



41
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EVALUACION DE LA FORMULACION DE TABLETAS
DE METRONIDAZOL MEDIANTE EL ANALISIS DE
LAS PROPIEDADES REOLOGICAS DEL PRINCIPIO
ACTIVO Y EXCIPIENTES

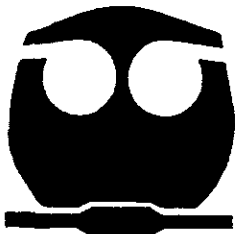
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

JOSE CARLOS GONZALEZ SALAZAR



MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

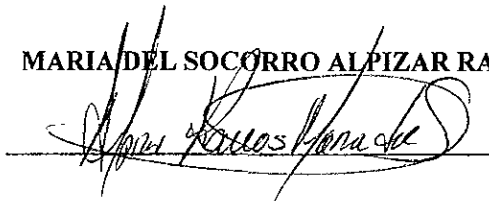
Presidente: Prof. JOSE BENJAMIN ROBLES GARCIA.
Vocal: Prof. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.
Secretario: Prof. JUAN MANUEL PEGUERO ZAMBRANO.
1er. Suplente : Prof. LILIANA AGUILAR CONTRERAS.
2o. Suplente: Prof. ERNESTINA HERNANDEZ GARCIA.

Sitio donde se desarrollo el tema:

**LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA
FACULTAD DE QUIMICA. UNAM**

Asesor del Tema:

MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Maria del Socorro Alpizar Ramos', is written over a horizontal line.

Sustentante:

JOSE CARLOS GONZALEZ SALAZAR



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jose Carlos Gonzalez Salazar', is written over a horizontal line.

¡G R A C I A S!

A DIOS:
POR HABERME PERMITIDO LA VIDA Y
DARME LAS FUERZAS NECESARIAS PARA ALCANZAR ESTA META.

A MIS PADRES:
CON TODO MI AMOR Y AGRADECIMIENTO,
COMO RECOMPENSA A TODOS SUS SACRIFICIOS
Y POR EL ETERNO APOYO QUE ME DAN CADA DIA.

A MIS HERMANOS:
POR LA CONFIANZA QUE EN MI DEPOSITAN
Y POR SU CARIÑO Y COMPRESION.

A MI ESCUELA Y MAESTROS:
POR SER PARTE ESENCIAL EN MI FORMACION PROFESIONAL Y DESARROLLO PERSONAL.

A LA PROFESORA SOCORRO ALPIZAR:
NO SOLO POR SUS CONSEJOS Y APOYO CIENTIFICO,
SINO POR SER MAS QUE UNA PROFESORA, UNA GUIA,
QUE NO IMPORTA EL HORARIO O DIA, USTED SIEMPRE ESTA
DISPUESTA A AYUDAR A CUALQUIER ALUMNO.
GRACIAS POR SER MI AMIGA.

A LOS PROFESORES:
Q.F.B. BENJAMIN ROBLES GARCIA.
Q.F.B. SOCORRO ALPIZAR RAMOS.
Q.F.B. JUAN MANUEL PEGUERO ZAMBRANO.
POR SU VALIOSA COLABORACION Y TIEMPO
INVERTIDO EN LA REVISION DEL PRESENTE TRABAJO.

A MIS AMIGOS:
MIS COMPAÑEROS DE CLASE,
MIS COMPAÑEROS DE JUEGO,
MIS AMIGOS, MIS HERMANOS.
GRACIAS POR TANTOS RECUERDOS.

A PATRICIA:
POR SER MI COMPLICE EN LA AVENTURA DE LA VIDA.
POR EL APOYO INCONDICIONAL, POR ESA CHISPA SIN IGUAL
Y PORQUE SIN TI NADA HUBIERA SIDO IGUAL.

A TODOS AQUELLOS QUE DE MANERA CONSCIENTE
O DE FORMA INCONSCIENTE ME HAN
DADO UN CONSEJO O BRINDADO SU APOYO.

INDICE

INDICE.....	i
INTRODUCCION.....	ii
CAPITULO 1. ¿PORQUE METRONIDAZOL?.....	1
CAPITULO 2. ¿PORQUE TABLETAS DE METRONIDAZOL?.....	9
CAPITULO 3. EVALUACION REOLOGICA DE MATERIAS PRIMAS Y GRANULADOS.....	28
CAPITULO 4. DISEÑO DE UNA FORMULACION MEJORADA.....	34
CAPITULO 5. RESULTADOS.....	38
CAPITULO 6. ANALISIS DE RESULTADOS.....	45
CAPITULO 7. CONCLUSIONES.....	47
ANEXO 1.....	49
BIBLIOGRAFIA.....	51

INTRODUCCION.

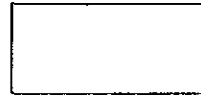
En la actualidad las necesidades de producción hacen indispensable que los procesos farmacéuticos sean evaluados y mejorados para abatir los tiempos y costos de producción, sin que se afecten las propiedades y características de calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos.

Existen en la formulación de tabletas de metronidazol, establecida en el manual de practicas de laboratorio de Tecnología Farmacéutica II que se imparte en la Facultad de Química problemas con el producto final, es decir, con las tabletas obtenidas ya que estas tienden a laminarse y presentan variación de peso y dureza.

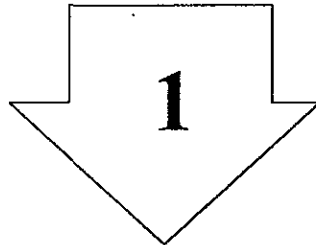
El presente trabajo establece la importancia que tiene la evaluación de las propiedades reológicas del principio activo y excipientes y la aplicación de un sencillo diseño para mejorar la formulación de tabletas de metronidazol, pero que puede aplicarse a cualquier formulación.

Para el desarrollo del presente trabajo se considerarán los siguientes puntos:

- La importancia que posee el metronidazol como uno de los fármacos de elección para el tratamiento de la amibiasis y tricomoniasis entre otras.
- Las ventajas que ofrece el metronidazol administrado en la forma farmacéutica de tabletas comparada con el resto de las formas farmacéuticas.
- La descripción de los diferentes tipos de fabricación de tabletas y la función de cada componente de una tableta de metronidazol.
- Se determinaran las propiedades reológicas del metronidazol como materia prima y su efecto en las propiedades finales de una formulación en la forma farmacéutica de tabletas.
- Se determinaran las propiedades reológicas de los excipientes utilizados en la formulación de tabletas de metronidazol y su efecto en las propiedades finales de una formulación en la forma farmacéutica de tabletas.
- Se propondrá un diseño sencillo de experimentación modificando condiciones de fabricación y cantidades de excipientes para encontrar una formulación mejorada.
- Se establecerá la formulación mejorada de acuerdo al diseño empleado y a los resultados obtenidos.



CAPITULO



¿PORQUE METRONIDAZOL?

ANTECEDENTES. [Ref. 1, 5, 7, 9, 15, 17]

La amibiasis puede presentarse como infección intestinal grave (disentería), con síntomas leves o moderados, asintomática, o como absceso hepático, u otro tipo de infección extraintestinal. De acuerdo a estadísticas de la Secretaría de Salud y Asistencia (SSA) [Ref. 15], las enfermedades infecciosas intestinales ocuparon el lugar número catorce de las principales causas de mortalidad general en los Estados Unidos Mexicanos en el año 1997 (tabla 1.1).

Principales Causas de Mortalidad General Estados Unidos Mexicanos, 1997

No. de Orden	Causa	Clave CIE 9a. Rev	Defunciones	Tasa 1/
	Total	01-E56	440,437	464.9
1	Enfermedades del corazón	25-28	68,040	71.8
	- Isquémica	27	42,516	44.9
2	Tumores malignos	08-14	51,254	54.1
	- De la tráquea, de los bronquios y del pulmón	101	6,385	6.7
	- Del estómago	091	4,799	5.1
	- Del cuello del útero	120	4,534	4.8
3	Diabetes mellitus	181	36,027	38.0
4	Accidentes	E47-E53	35,876	37.9
	- De tráfico de vehículos de motor	E471	14,642	15.5
5	Enfermedad cerebrovascular	29	24,689	26.1
6	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	347	22,865	24.1
7	Pneumonía e influenza	321,322	19,867	21.0
8	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	45	19,821	20.9
	- Hipoxia, asfixia y otras afecciones respiratorias del feto o del recién nacido	454	11,740	12.4
9	Homicidio y lesiones infligidas intencionalmente por otra persona	E55	13,558	14.3
10	Nefritis, síndrome nefrótico y nefrosis	350	10,229	10.8
11	Deficiencias de la nutrición	19	10,157	10.7
12	Anomalías congénitas	44	9,615	10.1
13	Bronquitis crónica y la no especificada, enfisema y asma	323	8,550	9.0
14	Enfermedades infecciosas intestinales	01	7,426	7.8
15	Sida	184	4,200	4.4
16	Asepsias	200	3,921	4.1
17	Tuberculosis pulmonar	020	3,666	3.9
18	Suicidio y lesiones autoinfligidas	E54	3,370	3.6
19	Úlceras gástrica y duodenal	341	3,339	3.5
20	Septicemia	038	2,780	2.9
	Disritmia cardíaca	281	5,340	5.6
	Signos, síntomas y estados morbosos mal definidos	46	7,023	7.4
	Las demás causas		68,824	72.7

Fuente: INEGI SSA/DGEI, 1998

Tabla 1.1 Causas de Mortalidad General. (Fuente: SSA/DGEI, 1998)

Nota (*): 1/ Tasa por 100,000 habitantes.

En la actualidad, el metronidazol es uno de los fármacos de mayor uso en el tratamiento de la amibiasis. Aunque se ha demostrado que es carcinógeno en animales y mutágeno para ciertas bacterias, hasta la fecha, los estudios en el ser humano no han confirmado un aumento de la

frecuencia de cáncer después de su uso terapéutico y por lo tanto se tiende a considerarlo como un fármaco poco tóxico. [Ref. 5 y 17].

QUÍMICA. [Ref. 12]

Nombre químico: 2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol.

Sinónimos: 1-(2-hidroxiethyl)-2-metil-5-nitroimidazol; 1-(β-etilo)-2-metil-5-nitro-3-azapirrol

Formula condensada: $C_6H_9N_3O_3$

Formula desarrollada:

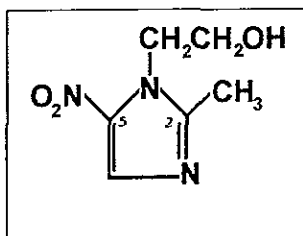


Figura 1.1. Formula desarrollada del metronidazol.

PM: 171.16 g/mol; C 42.11 %, H 5.30 %, N 24.55 %, O 28.04 %.

Cristales o polvo cristalino blanco a amarillo pálido, inodoro, estable en el aire, pero se oscurece cuando se expone a la luz. Punto de fusión 158 °C-160 °C. Solubilidad a 20 °C. (g/100 mL.): agua 1.0; etanol 0.5; éter <0.05; clorofórmico < 0.05; ligeramente soluble en dimetilformamida, soluble en ácidos diluidos, pH de una solución acuosa saturada: 5.8.

Clorhidrato de metronidazol, $C_6H_9N_3O_3 \cdot HCl$.

USOS. [Ref. 1,4, 5, 9, 17, 18]

* Amibiasis.

El metronidazol por vía oral es usado en el tratamiento de amibiasis intestinal aguda y absceso hepático causado por *E. histolytica*. El metronidazol oral es el tratamiento de elección para la amibiasis sintomática, sin embargo, se recomienda que debe usarse en combinación con un amebicida luminal.

Se considera que la combinación de metronidazol y diiodohidroquinina (yodoquinol) como el tratamiento de elección para la infección intestinal grave (disentería) o absceso hepático. Debido a que el metronidazol tiene una limitada actividad contra los quistes de *E. histolytica* se recomienda que los portadores asintomáticos sean tratados con diiodohidroquinina.

El metronidazol oral también ha sido empleado exitosamente en niños en el tratamiento de amibiasis causada por *Dientamoeba fragilis*.

* Tricomoniasis.

El metronidazol por vía oral es usado en el tratamiento de tricomoniasis sintomática y asintomática en hombres y mujeres donde *T. vaginalis* ha sido identificada. Debido a que la tricomoniasis es una enfermedad de transmisión sexual, se sugiere que las parejas sexuales de cualquier persona que ha sido diagnosticada con tricomonas deben ser tratadas aún cuando en ellos no se identifique a *T. vaginalis*. La resistencia al metronidazol ocurre raramente.

Se recomienda la administración por vía oral de metronidazol a niños para el tratamiento de infecciones por tricomonas.

* Giardiasis.

El metronidazol por vía oral es usado como una alternativa del clorhidrato de quinacrina en el tratamiento de la giardiasis. El metronidazol (250 mg. 3 veces diariamente durante 5 días) parece ser ligeramente menos efectivo que el clorhidrato de quinacrina (100 mg. 3 veces al día durante 5 días), especialmente en el tratamiento de infección intestinal grave (disentería); sin embargo, el metronidazol es mejor tolerado, sobre todo en niños.

* Infecciones de bacterias anaerobias.

El metronidazol es usado oralmente o por vía intravenosa en el tratamiento de infecciones serias tales como infecciones intra-abdominales (incluyendo peritonitis, abscesos intra-abdominales y abscesos hepáticos), infecciones ginecológicas (incluyendo endometritis, endomiometritis e infecciones postquirúrgicas), infecciones de la piel, infecciones de huesos y articulaciones, infecciones de vías respiratorias bajas (incluyendo neumonía, empiema, y absceso pulmonar), infecciones del sistema nervioso central (incluyendo meningitis y absceso cerebral), septicemia y endocarditis causada por bacterias anaerobias. En algunos casos el metronidazol ha sido efectivo contra *B. fragilis* resistentes a clindamicina, cloramfenicol y penicilina. Antes y durante el tratamiento de infecciones bacterianas, el microorganismo debe ser cultivado y se deben realizar las pruebas de susceptibilidad. Debido a que el metronidazol es inactivo contra la mayoría de las bacterias aerobias se deben de utilizar los adecuados antibióticos en conjunto con metronidazol para el tratamiento de infecciones mixtas de bacterias aerobias y anaerobias.

