TAAS	Pag 1 de 3
Escrita por: J.C.T.	Revisada por: Q.F.B. M.S.A.R.	Aprobada por: I.Q. J.P.R.	En vigor. Dic. 98	
			Sustituye a: Nuevo.	
3.14.1 FORMULACION.				
COMPONENTE	p/una tableta:		p/500 tabletas:	
Acido acetil salicilico F.N.E.U.N. 6. Edición	100.0 mg		50.0 g	
Lactosa anhidra F.N.E.U.N. 6. Edición	85.0 mg		42.55 g	
Polvo de plátano (R)	84.8 mg		42.4 g	
Sabor limón	0.4 mg		0.2 g	
Estearato de magnesio F.N.E.U.N. 6. Edición.	1.5 mg		0.75 g	
Sacarina sódica	0.92 mg		0.46 g	
3.14.2 Tamaño del lote : 500 tabletas.				
3.14.3 Descripción : Tableta redonda de 9 mm de diámetro plana y lisa de color blancuzco, sabor agridulce.				
3.14.4 PROCEDIMIENTO :				
* NOTA 1 : Verificar durante todo el proceso la ausencia de humedad, ya que el ácido acetil salicílico es fácilmente hidrolizable.				
* NOTA 2 : Verificar durante todo el proceso de manufactura la ausencia de humedad ya que el polvo de plátano (R) es higroscópico, por ello, se deberá pesar justo en el momento de estar tamizando las demás sustancias y generalmente irá acompañado con la lactosa.				
3.14.5 MANUFACTURA DEL GRANEL :				
a. Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo asignado.				
b. Identificar el cubículo asignado.				
c. Triturar en un mortero limpio y seco, rápidamente el ácido acetil salicílico.				
d. Adicionar el ácido acetil salicílico la mitad de la lactosa y tamizar a través de malla no. 20.				



Tecnología Farmacéutica.

TABLETAS DE ACIDO ACETIL SALICILICO 100 mg/tab			Peo. FFI- TAAS Pag 2 de 3
Escrita por: J.C.T.	Revisada por: Q.F.B. M.S.A.R.	Aprobada por: I.Q. J.P.E.	En vigor: Dic. 98 Substituye a: Nuevo.

- e. Vaciar el contenido del mortero en una bolsa de polietileno, previamente identificada.
- f. Tamizar el polvo de platano (R) y la otra mitad de la lactosa a través de la malla no. 20 y transferir estas sustancias a la bolsa del paso anterior.
- g. Moler si es necesario con el mortero a polvo impalpable la sacarina y tamizar a través de la malla no. 20 y vaciar a la bolsa del paso (d), con movimiento circulares, mezclar durante tres minutos.
- h. Tamizar el polvo de sabor limón a través de malla no. 20 y trasladarlo a la bolsa del paso (d) con movimientos circulares,mezclar durante 3 minutos.
- i. Tamizar el estearato de magnesio a través de la malla no. 20 y trasladarlo a la bolsa del paso (d) y mezclar con movimientos circulares durante 3 minutos.
- j. Pese la mezcla y dispóngase a comprimir.

CONCILIACION PARCIAL :

Peso teórico.....gramos (1).
 Peso obtenido.....gramos (2).
 Mermas: gramos
 Rendimiento : $2/1 \times 100 =$

3.14.6 COMPRESION.

- a. Verificar el orden y la limpieza del equipo y cubículo asignado.
- b. Identificar el cubículo asignado.
- c. Ajustar la tableteadora asignada, empleando punzones de 9.0 mm de diámetro.
- d. Comprimir con las siguientes especificaciones :

DUREZA : 6-9 kg/cm²
PESO PROMEDIO : 273 mg/tab \pm 3 %
FRIABILIDAD : máximo 1.0 %
TIEMPO DE DESINTEGRACION : máximo 20 minutos.



Tecnología Farmacéutica.

TABLETAS DE ACIDO ACETIL SALICILICO 100 mg/tab			Peo: TFII-TAAS	Pag. 3 de 3
Escrita por: J.C.T.	Revisada por: Q.F.B. M.S.A.R.	Aprobada por: I.Q. J.P.R.	En vigor: Dic. 98	
			Substituye a: Nuevo.	
<p>e. Una vez que la tableteadora este ajustada, proceder a comprimir. Verificar cada 10 minutos el peso promedio, dureza y friabilidad.</p> <p>f. Registrar los resultados obtenidos en la gráfica de control en el proceso correspondiente.</p> <p>g. Al finalizar la compresión verificar el orden y la limpieza del equipo y cubículo.</p> <p>h. Reciba el granel, ayudandose con el cucharón en una bolsa de polietileno previamente identificado y pese.</p> <p>CONCILIACION PARCIAL :</p> <p>COMPRESION</p> <p>Peso teórico.....gramos = tabletas (1).</p> <p>Peso obtenido.....gramos = tabletas (2).</p> <p>Mermas :</p> <p>Muestras para control de calidad = tabletas.</p> <p>Ajuste del equipo = tabletas.</p> <p>Rendimiento = $2/1 \times 100 =$</p>				
64				

CAPITULO IV

R E S U L T A D O S :

4.1 RESULTADO DEL % DE HUMEDAD DEL POLVO DE PLATANO^(R) (DEL FRASCO INTACTO DE 500 g) .

% DE HUMEDAD : $\bar{X} = 0.41 \%$

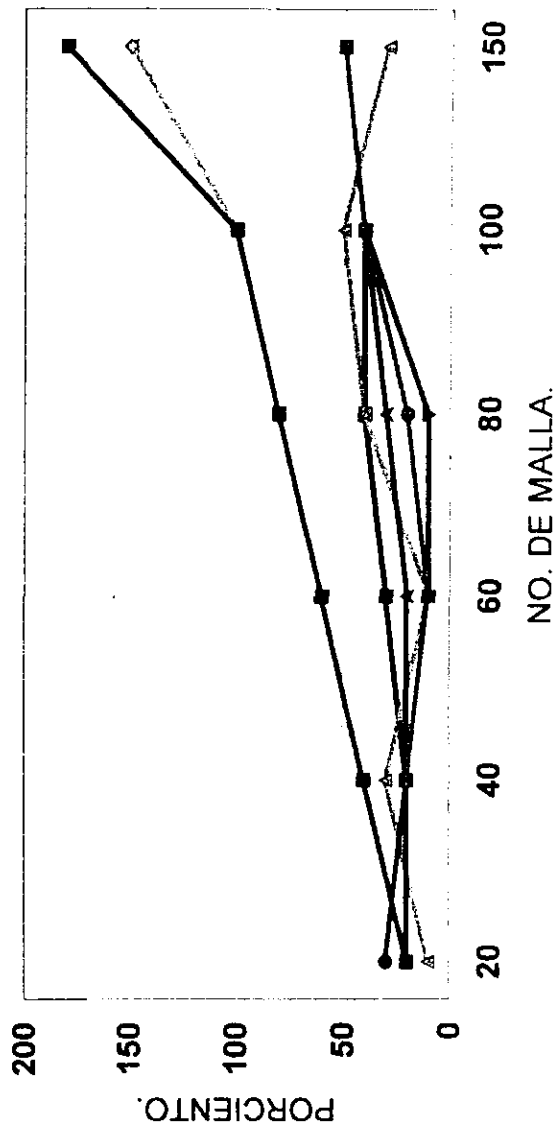
4.2 RESULTADOS DEL ESTUDIO REOLOGICO DEL POLVO DE PLATANO^(R).

DETERMINACION REOLOGICA:

1.- Densidad aparente:	$\bar{X} = 0.6 \text{ g/mL}$
2.- Densidad compactada:	$\bar{X} = 0.698 \text{ g/mL}$
3.- Densidad verdadera :	$\bar{X} = 1.415 \text{ g/mL}$
4.- % de Compactibilidad:	$\bar{X} = 14.06 \%$
5.- Velocidad de Flujo :	$\bar{X} = 2.0 \text{ g/s}$
6.- Angulo de Reposo :	$\bar{X} = 34^\circ$
7.- Porosidad :	$\bar{X} = 0.96$
8.- Espacio Vacío :	$\bar{X} = 1.6$
9.- Tamaño de Partícula :	
(Ver gráfica más adelante)	

TAMAÑO DE PARTICULA.

TAMAÑO DE PARTICULA POLVO DE PLATANO.



4.2.1 RESULTADO DEL % DE HUMEDAD DEL POLVO DE PLATANO⁽¹⁾ DESPUES QUE SE REALIZO LA EVALUACION REOLOGICA :

% DE HUMEDAD : $\bar{x} = 2.37 \%$

4.2.2 % DE HUMEDAD Y ANGULO DE REPOSO DEL POLVO DE PLATANO⁽¹⁾

% DE HUMEDAD.	ANGULO DE REPOSO.
2.37	38°
2.4	34°
3.43	33°

4.2.3 ANGULO DE REPOSO Y No. DE MALLA DEL POLVO DE PLATANO⁽¹⁾

ANGULO DE REPOSO.	No. DE MALLA.
38.15°	100
38.17°	150

4.3 RESULTADOS

DURANTE EL PROCESO DE COMPRESION.

TABLETAS MASTICABLES DE ACIDO ACETIL.
SALICILICO CON POLVO DE PLATANO(1) (100
mg) COMPRESION DIRECTA.

	tiempo (min)	dureza (kg/cm ²)	p. promedio (g/tab)
LOTE 190298ASA-JC	5	9	0.2725
	10	9	0.2752
	15	10.5	0.2725
	20	10.5	0.2725
	25	11.0	0.2752
		$\bar{x} = 10.0$	0.2735
LOTE 230298ASA-JC	5	9	0.2718
	10	9	0.2703
	15	10	0.2716
	20	10	0.2716
	25	11	0.2718
		$\bar{x} = 9.8$	0.2712
LOTE 040398ASA-JC	5	9	0.2725
	10	9	0.2752
	15	10.5	0.2725
	20	10.5	0.2721
	25	11.0	0.2752
		$\bar{x} = 10.0$	0.2735

TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C" CON
 POLVO DE PLATANO
 (125 mg) COMPRESION DIRECTA.

	tiempo (min)	dureza _z (kg/cm ²)	p. promedio (g/tab)
LOTE 190298C-JC	5	10	0.6672
	10	13	0.667
	15	14	0.667
	20	14	0.667
	25	14	0.667
		$\bar{x} = 13.0$	0.66704
LOTE 230298C-JC	5	10	0.6671
	10	13	0.6673
	15	13	0.6670
	20	15	0.6669
	25	14	0.6669
		$\bar{x} = 13.0$	0.66704
LOTE 260298C-JC	5	10	0.6671
	10	14	0.6673
	15	14	0.6670
	20	13	0.6669
	25	14	0.6670
		$\bar{x} = 13.0$	0.66706

TABLETAS DE METRONIDAZOL CON POLVO DE
PLATANO (250 mg)

COMPRESION POR GRANULACION HUMEDA.

