

8



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

DESARROLLO DE UN GUION EXPERIMENTAL PARA
EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
II CON EL TEMA DE "TABLETAS MASTICABLES DE
CARBONATO DE CALCIO"

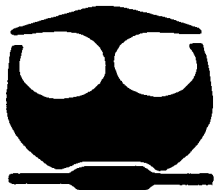
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

P R E S E N T A :

ISELA AMALIA ARREDONDO MALDONADO



MEXICO, D. F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

2002



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

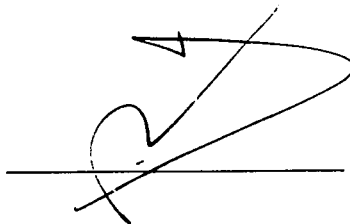
Presidente: I.Q. Joaquín Pérez Ruelas
Vocal : Q.F.B. María del Socorro Alpizar Ramos
Secretario: Q.F.B. Juan Manuel Peguero Zambrano
1^{er}. Suplente: Q.F.B. Joaquín González Robledo
2^{do}. Suplente: Q.F.B. María Josefa Bernard Bernard.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica , Facultad de Química; UNAM.

Asesor del tema:

I.Q. Joaquín Pérez Ruelas



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Joaquín Pérez Ruelas', written over a horizontal line.

Supervisor Técnico:

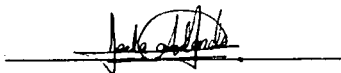
Q.F.B. Liliana Aguilar Contreras



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Liliana Aguilar Contreras', written over a horizontal line.

Sustentante:

Isela Amalia Arredondo Maldonado



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Isela Amalia Arredondo Maldonado', written over a horizontal line.

DEDICATORIA

A DIOS:

Gracias por el tiempo que me diste para llegar a este momento, gracias por la vida, gracias por estar conmigo Señor.

A MIS PADRES:

Gracias a su amor, confianza , a su ejemplo a seguir ,a su apoyo incondicional que me brindaron siempre , y sobre todo por la consistencia que tuvieron sobre mi para poder llegar a este momento tan importante de mi vida , les agradezco infinitamente . Los quiero mucho.

A MIS HERMANAS Y HERMANOS:

Gracias a su cariño, ejemplo a seguir y apoyo incondicional, les agradezco mucho.

A MIS AMIGOS:

Por su amistad y agradable compañía.

AL ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS:

Por su tiempo, apoyo y conocimiento compartido.

A LA UNAM:

Por permitirme tener los conocimientos de la mejor casa de estudios y formarme profesionalmente.

Gracias

INDICE

	página
Capitulo 1 INTRODUCCIÓN	1
Capitulo 2 GENERALIDADES	4
2.1 DEFINICIÓN DE TABLETAS.....	5
2.2 CLASIFICACIÓN DE TABLETAS	5
2.3 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS TABLETAS.....	10
2.4 MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS.....	11
2.4.1 Granulación Vía Húmeda	
2.4.1.1 Ventajas y desventajas de la Granulación Vía Húmeda	
2.4.2 Granulación seca	
2.4.2.1 Ventajas y desventajas de la granulación seca	
2.4.3 Compresión Directa	
2.4.3.1 Características que deben reunir los materiales para compresión Directa	
2.4.3.2 Excipientes para compresión Directa	
2.4.3.3 Método de elaboración por Compresión Directa	
2.4.3.4 Ventajas y desventajas de la Compresión Directa	
2.5 MONOGRAFÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	32
2.5.1 Propiedades fisicoquímicas	
2.5.2 Farmacología	
2.6 ETAPAS EN EL DESARROLLO FARMACÉUTICO	36
2.6.1 Diagrama de etapas de desarrollo farmacéutico de un producto	
2.6.2 Revisión bibliografica	
2.6.3 Preformulación	
2.6.4 Selección del procedimiento	
2.6.5 Formulación	
2.6.6 Escalamiento	
2.6.7 Prueba de estabilidad acelerada	

2.7 EXCIPIENTES PARA TABLETAS

Capitulo 3 DESARROLLO DEL GUÍON.....	41
3.1 Parte Experimental	
3.1.1 Análisis del principio activo	
3.2 Formulación	
3.3 Pruebas realizadas como producto terminado.	
3.3.1 Estudios de Estabilidad Acelerada	
3.4 Proyecto: guión experimental	
3.5 Texto del guión	
Capitulo 4 PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.....	56
4.1 Fabricación de tabletas masticables de Carbonato de Calcio (fórmula 1).	
4.2 Fabricación de tabletas masticables de Carbonato de Calcio (fórmula 2).	
4.3 Fabricación de tabletas masticables de Carbonato de Calcio (fórmula 3).	
4.4 Parámetros de evaluación del Producto terminado	
Capitulo 5 RESULTADOS.....	79
5.1 Resultados de análisis del carbonato de calcio precipitado.	
5.2 Resultados de análisis de las pruebas fisicoquímicas de los 3 lotes utilizados para el guión experimental.	
5.3 Resultados de las características reológicas del granulado de Carbonato de calcio.	
5.4 Resultados de las pruebas de estabilidad acelerada.	
Capitulo 6 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	89
Capitulo 7 CONCLUSIONES.....	92
Capitulo 8 BIBLIOGRAFIA	95