* Profilaxis.

Se ha informado que el metronidazol reduce las infecciones anaerobias post-operatorias después de intervenciones como apendicectomía, cirugía colorrectal e histerectomía abdominal.

* Infecciones de Gardnerella.

El metronidazol ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de vaginitis causada por *Gardnerella vaginalis* (anteriormente llamada *Corynebacterium vaginale* o *Haemophylus vaginalis*).

* Otros usos.

El metronidazol por vía oral es actualmente la elección para el tratamiento de dracunculiasis (infección de los tejidos conjuntivos y subcutáneo por el nematodo *Dracunculus medinensis*), además de que se considera una alternativa para el tratamiento de infecciones de *Balantidium coli*

FARMACOCINETICA. [Ref. 1, 5, 7, 16, 17]

* Absorción.

Por lo menos el 80 % de una dosis oral de metronidazol es absorbido por el tracto gastrointestinal. Siguiendo la administración oral de una dosis única de 250-mg, 500-mg, y 2-g, de metronidazol en adultos sanos y en ayunas las concentraciones máximas plasmáticas son alcanzadas dentro de 1-3 horas, y con un promedio de 4.6-6.5 µg/mL, 11.5-13 µg/mL y 30-45 µg/mL, respectivamente. La velocidad de absorción y las concentraciones máximas plasmáticas disminuyen cuando el medicamento es administrado con los alimentos; sin embargo, la cantidad total de principio activo absorbido no es afectada.

* Distribución.

El metronidazol se distribuye ampliamente a todos los tejidos y fluidos incluyendo huesos, saliva, fluido pleural, fluido peritoneal, secreciones vaginales, líquido seminal, líquido cefalorraquídeo y abscesos cerebrales y hepáticos. La distribución es similar ya sea que el principio activo sea administrado oralmente o por infusión intravenosa. Las concentraciones de metronidazol en el líquido cefalorraquídeo son reportadas ser del 43 % de la concentración plasmática circulante en pacientes con las meninges no inflamadas e igual o más grande que la concentración plasmática circulante en pacientes con las meninges inflamadas. El principio activo también se distribuye dentro de los eritrocitos

Menos del 20 % de metronidazol se une a proteínas plasmáticas.

* Eliminación.

Se reporta que la vida media plasmática del metronidazol es de 6-8 horas en adultos con las funciones hepáticas y renales normales. En un estudio utilizando clorhidrato de metronidazol marcado radioactivamente, la vida media promedio del metronidazol inalterado es de 7.7 horas y la vida media promedio de la radioactividad total es de 11.9 horas. La vida media plasmática del metronidazol *no es afectada por cambios en la función renal*, sin embargo, la vida media puede prolongarse en pacientes con daños en las funciones hepáticas.

Aproximadamente el 30-60 % de una dosis oral o intravenosa de metronidazol es metabolizada en el hígado mediante hidroxilación, oxidación de la cadena lateral y conjugación con ácido glucurónico.

El principal metabolito, 2-hidroximetil metronidazol, tiene alguna actividad antibacteriana y antiprotozoaria. En un grupo de adultos sanos, 19 % de una dosis única de 750 mg, de metronidazol marcado radioactivamente fue excretado en la orina y 3 % en las heces como metronidazol inalterado y metabolitos dentro de un periodo de 24 horas; 77 % de la dosis fue excretada en la orina y 14 % en las heces como metronidazol inalterado y metabolitos dentro de un periodo de cinco días. La orina puede oscurecerse o volverse de un color café rojizo después de la administración de metronidazol o clorhidrato de metronidazol debido a la presencia de pigmentos solubles en agua que resultan del metabolismo del principio activo.

MECANISMO DE ACCION. [Ref. 1, 5, 7, 9]

El mecanismo de acción exacto del fármaco no ha sido plenamente demostrado, sin embargo, la hipótesis más aceptada es la que menciona que al estar el metronidazol en su forma no ionizada al pH fisiológico el compuesto penetra rápidamente en la célula con su grupo nitro inalterado, una vez dentro de ella, el grupo nitro es reducido debido a las condiciones redox que prevalecen en la célula anaerobia, formándose un reactivo intermediario polar no identificado, probablemente una hidroxilamina, la cual reacciona con ADN dando como resultado un ADN complejo que no puede funcionar por mucho tiempo como un ADN primitivo para la obtención de un nuevo ADN y ARN polimerasa, debido a lo cual la síntesis de ácidos nucleicos se detiene.

TOXICIDAD AGUDA. [Ref. 1, 7, 9]

La dosis letal del metronidazol en humanos no se conoce. Efectos neurotóxicos, incluyendo neuropatía periférica han ocurrido en individuos quienes recibieron diariamente 6-10 g. de metronidazol vía oral durante 5-7 días en el tratamiento de tumores malignos. Nauseas, vomito y ataxia han sido reportados en individuos que ingirieron 15 g. de metronidazol en una dosis única. La dosis letal media (LD₅₀) de metronidazol en ratas albinas es mayor de 5 g./Kg.

SINTESIS. [Ref. 5, 6]

El 2-Metilimidazol (I) es nitrado por reacción con ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico como catalizador. El producto resultante, nitrado en la posición 5 (II) puede entonces reaccionar ya sea con cloroetanol u oxido de etileno para producir 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitroimidazol (III) [figura 1.2].

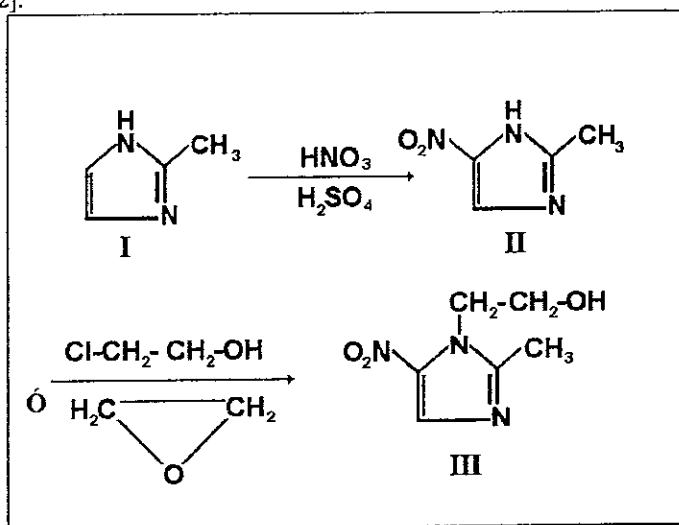


Figura 1.2. Síntesis de metronidazol.

INTERACCIONES TERAPEUTICAS. [Ref. 1, 4, 7, 12].

* Alcohol.

No se recomienda el uso simultáneo de metronidazol y alcohol. Puede ocurrir interferencia con la oxidación del acetaldehído acumulado y dar por resultado un efecto Antabus (disulfiram + alcohol), con cólicos abdominales, náuseas, vómito, cefalea; se han reportado cambios en la sensibilidad del gusto (disgeusia).

* Disulfiram.

La administración de disulfiram y metronidazol ha sido asociada con psicosis aguda y confusión en algunos pacientes; por lo tanto estos fármacos no deben usarse simultáneamente.

* Anticoagulantes tipo cumarínicos.

Se puede potenciar su acción si se usan juntos, por inhibición enzimática en el metabolismo del anticoagulante, por lo tanto, es necesario determinar el tiempo de protrombina periódicamente para ajustar la dosis.

* Fenobarbital.

El uso concomitante de metronidazol y fenobarbital parece disminuir la vida media plasmática del metronidazol, presumiblemente porque se incrementa su metabolismo. La concentración en suero de metronidazol disminuye y la concentración de 2-hidroximetil se incrementa en pacientes que reciben fenobarbital junto con metronidazol en relación con los pacientes que solo reciben metronidazol.

* Cimetidina.

Usados juntos, puede disminuir el metabolismo hepático del metronidazol, lo que retarda su eliminación, aumenta su concentración sérica y por lo tanto su toxicidad potencial.

ESTABILIDAD. [Ref. 1, 12, 14]

El metronidazol y el clorhidrato de metronidazol son estables en la presencia de aire, pero se oscurecen después de una prolongada exposición a la luz. Las tabletas de metronidazol deben ser almacenadas en contenedores protegidos de la luz y a una temperatura no mayor de 30° C.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN. [Ref. 1, 4, 5, 9, 18]

No se recomienda la administración del metronidazol durante el embarazo y la lactancia.

Absceso hepático amibiano:

Adultos: 500 a 750 mg. Por vía oral 3 veces al día por 10 días.

Niños: 35 a 50 mg./Kg. diarios (en 3 dosis) por 10 días.

Amibiasis intestinal:

Adultos: 750 mg. por vía oral 3 veces al día por 10 días. Los centros para el control de enfermedades recomiendan la adición de diyodohidroxiquina (yodoquinol) 650 mg. Por vía oral 3 veces al día por 20 días.

Niños: 35 a 50 mg./Kg. diarios (en 3 dosis) por 10 días. Seguir este tratamiento con yodoquinol oral.

Tricomoniiasis:

Adultos (ambos, varones y mujeres simultáneamente): 250 mg. cada 8 horas por 7 días, 2 g. en dosis única o 1 g. cada 12 horas por un día

Como antibacteriano sistémico: En infecciones por anaerobios 7.5 mg/kg. de peso corporal hasta un máximo de 1 g. cada 6 horas por 7 días o más.

En la colitis asociada a antibióticos: 500 mg. cada 6 a 8 horas.

Gastritis asociada a *Helicobacter pylori*: En el tratamiento coadyuvante se usan 500 mg. cada 8 horas, en asociación a un tratamiento específico y puede asociarse a antibióticos del tipo de la eritromicina o amoxicilina por una o dos semanas.

Vaginosis bacteriana: 500 mg. cada 12 horas por 7 días.

Balantidiasis: 750 mg. cada 8 horas por 5 a 6 días.

Giardiasis: 2 g. una vez al día por 3 días o 250 mg. cada 8 horas por 5 a 7 días.

SITUACION ACTUAL DE LA PRODUCCION NACIONAL DE TABLETAS DE METRONIDAZOL.

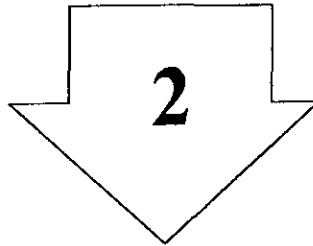
Además de las tabletas de metronidazol fabricadas para el sector salud, existen en el mercado nacional varios laboratorios farmacéuticos que producen tabletas de metronidazol, que se encuentran disponibles en presentaciones de 250 y 500 mg./tableta como se describe en la tabla 1.2 [Ref. 4, 18].

Presentación (mg./Tableta)	Nombre comercial	Laboratorio
250	Metroson®	Química Son's
250	Selegil®	Diba
250	Servizol®	Novartis
250 y 500	Flagenase®	Liomont
250 y 500	Flagyl®	Rhône Poulenc Rorer
500	Amiyodazol®	Rimsa

Tabla 1.2. Laboratorios productores de tabletas.



CAPITULO



**¿PORQUE TABLETAS DE
METRONIDAZOL?**

DEFINICION.

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas de dosificación que contienen principios activos junto con excipientes y que se preparan mediante compresión o moldeo.

El nombre de tableta (Tabuleta, Tabletta) deriva de “tabuleta”= tablilla, plaquita. Algunas farmacopeas designan a las tabletas, acertadamente como “compressi” (derivado de comprimir) o, también, como “comprimidos”, refiriéndose así a los procedimientos usados para su fabricación.

Las tabletas compiten con las cápsulas como la forma farmacéutica más popular en el mercado por las ventajas que ofrecen:

Ventajas que ofrece al fabricante:	Ventajas que ofrece al paciente:
✓ Sencillez y economía en la manufactura.	✓ Exactitud en la dosis.
✓ Estabilidad y fácil manejo.	✓ Facilidad de transporte.
✓ Facilidad para transportar y vender.	✓ Facilidad de administración.

Aunque la mayoría de las veces las tabletas son discoïdales, también pueden ser redondas, ovales, cúbicas cilíndricas o triangulares, pueden diferir mucho en tamaño y peso según la cantidad de principio activo que contienen y la vía de administración.

CLASIFICACIÓN DE TABLETAS (Ref. 3, 8, 11, 13, 19)

Las tabletas se clasifican basándose en el método de preparación:

1. Compresión.
2. Moldeo.

Tabletas comprimidas.- Se forman mediante compresión y no contienen revestimientos especiales. Consisten en polvos, gránulos o cristales en combinación con aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, diluyentes y en algunos casos colorantes y saborizantes.

Tabletas moldeadas o trituradas.- Suelen fabricarse con material húmedo usando un molde que les imparte la forma de la sección de corte de un cilindro. Estas tabletas deben disolverse por completo y rápidamente. El problema que surge en la elaboración de estas tabletas es no encontrar un lubricante que sea por completo hidrosoluble.

Para poder fabricar tabletas por compresión se requiere contar con polvos que cuenten con las siguientes características:

- ✓ Puedan fluir libremente.
- ✓ Suficiente cohesividad.
- ✓ Lubricación.

FABRICACIÓN DE TABLETAS. [Ref. 2, 8, 10, 11, 13, 16, 19]

La unidad básica de todas las máquinas para comprimir tabletas comprende un punzón inferior que encaja en una matriz y un punzón superior. La tableta se forma por la fuerza de compresión aplicada sobre los punzones y después es expulsada de la matriz.

La figura 2.1 esquematiza todo este proceso.