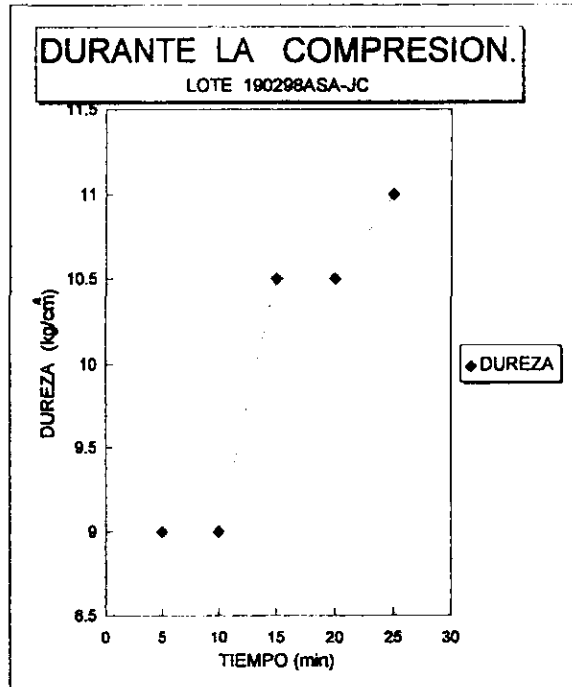
	tiempo (min)	dureza ₂ (kg/cm ²)	p. promedio (g/tab)
LOTE 170298M-JC	5	8	0.5139
	10	8.2	0.5158
	15	8.5	0.5158
	20	8.8	0.5158
	25	7.8	0.5158
		$\bar{X} = 8.2$	0.5154
LOTE 190298M-JC	5	8.3	0.4898
	10	8.3	0.5139
	15	8.5	0.5141
	20	8.8	0.5141
	25	8.8	0.5141
		$\bar{X} = 8.5$	0.5092
LOTE 190298M-JC	5	8.0	0.5139
	10	8.2	0.5158
	15	8.5	0.5158
	20	8.8	0.5158
	25	7.8	0.5158
		$\bar{X} = 8.2$	0.5154

TABLETAS DE PARACETAMOL CON POLVO DE
 PLATANO (R) (250 mg)

PRECOMPRESION POR GRANULACION HUMEDA.

	tiempo (min)	dureza ₂ (kg/cm ²)	p. promedio (g/tab)
LOTE 300398P-JC	5	5	0.3211
	10	5	0.3211
	15	6	0.3211
	20	6	0.3211
	25	6	0.3210
		$\bar{X} = 5.6$	0.3210
LOTE 300398P-JC	5	5	0.3238
	10	5	0.3249
	15	5	0.3251
	20	6	0.3251
	25	6	0.3248
		$\bar{X} = 5.4$	0.3248
LOTE 010498P-JC	5	4	0.3228
	10	4	0.3349
	15	5	0.3411
	20	6	0.3411
	25	6	0.3411
		$\bar{X} = 5.0$	0.3362

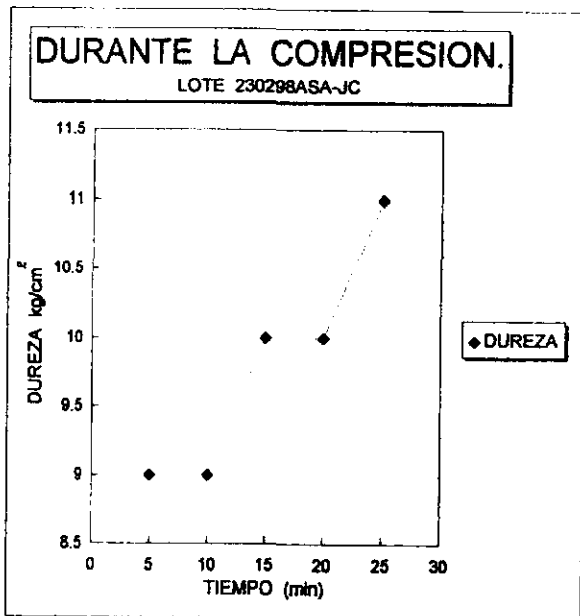
TIEMPO	DUREZA
5	9
10	9
15	10.5
20	10.5
25	11



TABLETAS MASTICABLES INFANTILES DE ACIDO ACETIL SALICILICO
CON POLVO DE PLATANO (R)
COMPRESION DIRECTA.

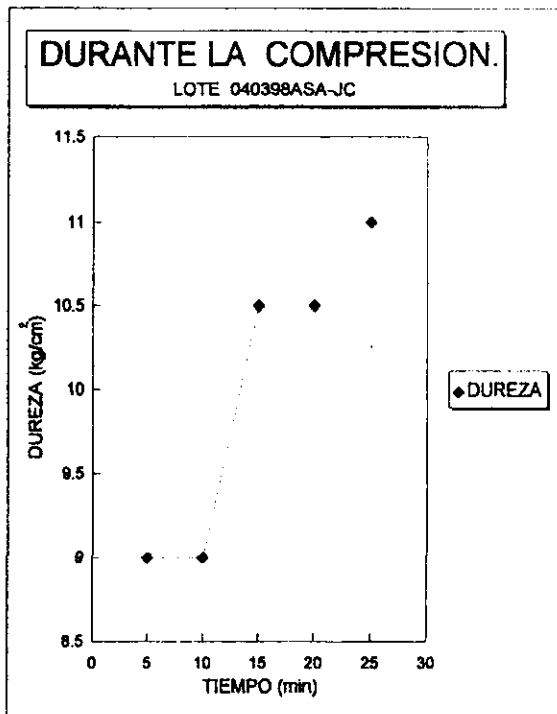
$$\bar{x} = 10.0 \text{ kg/cm}^2$$

TIEMPO	DUREZA
5	9
10	9
15	10
20	10
25	11



TABLETAS MASTICABLES DE ACIDO ACETIL SALICILICO
 CON POLVO DE PLATANO (100 mg)
 $\bar{x} = 9.8 \text{ kg/cm}^2$

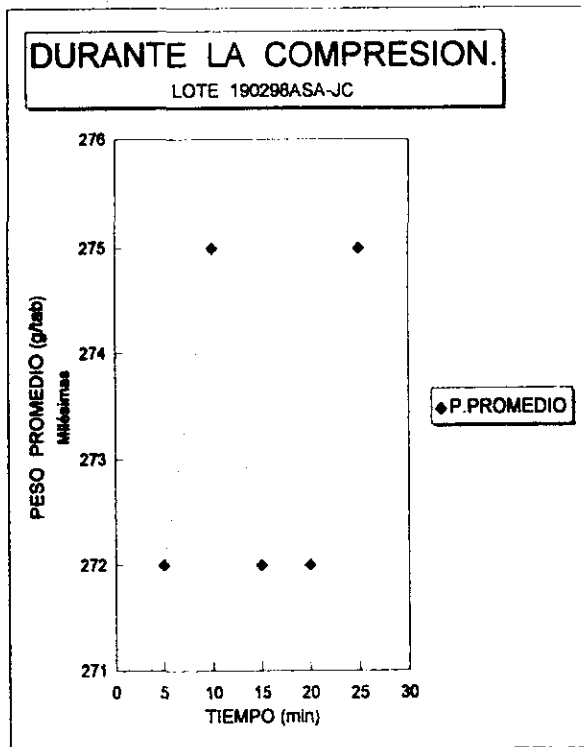
TIEMPO	DUREZA
5	9
10	9
15	10.5
20	10.5
25	11



TABLETAS MASTICABLES DE ACIDO ACETIL SALICILICO CON POLVO
PLATANO (B) COMPRESION DIRECTA

$$\bar{x} = 10.0 \text{ kg/cm}^2$$

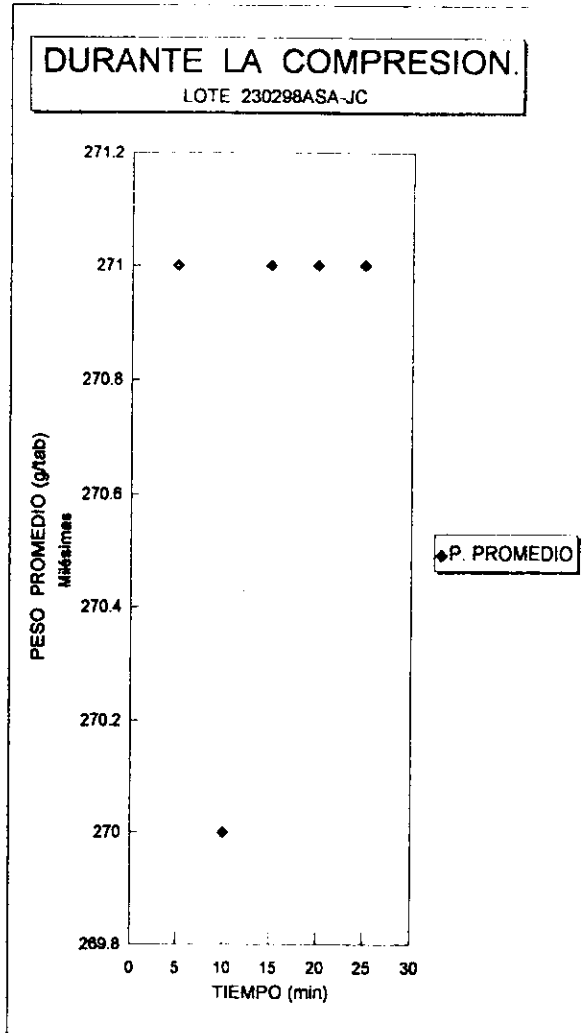
TIEMPO	P.PROMEDIO
5	0.272
10	0.275
15	0.272
20	0.272
25	0.275