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

NUEVO SISTEMA EXPERIMENTAL EN LA FACULTAD DE QUÍMICA DE LA UNAM. (PAPIME).

En este presente trabajo, se desarrollará un guión experimental el cual le permitirá al estudiante tenga relación directa con los fenómenos para constatar personalmente sus manifestaciones y establecer relaciones de dependencia que permitirán al estudiante explicarse por sí mismo el fenómeno y por lo tanto conocerlo y aprenderlo.

En la medida que el interesado tenga la oportunidad de relacionarse con los fenómenos naturales, será un protagonista en la actividad experimental, se le facilitará el comprender los conceptos abstractos presentados en la enseñanza teórica; tendrá una visión más realista, ya que relacionará su origen con lo experimental.

Los beneficios que se estiman tener con esta reforma de la enseñanza experimental, se resume en los siguientes puntos:

- Que el estudiante, al tener una relación directa con los fenómenos, constate el origen del carácter experimental de los conceptos teóricos o las leyes científicas.
- Que el estudiante adquiera conocimientos técnicos o científicos mediante un descubrimiento personal.
- Que el estudiante evalúe personalmente su desempeño en actividades experimentales, al distinguir entre un trabajo cuidadoso y preciso que permite poner en evidencia manifestaciones de un fenómeno o aquel trabajo sin rigor que impide tener resultados tangibles.
- Que el estudiante tenga la oportunidad y obligación de tomar decisiones durante su desempeño en actividades experimentales de laboratorio.
- Que el estudiante adquiera seguridad en la aplicación y aprehensión de conocimientos importantes, mediante la vivencia satisfactoria de encontrar por la vía experimental la solución a un problema planteado, es decir de dar una respuesta clara y precisa a una incógnita planteada.

Se debe plantear al estudiante una problema bien definido que contenga una incógnita, al buscar la respuesta al problema el estudiante encontrará la relación causa-efecto del fenómeno.

La Facultad de Química, UNAM esta implementando este sistema de trabajo experimental para la practica de Laboratorio de Tecnología Farmacéutica II. El desarrollo de esta tesis sobre este guión experimental con el titulo de "Tabletas masticables de Carbonato de Calcio". Este consiste en realizar tres formulaciones de tabletas masticables

de Carbonato de Calcio las cuales las 2 de ellas no serán las adecuadas con respecto a su formulación ya que tendrán cambios en sus excipientes, la otra formulación será la que tenga la formulación adecuada y el alumno encontrará la relación entre las tres formulaciones por medio de su desarrollo; de la formulación así como de sus pruebas fisicoquímicas a realizar como producto terminado ; una vez realizadas estas pruebas comparará los resultados obtenidos con las características especificadas del producto según la FEUM 7ª edición para tabletas, el alumno entonces encontrará la respuesta al problema.

El objetivo principal de este trabajo es el desarrollo de la formulación de tabletas masticables de carbonato de calcio, el cual se llevó a cabo por el método de Compresión Directa, para esto se utilizaron excipientes para compresión directa, de la fórmula ideal se realizaron tres lotes piloto de 250, 500 y 1000 tabletas los cuales se le hicieron las pruebas de estabilidad acelerada.

Este Desarrollo de la formulación de tabletas está diseñado para realizarse a grandes escalas a nivel industrial y a un bajo costo.

CAPITULO 2

GENERALIDADES

2.1 DEFINICIÓN DE TABLETAS: ^(1,9)

Según la FEUM se define, como preparados sólidos que se obtiene por compresión o moldeado, que contiene él o los principios activos y aditivos.

Generalmente de forma discoide, plana, ranurada y de tamaño variado y que, cuando sea necesario, puede ser cubierto por una película que no modifica la forma original.

Los comprimidos siguen siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen al fabricante por ejemplo simplicidad y economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, enviar y dispensar al paciente exactitud en la dosis, compactación, facilidad de transporte, sabor suave y facilidad de administración.

Los comprimidos pueden diferir mucho en tamaño y peso, según la cantidad de droga que contenga y el método de administración propuesto. De acuerdo con el método de elaboración se dividen en dos clases generales; los obtenidos por compresión o por moldeo, los primeros se fabrican en gran escala, mientras que los moldeados son producidos en escala pequeña.