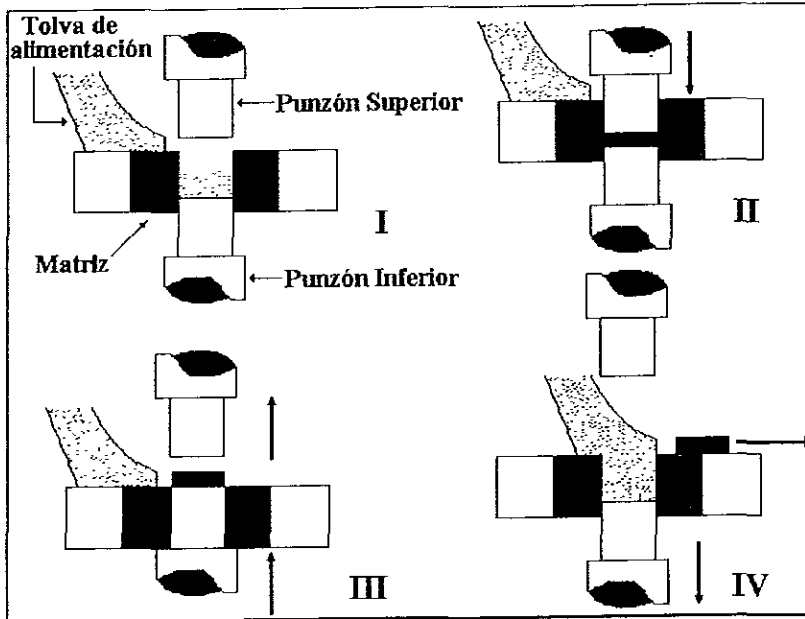


Figura 2.1. Esquema del proceso de compresión.

Fase I: Los punzones superior e inferior y la tolva de alimentación se encuentran en su posición de partida. El hueco de la matriz está lleno de la mezcla de polvos o de granulado para la posterior obtención de una tableta.

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

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

Fase IV: La tolva de alimentación se desliza hacia adelante y expulsa la tableta hacia la rampa de salida. El punzón inferior desciende entonces a su posición inicial y, simultáneamente, la mezcla de polvos o el granulado pasan de la tolva de alimentación al hueco de la matriz. La tolva de alimentación retrocede hasta su posición inicial y la matriz queda llena con la mezcla de polvos o el granulado, quedando todo dispuesto para reiniciar el ciclo.

Existen tres métodos para fabricar tabletas:

- Compresión Directa.
- Granulación Vía Seca.
- Granulación Vía Húmeda.

COMPRESION DIRECTA.

Consiste en obtener las tabletas directamente a partir del material en polvo sin modificar la índole física de este.

Los excipientes para compresión directa deben poseer excelentes características de compresibilidad y deslizamiento. Estos excipientes comprenden formas procesadas de la mayoría de los excipientes comunes, como el almidón, lactosa, sorbitol, manitol entre otros (por ejemplo, el DI-PAC® se obtiene por cocristalización del 97% de sacarosa y 3% de dextrinas).

Otro excipiente que ha sido empleado como agente de compresión directa es la celulosa microcristalina (AVICEL®). Esta forma no fibrosa de celulosa se obtiene a partir de celulosa tratada con ácido, lavada y secada, se encuentra en el mercado en un tamaño de partícula que va de 20 a 100 micras. No es soluble en agua, pero en su presencia se hincha y por ende facilita la desintegración.

Ventajas de la compresión directa:

- ✓ Se requiere poco equipo y espacio.
- ✓ Es un proceso económico y rápido.
- ✓ Elimina el uso de agua y temperaturas altas.

Desventajas de la compresión directa:

- ✗ No todos los principios activos son compatibles con los excipientes empleados en compresión directa.
- ✗ Formación de polvos finos de materiales peligrosos.

El proceso generalmente envuelve las siguientes etapas:

- Pesado y surtido de las materias primas.
- Tamizado.
- Mezclado.
- Lubricación.
- Compresión.

GRANULACIONES.

Introducción.

La granulación es un proceso de aumento de tamaño, mediante el cual pequeñas partículas se unen para producir agregados permanentes más grandes, donde las partículas originales pueden seguir siendo identificadas. La definición de granulación comprende una variedad de métodos de aumento de tamaño que son divididos en métodos secos, donde ningún líquido es utilizado para la lograr agregación, y métodos húmedos, donde un líquido es utilizado para aglomerar las partículas de polvo seguido de un proceso de secado. Los métodos húmedos, son por mucho, uno de los más importantes en la producción farmacéutica.

El término “granulación” usualmente se refiere a los procesos mediante los cuales se producen agregados que oscilan entre 0.1-2.0 mm. (malla 150 a malla 10). El término “pelletización” es usado como sinónimo de granulación, pero en farmacia este término usualmente se refiere a la manufactura de agregados, preferiblemente esféricos, con una reducida distribución de tamaño, en el rango de 0.5-1.5 mm. (malla 30 a malla 14).

En la mayoría de los casos, la granulación es un proceso usado en la producción de tabletas o cápsulas, donde granulados con distribución de tamaño homogéneo son hechos como productos intermedios.

La granulación comienza después del mezclado de los polvos del principio activo con los excipientes necesarios (diluyentes, desintegrantes), hasta que se obtiene una distribución uniforme. Después de la granulación, el producto puede ser mezclado con otros excipientes (desintegrantes, lubricantes) como paso anterior a la compresión de tabletas o el llenado de cápsulas.

Las principales razones por las que se realiza la granulación a materias primas que se presentan como polvos en la manufactura de tabletas o granulados son:

- ✓ Mejora las propiedades de flujo y por lo tanto, la uniformidad de dosis.
- ✓ Previene la separación de los ingredientes de la mezcla.
- ✓ Mejora las características de compresión de la mezcla.

Otras razones por las que un polvo necesita granulación son:

- ✓ Reducir los peligros ambientales para el personal ya que elimina la formación de polvos finos de materiales tóxicos.
- ✓ Reducir la magnitud de volumen de polvos voluminosos, haciéndolos más convenientes para el almacenamiento y transporte.
- ✓ Mejorar la apariencia del producto.

Por muchos años, la granulación se realizó sobre una base empírica y a menudo en pequeña escala donde la reproducibilidad de las características del granulado eran de poca importancia, además de que el proceso de manufactura se desarrollaba lentamente. Sin embargo, el aumento en la escala de manufactura y la necesidad de altas velocidades de proceso, junto con las buenas prácticas de manufactura (BPM's) y los requisitos de validación, hicieron necesario el desarrollo de procesos controlados de granulación con tan pocas etapas de proceso como fuera posible. Esto se ha realizado por la introducción en la década de los sesenta de las técnicas de lecho fluido, y en la década de los setenta de los mezcladores de alto-impacto que ahora son utilizados ampliamente en la industria farmacéutica.

Métodos de Granulación.

Los métodos de granulación utilizados en la industria están mostrados en la tabla (2.1).

Tipos de Granulación.	
Clase	Proceso
Agitación	Aglomeración de los polvos por agitación mecánica en presencia de la proporción requerida de la fase líquida. (Granulación Vía Húmeda).
Compactación	Compresión de los polvos en una masa sólida que posteriormente se rompe en fragmentos más pequeños. (Granulación Vía Seca). Extrusión del polvo humedecido a través de orificios de diámetro fijo y rompimiento del extrudado en pequeños fragmentos.
Globulación	Formación de gotas de soluciones, dispersiones o sólidos fundidos, seguido de una etapa de solidificación, por ejemplo: spray drying, spray congealing, spray crystallization.
Enlace por calor	Acción del calor para dar una masa sinterizada (sinterización) o aplicación de calor más un horneado oscilante (nodulización)

Tabla 2.1. Tipos de granulación.

Con la excepción del enlace por calor, todos estos métodos están actualmente en uso o son aplicables dentro de la industria farmacéutica. Los métodos de granulación vía húmeda basados en la agitación son los de principal elección, esto es, granulación en mezcladores de alto- y bajo-impacto y de lecho fluido. La granulación seca por compactación con rodillos y por slugging son usados en menor extensión y la granulación por extrusión y globulación parecen ser usadas principalmente para productos especiales, tales como pellets en formulaciones de liberación controlada.

Los procesos de granulación vía seca y vía húmeda utilizadas en la producción farmacéutica están diseñados para mejorar el flujo y las propiedades de compresión de polvos que de otra manera serían inadecuados para tabletas. Alternativamente, las tabletas pueden ser producidas por compresión directa de la mezcla de los polvos del principio activo de fácil flujo con los excipientes. Sin embargo, los procesos de granulación vía húmeda son preferidos en la producción de tabletas a gran escala con el fin de minimizar el riesgo de separación y liberación de polvos asociados a la compresión directa.

Mecanismos de Unión.

Un entendimiento básico de la interacción entre las partículas en un ensamblaje es fundamental para el proceso de aumento de tamaño. Por ejemplo, durante la formación de aglomerados por agitación, la fuerza relativa de las uniones determina los mecanismos de crecimiento e influye sobre los requerimientos de aglutinante y la velocidad de crecimiento del granulo. Las fuerzas de unión en un agregado seco son importantes para las propiedades de la granulación tales como friabilidad del granulo, densidad y compresibilidad. Una investigación básica a la naturaleza de las interacciones entre las partículas fue presentada por Rumpf y colaboradores [Ref. 16.1]. La clasificación de los mecanismos de unión dados en la tabla (2.2) está basada en este trabajo.

Clasificación de los mecanismos de unión referentes a los procesos de granulación seca y vía húmeda.	
Clase	Mecanismo
Puentes sólidos	Sinterizado, endurecimiento por calor. Fusión incipiente debido a la presión o fricción. Deposición durante el secado.
Líquidos inmóviles	Aglutinantes viscosos. Estratificación por adsorción.
Líquidos móviles	Puentes líquidos. Fuerzas capilares.
Fuerzas intermoleculares y de amplio rango	Fuerzas de Van der Waals. Fuerzas electrostáticas. Fuerzas magnéticas.
Entrelazamientos mecánicos	Uniones relacionados con la forma.

Tabla 2.2. Mecanismos de unión en los procesos de granulación. [Ref. 16.1].

En los métodos de compresión directa, las fuerzas de unión son principalmente fuerzas de Van der Waals, puentes sólidos formados a causa de la fusión parcial y solidificación durante la compresión, entrelazamientos mecánicos y una recombinación de uniones establecidas entre las superficies recién creadas.

En los métodos de granulación vía húmeda, la formación y crecimiento de los aglomerados húmedos continúan a causa de los efectos de las uniones de líquido-móvil que son descritas posteriormente. En los agregados secos, las fuerzas de unión se deben a los puentes sólidos formados por la deposición del aglutinante y los sólidos durante el secado, fuerzas de Van der Waals y entrelazamientos mecánicos.

Uniones Líquido-Móvil.

El mecanismo de granulación vía húmeda esta basado sobre la fuerza de las uniones líquido-móvil en los aglomerados húmedos. Cuando un polvo es mezclado con un líquido que es capaz de humedecer la superficie de la partícula, esto es, que tiene un ángulo de contacto bajo hacia el

sólido, el sistema tiende a reducir su energía libre de superficie por la formación de puentes líquidos entre las partículas. Si la cantidad de líquido humectante se incrementa, los puentes líquidos coalescen y cambian gradualmente al estado líquido descrito en la figura (2.2).

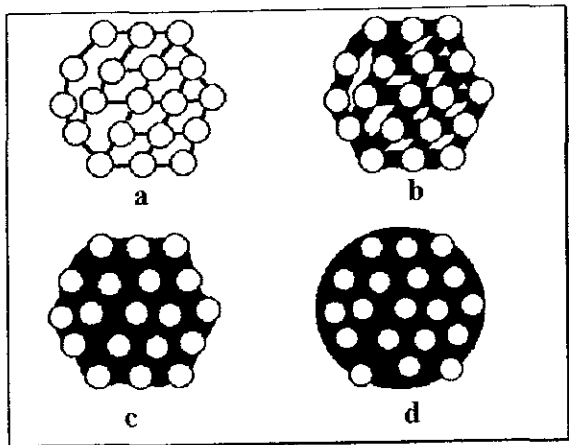


Figura 2.2. Modelos para el estado de líquido en aglomerados húmedos: a) Estado pendular, b) Estado funicular, c) Estado capilar, d) Estado de gotita con las partículas dentro de la superficie de la gotita.

A niveles bajos de líquidos, se forman en los puntos de contacto de las partículas discretos puentes en forma de lentes. Este es el estado pendular del contenido de líquido que permanece hasta que los círculos de líquido empiezan a coalescer. Para esferas uniformes en un empaçado cúbico esto ocurre cuando el volumen de los poros ocupado por el líquido es del 18.2 %, y para esferas uniformes en un empaçado romboédrico, cuando el volumen de los poros ocupado por el líquido es del 24.3 %.

La cantidad relativa de la fase líquida en el aglomerado es convenientemente descrita por la saturación del líquido o por la saturación del poro vacío S , esto es, la proporción del volumen de la fase líquida en el volumen total de poros. De acuerdo a Rumpf [Ref. 16.2], el estado pendular esta caracterizado por valores de S cerca de 25 %, y el estado funicular por valores de S entre 25-80 %. Arriba del 80 % de saturación, el líquido esta en el estado capilar donde la fuerza de los aglomerados humectados es controlada por la baja presión en el líquido.

Rumpf y colaboradores han derivado la fuerza teórica de los aglomerados humectados de esferas uniformes, de acuerdo a este autor, la fuerza de tensión σ_t de un aglomerado en los estados funicular y capilar puede ser calculado por la ecuación (1):

$$(1) \quad \sigma_t = SC \frac{1-\epsilon}{\epsilon} \frac{\gamma}{d} \cos \theta$$

Esta ecuación aplica en la fuerza de un aglomerado humectado compuesto de esferas de tamaño único con un diámetro d empacado con una porosidad ϵ . El líquido móvil tiene una fuerza de tensión γ y un ángulo de contacto θ con el sólido, S es la saturación del líquido y C es una constante, que para esferas uniformes toma el valor teórico de 6. La ecuación (1) ha sido verificada en varios estudios [Ref. 16.3].