TABLETAS MASTICABLES INFANTILES DE ACIDO ACETIL SALICILICO
CON POLVO DE PLATANO (m)
COMPRESION DIRECTA

$$\bar{x} = 0.2735 \text{ g/tab}$$

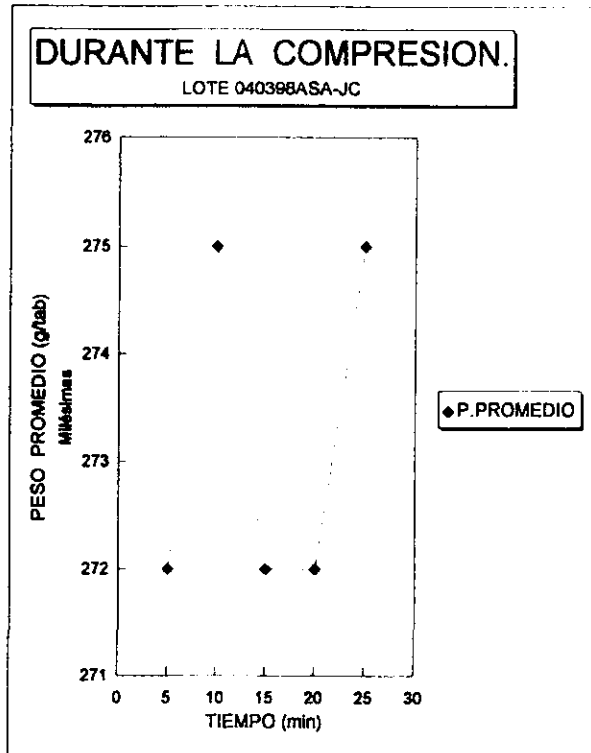
TIEMPO	P. PROMEDIO
5	0.271
10	0.27
15	0.271
20	0.271
25	0.271



TABLETAS MASTICABLES DE ACIDO ACETIL SALICILICO
 CON POLVO DE PLATANO COMPRESION DIRECTA (100 mg)

$$\bar{x} = 0.271 \text{ g/tab.}$$

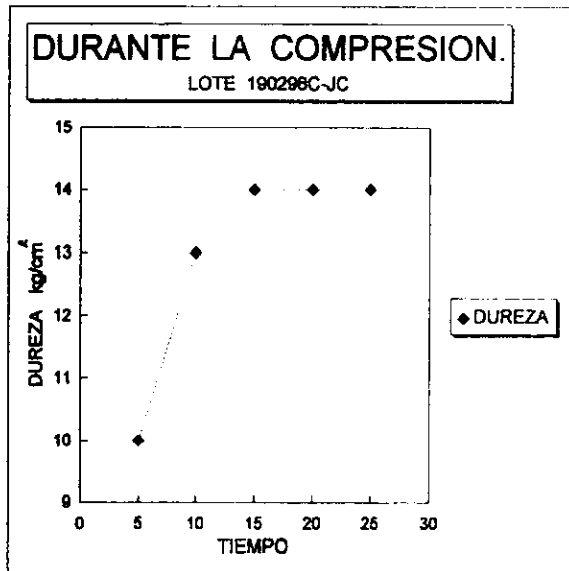
TIEMPO	P.PROMEDIO
5	0.272
10	0.275
15	0.272
20	0.272
25	0.275



TABLETAS MASTICABLES INFANTILES DE ACIDO ACETIL SALICILICO
CON POLVO DE PLATANO (®)
COMPRESION DIRECTA

$$\bar{x} = 0.2735 \text{ g/tab}$$

TIEMPO	DUREZA
5	10
10	13
15	14
20	14
25	14

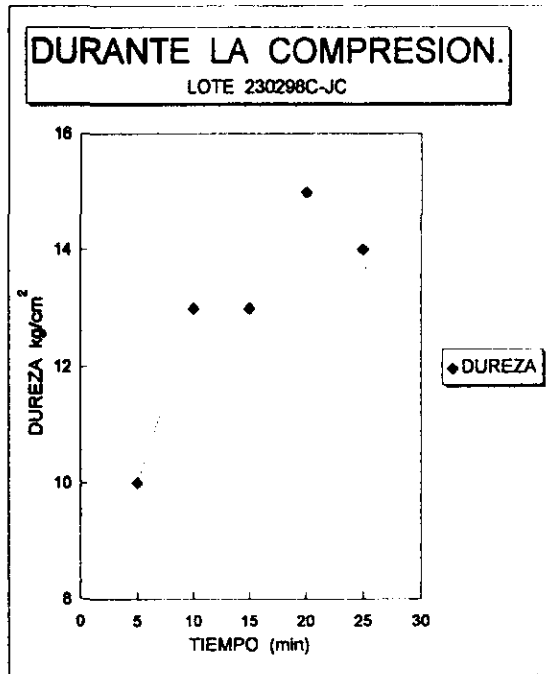


TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA C¹ CON POLVO DE PLATANO (125 mg)

$$\bar{x} = 13.0 \text{ kg/cm}^2$$

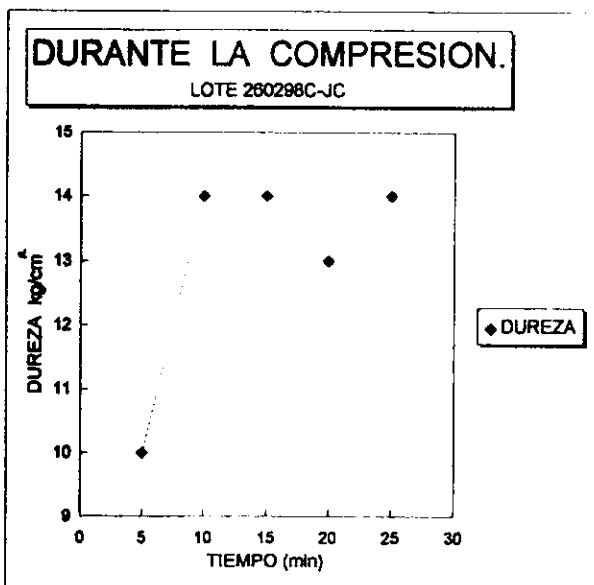
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TIEMPO	DUREZA
5	10
10	13
15	13
20	15
25	14



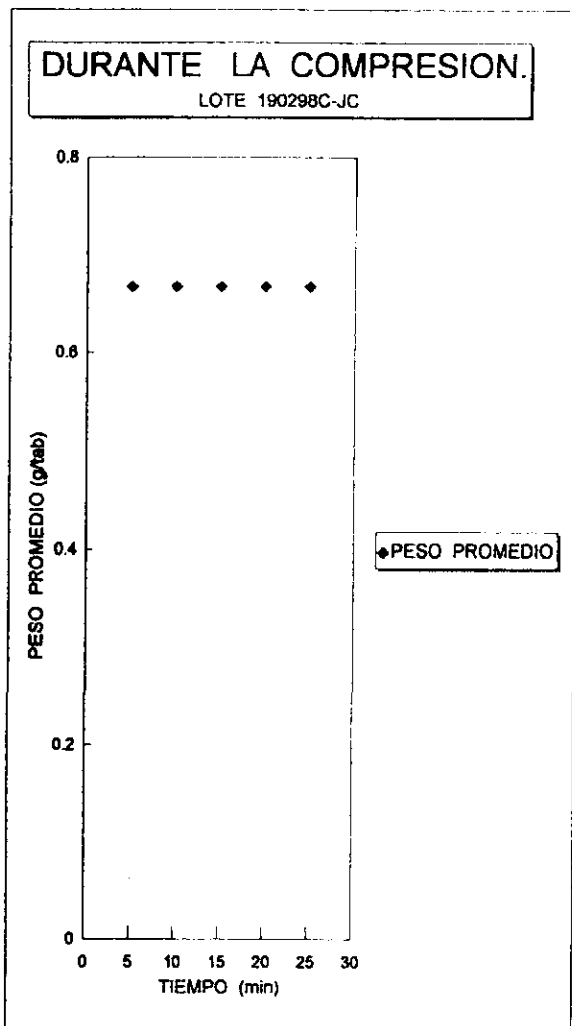
TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C" CON POLVO DE
DE PLATANO (125 mg)
 $\bar{x} = 13.0 \text{ kg/cm}^2$

TIEMPO	DUREZA
5	10
10	14
15	14
20	13
25	14



TABLETAS MASTICABLES CON VITAMINA C
 CON POLVO DE PLATANO (125 mg)
 $\bar{x} = 13.0 \text{ kg/cm}^2$

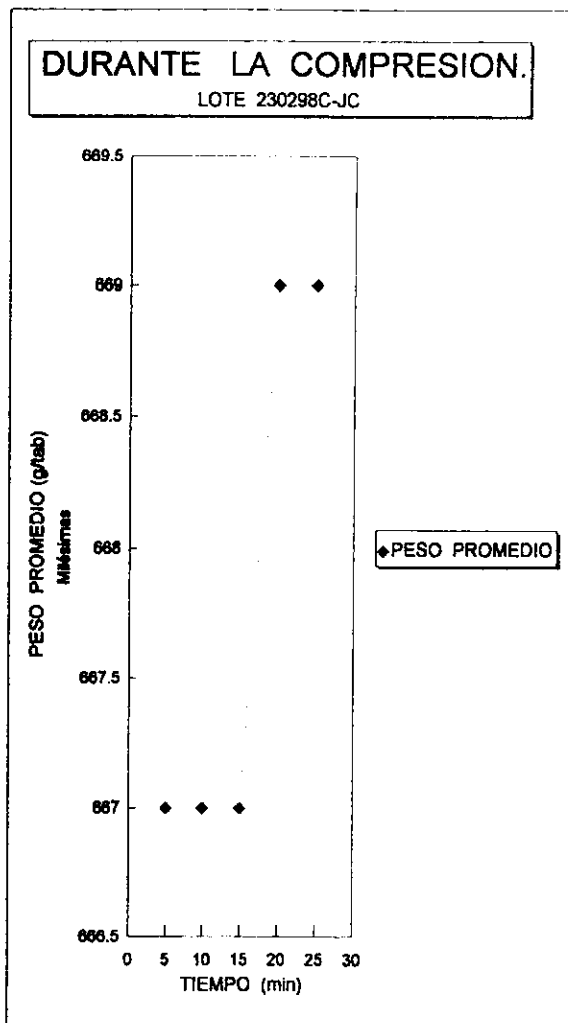
TIEMPO	PESO PROMEDIO
5	0.667
10	0.667
15	0.667
20	0.667
25	0.667



TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C"
(125 mg) COMPRESION DIRECTA.