Como toda forma farmacéutica, las tabletas se administran con el fin de curar, de tratar, prevenir o diagnosticar la enfermedad. El objetivo principal es lograr un efecto sistemático, en todo el organismo o en áreas alejadas del tubo digestivo, ello hace que el proceso de la absorción gastrointestinal sea un factor clave en la eficacia terapéutica del comprimido.

2.2 CLASIFICACIÓN: ^(1,10)

Las tabletas pueden ser clasificadas de acuerdo a la vía de administración y a su método de manufactura (fabricación).

De acuerdo a la vía de administración:

- Tabletas para uso oral
- Tabletas para uso en la cavidad bucal
- Tabletas vaginales
- Tabletas para preparar soluciones

Tabletas para uso oral

- a. Tabletas comprimidas (CT)
- b. Tabletas multicomprimidas (CT)
- c. Tabletas de liberación controlada
- d. Tabletas de acción retardada y recubiertas con capa entérica
- e. Tabletas recubiertas de azúcar (grageas).
- f. Tabletas recubiertas con película fina (grageas).
- g. Tabletas masticables

Tabletas para uso en la cavidad bucal

- h. Tabletas bucales
- i. Tabletas sublinguales

Tabletas administradas por vía vaginal

- j. Tabletas vaginales

Tabletas para preparar soluciones

- k. Tabletas efervescentes
- l. Tabletas para disolver

Tabletas para uso oral

Son aquellas que se degluten o tragan intactas con excepción de las tabletas masticables.

a. Tabletas comprimidas (CT)

Estas son formadas por aglomeración de polvos, cristales o gránulos por medio de presión, para lo cual existen 3 métodos: a) Granulación Húmeda.; b) Granulación seca o Doble compresión y c) Compresión Directa.

Los excipientes utilizados en este tipo de tabletas dependen de las características fisicoquímicas del principio activo y en consecuencia del método de preparación.

b. Tabletas multicomprimidas

Son tabletas en los que se realiza más de un ciclo de compresión.

1. **Tabletas en capas o estratificadas.** Se preparan comprimiendo una granulación adicional para comprimidos sobre otra previamente comprimida. La operación puede repetirse para producir comprimidos múltiples de 2 o 3 capas.
2. **Comprimidos con cubierta compactada.** También se denominan con cubierta seca y son preparados con comprimidos previamente prensados en una máquina especial, aplicando otra capa de granulación alrededor de los comprimidos preformados.

Los comprimidos con cubierta prensada también pueden emplearse para separar drogas incompatibles, además, éste puede ser un medio para dotar de una cubierta entérica al núcleo del comprimido.

Ambos tipos de comprimidos por compresión múltiple han sido utilizados en el diseño de las formas farmacéuticas de acción prolongada.

c. Tabletas de liberación controlada

Estos comprimidos pueden ser formulados de modo que liberen la droga lentamente durante un periodo prolongado.

Estas formas farmacéuticas se han denominado de liberación prolongada o liberación sostenida.

Estos comprimidos pueden ser categorizados en tres tipos: 1) los que responden a alguna condición fisiológica liberando la droga, como los de cubierta entérica, 2) aquellos que liberan la droga en forma controlada, relativamente estable y 3) los que combinan mecanismos para liberar "pulsos" de droga, como los comprimidos de acción repetida.

d. Tabletas de acción retardada y recubiertas con capa entérica.

Son otro tipo de tabletas de biodisponibilidad programada cuya liberación del principio activo es evitado en un intervalo de tiempo, después de la administración o hasta ciertas condiciones fisiológicas existentes, generalmente después de que la tableta ha pasado a través de cierta parte del tracto gastrointestinal.

Las tabletas con cubierta entérica están recubiertas con sustancias que resisten la solubilidad en el fluido gástrico pero se desintegran y disuelven en el intestino, por lo que se denominan gastrorresistentes.

La capa entérica puede ser usada para tabletas que contienen principios activos que son inactivos o destruidos en el estómago o que irritan la mucosa, o bien cuando se desea una acción retardada son entéricas o son fabricadas para producir el efecto entérico, un producto puede ser diseñado para pasar intacto a través del estómago y liberarse gradualmente en el intestino.

e. Tabletás recubiertas de azúcar.

Son tabletas que contienen una cubierta de azúcar. Ésta, que puede ser coloreada, recubre aquellas drogas que poseen sabor u olor desagradable y además protege los materiales sensibles a la oxidación. También se le conocen como gageas.

f. Tabletás recubiertas con película fina

Son tabletas que están recubiertas por una fina capa o película constituida por polímeros hidrosolubles o dispersables en agua o solubles en solventes orgánicos la película esta estructurada por un agente filmógeno, un plastificante, un pigmento y un antiadherente. Como agentes filmógenos se emplean con mayor frecuencia hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa, polietilenglicoles (carbawax), metacrilatos, etc.