Para un polvo humectado con un líquido con densidad única (por ejemplo agua), que es insoluble en el líquido, la saturación de líquido S esta dada por la ecuación (2) [Ref. 16.4]:

$$(2) \quad S = H\rho \frac{1-\epsilon}{\epsilon}$$

donde H es la humedad de los aglomerados sobre base seca (por ejemplo, la proporción de la masa de líquido con la masa sólida seca), y ρ es la densidad de la partícula.

El modelo de fuerzas de unión de líquidos móviles aplica a sistemas ideales. En la practica, los polvos exhiben una dispersión de tamaño que juegan un papel importante en la determinación de la fuerza. Además, los estudios teóricos de las fuerzas de tensión no consideran partículas con forma irregular, ni los grandes cambios de las fuerzas de tensión con las porosidades que han sido observadas [Ref. 16.5]. Sin embargo la ecuación (1) puede ser usada para evaluar la fuerza de unión máxima del líquido aplicando el diámetro equivalente a una superficie específica de un sistema particular.

La figura (2.3) muestra una comparación entre las fuerzas experimentales de tensión y las fuerzas predichas por la ecuación (1) para dos polvos polidispersos [Ref. 16.6 y 16.7].

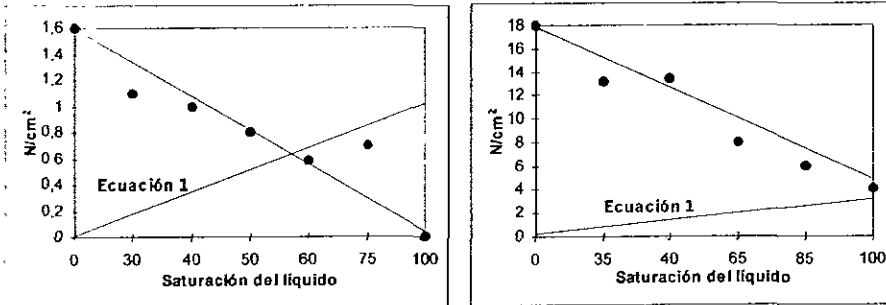


Figura 2.3. Fuerza de tensión de muestras de polvo humectadas comparadas con la fuerza pronosticada por la ecuación (1). Izquierda, Lactosa con tamaño de partícula promedio de $56\mu\text{m}$ humectada con una solución acuosa de PVP-PVA al 10 %, $\gamma = 45 \text{ mN/m}$, θ aproximadamente de 0° , porosidad de la muestra 30 %. Derecha, Fosfato dicálcico, con tamaño de partícula promedio de $21\mu\text{m}$, humectado con una solución acuosa de PVP-PVA al 15 %, $\gamma = 45 \text{ mN/m}$, θ aproximadamente 0° , porosidad de la muestra de 37 %. PVP-PVA (polivinilpirrolidona-acetato de polivinilo).

La fuerza de las muestras humectadas de fosfato dicálcico es más grande que la fuerza de las muestras de lactosa humectadas a causa de la diferencia de los tamaños de partícula. Con ambos polvos las fuerzas de tensión a saturaciones bajas de líquido son significativamente más altas que

las fuerzas que pueden ser atribuibles a las uniones de líquido-móvil. Esto indica que las interacciones entre partículas incluyendo las fuerzas de fricción contribuyen a la fuerza de unión. Cuando la saturación de líquido se incrementa, el efecto de las interacciones de las partículas disminuye, y la fuerza gradualmente empieza a ser controlada por las uniones de líquidos-móviles. Al mismo tiempo, los aglomerados cambian de un inicio frágil a un estado caracterizado por las deformaciones plásticas que llevan a un rápido crecimiento del granulo. Con respecto a los procesos de crecimiento granular, esto indica que la fuerza de los aglomerados puede ser descrita enteramente por las uniones de líquidos-móviles. Esto esta soportado por la cerrada relación entre la ecuación (1) y el perfil de consumo de polvo, y el crecimiento granular demostrado en experimentos sobre la granulación de un polvo insoluble con varias soluciones de aglutinantes.

Mecanismo de Aglomeración.

Los polvos ultrafinos pueden aglomerar espontáneamente cuando se agitan a causa de los efectos de las fuerzas electrostáticas y de Van der Waals. Normalmente, la aglomeración de polvos requiere de la adición de la apropiada cantidad de líquido que humecta la superficie de los sólidos y produce las uniones líquidas necesarias.

El aumento de tamaño (figura 2.4) se realiza por medio de métodos de agitación de acuerdo con uno o varios de los siguientes mecanismos [Ref. 16.8 y 16.9]:

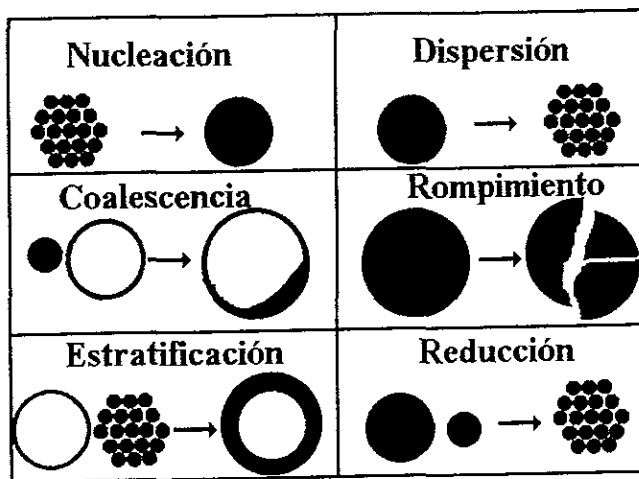


Figura 2.4. Representación esquemática de los mecanismos de aumento de tamaño (izquierda) y reducción de tamaño (derecha).

- Nucleación de las partículas primarias a causa de la formación de puentes de unión líquidos.
- Coalescencia entre los aglomerados en colisión.
- Estratificación de partículas producto de la degradación de aglomerados establecidos.

La *Nucleación* de partículas ocurre cuando un polvo es humectado con líquido, y por lo tanto es común a todos los procesos de aglomeración. Debido a la presencia de superficie de líquido libre, las partículas primarias son unidas por puentes líquidos y forman tres fases: aire-líquido-núcleo sólido. La fuerza de las uniones líquidas está controlada por los parámetros de la ecuación (1), mostrando que la reducción del tamaño de partícula aumenta las fuerzas de unión, y por lo tanto, la probabilidad de sobrevivencia de los aglomerados poco firmes. Está es la razón por la que polvos finos se aglomeran más fácil que los polvos de grano grueso.

Crecimiento por Coalescencia es la formación de grandes aglomerados que siguen a las colisiones de núcleos y aglomerados. En el momento de la colisión, fuerzas de unión son establecidas en el área de contacto. Las colisiones exitosas requieren que las fuerzas de unión resistan las fuerzas de separación debido a la masa y velocidad de los aglomerados. Las colisiones exitosas solo ocurren si los aglomerados tienen un exceso de superficie líquida. La plasticidad de la superficie también es requerida para redondear los grandes aglomerados resultantes. El exceso de superficie líquida es suministrado durante la adición de la fase líquida en la granulación o por el líquido que es impelido hacia la superficie a causa de la densificación de los aglomerados originados por la agitación.

La *estratificación* es un mecanismo de crecimiento que se describe como la adición sucesiva de partículas sobre aglomerados ya formados. Las partículas son suministradas por la ruptura de algunos núcleos.

La aglomeración de polvos ocurre inicialmente por nucleación y continúa por los mecanismos de coalescencia o estratificación, representados en la figura (2.4).

Requisitos de líquido.

La granulación por lecho fluido ocurre por la adición simultánea de líquido y evaporación del disolvente. Los requisitos de líquido son por lo tanto determinados principalmente por las condiciones del proceso, especialmente por la temperatura, la velocidad y humedad del flujo de aire.

Con los mezcladores-granuladores, la granulación se realiza dentro de un rango limitado de contenido de líquido que depende de la formulación, así como del tipo de mezclador y las condiciones del proceso. En la práctica, los mezcladores de alto-impacto pueden exhibir un margen muy limitado entre la cantidad de líquido requerido para obtener un crecimiento de los gránulos y la cantidad que resulta en una masa superhumectada, esto es demostrado en la figura (2.5) [Ref. 16.10].

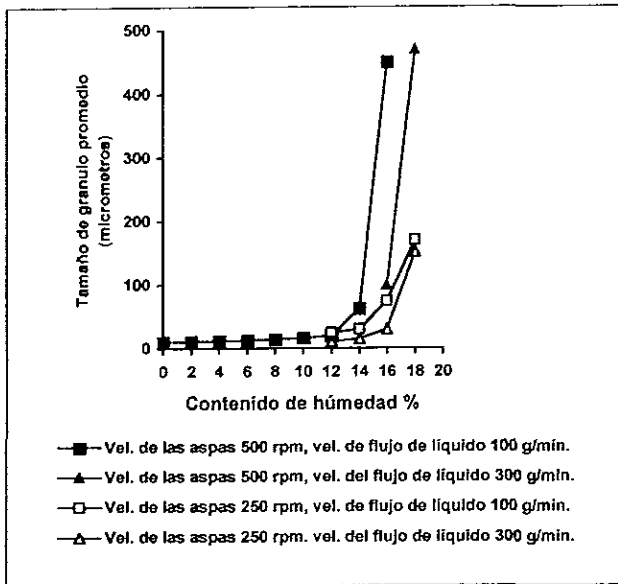


Figura 2.5. Efecto del contenido de humedad sobre el tamaño de granulo promedio en la adición de la fase líquida de la granulación de fosfato dicálcico en un mezclador de alto-impacto a escala de laboratorio. Dispersión fina de la solución de aglutinante [Ref. 16.10].

Debido a un intenso amasado húmedo y densificación de los gránulos, menos líquido es normalmente requerido en los mezcladores de alto-impacto comparado con los mezcladores de bajo-impacto.

La figura (2.6) da una comparación entre dos tipos de mezcladores-agitadores. El lado izquierdo de la gráfica muestra el efecto de la cantidad añadida de la solución del aglutinante sobre el tamaño promedio de granulo en la granulación de fosfato dicálcico con una solución aglutinante de polivinilpirrolidona-acetato de polivinilo (PVP-PVA). Con el mezclador de alto-impacto (Ficlder PMAT 25) menos líquido es requerido para alcanzar un cierto tamaño de granulo. El lado derecho de la gráfica muestra que los diferentes requisitos de líquido están causados por diferentes grados de densificación, resultando en diferentes saturaciones de líquido [Ec. (2)]. Una gráfica de tamaño de granulo contra saturación de líquido muestra la correlación esperada, aunque, aparece un poco de dispersión como resultado de las dificultades de obtener una distribución de líquido uniforme con el mezclador de bajo-impacto (Lodige 5-L).

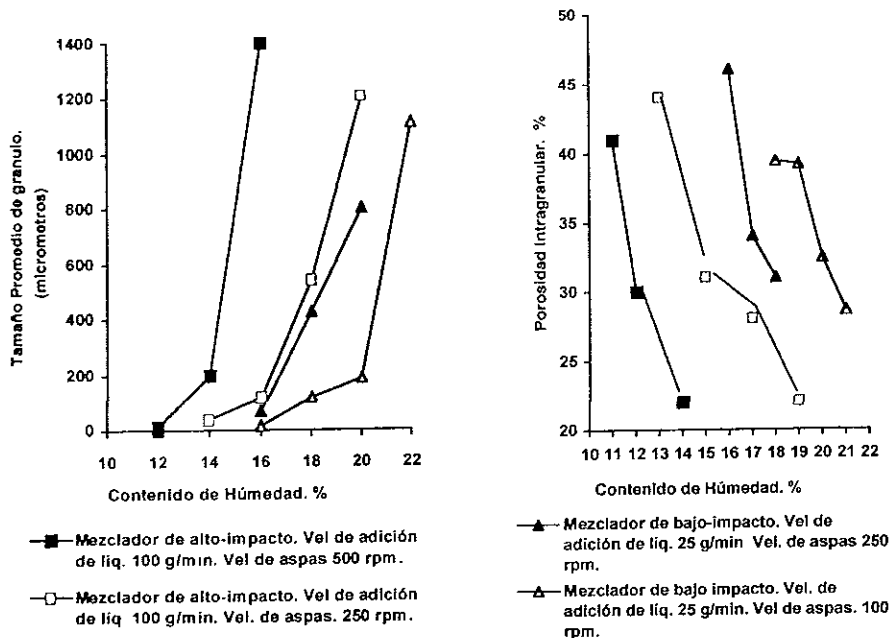


Figura 2.6. Efecto del contenido de humedad sobre el tamaño de granulo (izquierda) y la porosidad intragranular (derecha) en la granulación de fosfato dicálcico en dos diferentes mezcladores-granuladores (mezclador de alto-impacto Fielder PMAT 25 y mezclador de bajo-impacto Lodige MSG). [Ref. 16.7].

Los requisitos de líquido también son influenciados por la evaporación del disolvente, usualmente agua, en la solución del aglutinante. Especialmente con los mezcladores de alto-impacto, donde la agitación intensa eleva en forma significativa la temperatura que produce pérdida de disolvente por evaporación.

La resistencia de los procesos de granulación vía húmeda en mezcladores-granuladores a las variaciones en las propiedades del material alimentado depende fuertemente del tipo de mezclador, así como, de la formulación a ser procesada. Los mezcladores-granuladores que operan con una relativa baja velocidad de agitación, esto es, mezcladores de bajo-impacto (por ejemplo, mezcladoras planetarias, mezcladoras de tambor, etc.), son en este concepto, más estables que los mezcladores que operan con relativamente alta velocidad, esto es, mezcladores de alto-impacto, por las razones mencionadas anteriormente.

La predicción de los requisitos de líquido para un proceso con un mezclador-granulador es tarea casi imposible a causa del rango de factores y sus interacciones que influyen en los requisitos. Para propósitos de producción, el único método práctico es emplear instrumentación capaz de detectar las fases del proceso, y por lo tanto, la cantidad apropiada de solución del aglutinante y el tiempo de amasado del granulado humectado (punto final de la granulación) requeridos para

producir un granulado que tenga la calidad deseada (distribución de tamaño, densidad, friabilidad, etc.).