CON POLVO DE PLATANO
 $\bar{x} = 0.6670 \text{ g/tab.}$

TIEMPO	PESO PROMEDIO
5	0.667
10	0.667
15	0.667
20	0.669
25	0.669

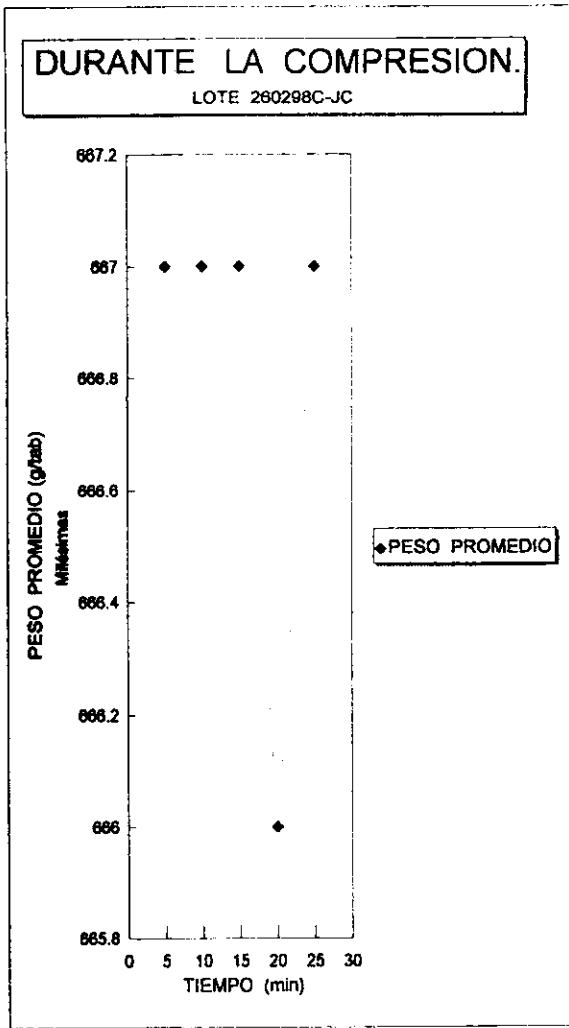


TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA C¹
(125 mg) COMPRESION DIRECTA.

CON POLVO DE PLATANO

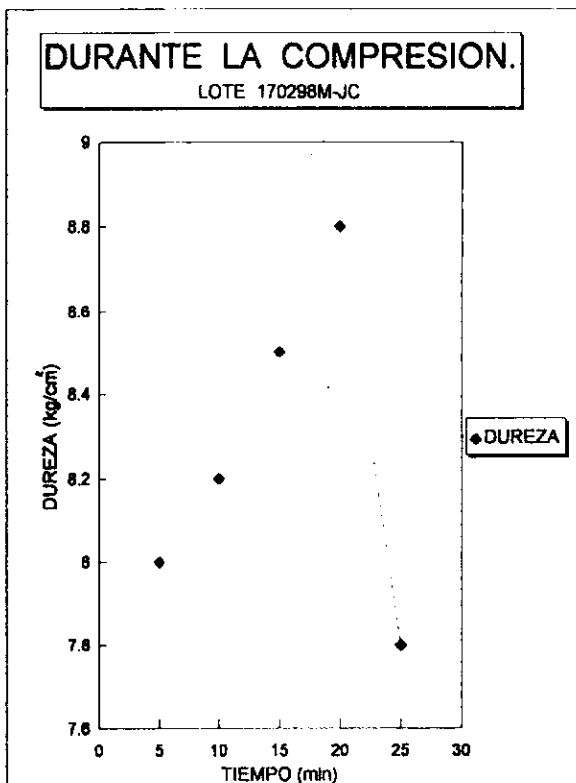
$\bar{x} = 0.6670$ g/ tab.

TIEMPO	PESO PROMEDIO
5	0.667
10	0.667
15	0.667
20	0.666
25	0.667



TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C" CON POLVO DE PLATANO
 (125 mg) COMPRESION DIRECTA. $\bar{x} = 0.6670 \text{ g/ tab.}$

TIEMPO	DUREZA
5	8
10	8.2
15	8.5
20	8.8
25	7.8

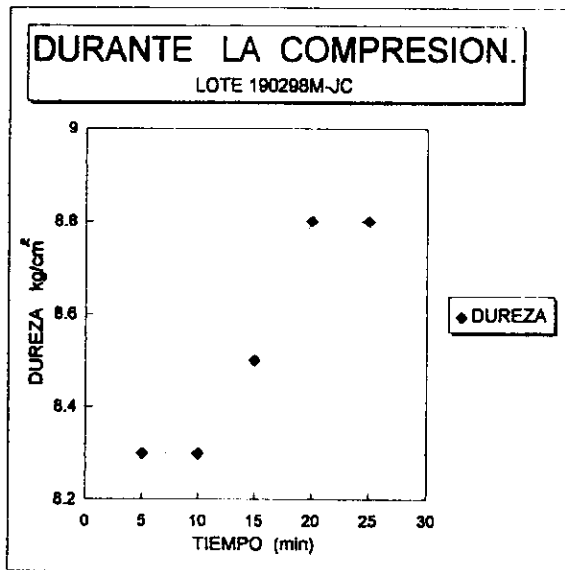


TABLETAS DE METRONIDAZOL CON POLVO DE PLATANO.

COMPRESION POR GRANULACION HUMEDA

$$\bar{x} = 8.2 \text{ kg/cm}^2$$

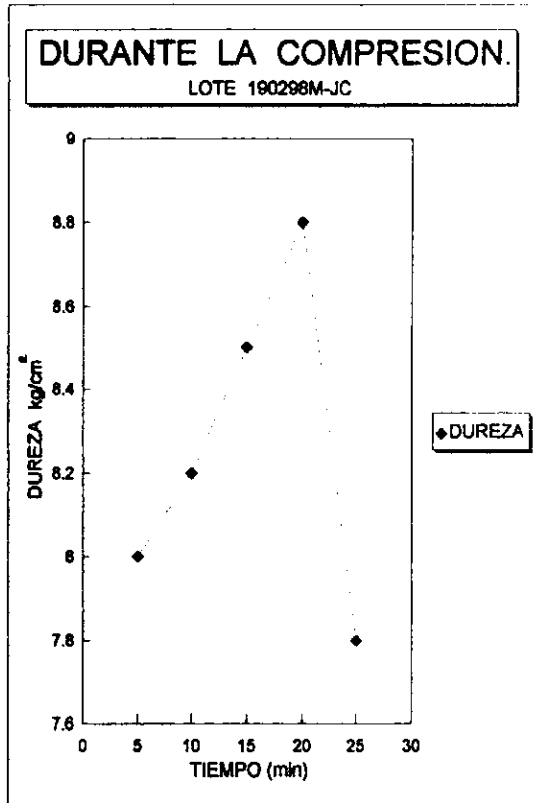
TIEMPO	DUREZA
5	8.3
10	8.3
15	8.5
20	8.8
25	8.8



TABLETAS DE METRONIDAZOL CON POLVO DE PLATANO
(250 mg) POR GRANULACION HUMEDA.

$$\bar{x} = 8.5 \text{ kg/cm}^2$$

TIEMPO	DUREZA
5	8
10	8.2
15	8.5
20	8.8
25	7.8

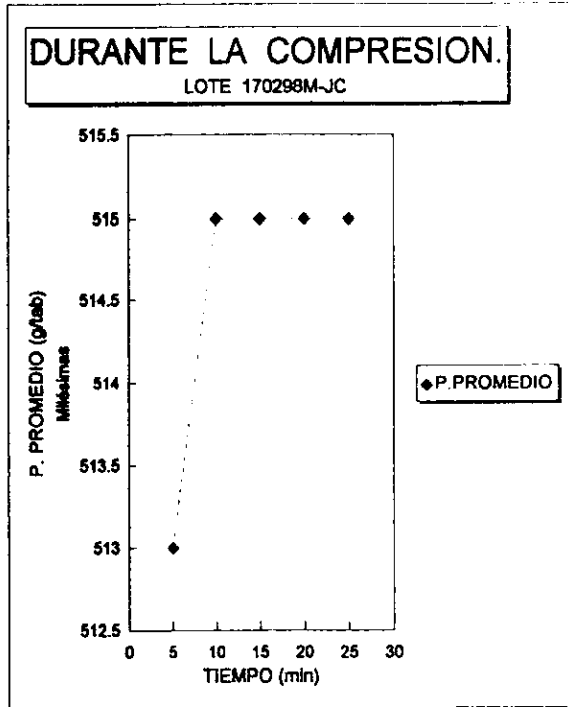


TABLETAS DE METRONIDAZOL CON POLVO DE PLATANO
COMPRESION.