Como plastificantes se usan: glicerol, propilenglicol, etc. Antiadherentes se usan el talco y/o estearato de magnesio, como solventes orgánicos etanol, isopropanol acetona, etc.

g. Tabletás masticables

Son tabletas comprimidas cuya formulación las hace susceptibles a la masticación, primero son fragmentadas con los dientes en seguida se mastican y luego se tragan. El objetivo de este tipo de tabletas es el de proveer una forma de medicación fácilmente administrable para aquellos pacientes que tienen dificultades para deglutir y para los niños que oponen resistencia a la ingestión de tabletas. No se requiere de agua para su deglución, su empleo es ventajoso para ser administradas en cualquier instante.

Los antiácidos y las vitaminas son los candidatos para este tipo de comprimido.

Entre los excipientes característicos de este tipo de tabletas, incluyen: saborizantes, colorantes, edulcorantes, etc.

Tabletas para uso en la cavidad bucal

h. Tabletas bucales

Son tabletas que se colocan en la cavidad bucal, de donde el principio activo se absorbe continuamente a través de la mucosa bucal, pasando directamente al torrente circulatorio. En esta forma se prepararan las hormonas esteroides, que si fueran por vía oral pueden ser hidrolizadas en el hígado.

Muchas tabletas bucales son preparadas con una base consistente con polietilenglicoles de peso molecular elevado los cuales incrementan la absorción del fármaco.

i. Tabletas sublinguales

Estas son colocadas debajo de la lengua hasta que se disuelvan, liberando gradualmente el principio activo para ser absorbido a través de la mucosa de la parte inferior de la lengua.

Para estas tabletas es importante que se vayan disolviendo lentamente con la mucosa y no se desintegren rápido porque no serían absorbidas completamente por la mucosa y su efecto se vería disminuido. El tiempo de disolución varía de 15 a 60 min. Ejemplo: estradiol, progesterona, etc. En algunos casos las tabletas sublinguales deben disolverse lo más rápido posible , cuando se utilizan principio activos como nitroglicerina o eritroltetranitrato , que se utiliza en los casos de angina de pecho o de asma.

Tabletas administradas por vía vaginal

j. Tabletas vaginales

Son tabletas que contienen fármacos que actúan localmente en la mucosa vaginal, su forma generalmente es ovoide para facilitar la retención en la vagina. Se administran agentes antibacterianos, antisépticos o astringentes para las infecciones vaginales.

En la formulación se encuentran amortiguadores de pH ácidos para evitar la destrucción de la flora habitual vaginal, así como también otros coadyuvantes como

lactosa, ácido bórico, etc; para que la disolución sea lenta y permita la interacción del fármaco.

Tabletas para preparar soluciones

k. Tabletas efervescentes

Son tabletas diseñadas para preparar una solución, contienen además del principio activo, excipientes ácidos (cítrico, tartárico) y bicarbonato de sodio que en presencia de agua reaccionan liberando dióxido de carbono, que actúa como un desintegrador y produce efervescencia.

Algunos antiácidos y analgésico (ácido acetilsalicílico) se preparan por esta forma.

l. Tabletas para disolver (DT)

Son tabletas para preparar soluciones de concentración conocida, ejemplo son las soluciones antisépticas usadas como para gargarismos o desinfección en general.

Entre los principios activos utilizados antiguamente son plata coloidal y compuestos de amonio cuaternario.

Los excipientes utilizados deben ser hidrosolubles, como diluyentes son cloruro de sodio, urea, etc; y lubricantes benzoato de sodio.

2.3 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS TABLETAS:

VENTAJAS

- Facilidad de administración
- Facilidad de transportación
- Son dosificables con exactitud
- En algunas tabletas se puede prescindir de agua para su deglución
- Se fabrican a gran escala y con rapidez
- Su costo de fabricación es bajo
- Presentan buena estabilidad química, mecánica y microbiológica
- Es posible elaborarlas con elegancia farmacéutica debido a la diversidad de formas que pueden obtenerse.

DESVENTAJAS

Algunas limitaciones presentan este tipo de formas farmacéuticas aunque es posible minimizarlas, puede que en algunos casos se transformen en verdaderos inconvenientes como son:

- Muchas personas, sobre todo los lactantes y pacientes en estado de coma, no pueden ingerir tabletas.
- En caso de fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación de tabletas
- Fármacos que tienen una gran dosis o muy pequeña, se dificulta la uniformidad y la compresión
- Son de biodisponibilidad permanente cuestionada ya que se deben desintegrar y posteriormente disolverse para ser absorbidos
- Son de manufactura compleja, ya que se trata de perfeccionar las operaciones para su fabricación, así como simplificarlas.