Efecto de las propiedades de las materias primas.

Las variaciones en las propiedades de las materias primas, en particular de la distribución del tamaño de partícula, tienen un efecto significativo en la cantidad requerida de solución del aglutinante y tiempo de amasado del granulado humectado requeridos para producir la granulación. En la práctica el único medio para vencer tales dificultades es establecer estrictas especificaciones para las materias primas o utilizar algún control instrumental para detectar el punto final de la granulación.

Las siguientes propiedades de las materias primas influyen en la formación y crecimiento de los gránulos:

- Ángulo de contacto de la solución del aglutinante con el sólido.
- Solubilidad de las partículas en la solución del aglutinante.
- Tamaño promedio de partícula y distribución de tamaño de los sólidos.
- Forma de la partícula y morfología de la superficie.
- Propiedades de empaquetamiento de los sólidos.

La importancia del ángulo de contacto proviene de la ecuación (1), mostrando que a un bajo ángulo de contacto con la superficie de los sólidos aumenta la fuerza de unión líquida. Probablemente más importante, es que buenas propiedades de humectación son necesarias para una distribución de líquido uniforme y por lo tanto un crecimiento de granulo controlado. Con materias primas con pocas propiedades de humectación, la adición de tensoactivos junto con el aglutinante puede mejorar el proceso de granulación.

Experimentos (Ref. 16.11) muestran que la tensión superficial de las soluciones de aglutinantes afecta el crecimiento de gránulos a causa de sus efectos sobre las fuerzas de unión de líquido-móvil (Ec. 1). La mayoría de las soluciones acuosas de aglutinantes, con excepción de las soluciones de PVP, tienen tensiones superficiales en el rango de 40-50 mN/m (dina/cm). La solubilidad de las materias primas en la solución de aglutinante probablemente afecta el crecimiento de los gránulos, pero durante el secado, los sólidos disueltos se cristalizan o endurecen y contribuyen a la fuerza de los gránulos y pueden afectar las propiedades de compresión.

Granulación Vía Seca.

Cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o no resisten temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas, puede usarse la granulación vía seca; como ejemplo se tiene al ácido acetilsalicílico y productos efervescentes.

En los métodos de granulación vía seca, los polvos forman agregados debido a las presiones a que son sometidos. Cualquier material particulado puede formar agregados cuando se comprimen a altas presiones debido a las fuerzas de unión que se establecen por el contacto directo entre las superficies sólidas. Las altas presiones sirven para aumentar el área de contacto entre las superficies y por lo tanto incrementa la fuerza de unión total. En algunos casos, no puede establecerse una fuerza de unión eficiente solamente con la presión, por lo que se debe de adicionar un agente aglutinante a la mezcla de polvos. Los aglutinantes poliméricos forman grandes puentes viscosos entre las partículas y por lo tanto contribuyen a mejorar la fuerza de unión entre las partículas.

En farmacia, dos métodos son usados para granulación vía seca. El método más ampliamente utilizado es el *slugging* donde una mezcla de polvos es comprimida en grandes tabloides o slugs por medio de prensas especialmente diseñadas. Los slugs resultantes son molidos para producir un granulado para que sea comprimido posteriormente. El otro método es comprimir la mezcla de polvos en un compactador de rodillos, formando una hoja o largas piezas de material, que se rompen posteriormente para producir el granulado para compresión. Los excipientes usados en granulación vía seca son los mismos que se emplean en compresión directa o granulación vía húmeda.

Ventajas de la granulación vía seca:

- ✓ Se requiere poco equipo y espacio.
- ✓ Es un método alternativo para principios activos sensibles a las altas temperaturas y humedad.
- ✓ Elimina el empleo de aglutinante y el proceso de secado

Desventajas de la granulación vía seca:

- ✗ El proceso tiende a obtener tabletas con mayor posibilidad de laminación, alta friabilidad y baja dureza.
- ✗ Formación de polvos finos de materiales peligrosos.

El proceso generalmente envuelve las siguientes etapas:

- Pesado y surtido de las materias primas.
- Tamizado.
- Mezclado.
- Compresión para formar los slugs o tabloides.
- Molienda de los slugs o tabloides hasta obtener gránulos del tamaño deseado.
- Compresión para la obtención final de tabletas.

Granulación Vía Húmeda.

La granulación vía húmeda o aglomeración de polvos se realiza por la agitación de un polvo o una mezcla de polvos en presencia de un líquido. usualmente una solución de aglutinante o de agua, si el aglutinante ha sido premezclado con los polvos. La formación y crecimiento del

granulo se desarrolla a causa de los efectos de las uniones de líquido-móvil formadas entre las partículas primarias.

La granulación vía húmeda es realizada por métodos de aglomeración-húmeda, usando mezcladores-granuladores y métodos de lecho fluido.

Generalmente el proceso puede envolver los siguientes pasos:

- Pesado y mezclado en seco de las materias primas.
- Adición de líquido y aglomeración-húmeda.
- Tamizado del granulado húmedo para remover grumos.
- Secado.
- Molienda o tamizado del granulado seco para alcanzar la distribución deseada de tamaño de granulo.
- Lubricación.
- Compresión para la obtención final de tabletas.

Pesado y mezclado en seco de las materias primas.

El principio activo, los diluyentes y los desintegrantes de la formulación son pesados en las cantidades requeridas para el número de tabletas que serán producidas y son mezclados, generalmente en un mezclador o agitador de polvos electromecánico. Entre los diluyentes usados están: lactosa, caolín, manitol, almidón, azúcar en polvo y fosfato de calcio. La selección de los diluyentes esta basada en parte sobre la experiencia del fabricante en la preparación de otras tabletas, en su costo y compatibilidad con el resto de los ingredientes de la formulación. Por ejemplo, las sales de calcio no deben ser empleadas como diluyentes en la producción de cápsulas o tabletas de los antibióticos del grupo de las tetraciclinas, ya que el calcio interfiere la absorción de estos principios activos por el tracto gastrointestinal.

Los desintegrantes incluyen almidón de papa y maíz, derivados de almidón como glicolato de sodio almidonado, derivados de celulosa como carboximetilcelulosa, resinas de intercambio catiónico y otros materiales (tabla 2.3), que se hinchan o expanden cuando se exponen a la humedad donde el efecto final es la ruptura o desintegración de la tableta cuando ésta entra en el tracto gastrointestinal. Resultados de estudio de absorción de agua muestran que los desintegrantes con la más alta captación de agua, generalmente son los más efectivos en la mayoría de los sistemas de tabletas. El glicolato de sodio almidonado y las resinas de intercambio catiónico mostraron ser particularmente efectivas en la captación de humedad. En estudios del mecanismo del almidón como desintegrante de tabletas, se ha observado que la ruptura de la superficie de la tableta ocurre donde se ha encontrado que el almidón forma aglomerados y que el rompimiento de la tableta probablemente resulta de la hidratación de los grupos hidroxilo del almidon. El almidón empleado en concentraciones del 5 %, usualmente es suficiente para promover la desintegración, pero concentraciones del 15 % pueden ser usadas para promover una desintegración de la tableta más rápida.

La cantidad total de desintegrante no siempre se añade en el proceso de mezclado de principio activo-diluyente, ya que una porción (algunas veces la mitad de la cantidad a utilizar) se guarda

para adicionarla posteriormente junto con el lubricante. Este proceso resulta en una doble desintegración de la tableta, la primera llevada a cabo por esta porción añadida hasta el final que produce la ruptura de la tableta en pequeñas piezas o pedazos y la segunda realizada por la porción inicial que produce la desintegración de las pequeñas piezas en partículas finas. Debe tenerse mucho cuidado en el proceso de mezclado de los componentes para asegurar la adecuada administración de la dosis, así como la desintegración uniforme de todas las tabletas producidas. Algunas veces los polvos mezclados se pasan a través de un tamiz con la malla apropiada para eliminar los grumos.

ALGUNOS EXCIPIENTES COMUNES DE TABLETAS	
Diluyentes	
Lactosa USP. Lactosa anhidra USP. Lactosa spray-dried USP. Almidones directamente compresibles Almidones hidrolizados. Celulosa microcristalina NF. Otros derivados de celulosa	Fosfato dibásico de calcio dihidratado NF. Manitol USP: Sorbitol. Polvo de sacarosa USP. Sulfato de calcio dihidratado NF. Dextrosa
Aglutinantes y adhesivos	
Acacia. Derivados de celulosa Gelatina Glucosa. Polivinilpirrolidona (PVP)	Almidón pregelatinizado. Alginato de sodio y derivados de alginato. Sorbitol. Tragacanto. Pasta de almidón.
Desintegrantes.	
Almidón. Derivados de almidón. Celulosa	Derivados de celulosa. Alginatos. PVP con enlaces cruzados.
Lubricantes.	
Acido estéarico. Derivados de ácido estéarico. Talco.	Policetilenglicoles. Tensoactivos. Ceras.
Deslizantes y promotores de flujo.	
Derivados de sílica. Almidón de maíz	Talco.
Colorantes, saborizantes y edulcorantes.	
Tintas y lacas FD & C, D&C. Saborizantes spray-dried.	Edulcorantes naturales Edulcorantes sintéticos.

Tabla 2.3. Excipientes comunes de tabletas.

Adición del líquido y aglomeración-húmeda.

Para que la mezcla de polvos fluya libre y homogéneamente de la tolva de alimentación hacia la matriz, llenando ésta completamente y de forma homogénea en cada ciclo de compresión de la máquina, usualmente es necesario convertir la mezcla de polvos en gránulos de flujo libre mediante el procedimiento que se conoce como granulación. Esto se realiza adicionando a la mezcla de polvos un líquido aglutinante o un adhesivo, posteriormente se pasa la masa humectada a través de un tamiz de tamaño de malla deseado, secando el granulado y entonces se pasa a través de un segundo tamiz de malla pequeña para reducir el tamaño de los gránulos. Los agentes aglutinantes presentes en las tabletas también contribuyen a la adhesión entre gránulos, manteniendo la integridad de la tableta después de la compresión. Entre los agentes aglutinantes usados están preparaciones acuosas de almidón de maíz al 20-25 %, soluciones de glucosa al 25-50 %, melazas, varias gomas naturales (como acacia) derivados de celulosa (como metilcelulosa, carboximetilcelulosa y celulosa microcristalina), gelatinas y polivinilpirrolidona (PVP) [tabla 2.3]. Si los principios activos son afectados por un aglutinante acuoso, se pueden utilizar aglutinantes no acuosos o pueden añadirse como polvo. En general, la acción de aglutinación es más efectiva cuando el aglutinante es mezclado con los polvos en forma de líquido. La cantidad de aglutinante esta basada en parte sobre la experiencia del fabricante y en su compatibilidad con el resto de los ingredientes de la formulación.

Debe tenerse mucho cuidado para evitar superhumectar o subhumectar los polvos en el proceso de aglutinación. La superhumectación usualmente resulta en gránulos que son demasiado duros para un tableteado adecuado. La subhumectación usualmente resulta en gránulos que son demasiado suaves y que tienden a desmoronarse. Si se desea, se pueden añadir colorantes adecuados y saborizantes al agente aglutinante para producir un granulado coloreado o con sabor.

Tamizado del granulado húmedo para remover grumos.

Generalmente el granulado húmedo se pasa a través de un tamiz con malla No. 6-8 (3.36 a 2.37 mm. respectivamente). Esto puede ser hecho a mano o por equipo de granulación especial, algunos de los cuales producen el granulado por extrusión a través de unas perforaciones en el aparato. Después de que todos los materiales han sido convertidos en gránulos, el granulado se extiende homogéneamente sobre charolas recubiertas con papel y se seca.

Secado.

Los gránulos son secados en hornos que poseen sistemas de circulación de aire y temperatura controlada. Entre los nuevos métodos de secado se encuentra la fluidización y que se conocen como secadores de lecho fluido. En este método los gránulos son secados estando suspendidos y agitados por una corriente de aire caliente. Si la efectividad del aglutinante depende de la presencia de diminutas cantidades de humedad, los gránulos no son completamente secados. Sin embargo si una cantidad excesiva de humedad permanece en los gránulos ocasiona la ruptura de las tabletas en procesos posteriores como son durante el acondicionamiento o en el recubrimiento

posterior de dichas tabletas. La granulación también puede ser realizada por equipo de granulación mecánica que incluye granulación fluida por rocío de capas (layering spray drying), en este proceso la mezcla de polvos a ser granulada es preparada como una solución o suspensión, rociada y secada en un lecho fluido para producir gránulos uniformes y de flujo libre.

Molienda o tamizado del granulado seco para alcanzar la distribución deseada de tamaño de granulo.

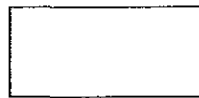
Después del secado, se pasan los gránulos a través de un tamiz de un tamaño de malla adecuado. El grado de reducción de los gránulos se basa en el tamaño de los punzones que depende del tipo de tableta que se va a producir. La selección adecuada esta basada en la experiencia; sin embargo de manera general, entre más pequeñas sean las tabletas más pequeños serán los gránulos. Tamices de tamaño de malla de 12-20 (1.6 a 0.8 mm. respectivamente) son comúnmente usados para este propósito. Evaluar el tamaño de los gránulos se hace necesario para que la pequeña cavidad de la matriz pueda ser totalmente llenado por el flujo del granulado. El vacío o burbujas de aire dejados por un granulado grande en la pequeña cavidad de la matriz probablemente resulte en tabletas con uniformidad variable.