POR GRANULACION HUMEDA.

$$\bar{x} = 8.2 \text{ kg/cm}^2$$

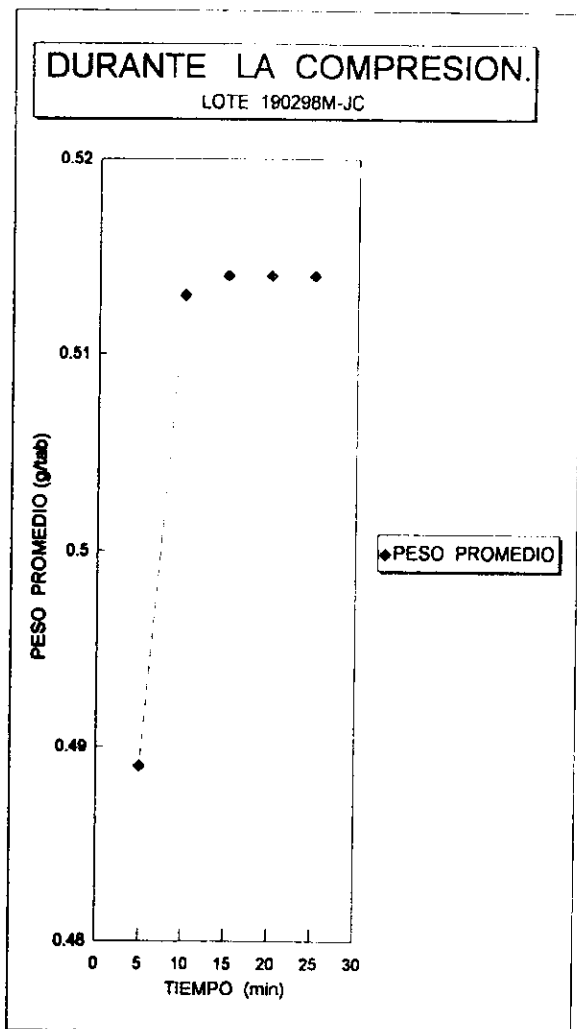
TIEMPO	P.PROMEDIO
5	0.513
10	0.515
15	0.515
20	0.515
25	0.515



TABLETAS DE METRONIDAZOL CON POLVO DE PLATANO
COMPRESION. POR GRANULACION HUMEDA.

$$\bar{x} = 0.5154 \text{ g/tab}$$

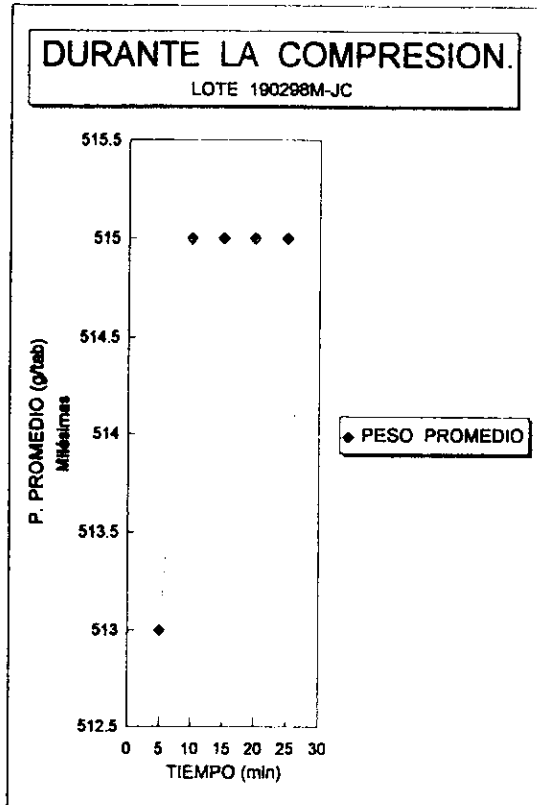
TIEMPO	PESO PROMEDIO
5	0.489
10	0.513
15	0.514
20	0.514
25	0.514



TABLETAS DE METRONIDAZOL CON POLVO DE
(125 mg) POR GRANULACION HUMEDA

$$\bar{x} = 0.509 \text{ g/tab}$$

TIEMPO	PESO PROMEDIO
5	0.513
10	0.515
15	0.515
20	0.515
25	0.515

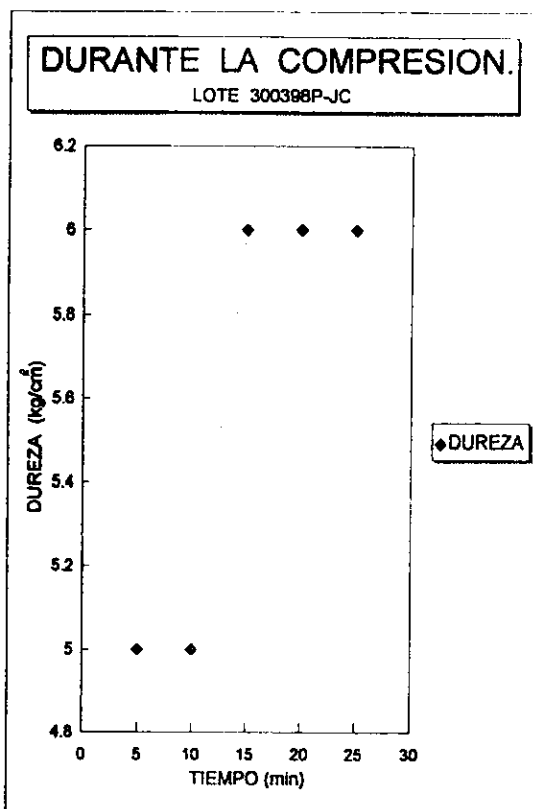


TABLETAS DE METRONIDAZOL CON POLVO DE PLATANO
COMPRESION.

POR GRANULACION HUMEDA.

$$\bar{x} = 0.5154 \text{ g/tab.}$$

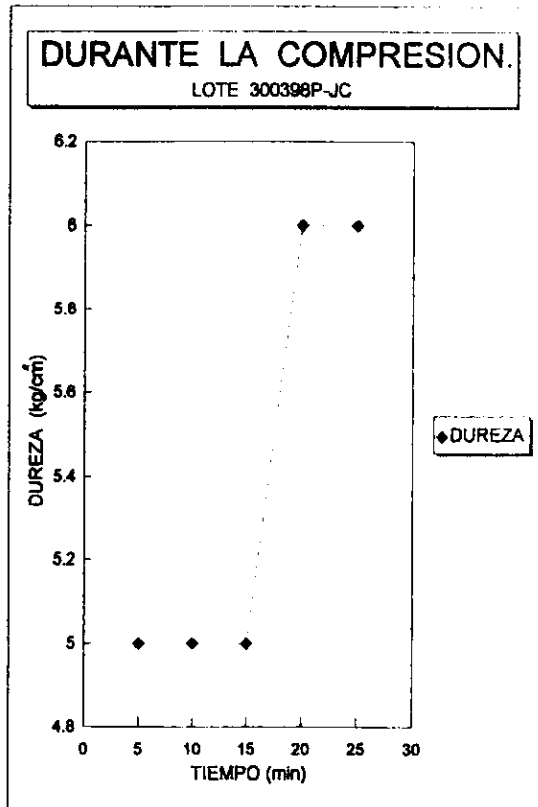
TIEMPO	DUREZA
5	5
10	5
15	6
20	6
25	6



TABLETAS DE PARACETAMOL CON POLVO DE PLATANO
(250 mg) PRECOMPRESION. VIA HUMEDA.

$$\bar{x} = 5.6 \text{ kg/cm}^2$$

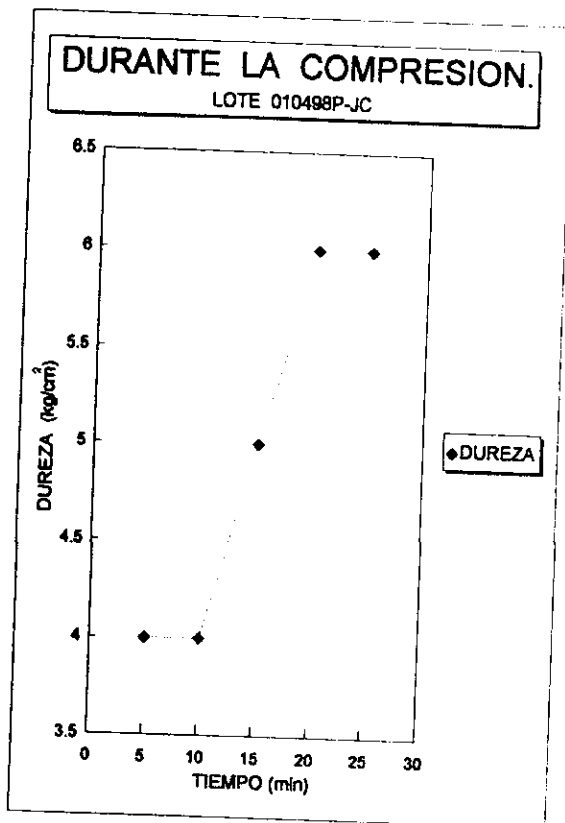
TIEMPO	DUREZA
5	5
10	5
15	5
20	6
25	6



TABLETAS DE PARACETAMOL CON POLVO DE PLATANO
(250 mg) PRECOMPRESION. VIA HUMEDA.