2.4 MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS: (1, 2,10,17,19)

Existen 3 métodos de fabricación de tabletas : a) Método de granulación húmeda, b) Método de Doble compresión o Granulación seca y c) Método de Compresión Directa.

2.4.1 GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA:

Este proceso es el más utilizado por la Industria Farmacéutica para la fabricación de tabletas, es un método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos.

Aunque requiere de una mayor cantidad de materiales, etapas y equipos en el proceso, elevando el costo de fabricación; comparado con el proceso de Compresión Directa.

Este método no ha sido reemplazado ya que ayuda a modificar las características reológicas de los materiales a través de la formación de gránulos más homogéneos, mejor fluidez y por lo tanto mejores tabletas.

Involucra las siguientes fases para el método industrial:

1ª Operación: Mezclado

Una vez asegurado que el fármaco y demás sustancias a granular se pueden mojar y pueden recibir calor, se procede a mezclar el fármaco con los excipientes, como mínimo, será un diluyente.

El mezclado sirve para integrar en forma homogénea los principios activos, diluyentes y el desintegrante excepto los lubricantes. Este proceso se puede efectuar en :

- Mezclador, si la cantidad de diluyente es mucho mayor que la del fármaco.

-Amasadora: si las cantidades son parecidas.

Después de mezclar, siempre antes se puede tamizar ; triturando terrones que se forman de la aglomeración de polvos con ello se asegura la homogeneidad de tamaño de partícula y se evitan posibles contaminantes que puedan acompañar a las materias primas.

En cantidades pequeñas se puede tamizar manualmente, el tamiz siempre debe ser de un tipo de alambre o tela que no afecte la potencia de los componentes por las interacciones.

Es recomendable evaluar el tiempo de mezclado, ya que puede resultar perjudicial un sobre mezclado.

2ª Operación: Amasado

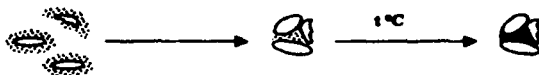
A la mezcla activa se le añade un aglutinante para ligar, unir las partículas que lo componen entre sí. Este aglutinante debe vehiculizarse, con el fin de facilitar la unión, por lo que se dispersa en un líquido (alcohol, agua o hidroalcohólica), que se va vertiendo poco a poco sobre la mezcla; con el fin de conseguir formar una masa más o menos compacta. Este amasado se lleva acabo en amasadora. Una vez amasada la mezcla, ésta ya se encuentra apta para ser granulada.

En esta etapa se donde se produce la aglomeración que es un fenómeno por el cual dos partículas de materiales iguales o diferentes, pueden llegar a unirse para integrar una unidad estructural superior, con identidad morfológica propia.

La aglomeración de polvos por vía húmeda se logra por dos métodos:

- a) **Humectación.** Se utiliza un solvente o mezcla de solventes y no solución aglutinante, la unión de partículas se logra humedeciendo el polvo, el líquido de humectación reúne por tensión superficial varias partículas entre sí, elimina por reemplazo, la película de aire y por ulterior secado se quita el líquido de humectación y las partículas quedaran unidas. Cuando el material es soluble en el líquido de humectación, la película superficial del líquido engendra una solución saturada que, al secar será el cementante de las partículas.
- b) **Aglutinación ligante.** En este método se utiliza soluciones aglutinantes, las cuales son cohesivas capaces de provocar la unión de las partículas en la mezcla de polvos.

a) **Humectación:**



b) **Aglutinación Ligante**



Estas soluciones tienen la capacidad de formar una película sólida y elástica, las cuales recubren los aglomerados formados, de tal forma que al secarse no sólo queden consolidados por adhesión, como en el caso de la humectación, sino por una cubierta firme con cierta elasticidad.

Este método es el más utilizado para granular por vía húmeda, debido a que se produce una unión más firme en comparación con la unión de la humectación.

La característica general de las soluciones aglutinantes será su alta tensión superficial.

Los factores que determinan la adhesión entre las partículas son:

- Naturaleza y concentración del aglutinante
- Grado de humectación de las partículas individuales
- Distribución del aglutinante a través de la masa

La granulación con solución aglutinante tiene tres etapas:

- Formación del núcleo
- Etapa de transición
- Etapa de crecimiento

Durante la formación del núcleo, cuando se añade la solución aglutinante, el polvo muestra tendencia a esferonizarse, llenándose en forma parcial los espacios vacíos de las partículas con la solución, formándose una esfera seca en la superficie, mojada en su interior, es el estado pendular.