Lubricación

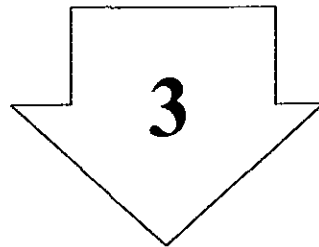
Después del tamizado del granulado seco, se añade un lubricante seco al granulado. De esta forma el lubricante recubre cada granulo, el lubricante puede ser espolvoreado a través de un tamiz de tamaño de malla reducido sobre el granulado extendido o se combina mediante mezclado. Los lubricantes más comúnmente usados son: talco, estearato de magnesio y calcio entre otros. La cantidad usada de lubricante cambia de un método de fabricación a otro y puede ir desde el 0.1 % del peso del granulado hasta el 5 %. Los lubricantes contribuyen a mejorar la compresión de tabletas de a muchas formas: incrementan el flujo de los gránulos de la tolva de alimentación a la cavidad de la matriz, previenen la adhesión de los componentes de la formulación sobre los punzones y matrices durante la compresión, reducen la fricción entre la tableta y las paredes de la matriz durante la expulsión de la tableta en la maquina tableteadora y le dan brillo a las tabletas.

Con los mezcladores de alto- y bajo- impacto, puede ser muy difícil evitar la presencia de grandes grumos que se presentan principalmente porque una distribución de líquido incorrecta causa una superhumectación local o deposición de la masa húmeda sobre el mezclador y el agitador.

Los mezcladores-granuladores caen en una de tres categorías: mezcladores de bajo-impacto, mezcladores de alto-impacto y mezcladores continuos; los dos primeros son utilizados para procesamientos por lotes. Una clara distinción entre mezcladores de bajo- alto- impacto no puede ser hecha, pero la designación se refiere a la intensidad de agitación de la masa ejercida por las aspas.



CAPITULO



**EVALUACION REOLOGICA DE
MATERIAS PRIMAS Y GRANULADOS**

EVALUACION REOLOGICA DE MATERIAS PRIMAS Y GRANULADOS

Reología: Es la rama de la física que se ocupa de la deformación y flujo de la materia bajo la influencia de fuerzas mecánicas.

Las regulaciones reológicas juegan un papel importante en todas partes en que se trate por ejemplo de mezclar o hacer fluir sustancias, de rellenar recipientes con ellas o de verterlas.

La evaluación reológica de las materias primas y granulados es de importancia fundamental para conocer propiedades que determinaran posteriormente el comportamiento durante la compresión en tabletas como se muestra a continuación:

La distribución del tamaño de partícula sirve para establecer si las materias primas o granulados fluyen por la tolva de alimentación y para evitar, si el tamaño es heterogéneo la variación de peso.

La densidad compactada, aparente y verdadera; porosidad e índice de compresibilidad sirven para conocer la capacidad de compresión de las materias primas y granulados y la capacidad de absorción de agua para la posterior desintegración de las tabletas y liberación del principio activo.

El ángulo de reposo sirve para conocer las capacidades de flujo de las materias primas y granulados, el tamaño y forma de las partículas; mediante este análisis se establece si es necesario agregar un deslizante para mejorar las propiedades de flujo.

TAMAÑO DE PARTICULA

Esta determinación se realiza por el método de tamizado con mallas, y consiste en la separación física de las partículas por efecto mecánico. En este tipo de análisis son decisivas las medidas geométricas de la partícula. La muestra se hace pasar a través de una serie de tamices, apilados unos sobre otros, y ordenados según una escala sucesiva de amplitud de malla (Figura 3.1). El material a ensayar se sitúa sobre el tamiz superior que es el de mayor amplitud de malla. Las partículas cuyo tamaño sea menor que la luz de las mallas del correspondiente tamiz, van cayendo al tamiz siguiente. Estas partículas constituyen el material fino. Las partículas que permanecen sobre el tamiz constituyen el material grueso. Al cabo de un determinado tiempo de tamizado, se determina por pesada el porcentaje del material que fue retenido por el tamiz. Las cifras así obtenidas sirven para trazar una gráfica de la distribución del tamaño de partícula.

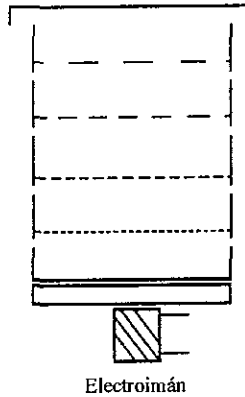


Figura 3.1. Tamiz vibrador.

Metodología:

- A) Verificar orden y limpieza del cubículo y del equipo. Rectificar que los tamices estén secos.
 - B) Identificar el cubículo asignado.
 - C) Pesar cada una de las mallas, incluyendo la base. Registrar el peso de cada malla.
 - D) Colocar en forma ascendente las mallas: Base, 150, 100, 80, 80, 40 y 20.
 - E) Colocar la torre de mallas en el tamizador RO-TAP o similar.
 - F) Pesar aproximadamente 30 g. de muestra. Colocarlos sobre la malla # 20.
 - G) Encender el tamizador y dejarlo operar durante 5.0 minutos.
 - H) Apagar el tamizador y retirar las mallas, incluyendo la base.
 - I) Pesar cada una de las mallas 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 (%) de peso retenido por cada malla.
 - K) Repetir la determinación 5 veces.
- Graficar los resultados obtenidos: En el eje X (# de malla) y en el eje Y (% retenido).

DENSIDAD APARENTE Y DENSIDAD COMPACTADA.

En este método se determina el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los intersticios entre partículas, así como la porosidad ente las mismas.

Metodología:

- A) Verificar orden y limpieza del cubículo y del equipo. Rectificar que los tamices estén secos.
- B) Identificar el cubículo asignado.

- C) Pesar exactamente alrededor de 30 g. de muestra (determinación por triplicado).
- D) Vaciar la muestra a una probeta graduada de 100 mL. teniendo cuidado de no golpearla y medir el volumen que ocupa la muestra.

E) Determinar la densidad aparente de la siguiente manera:

$$\text{Densidad Aparente} = \text{Peso de la muestra} / \text{Volumen}$$

F) Para determinar la densidad compactada se debe colocar un anillo en un soporte universal 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, 100, 200, 300 y 400 veces en cada etapa (se debe dejar caer la probeta teniendo como límite el anillo).

G) La Densidad Compactada se calcula:

$$\text{Densidad Compactada} = \text{Peso de la muestra} / \text{Volumen Constante}$$

H) El % de compresibilidad se calcula:

$$\% C = (\text{Densidad aparente} - \text{Densidad Compactada}) / \text{Densidad Aparente}$$

Interpretación del % de Compresibilidad	%	FLUJO	**Adicionar un 0.2 % de deslizante para mejorar su flujo
	5-15	Excelente	
	12-16	Bueno	
	18-21	Regular **	
	23-35	Pobre **	
	33-38	Muy pobre	
>40	Pésimo		

DENSIDAD VERDADERA.

Esta determinación se basa en el volumen ocupado por una masa conocida, compactada, incluyendo los intersticios, así como la porosidad entre ellas. La porosidad indica el espacio vacío disponible a mayor compresibilidad.

Metodología:

- A) Verificar orden y limpieza del cubículo asignado. Rectificar integridad y limpieza de un picnómetro de 25 mL.
- B) Pesar el picnómetro vacío (P1).
- C) Dosificar en el picnómetro vaselina líquida hasta el aforo y pesar (P3).
- D) Vaciar la vaselina líquida y adicionar exactamente aproximadamente 3.5 g. de la muestra.

- E) Pesar el picnómetro con la muestra (P4).
- F) Dosificar en el picnómetro vaselina líquida hasta la mitad. Dejar reposar durante 10 minutos. Posteriormente, aforar con vaselina líquida y pesar (P5).
- G) Vaciar el contenido del picnómetro (vaselina + muestra). Lavar y secar el picnómetro. Dosificar en el picnómetro hasta el aforo agua purificada (P2).

Densidad verdadera =
$$\frac{(PV) \cdot (P4 - P1)}{P4 + (P3 - P1) - P5}$$

Donde PV = Peso específico de la vaselina $PV = (P3 - P1) / (P2 - P1)$

Porosidad = $E = 1 - (D. \text{ aparente} / D. \text{ verdadera})$

ANGULO DE REPOSO

En esta prueba se determinan factores como tamaño y forma de la partícula, ya que estas influyen en el ángulo de reposo y en la fluidez del granulado. El ángulo de reposo se calcula midiendo el ángulo de la generatriz del cono que se produce cuando se derrama libremente desde un embudo, la muestra a analizar (Figura 3.2). Cuanto más aplanado sea el cono, es decir cuanto menor sea el ángulo que forma su generatriz con la horizontal, tanto mejores serán las propiedades de flujo.

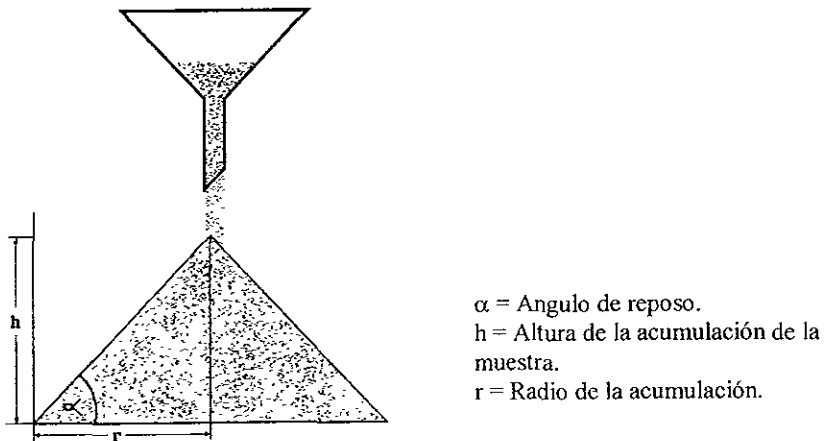


Figura 3.2. Determinación del ángulo de reposo.

Metodología:

- A) Verificar orden y limpieza del cubículo asignado.
- B) Rectificar que la mesa de trabajo este nivelada
- C) Sujetar el anillo al soporte universal.
- 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 del embudo, una hoja de papel milimétrico.
- F) Pesar exactamente aproximadamente 20 g. de la muestra. Pesar 05 muestras.
- G) Tapar la salida del embudo con papel aluminio.
- H) Colocar una de las muestras pesadas en la cavidad del embudo.
- I) Remover el papel aluminio de la salida del embudo y dejar fluir libremente la muestra.
- J) Medir la altura de la acumulación con un vernier, teniendo cuidado de no modificar la formación de la muestra.
- K) Medir el diámetro formado por la acumulación de la muestra.

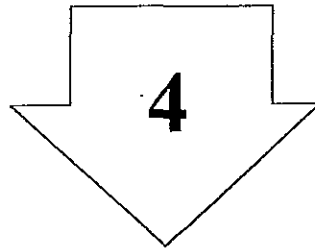
$$\text{Angulo de reposo} = \text{arc tan } (h/r)$$

Donde h = Altura de la acumulación de la muestra.
 r = Radio de la acumulación.

Relación entre el Angulo de Reposo y la Fluidez	Angulo de Reposo	Fluidez	** Adicionar 0.2 de deslizante para mejorar el flujo
	<25	Excelente	
	25-30	Buena	
	30-40	Regular **	
	>40	Pobre	



CAPITULO



**DISEÑO DE UNA FORMULACION
MEJORADA**

A continuación se presenta el procedimiento estándar de operación vigente en el manual de prácticas de la asignatura de Tecnología Farmacéutica II impartida en la facultad de Química de la UNAM para la fabricación de granulado de metronidazol, como paso intermedio de la fabricación de tabletas de metronidazol.

TABLETAS DE METRONIDAZOL (250 mg.)		PEO. DE MANUFACTURA	
Compresión por Granulación Húmeda		Peo.: TFTE-001	Pag. 1 de 2
Escrita por: H. Francisco O.	Revisada por: M. S. Alpizar R.	Aprobada por: J. Pérez Ruelas	En vigor: Julio, 1993 Substituye a: Nueva.
Tamaño piloto de lote: 200 g. de granulado			
Formulación:			
	Componente	p/a una tableta	p/a 200 g. de granulado
	Metronidazol U.S.P. XXI	250.0 mg.	100.0 g.
	Almidón de Maíz U.S.P. XXI	135.0 mg.	54.0 g.
	Lactosa anhidra	105.0 mg.	42.2 g.
	Solución de polivinilpirrolidona al 5% en etanol	8.0 mg.	3.2 g.
MATERIAL Y EQUIPO.			
<ul style="list-style-type: none"> - Charola de plástico de 28 * 40 * 9 cm. - Tamices de acero inoxidable # 20 y # 8. - Espátula de acero inoxidable y mango de madera (15 cm). - Probeta de vidrio de 100 mL. - Vaso de precipitados de 250 mL. - Agitador con magneto. - Cucharón de plástico chico. - Cronometro - Termómetro. - Balanza analítica. - Balanza granataria. - Horno para secado. 			
SEGURIDAD.			
El personal involucrado en la manufactura y control de granulados debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia (cubrepelo), cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe de portar ningún tipo de maquillaje (esto incluye barniz para las uñas)			
El personal que opere los equipos requeridos en esta proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo			

TABLETAS DE METRONIDAZOL (250 mg.)		PEO. DE MANUFACTURA										
Compresión por Granulación Húmeda.		Peo. TFTE-001	Pag. 2 de 2									
Escrita por: H. Francisco O	Revisada por: M. S. Alpizar R.	Aprobada por: J. Pérez Ruelas	En vigor: Julio, 1993 Substituye a Nueva.									
<p>PROCEDIMIENTO</p> <p>Surtido y pesado de las materias primas.</p> <ol style="list-style-type: none"> Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignada. Verificar la identidad de cada uno de los componentes de las materias primas requeridas. Verificar que las materias primas que se van a emplear estén aprobadas. Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas. Identificar cada una de las materias primas pesadas Trasladar las materias primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura asignado. Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido. <p>Manufactura del granel</p> <ol style="list-style-type: none"> Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo asignado. Identificar el cubículo asignado. Tamizar el metronidazol, el almidón de maíz y la lactosa anhidra a través de la malla #20. Mezclar estas sustancias durante 5 minutos. Preparar 100 mL. de una solución de polivilpirrolidona al 5% en alcohol etílico. <ul style="list-style-type: none"> — Preparación de la solución: <ul style="list-style-type: none"> Medir 100 mL. de alcohol etílico, colocarlo en un vaso de precipitados de 250 mL., junto con el magneto y adicionar lentamente 5 g. de polivilpirrolidona hasta total disolución. Granular la mezcla del paso d) con la solución de polivilpirrolidona, hasta consistencia adecuada, aproximadamente 64 mL. Tamizar el granulado a través de malla # 8 y esparcirlo en una charola del horno sobre papel manila. Secar el granulado a una temperatura de 25-30°C. Durante 20 minutos, checar la compactación, si todavía no esta seco el granulado, secar 5 minutos más. Sacar el granulado del horno, identificar, tamizar el granulado a través de malla #20 y pesar la mezcla obtenida. <p>CONCILIACIÓN PARCIAL.</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">Peso teórico:</td> <td style="width: 40%;"><u>199.4 gramos</u></td> <td style="width: 30%; text-align: right;">(1)</td> </tr> <tr> <td>Peso obtenido:</td> <td><u> gramos</u></td> <td style="text-align: right;">(2)</td> </tr> <tr> <td>Mermas:</td> <td><u> gramos</u></td> <td></td> </tr> </table> <p>RENDIMIENTO $(2 / 1) * 100 = \underline{\hspace{2cm}}$ * 100 = <u> </u></p>				Peso teórico:	<u>199.4 gramos</u>	(1)	Peso obtenido:	<u> gramos</u>	(2)	Mermas:	<u> gramos</u>	
Peso teórico:	<u>199.4 gramos</u>	(1)										
Peso obtenido:	<u> gramos</u>	(2)										
Mermas:	<u> gramos</u>											

FUNCIÓN OBJETIVO.