$$\bar{x} = 5.4 \text{ kg/cm}^2$$

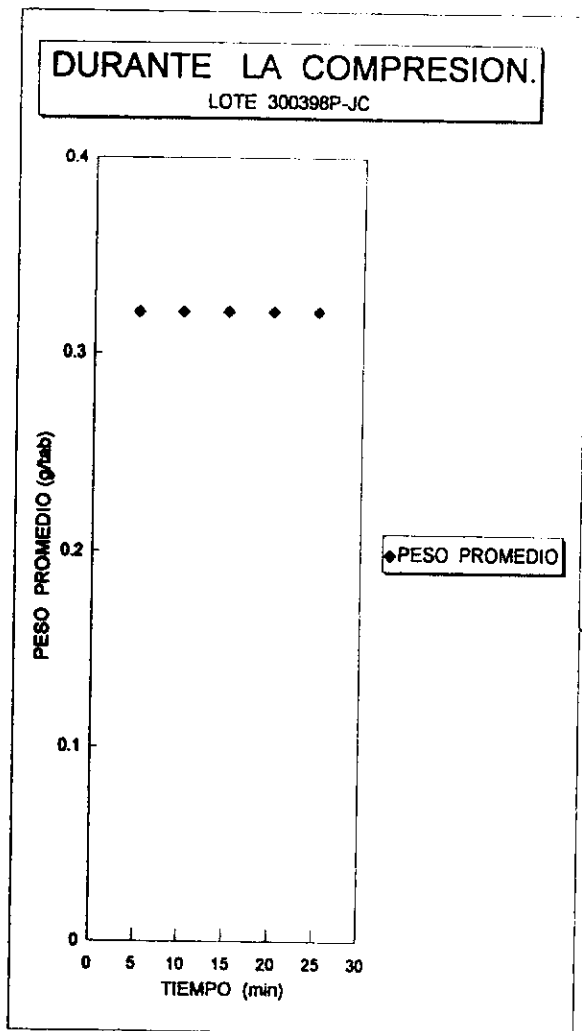
TIEMPO	DUREZA
5	4
10	4
15	5
20	6
25	6



TABLETAS DE PARACETAMOL CON POLVO DE PLATANO
(250 mg) PRECOMPRESION VIA HUMEDA

$$\bar{x} = 5.0 \text{ kg/cm}^2$$

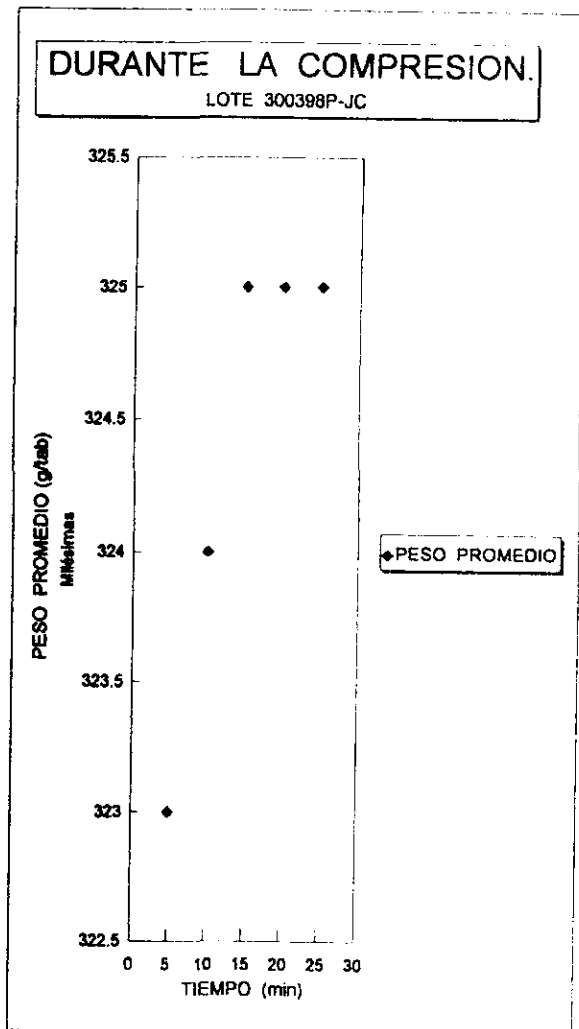
TIEMPO	PESO PROMEDIO
5	0.321
10	0.321
15	0.321
20	0.321
25	0.321



TABLETAS DE PARACETAMOL CON POLVO DE PLATANO
(250 mg) PRECOMPRESION. VIA HUMEDA.

$$\bar{x} = 0.321 \text{ g/tab.}$$

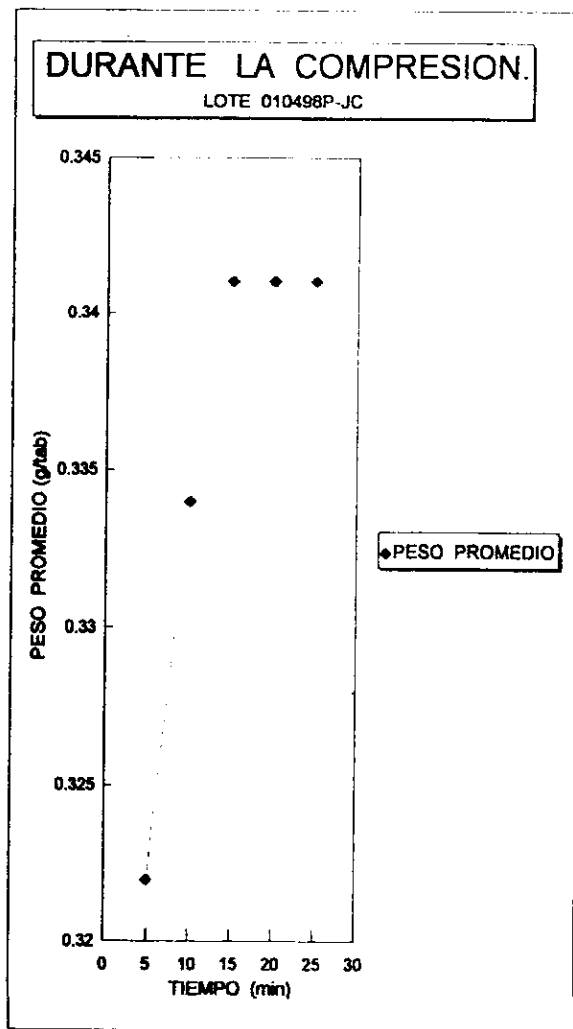
TIEMPO	PESO PROMEDIO
5	0.323
10	0.324
15	0.325
20	0.325
25	0.325



TABLETAS DE PARACETAMOL CON POLVO DE PLATANO
(250 mg) PRECOMPRESION VIA HUMEDA

$$\bar{x} = 0.324 \text{ g/tab}$$

TIEMPO	PESO PROMEDIO
5	0.322
10	0.334
15	0.341
20	0.341
25	0.341



TABLETAS DE PARACETAMOL CON POLVO DE PLATANO
(250 mg) PRECOMPRESION VIA HUMEDA

$$\bar{x} = 0.336 \text{ g/tab}$$

4.4 RESULTADOS .

DEL PRODUCTO TERMINADO

TABLETAS MASTICABLES INFANTILES DE ACIDO
ACETIL SALICILICO CON POLVO DE PLATANO
(100 mg) COMPRESION DIRECTA.

LOTE 190298ASA-JC

	P. PROMEDIO (g/tab)	DUREZA (kg/cm ²)	FRIABILIDAD (%)	T. DESINTEG. (min)	ALTURA (mm)
\bar{x} =	0.2725	10.5	0.0367	5.35	3.0
D.E. =	0.00519	0.3196			
C.V. =	1.9	3.04			

LOTE 230298ASA-JC

	P. PROMEDIO (g/tab)	DUREZA (kg/cm ²)	FRIABILIDAD (%)	T. DESINTEG. (min)	ALTURA (mm)
\bar{x} =	0.2718	10.6	0.0368	5.35	3.0
D.E. =	0.00505	0.3196			
C.V. =	1.85	3.01			

LOTE 040398ASA-JC

	P. PROMEDIO (g/tab)	DUREZA (kg/cm ²)	FRIABILIDAD (%)	T. DESINTEG. (min)	ALTURA (mm)
\bar{x} =	0.2721	10.5	0.0368	5.35	3.0
D.E. =	0.00502	0.5312			
C.V. =	1.84	5.05			

TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C" CON
POLVO DE PLATANO (125 mg)

COMPRESION DIRECTA.

LOTE 190298C-JC

	P. PROMEDIO (g/tab)	DUREZA (kg/cm ²)	FRIABILIDAD (%)	T. DESINTEG. (min)	ALTURA (mm)
\bar{X} =	0.667	14.72	0.0149	4.25	4.0
D.E. =	0.0159	0.884			
C.V. =	2.38	6			

LOTE 230298C-JC

	P. PROMEDIO (g/tab)	DUREZA (kg/cm ²)	FRIABILIDAD (%)	T. DESINTEG. (min)	ALTURA (mm)
\bar{X} =	0.6676	15.04	0.0149	4.25	4.0
D.E. =	0.0163	0.8741			
C.V. =	2.44	5.81			

LOTE 260298C-JC

	P. PROMEDIO (g/tab)	DUREZA (kg/cm ²)	FRIABILIDAD (%)	T. DESINTEG. (min)	ALTURA (mm)
\bar{X} =	0.668	15.09	0.0149	4.2	4.0
D.E. =	0.014	0.9102			
C.V. =	2.09	6.03			

TABLETAS DE METRONIDAZOL CON POLVO DE PLATANO (250 mg)

COMPRESION POR GRANULACION HUMEDA.

LOTE 170298M-JC

	P. PROMEDIO (g/tab)	DUREZA (kg/cm ²)	FRIABILIDAD (%)	T. DE DESINTEG (min)	ALTURA (mm)
\bar{X} =	0.5158	8.5	0.0431	3.35	4.0
D.E. =	0.00387	0.0832			
C.V. =	0.75	0.9788			

LOTE 190298M-JC

	P. PROMEDIO (g/tab)	DUREZA (kg/cm ²)	FRIABILIDAD (%)	T. DE DESINTEG. (min)	ALTURA (mm)
\bar{X} =	0.5141	8.5	0.0429	3.4	4.0
D.E. =	0.00718	0.0797			
C.V. =	1.39	0.9376			

LOTE 190298M-JC

	P. PROMEDIO (g/tab)	DUREZA (kg/cm ²)	FRIABILIDAD (%)	T. DESINTEG. (min)	ALTURA (mm)
\bar{X} =	0.4857	8.5	0.043	3.4	4.0
D.E. =	0.00278	0.0832			
C.V. =	0.572	0.9788			

TABLETAS DE PARACETAMOL CON POLVO DE
 PLATANO. PRECOMPRESION
 GRANULACION HUMEDA.