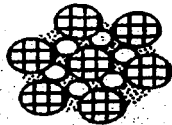
La adición de la solución así como el amasado, los gránulos se unen por atracción capilar formándose los núcleos.

En la Etapa de transición, los núcleos aumentan de tamaño por dos mecanismos: una partícula aislada se une por unión pendular al núcleo o bien los núcleos chocan y se fusionan en un gránulo más grueso, observándose muchos gránulos humedecidos de diferentes tamaños.

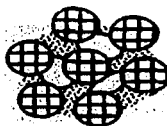
En la Etapa de Crecimiento intervienen tres mecanismos:

- Los gránulos más grandes se fracturan en unidades menores, captando las partículas más pequeñas y formándose así nuevas unidades gruesas.
- Los Gránulos pequeños se unen para dar unidades mayores.
- Las partículas de polvo no atrapadas previamente son captadas por gránulos pequeños para formar unidades mayores.

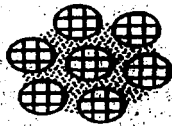
Estos mecanismos suponen que la adición de soluciones aglutinantes es progresiva y se hace bajo amasado, se forma el estado funicular y con más líquido disponible, se forma el estado de adhesión capilar, el cual se considera el estado ideal de un granulado.



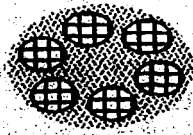
(a)



(b)



(c)



(d)

Estados de aglomeración: a) Pendular, b) Funicular,
c) Capilar, d) Suspensión.

3ª Operación: Granulación

La mezcla amasada debe granularse pasándola por tamices. El equipo que debe utilizarse es la granuladora rotativa, provista de tamices intercambiables; ésta granuladora rotativa dispone de unas palas o aspas que giran empujando la masa contra el tamiz, haciéndola pasar a través de él por presión, con lo que se obtienen

unas tiras largas de masa de diámetro uniforme. Otro equipo aquí empleado para este fin es un granulador oscilante el cual tiene un rodillo con 6 barras que tiene un movimiento oscilatorio y en esta forma empuja el granulado sobre un tamiz, cuyo tamaño de malla se puede cambiar y en esta forma tener el granulado de tamaño apropiado.

Otro método es la granulación en lecho fluido o por fluidización, Se trata de una granulación de forma continua, es decir, sin fases o etapas que necesiten de diversa instrumentación y aparataje. Las sustancias a granular quedan suspendidas en el interior del lecho fluido gracias al aire a presión, pulverizándose sobre ellas el líquido aglutinante cuyo disolvente se va eliminando simultáneamente por efecto del aire seco y caliente. La obtención de un granulado por este sistema es rápida y permite obtener unos granos muy homogéneos en cuanto a forma y tamaño.

El desarrollo del proceso es descrito a continuación:

- Se sitúan los productos a mezclar en la bandeja del aparato, que se encuentra agujerada por su parte inferior.
- Gracias a un potente sistema de aspiración, se hace entrar aire en el aparato, que provocará que los sólidos queden suspendidos en el ambiente cerrado del lecho fluido.
- El aire, filtrado y cada vez más caliente, se va mezclando a los productos y secándolos de posibles humedades externas.
- Una vez mezclados, mediante un sistema de pulverización por tobera situado en la parte superior de la cámara del lecho fluido, se introduce el líquido ligante con el aglutinante disperso en él. El líquido, pulverizado en gotas muy finas, moja la mezcla de polvos que se encuentra en suspensión, recubriendo cada partícula con el aglutinante que provocará la formación de granos mayores al ligarse unas partículas con otras.

- El aire caliente que mantiene suspendido el producto, al mismo tiempo, lo va secando. Cada vez se necesitará más temperatura, pues; a medida que se evapora el líquido va robando calor, que debe ser compensado.
- Finalmente, una vez pulverizado todo el líquido ligante, se procede al secado definitivo del granulado. Después del secado, se cierra la corriente del aire y se retira el granulado ya hecho del equipo de lecho fluido.

4ª Operación: Deseccación

Debe eliminarse el líquido añadido durante el amasado. Esta operación debe efectuarse con cuidado para eliminar sólo ese líquido, pues se corre el peligro de eliminar el agua propia de las sustancias de la mezcla (agua de formación o agua ligada).

El secado total o un exceso de humedad residual conduce a dificultades durante la compresión, si se seca demasiado el material, se puede generar la producción excesiva de finos, y da por resultado tabletas laminadas y si por el contrario el material contiene un exceso de humedad residual ocasiona que se pegue la tableta en los punzones o la matriz afectando la eficiencia y homogeneidad de las tabletas.

Para el secado se puede utilizar diferentes equipos como, el Horno de charolas, el Horno de infrarrojo, el secador de tipo GLATT que actualmente es muy utilizado, etc.