Un granulado se considera óptimo si reúne las siguientes características:

- Distribución de tamaño de partícula homogéneo.
- Porcentaje de compresibilidad entre 5-15 %.
- Densidad aparente cercana a la unidad.
- Ángulo de reposo menor de 25°.
- Velocidad de flujo superior al de la materia prima.

Diseño de las formulaciones evaluadas.

Se fabricaron 4 tipos de granulados, el granulado G-I se fabrico de acuerdo a las indicaciones establecidas en el procedimiento estándar de operación (pag. 35-36) y para la fabricación de los otros tres, se cambiaron condiciones; buscando con esto, determinar la influencia de factores tales como el contenido del aglutinante, la forma de adición del aglutinante y la cantidad de solución de aglutinante, sobre las propiedades reológicas de los granulados obtenidos.

En este diseño se determino emplear únicamente polivinilpirrolidona como aglutinante.

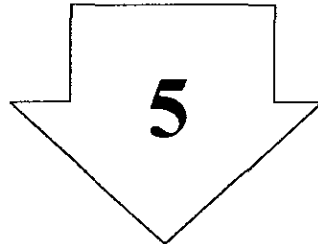
Además, se determinaron las propiedades reológicas de metronidazol materia prima para comprobar si la granulación vía húmeda en realidad mejora sus propiedades de flujo y compresión

Granulado	Contenido de aglutinante (% de formula)	Concentración de polivinilpirrolidona y forma de adicionar.	Vol. agregado de sol. de aglutinante	Observación
G-I	1.6	Solución (5%), en forma convencional	64 mL	Granulación convencional
G-II	3.2	Solución (10%), en forma convencional	64 mL.	Ver efecto de contenido de aglutinante
G-III	1.6	Solución (10%), por rocío de la solución aglutinante con aspersor	32 mL.	Ver el efecto de forma de agregar aglutinante
G-IV	5.0	Mezclado en polvo y activación de la granulación por rocío de etanol con aspersor	125 mL. de etanol.	Ver efecto de contenido de aglutinante y requisitos de humedad

A continuación, en el capítulo 5 se muestran los resultados de las determinaciones de las propiedades reológicas del metronidazol materia prima y de los granulados obtenidos.



CAPITULO



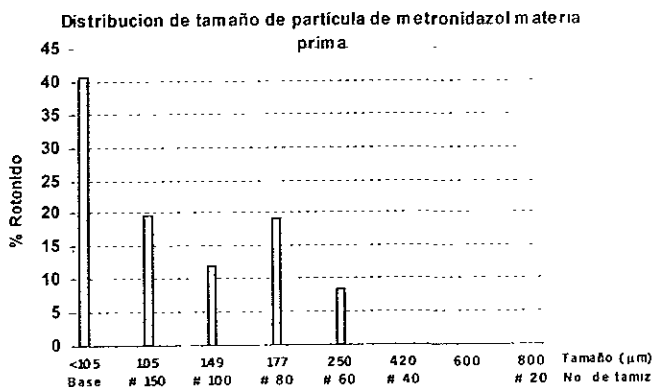
RESULTADOS

METRONIDAZOL MATERIA PRIMA

TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Núm. de malla	Apertura (µm)	Rango de tamaño (µm)	% de distribución
20	800	> 800	0
40	420	420-800	0
60	250	250-800	8.4
80	177	177-250	19.1
100	149	149-177	12.0
150	105	105-177	19.7
Base	—	< 105	40.8

Gráfica de tamaño de partícula.



DENSIDAD APARENTE.	0.626 g/mL.
DENSIDAD COMPACTADA.	0.838 g/mL.
ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD.	25 %.
DENSIDAD VERDADERA.	1.404 g/mL.
POROSIDAD.	0.554 %
ÁNGULO DE REPOSO	El metronidazol materia prima no fluye por el embudo de vidrio.

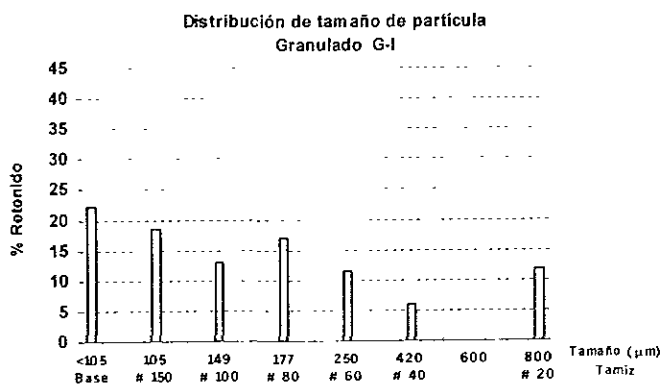
GRANULADO NUMERO I

Este granulado se fabricó de forma convencional, siguiendo el procedimiento de manufactura descrito anteriormente, se identificó como TF-031297-JCGS-GI y presento las siguientes propiedades reológicas.

TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Núm. de malla	Apertura (µm)	Rango de tamaño (µm)	% de distribución
20	800	> 800	11.7
40	420	420-800	6.0
60	250	250-800	11.5
80	177	177-250	17.1
100	149	149-177	13.0
150	105	105-177	18.5
Base	—	< 105	32.2

Gráfica de tamaño de partícula.



DENSIDAD APARENTE.	0.58 g/mL.
DENSIDAD COMPACTADA.	0.75 g/mL.
ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD.	23 %.
DENSIDAD VERDADERA.	1.45 g/mL.
POROSIDAD.	48.3 %
ÁNGULO DE REPOSO	El granulado no fluye por el embudo de vidrio.

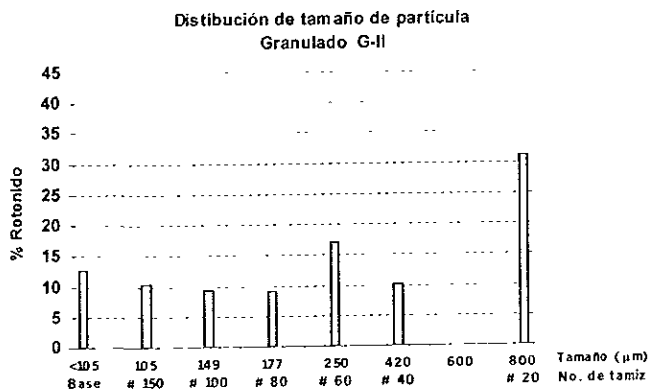
GRANULADO NUMERO II

Este granulado se fabricó de manera similar al procedimiento de manufactura descrito anteriormente, solo se modificó la concentración de la solución de polivinilpirrolidona del 5 al 10 % y su contenido del 1.6 a 3.2 % de la formulación, se identificó como TF-200198-JCGS-GII. Este granulado presenta las siguientes propiedades reológicas.

TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Núm. de malla	Apertura (µm)	Rango de tamaño (µm)	% de distribución
20	800	> 800	27.4
40	420	420-800	12.0
60	250	250-800	16.9
80	177	177-250	10.5
100	149	149-177	9.2
150	105	105-177	11.0
Base	---	< 105	13.1

Gráfica de tamaño de partícula.



DENSIDAD APARENTE.	0.50 g/mL.
DENSIDAD COMPACTADA.	0.65 g/mL.
ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD.	23 %.
DENSIDAD VERDADERA.	1.42 g/mL
POROSIDAD.	54.2 %
ÁNGULO DE REPOSO	El granulado no fluye por el embudo de vidrio.

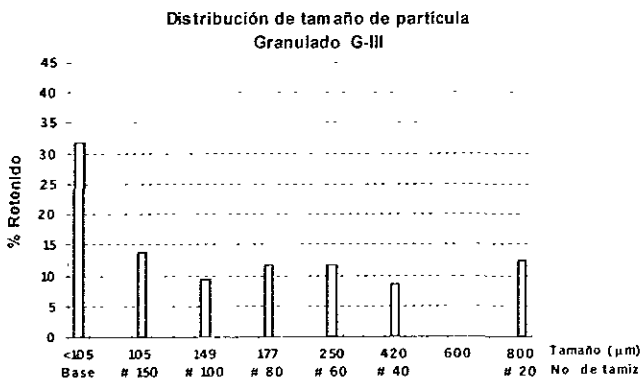
GRANULADO NUMERO III

Este granulado se fabricó de manera similar al procedimiento de manufactura descrito anteriormente, donde se modificó la concentración de la solución de polivipirrolidona del 5 al 10 % y se utilizó un aspersor para granular en lugar de agregar la solución del aglutinante en la forma convencional (con la probeta), se identificó como TF-200198-JCGS-GIII, y presento las siguientes propiedades reológicas.

TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Núm de malla	Apertura (µm)	Rango de tamaño (µm)	% de distribución
20	800	> 800	27.4
40	420	420-800	12.0
60	250	250-800	16.9
80	177	177-250	10.5
100	149	149-177	9.2
150	105	105-177	11.0
Base	—	< 105	13.1

Gráfica de tamaño de partícula.



DENSIDAD APARENTE.	0.54 g/mL.
DENSIDAD COMPACTADA.	0.72 g/mL.
ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD.	25 %.
DENSIDAD VERDADERA.	1.44 g/mL.
POROSIDAD.	50.0 %
ÁNGULO DE REPOSO	El granulado no fluye por el embudo de vidrio

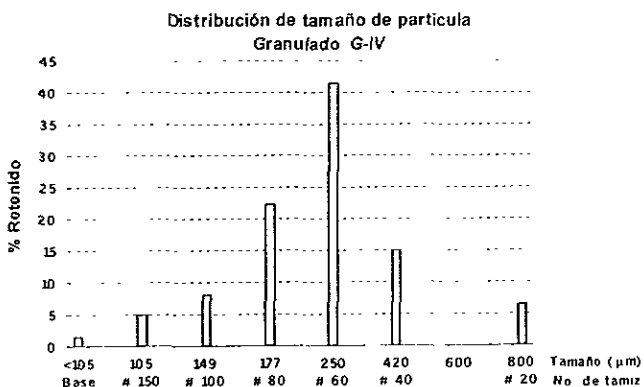
GRANULADO NUMERO IV

Este granulado se fabricó de manera similar al procedimiento de manufactura descrito anteriormente, donde se modificó la forma de agregar la polivilpirrolidona ya que fue mezclada en seco y la granulación se activo adicionando etanol con un aspersor, se identificó como TF-270198-JCGS-GIV, y presento las siguientes propiedades reológicas.

TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Núm. de malla	Apertura (µm)	Rango de tamaño (µm)	% de distribución
20	800	> 800	6.6
40	420	420-800	15.0
60	250	250-800	41.4
80	177	177-250	22.2
100	149	149-177	8.1
150	105	105-177	5.1
Base	—	< 105	1.4

Gráfica de tamaño de partícula.

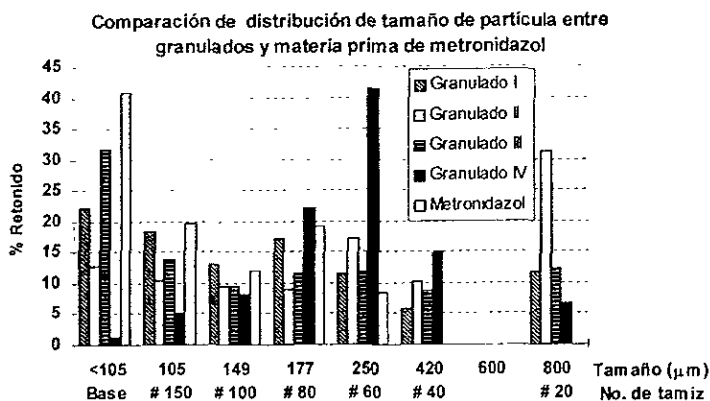


DENSIDAD APARENTE.	0.60	g/mL.
DENSIDAD COMPACTADA.	0.73	g/mL.
ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD.	18	%.
DENSIDAD VERDADERA.	1.42	g/mL.
POROSIDAD.	48.6	%
ÁNGULO DE REPOSO	30°	

COMPARACIÓN DE LAS PROPIEDADES DE LOS 4 GRANULADOS.

TAMAÑO DE PARTÍCULA.

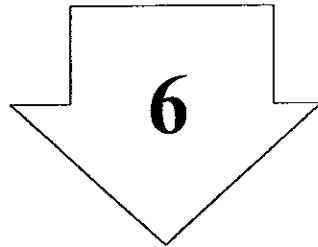
Gráfica de tamaño de partícula.