LOTE 300398P-JC

	P. PROMEDIO (g/tab)	DUREZA (kg/cm ²)	FRIABILIDAD (%)	T. DE DESINTEG. (min)	ALTURA (mm)
\bar{X} =	0.3016	5.6	0.0439	3.0	3.0
D.E. =	0.0046	0.0515			
C.V. =	1.525	0.9196			

LOTE 300398P-JC

	P. PROMEDIO (g/tab)	DUREZA (kg/cm ²)	FRIABILIDAD (%)	T. DE DESINTEG. (min)	ALTURA (mm)
\bar{X} =	0.3015	5.4	0.0441	3.0	3.0
D.E. =	0.0046	0.0515			
C.V. =	1.525	0.9537			

LOTE 010498P-JC

	P. PROMEDIO (g/tab)	DUREZA (kg/cm ²)	FRIABILIDAD (%)	T. DE DESINTEG. (min)	ALTURA (mm)
\bar{X} =	0.2827	5	0.0439	3.0	3.0
D.E. =	0.0043	0.0515			
C.V. =	1.5221	1.03			



DEPARTAMENTO DE CONTROL ANALÍTICO

Licencia Sanitaria N° 0000249 F

MUESTRA <u>Pelero de Plátano (PTI 19-01)</u>	LOTE <u>70310</u>
PROCEDENCIA <u>Lab de Tecnología Farmacéutica</u>	ENVIADO POR <u>Ing. Enrique Pérez Rueda</u>
FECHA DE RECEPCIÓN <u>28-IX-97</u>	ANÁLISIS N° <u>AI-3797</u>
	FECHA INFORME <u>11-IX-97</u>

DETERMINACIÓN Y MÉTODO	RESULTADOS	LÍMITES
<u>Series Microbiológicas</u> <u>FEHM C. C. I. (1994) pág 194</u>		
<u>1.- Cuenta total de microorganismos mesófilos aerobios</u>	<u>100 75 UFC/g</u>	
<u>2.- Cuenta total de Hongos</u>	<u>50 25 UFC/g</u>	
<u>3.- Cuenta total de Levaduras</u>	<u>menos de 10 UFC/g</u>	
<u>4.- Identificación de microorganismos Objeto de estudio</u>		
<u>4.1 <u>Salmonella sp</u></u>	<u>Negativo</u>	
<u>4.2 <u>Escherichia coli</u></u>	<u>Negativo</u>	
		<u>Recibi</u> <u>[Signature]</u> <u>19-IX-97</u>

OBSERVACIONES al de recibió en el Depto de Control Analítico en una bolsa de plástico transparente, conteniendo aproximadamente 20 g de muestra.

[Signature]
Reso. OFB M^{te} Luisa García Prieta

ANALISTA HC Enriquez M.

CAPITULO V

ANALISIS DE RESULTADOS.

A. DEL POLVO DE PLATANO ^(R) :

Los frascos de 500g de polvo de plátano ^(R) fueron cordialmente donados al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica por Industrial Deshidratadora, S.A. de C.V. , inmediatamente después se envió una muestra al departamento de control analítico de esta facultad, para el análisis microbiológico ; este estudio reportó los siguientes resultados :

- 1.- Cuenta total de microorganismos aeróbicos : 75 UFC/g
- 2.- Cuenta total de hongos : 25 UFC/g
- 3.- Cuenta total de levaduras : menos de 10 UFC/g
- 4.- Identificación de microorganismos objetables (Salmonela sp. E. coli) : negativo.

Este análisis nos muestra que el polvo de plátano ^(R) cumple con los requerimientos por la F.E.U.M. (6a. edición 1994, pag.194).

Luego se procedió a determinar el % de humedad del frasco intacto, antes de proceder con el estudio reológico y después de la evaluación reológica. Estas determinaciones se realizaron por triplicado y se muestran los resultados de su media aritmética :

HUMEDAD ANTES DE LA EVALUACION REOLOGICA : $\bar{X} = 0.41 \%$

HUMEDAD DESPUES DE LA EVALUACION REOLOGICA : $\bar{X} = 2.37 \%$

Observamos entonces, que después de la evaluación reológica estaba más húmedo; por ello se trabajó con extremo cuidado en la elaboración de las tabletas. Se advirtió en el presente trabajo que al exponer el polvo de plátano ^(R) al medio ambiente cambiaba de color y de consistencia debido a la humedad relativa del laboratorio y sobre todo en la época de lluvias en la ciudad de México.

B. DE LAS DETERMINACIONES REOLOGICAS :

La densidad aparente, la velocidad de flujo y el ángulo de reposo se realizaron por triplicado. Las condiciones ambientales en que se llevó a cabo el estudio reológico del polvo de plátano (R) fueron las que predominaban en los meses lluviosos de julio y agosto de 1997, con una humedad del 73 % , según lo informó el Meteorológico Nacional en la ciudad de México.

Cabe señalar que después de la determinación de la densidad compactada, el polvo de plátano (R) se apreció como un polvo compacto y firme en la probeta por el tiempo que estuvo expuesto a la humedad del medio ambiente durante esta evaluación.

B. 1 El % de compactibilidad fué del 14.06 % ; según la bibliografía un % de compactibilidad oscilante entre un 5 y 15 % nos indica que es un polvo con excelente grado de fluidez, por lo tanto podemos indicar que el polvo de plátano posee un grado de fluidez bueno y coadyuva a la compactación.

Posteriormente se considera que para poder tener un buen flujo no solo se necesita contar con un valor específico teórico sino que debemos tomar en cuenta las características de cada componente, el % de humedad del granulado y comportamiento de éstos al momento de comprimir.

B. 2 El promedio del ángulo de reposo fué de 34 grados ; según lo marca la bibliografía su fluidez es regular con este valor. Sin embargo, el comportamiento del polvo de plátano (R) durante el proceso de compresión directa se comporta de un modo contrario. Se utilizó para esta determinación el método del embudo y se observó que en la cola de este mismo quedaba un "tapón" cerrado y firme. La humedad estaba influyendo en la velocidad de flujo, ya que al aumentar la humedad el ángulo de reposo se reduce.

Al tomar muestras de la malla no. 100 y no. 150 y determinarle el ángulo de reposo, se apreció un significativo aumento en éste conforme se reducía el tamaño de partícula.

B. 3 Al graficar no. de malla vs el % retenido podemos determinar que el 50 % de la distribución de las partículas se encuentran entre la malla no. 60 y la malla no. 80.

C. DURANTE EL PROCESO DE COMPRESION :

A continuación sólo se presentan los resultados con el número de lote :

C. 1 DUREZA PROMEDIO kg/cm^2

TABLETAS DE ACIDO ACETIL SALICILICO CON POLVO DE PLATANO.

Lote 190298ASA-JC	10.0
Lote 230298ASA-JC	9.8
Lote 040398ASA-JC	10.0

TABLETAS DE VITAMINA C CON POLVO DE PLATANO.

Lote 190298C-JC	13.0
Lote 230298C-JC	13.0
Lote 260298C-JC	13.0

TABLETAS DE METRONIDAZOL CON POLVO DE PLATANO.

Lote 170298M-JC	8.2
Lote 190298M-JC	8.5
Lote 190298M-JC	8.2

TABLETAS DE PARACETAMOL CON POLVO DE PLATANO.

Lote 300398P-JC	5.6
Lote 300398P-JC	5.4
Lote 010498P-JC	5.0

En los lotes de las tabletas masticables de ácido acetil salicílico con polvo de plátano, sus gráficas nos exponen que en los primeros 5 minutos los tres lotes empiezan con una dureza de 9 kg/cm y al finalizar la compresión ya mostraba una dureza de 11 kg/cm. Su dureza promedio de los tres lotes no presentan una variabilidad significativa.

Durante el proceso de compresión de las tabletas masticables de vitamina C con polvo de plátano, sus gráficas nos exhiben que en los primeros 5 minutos los tres lotes ya registran una dureza de 10 kg/cm y al concluir el proceso ya era de 14 kg/cm sobrepasando los límites establecidos. Su dureza promedio nos indica poca variabilidad.

Con las tabletas de metronidazol con polvo de plátano, su dureza promedio de los tres lotes no representan gran variabilidad.

En la precompresión de las tabletas de paracetamol con polvo de plátano, el proceso nos expone que en los 5 y 10 minutos los 2 lotes exhiben la misma dureza. Durante el proceso de compresión, los tres lotes terminan con la misma dureza; aunque su dureza promedio no es la misma.

C.2 PESO PROMEDIO g/tab.

TABLETAS DE ACIDO ACETIL SALICILICO CON POLVO DE PLATANO.

Lote 190298ASA-JC	0.2735
Lote 230298ASA-JC	0.2712
Lote 040398ASA-JC	0.2735

TABLETAS DE VITAMINA C CON POLVO DE PLATANO.

Lote 190298C-JC	0.6670
Lote 230298C-JC	0.6670
Lote 040398C-JC	0.6670

TABLETAS DE METRONIDAZOL CON POLVO DE PLÁTANO.

Lote 170298M-JC	0.5154
Lote 190298M-JC	0.5092
Lote 190298M-JC	0.4925

TABLETAS DE PARACETAMOL CON POLVO DE PLÁTANO.

Lote 300398P-JC	0.3210
Lote 300398P-JC	0.3248
Lote 010498P-JC	0.3362

Durante el proceso de la compresión directa de las tabletas masticables de ácido acetil salicílico con polvo de plátano (p), los lotes 190298ASA-JC y 040398ASA-JC muestran el mismo peso promedio durante todo el proceso.

Los otros tres lotes realizados por compresión directa nos indican que los tres lotes tienen un mismo peso promedio/tab. Los lotes 230298C-JC y 260298ASA-JC evidencian una igualdad durante el proceso de compresión. El primer lote el proceso es casi constante.

Durante el proceso de fabricación de las tabletas de metronidazol con polvo de plátano (p) por granulación húmeda, registra poca variabilidad en su peso promedio/tab ; aunque en los 15,20 y 25 minutos del proceso los lotes 170298M-JC y 190298M-JC exhiben un peso promedio/tab constante. Los lotes anteriores : 170298M-JC y 190298M-JC muestran una similitud durante el proceso.

Durante el proceso de manufactura de las tabletas de paracetamol con polvo de plátano (p) por precompresión con una granulación húmeda se registra una variabilidad en peso promedio/tab.

Los procesos que se realizaron con una granulación húmeda , muestran una variabilidad en su peso promedio/tab y en cuanto se refiere a su dureza hay similitud entre ellos.