5ª Operación: Granulación final-tamización

El granulado, una vez seco, debe granularse-tamizarse con el fin de obtener el tamaño de gránulo deseado. Debe tenerse en cuenta que debe existir una granulación de tamaños, por lo que se utilizarán distintos tamices, progresivamente de mayor diámetro de luz a menor diámetro, hasta llegar al tamaño adecuado. Se suelen emplear granuladoras oscilantes en donde unas barras metálicas a las que se da un movimiento oscilante a derecha e izquierda y situadas muy cerca del tamiz presionan el producto contra la malla.

Si la cantidad es pequeña se puede realizar manualmente con la ayuda de una malla de acero inoxidable y el tamaño de la malla a utilizar dependerá del tamaño del diámetro de la tableta y por lo tanto el diámetro de los punzones.

Diámetro de punzones en pulgadas	Diámetro de punzones en milímetros	# de malla
<3/16"	<4.8	#20
7/32" - 5/16"	5.6-7.9	#16
11/32" - 13/32"	8.7-10.3	#14
>7/16"	>11.1	#12

Método de elaboración magistral:

A nivel magistral, la elaboración de un granulado por vía húmeda se efectúa siguiendo el procedimiento que a continuación se indica:

- Pesar exactamente las cantidades correspondientes a cada una de las sustancias que deben formar el granulado.
- Tamizar los polvos a emplear incluyendo el (los) excipientes y principio activo (s) por un tamiz de tamaño adecuado, según el material a utilizar.
- Mezclar dichas sustancias (excepto el aglutinante).
- Preparar cantidad suficiente de solución aglutinante
- Ir adicionando sobre la mezcla homogénea la solución aglutinante muy lentamente e ir mezclando-amasando con la mano. Si la masa se humedeciera en exceso, detener la adición de líquido aglutinante e ir amasando ; si persistiera la humedad secar moderadamente en corriente de aire seco. Debe añadirse tanta cantidad de líquido aglutinante como haga falta para obtener una masa de consistencia adecuada, que al pasar por un tamiz dé lugar a un gránulo compacto.
- Pasar manualmente la masa obtenida por tamiz de malla ancha.
- Secar en estufa de desecación.
- Una vez seco, si se desea un tamaño de gránulo más pequeño, pasar de forma manual el granulado seco progresivamente por varios tamices cada uno de tamaño adecuado, hasta obtener el tamaño deseado.

2.4.1.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA:

VENTAJAS:

- a) Se pueden adicionar algunos componentes líquidos
- b) Gran variedad de polvos pueden ser utilizados para este proceso
- c) Los colorantes pueden ser incorporados uniformemente
- d) Se ha mejorado la eficiencia de este proceso con la utilización de los equipos tipo GLATT.
- e) Es un proceso conocido y de fácil control.

DESVENTAJAS:

- a) Proceso costoso
- b) Involucra un gran número de etapas
- c) Mermas relativamente altas
- d) Algunos fármacos son muy sensibles al calor y la humedad
- e) El proceso requiere más espacio, equipo y personal.

2.4.2 GRANULACIÓN SECA: (1, 2,10,17,19)

La granulación por vía seca se utiliza siempre para las sustancias a granular sean alteradas o degradadas por la humedad o por el calor, si bien también debe contemplarse su aplicación cuando dichas sustancias sean solubles en el líquido aglutinante. Este tipo de granulación se basa en unir las partículas mediante la aplicación de una fuerza o presión sobre la mezcla de sustancias, lo que se consigue de dos formas distintas:

- Mediante la aplicación de una fuerza de compresión efectuada con una máquina de comprimir, cuyo caso la operación suele denominarse *precompresión*. Se obtienen pequeñas masas compactas de cierta dureza que reciben el nombre de *precomprimidos*, quizás debido a que la granulación por vía seca suele ser en ocasiones una operación intermedia en la fabricación de comprimidos.

- Mediante el empleo de una compactadora de rodillos, que efectuará una fuerza sobre el producto que pasa entre dos cilindros, compactándolo. En este caso, se obtiene una placa o lámina compacta y de un grosor determinado.

Cuando la aplicación de dicha fuerza o presión no es suficiente para compactar de tal manera que el producto dé lugar a un granulado consistente, puede añadirse a la mezcla que se pretenda granular alguna sustancia que favorezca la compactación es decir, un aglutinante en forma de polvo seco.

La metodología de elaboración de la granulación por vía seca, para llevarla a cabo se necesitan varias fases realizadas a diferentes tiempos y con distintos equipos. Su característica esencial se encuentra en la operación de compactación.