Propiedad	Metronidazol	Granulado G-I	Granulado G-II	Granulado G-III	Granulado G-IV
Densidad Aparente	0.63	0.58	0.50	0.54	0.60
Densidad Compactada	0.84	0.75	0.65	0.72	0.73
Índice de Compresibilidad	25	23	23	25	18
Densidad Verdadera	1.40	1.45	1.42	1.44	1.42
Porosidad.	40.0	48.3	54.2	50.0	48.6
Angulo de Reposo	No fluye	No fluye	No fluye	No fluye	30°



CAPITULO



ANALISIS DE RESULTADOS

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

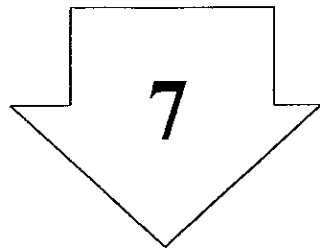
ANALISIS DE RESULTADOS.

De acuerdo a los resultados presentados, se establece lo siguiente:

- Se comprobaron experimentalmente las pocas propiedades de flujo del metronidazol materia prima y como dicho flujo se mejora mediante la granulación vía húmeda.
- El granulado G-I (fabricado en la forma convencional), *contra lo que se espera, presenta los siguientes inconvenientes:*
 - a) Una distribución de tamaño de partícula heterogénea.
 - b) Un porcentaje de compresibilidad que indica que tiene pocas propiedades de flujo.
- El origen de la distribución heterogénea de granulado G-I probablemente se debe a los siguientes factores:
 - a) Que se necesita mayor cantidad de aglutinante y líquido de humectación para obtener un granulado homogéneo, tal como se empieza a definir en el granulado G-II y se alcanza en el granulado G-IV.
 - b) Que se requiere una mejor humectación, es decir, mejorar la forma de adición de la solución de polivilpirrolidona ya que mediante el método convencional (agregar con probeta) no se logra una humectación uniforme en todos los polvos a granular, ya que se produce una superhumectación en algunas regiones del granulado y una subhumectación en otras.
- La comparación de los granulados G-I y G-III indican que duplicar la concentración de aglutinante (5 a 10 % respectivamente) sin modificar su proporción en la formulación (1.6 % en ambos casos) no produce cambios significantes en las propiedades del granulado, ya que para preparar G-III se utilizaron solo 32 mL. de solución de polivilpirrolidona, produciendo con esto, una disminución en la cantidad de líquido disponible para llevar a cabo la humectación de los polvos.
- El cambio de la forma de adición de aglutinante (de adición en solución a mezclado en seco y posterior humectación por rocío de líquido), el aumento en el contenido de aglutinante (de 1.6 a 5 % de la formulación) y el incremento de la cantidad de líquido de humectación (65 a 125 mL.); demostrados por la comparación entre los granulados G-I y G-IV, produce mejores resultados de las propiedades reológicas del granulado de metronidazol.
- Se recomienda que la siguiente etapa del proyecto sea la aplicación de un desarrollo estadístico o de experimentos que comprenda la optimización de la formulación.



CAPITULO



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- El Metronidazol es un fármaco de elección en el tratamiento Amibiasis, Tricomoniasis, Giardiasis, Vaginitis causada por *gardnerella*, Dracunculiasis entre otras.
- La granulación vía húmeda mejora las pocas propiedades de flujo del metronidazol materia prima.
- La determinación de las propiedades reológicas de principios activos y granulados son una valiosa herramienta para conocer su efecto en las propiedades finales de las tabletas, y de esta forma sirven para disminuir costos (tiempo, materias primas, mano de obra) al no tener que realizar las pruebas posteriores de compresión para la evaluación de cualquier formulación que se quiera administrar en la forma farmacéutica de tabletas, ya que solo se evalúan las formulaciones cuyas propiedades reológicas cumplan con los criterios que establece el formulador.
- El conocimiento de la función de cada componente de la formulación es necesario para el mejoramiento continuo hasta encontrar un óptimo.
- El aglutinante polivinilpirrolidona demostró ser el adecuado para la granulación del principio activo metronidazol.
- De acuerdo a los resultados obtenidos con el presente diseño el mejoramiento para la formulación de tabletas de metronidazol establecida en el Manual de Practicas de Laboratorio de Tecnología Farmacéutica II, impartida en la Facultad de Química de la UNAM se alcanza aumentando la concentración de aglutinante (de 1.6% a 5% de concentración en la formula), agregando este en seco y activando la granulación por rocío de líquido con un atomizador de mano. por estas razones se esta en condiciones de proponer modificaciones en el procedimiento estándar de operación tal como se describe en el Anexo 1.

ANEXO 1

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN PROPUESTO PARA LA FABRICACION DE GRANULADO COMO PASO INTERMEDIO DE LA FABRICACIÓN DE TABLETAS DE METRONIDAZOL

TABLETAS DE METRONIDAZOL (250 mg.)		PEO. DE MANUFACTURA																			
Compresión por Granulación Húmeda.		Peo.: TFTE-	Pag. 1 de 2																		
Escrita por J. C. González S..	Revisada por: M. S. Alpizar R.	Aprobada por:	En vigor: Septiembre, 2000 Substituye a: Nueva.																		
<p>Tamaño piloto de lote: 200 g. de granulado</p> <p>Formulación:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Componente</th> <th style="text-align: center;">p/a una tableta</th> <th style="text-align: center;">p/a 200 g de granulado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metronidazol U.S.P. XXI</td> <td style="text-align: center;">250.0 mg.</td> <td style="text-align: center;">100.0 g.</td> </tr> <tr> <td>Almidón de Maíz U.S.P. XXI</td> <td style="text-align: center;">118.1 mg.</td> <td style="text-align: center;">47.2 g.</td> </tr> <tr> <td>Lactosa anhidra</td> <td style="text-align: center;">105.0 mg</td> <td style="text-align: center;">42.2 g.</td> </tr> <tr> <td>Polivinilpirrolidona</td> <td style="text-align: center;">24.9 mg</td> <td style="text-align: center;">10.0 g.</td> </tr> <tr> <td>Etanol</td> <td></td> <td style="text-align: center;">Aprox.100 - 125 mL.</td> </tr> </tbody> </table>				Componente	p/a una tableta	p/a 200 g de granulado	Metronidazol U.S.P. XXI	250.0 mg.	100.0 g.	Almidón de Maíz U.S.P. XXI	118.1 mg.	47.2 g.	Lactosa anhidra	105.0 mg	42.2 g.	Polivinilpirrolidona	24.9 mg	10.0 g.	Etanol		Aprox.100 - 125 mL.
Componente	p/a una tableta	p/a 200 g de granulado																			
Metronidazol U.S.P. XXI	250.0 mg.	100.0 g.																			
Almidón de Maíz U.S.P. XXI	118.1 mg.	47.2 g.																			
Lactosa anhidra	105.0 mg	42.2 g.																			
Polivinilpirrolidona	24.9 mg	10.0 g.																			
Etanol		Aprox.100 - 125 mL.																			
<p>MATERIAL Y EQUIPO.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Charola de plástico de 28 * 40 * 9 cm - Tamices de acero inoxidable # 20 y # 8. - Espátula de acero inoxidable y mango de madera (15 cm.) - Probeta de vidrio de 100 mL - Vaso de precipitados de 250 mL. - Atomizador de mano. - Agitador con magneto. - Cucharón de plástico chico. - Cronometro. - Termómetro. - Balanza analítica. - Balanza granatarja. - Horno para secado. 																					
<p>SEGURIDAD.</p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control de granulados debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia (cubrepelo), cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe de portar ningún tipo de maquillaje (esto incluye barniz para las uñas).</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en esta proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo.</p>																					

TABLETAS DE METRONIDAZOL (250 mg.)		PEO. DE MANUFACTURA										
Compresión por Granulación Húmeda.		Peo: TFTE-	Pag. 2 de 2									
Escrita por: J. C Gonzalez S.	Revisada por: M. S. Alpizar R.	Aprobada por:	En vigor: Septiembre, 2000 Substituye a: Nueva.									
<p>PROCEDIMIENTO.</p> <p>Surtido y pesado de las materias primas.</p> <ol style="list-style-type: none"> Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignada. Verificar la identidad de cada uno de los componentes de las materias primas requeridas. Verificar que las materias primas que se van a emplear estén aprobadas Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas. Identificar cada una de las materias primas pesadas. Trasladar las materias primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura asignado. Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido. <p>Manufactura del granel.</p> <ol style="list-style-type: none"> Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo asignado. Identificar el cubículo asignado. Tamizar el metronidazol, el almidón de maíz, la lactosa anhidra y la polivinilpirrolidona a través de la malla #20. Mezclar estas sustancias durante 5 minutos. Granular la mezcla del paso d) con la etanol mediante un atomizador de mano, dirija el rocío de líquido desde una distancia de 30 a 40 cm. En un ángulo de aproximadamente 45°, hasta consistencia adecuada, aproximadamente 100-125 mL. Tamizar el granulado a través de malla # 8 y esparcirlo en una charola del horno sobre papel manila. Secar el granulado a una temperatura de 25-30°C. Durante 20 minutos. Sacar el granulado del horno, identificar, tamizar el granulado a través de malla #20 y pesar la mezcla obtenida. <p>CONCILIACIÓN PARCIAL.</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Peso teórico:</td> <td style="width: 40%;"><u>199.4 gramos.</u></td> <td style="width: 30%; text-align: right;">(1)</td> </tr> <tr> <td>Peso obtenido:</td> <td><u> gramos</u></td> <td style="text-align: right;">(2)</td> </tr> <tr> <td>Mermas:</td> <td><u> gramos</u></td> <td></td> </tr> </table> <p>RENDIMIENTO: (2 / 1) * 100= _____ * 100 = _____</p>				Peso teórico:	<u>199.4 gramos.</u>	(1)	Peso obtenido:	<u> gramos</u>	(2)	Mermas:	<u> gramos</u>	
Peso teórico:	<u>199.4 gramos.</u>	(1)										
Peso obtenido:	<u> gramos</u>	(2)										
Mermas:	<u> gramos</u>											

BIBLIOGRAFIA

- 1.- AHFS. Drug Information® 92., American Hospital Formulary Service., Published by American Society of Hospital Pharmacist, United States of America., 1992.
- 2.- Ansel H. C., Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms., Third edition., Lea & Febinger Ed., United States of America., 1981.
- 3.- Banker G. S. and Rhodes C. T. Modern Pharmaceutics., Second Edition., Marcel Dekker Inc., United States of America., 1990.
- 4.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas., Cuatrigesima cuarta edición., Ed. PLM., México.. 1998.
- 5.- Elvira M.P.. Monografía del Metronidazol., Tesis de Licenciatura., 1978.
- 6.- Florey K., Analytical Profiles of Drugs Substances., Edited by Florey K., United States of America.. 1975.
- 7.- Goodman & Gilman., Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica., Novena edición., McGraw-Hill Interamericana., México., 1996.
- 8.- Helman J., Farmacotecnia: Teórica y Practica., Primera edición., Compañía Editorial Continental.. S. A., México., 1980.
- 9.- Katzung B. G., Farmacología Básica y Clínica., Cuarta edición., Ed. El Manual Moderno., México., 1991.
- 10.- Lachman L., Lieberman H.A. and Kaning T., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.. Third edition., Lea & Febinger Ed., United States of America., 1981.
- 11.- Manual de Practicas de Laboratorio., Tecnologia Farmacéutica II., Facultad de Química., UNAM., México.
- 12.- Merck Index The., Twelfth edition., United states of America.. 1996.
- 13.- Remington's Pharmacy., 17 th. Edition., United States of America., 1987.
- 14.- SSA Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos., Sexta edición., México., 1994.
- 15.- SSA. Pagina de internet de la Secretaria de Salubridad y Asistencia: [http //www ssa gob mx](http://www.ssa.gob.mx) .

- 16.- Swarbrick J., Boylan J. C. (Editors), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology., volume 7., First edition., Marcel Dekker, Inc., United states of America., 1993.
- 16.1.- Rumpf H., The Strength of Granules and Agglomerates. In: Agglomeration (W. A. Knepper, ed.). Interscience., New York., United states of America., 1962., pp. 379-414.
 - 16.2.- Rumpf H., Chem Ing. Tech.- 46:1 (1974).
 - 16.3.- Pietsch W., Hoffman P. and Rumpf H., Ind. Eng. Proc. Res. Develop., 8:58 (1969).
 - 16.4.- Kristensen H. G. Holm P., Jaegerskou A. and Schaefer T., Pharm. Ind. 46:763 (1984).
 - 16.5.- Cheng D. C. Chem. Eng. Sci., 25:1405 (1968).
 - 16.6.- Kristensen H. G. Holm P., and Schaefer T., Powder Technol., 44:227 (1985)
 - 16.7.- Kristensen H. G., Acta Pharm. Suec., 25:187 (1998).
 - 16.8.- Capes C. E., Particle Size Enlargement., In: Handbook of Powder Technology., Vol. 1 (Williams J. C. and Allen T. Eds.), Elsevier, Amsterdam., 1980.
 - 16.9.- Kristensen H. G. and Schaefer T., Drugs Dev. Ind. Pharm., 13:803 (1987).
 - 16.10.- Holm P., Jurgensen O., Schaefer T. and Kristensen H. G. Pharm. Ind., 45:806 (1983).
 - 16.11.- Ritala M., Holm P., Schaefer T. and Kristensen H. G. Drugs Dev. Ind. Pharm., 14:1041 (1988).
- 17.- Tierney L. M., Papadakis M. A. y McPhee S.J., Diagnostico Clínico y Tratamiento., Trigésima primera edición., Ed. El Manual Moderno., México., 1996.
- 18.- Vademecum Farmacéutico., Sexta edición , Información Profesional Especializada S.A. de C.V., México., 1997.
- 19.- Voight R. y Bornschein M., Tratado de Tecnología Farmacéutica., Tercera edición., Ed. Acribia., España., 1982.