D. DEL PRODUCTO TERMINADO :

Los tres primeros lotes de tabletas de ácido acetil salicílico que se llevaron a cabo por compresión directa, comparten casi el mismo coeficiente de variación en su peso promedio. Cuando nos referimos a la media aritmética en su dureza el lote 190298ASA-JC y 040398ASA-JC tienen la misma media aritmética, no así su coeficiente de variación. Su dureza de 10.5 y 10.5 kg/cm supera las especificaciones establecidas. Se observo que las tabletas presentan un porcentaje de friabilidad inferior al 0.5 % que está dentro los límites. Su tiempo de desintegración es el mismo en los tres lotes.

Los tres lotes presentaron buenas características de compresión. El flujo en la tableteadora fué bueno, no se observo adhesión a los punzones ni a las paredes de la matriz.

Las características organolépticas de las tabletas son buenas, su aspecto y sabor son agradables, aunque no se deberán masticar, sino chupar porque estos comprimidos son chiclosos.

Los siguientes lotes de las tabletas de vitamina C con polvo de plátano (p) : 190298C-JC , 230298C-JC y 260298C-JC, guardan entre sí

mucha similitud en sus características organolépticas (color, olor sabor) , en su comportamiento en la tableteadora, en su variación de peso y en el porcentaje de friabilidad. su dureza sobrepasa las especificaciones establecidas.

Por otra parte, las tabletas de metronidazol con polvo de plátano^(R) por granulación húmeda nos indican una gran variabilidad en su peso promedio. Cuando nos referimos a su dureza promedio muestran poca variabilidad. Los lotes 170298M-JC y 190298M-JC tienen el mismo coeficiente de variación : 0.9788. Los tres lotes poseen casi el mismo porcentaje de friabilidad.

Los últimos lotes de las tabletas de paracetamol con polvo de plátano^(R) se realizaron a través de una precompresión de una granulación húmeda alcohólica. Estos se llevaron a cabo en lotes de 200 tabletas cada uno, observándose que el flujo del granulado no era el adecuado cuando se preparaba un granulado para un lote de 500 tabletas, pues se aglomeraba en la tolva alimentadora, por esta razón se realizaron lotes menores.

Su dureza es de 5.6 , 5.4 y 5.0 kg/cm^2 , pero comparten así casi el mismo coeficiente de variación, su porcentaje de friabilidad y su tiempo de desintegración. Las características organolépticas son buenas a través del tiempo, prevalece el sabor a plátano y así enmascara el sabor amargo del principio activo.

La razón en que se realizaron los tres lotes de paracetamol con polvo de plátano^(R) de 200 tabletas cada uno, fue que se observó que el granulado adquiriría más humedad cuanto más tiempo permanecía en la tolva alimentadora.

CAPITULO VI

C O N C L U S I O N :

De acuerdo a los resultados del presente trabajo, se concluye lo siguiente :

- a. Actualmente existe en nuestro país una planta deshidratadora que hace de fácil adquisición este excipiente.
- b. El plátano en polvo_(p) tiene propiedades reológicas y de compresibilidad que hace de la compresión directa una operación unitaria sencilla, de fácil y barata instalación.
- c. El plátano en polvo_(p) es un versátil excipiente que permite asegurar una nueva modalidad terapéutica con efectos colaterales nulos.
- d. El plátano en polvo_(p) posee características de diluyente, de aglutinante y desintegrante, lo que hace posible la manufactura y estudio de las tabletas.
- e. El plátano en polvo_(p) es un producto alimenticio industrializado que les confiere un valor nutritivo a las tabletas.
- f. El plátano en polvo_(p) se conserva durante su almacenamiento y se facilita su manipulación como otro excipiente utilizado por la industria farmacéutica.
- g. Se podrá ofrecer en el futuro a la industria farmacéutica el plátano en polvo_(p) como un excipiente para un amplio uso farmacéutico.
- h. Se realizó la granulación húmeda alcohólica para el tratamiento previo de los principios activos : metronidazol y paracetamol.
- i. Los granulados obtenidos para la manufactura de las tabletas de paracetamol presentaron cierta adhesión a los punzones y a la matriz de la máquina tableteadora cuando aumentaba el tiempo de operación, por ello los tres lotes realizados con este principio activo son menores en comparación con los otros lotes de vitamina "C" y de ácido acetil salicílico.
- j. Las tabletas como producto terminado presentan características organolépticas agradables.

En cuanto al trabajo futuro, se hace notar lo siguiente :

* Realizar estudios de estabilidad acelerada y de anaquel al producto terminado.

* Mejorar la granulaci3n humeda alcoh3lica para el metronidazol y el paracetamol. Esta operaci3n unitaria es clave fundamental para estos comprimidos.

* Llevar a cabo un estudio de mercado amplio y confiable para conocer la aceptaci3n y consumo de estas formas farmac3uticas.

SUGERENCIA :

Es innegable que el estado sanitario del Tercer Mundo es m3s que mediocre. Pero la objetividad m3s elemental obliga a reconocer que la industria farmac3utica occidental contribuye a mejorar esta situaci3n y de forma m3s activa de lo que se dice.

Para cumplir el desaf3o que se plantea la OMS =la salud para todos en el a3o 2000 es preciso que exista una cooperaci3n entre la industria farmac3utica y una planta deshidratadora como la que hay en la ciudad de M3xico en especial en la regi3n del Soconusco en Chiapas para obtener medicamentos de alto valor nutritivo, ya que el pl3tano deshidratado posee m3s vida de anaquel que el fruto mismo. Pues se tendr3 un costo como materia prima m3s reducido, sin tener que depender de intermediarios para la venta de este fruto, pues son los intermediarios los que obtienen las principales ganancias derivadas del pl3tano, dejando a los agricultores una infima ganancia principalmente cuando hay 3pocas de sequ3a o temporadas de lluvias intensas como en el a3o de 1998, en donde las condiciones climatol3gicas le fueron adversas.

Los medicamentos desarrollados durante este trabajo son medicamentos esenciales contra las enfermedades infecciosas y parasitarias, azotes que estuvieron sufriendo las poblaciones durante y despu3s de tanta lluvia que cay3 en esta regi3n, disminuir3a los problemas de las poblaciones rurales, que adem3s de los econ3micos y demogr3ficos aislan m3s a estas comunidades.

As3 la industria farmac3utica tendr3a un proceso de manufactura de los medicamentos rentable, dando lugar a productos eficaces, seguros y estables. Adem3s de aprovechar al m3ximo la producci3n de este fruto, contribuyendo en gran parte con el progreso y desarrollo de nuestro pa3s.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Alpizar R.M.S. y Pérez Ruelas J : MANUAL DE PRACTICAS. TECNOLOGIA FARMACEUTICA II. Depto de Farmacia. Facultad de Química. UNAM. Julio 1997.
- 2.- Alleva D.S. Schwartz, J.B., Drug Dev. Pharm Sci,55: 1291,1986.
- 3.- Anderson L. Dibble M.V. Turkki R.R., Mitche H.S., Ryngergen H. J.: NUTRICION Y DIETA DE COOPER. 17a. Edición Interamericana,1994.
- 4.- Boletín Técnico : Degussa (División de Pigmentos) Elcema. Celulosa Micronizada.
- 5.- Boletín Técnico : pH-6 F.M.C. Corporation. Avicel, Microcrystalline Cellulose.
- 6.- Boletín Técnico : Staley Corporation. Industrial Products, Starx-1500.
- 7.- Boletín Técnico : UNICAB IND. S.A. de C.V. Depto de Agroquímicos. México 1986.
- 8.- Danish F.Q., Parrott, E.L., J. Pharm Sci, 60(4) : 548-554, 1971.
- 9.- European Pharmacopeia : Third Edition : June 1996 p. 127-131.
- 10.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos : 1994. Sexta Edición.
- 11.- Fonner. D.E., Anderson N.R., Banker G.S., : GRANULATION AND TABLET CHARACTERISTICS IN PHARMACEUTICAL. DOSAGE FORM. Tablets. Vol 2 Marcel Dekker Inc., USA 1981.
- 12.- Gioia A, Pharm Tech, Feb., 65-68, 1980.

- 13.- Habil, R.V. y Mamfred, B. : **TRATADO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA.** Traducido de la 3era edición alemana por el profesor Dr. Nuñez C. Antonio. Editorial Acribia Zaragoza, España. 1987.
- 14.- Helman José : **FARMACOTECNIA, TEORICA Y PRACTICA** México 1981 Editorial CECSA.
- 15.- Información Técnica : **Vanzone, S.A.** de C.V. Vampress. Fórmula Uno.
- 16.- Lieberman, H.A. and Lachman L. : **PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM TABLETS.** Vol 1: Cap. 4 y Cap 3 ; Vol 2 : Cap 4 y Cap 5 . Marcel Dekker Inc. New York and Basel, 1990.
- 17.- **Metereológico Nacional en la Ciudad de México.** 626 86 00 Ext.3484.
- 18.- MIT: **Organismos Bénéficos y Manejo Racional de Plaguicidas :** Hortalisas, Frutas y Flores. Marzo 31, 1997.
- 19.- Moss A.A.H. y G. Nonhebeh M.A., D. Sc., C. Eng.,F. Inst F., F.R.: **EL SECADO DE SOLIDOS EN LA INDUSTRIA QUIMICA.** Ed. Reverté 1981.
- 20.- Pistono S. Raschieri : **DESECACION DE LOS PRODUCTOS VEGETALES.** Editorial Reverté, S.A. México, 1995.
- 21.- Ponce Jiménez Patricia: **PALABRA VIVA DEL SOCONUSCO. NUESTRA FRONTERA SUR.** SEP. Cultura 1985.
- 22.- **Remington's Pharmaceutical Sciences.** Marck Publishing Company 1980. Easton, Pennsylvania. 16th Edition p. 1553 y 1565.
- 23.-{R} : **Plátano en polvo.** Industrial Deshidratadora S.A. de C.V. Av. Tlahuac No. 4615-3. Tel. 6 56 00 24 y 6 56 64 38.
- 24.- Salinas Rodriguez Elba Rosa : **EMPLEO DE LA PULPA DE PLATANO DESECADA COMO MATERIA PRIMA PARA LA ELABORACION DE UN EXCIPIENTE DE COMPRESION DIRECTA DE TABLETAS.** México, D.F. : Universidad Femenina de México : 1995 p.99 Tesis.