1ª Operación: Mezclado

Se realiza la mezcla en un bombo mezclador, es conveniente tamizar después para evitar la presencia de impurezas y contaminantes de los excipientes.

2ª Operación: Compactación

Se puede realizar o bien por precompresión con una máquina de comprimir o bien por compactación con una compactadora de rodillos.

Las tabletas son fabricadas por compresión entre dos punzones y una matriz.

En todas las máquinas, el proceso de compresión tiene el mismo fundamento; el punzón inferior recorre el interior de la matriz, regulando la capacidad de llenado de la matriz y por ende el peso final de la tableta y el punzón superior efectúa la compresión, de su potencial depende el grosor, la dureza y el lustre de las tabletas.

Hay dos tipos de máquinas que cumplen la compactación de los gránulos: las de impacto o excéntricas y las rotativas. En las excéntricas la presión de compactación se hace desde el punzón superior, el inferior la soporta conjuntamente con el granulado, en el ciclo final el punzón inferior expulsa la tableta formada. En las rotativas el esfuerzo de compresión es compartido por ambos punzones. Actualmente las máquinas rotativas son utilizadas en la industrias Farmacéuticas por el alto rendimiento que ofrecen.

La selección del tamaño del punzón es acorde al peso final de la tableta y de la compresibilidad del granulado.

Diámetro del punzón en mm	Peso de la tableta en mg
5	50-70
6	70-120
8	120-240
9	220-310
10	290-400
12	400-500
13	440-550
14	500-750
16	600-1000
18	800-1500

La compactadora de rodillos está constituida por unos rodillos separados entre sí por una distancia muy pequeña, por lo que dará lugar a una fina lámina de producto compactado. Estos rodillos van refrigerados anteriormente para evitar su calentamiento y posible dilatación que podría producir su rotura.

Deberán realizarse tantas compactaciones como sean necesarias hasta conseguir un granulado final adecuado a las necesidades establecidas, teniendo fundamentalmente una buena reología para poder ser correctamente dosificado.

3ª Operación: Troceado o fragmentado

Tanto los precomprimidos como las láminas obtenidas deben trocearse o fragmentarse (dividirse en pequeños trozos o fragmentos) con el fin de poder posteriormente efectuar la granulación de forma correcta y sin dificultades.

Esta fragmentación se puede realizar de forma manual en un mortero o presionando contra un tamiz de poros grandes.

4ª Operación: Granulación-Tamización

Los fragmentos obtenidos se granularán en granuladora oscilante, haciéndolos pasar por distintos tamices progresivamente hasta conseguir el tamaño de granulo deseado. La etapa final la compresión de la granulación.

2.4.2.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA GRANULACIÓN SECA:

VENTAJAS:

- a) Menor número de etapas en el proceso, ya que se prescinde de amasado y secado
- b) Son de elevado rendimiento
- c) Es utilizado cuando algunos excipientes son sensibles a la humedad o incapaces de soportar altas temperaturas
- d) Cuando algunos excipientes poseen la propiedad de cohesividad.

DESVENTAJAS:

- a) Como consecuencia de usar presiones excesivas pueden prolongar el tiempo de disolución de la tableta.
- b) El costo de los compactadores es elevado.

2.4.3 COMPRESIÓN DIRECTA: (1, 2, 10,17,19)

El término de "Compresión Directa" se usa para definir el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvos de la sustancia activa y excipientes apropiados, los cuales fluyen uniformemente en la cavidad de la matriz formando un compacto firme, no siendo necesario el pretratamiento de las mezclas de polvos por granulación húmeda o seca.

Analizando las cualidades que tienen algunos materiales para comprimirse directamente se realizaron diversas investigaciones tratando de encontrar alguna correlación entre las propiedades fisicoquímicas de diversos materiales y la capacidad de comprimirse, con el fin de aplicarlas a la compresión directa de fármacos.

Se encontró una relación muy estrecha entre el sistema cristalino que adopta un material y su facilidad con que engendra deformación plástica y enlazado entre sus partículas; así las sustancias pertenecientes al sistema isométrico (cúbico, octaédrico) se comprimen directamente tales como: halogenuros de sodio, potasio y amonio, mientras que los pertenecientes al monocíclico son de muy difícil o imposible de comprimir directamente, por ejemplo: vitamina C, sulfato de efedrina, fenacetina, lactosa la mayoría de los sulfatos y carbonatos.

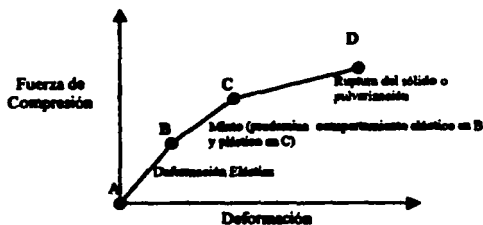
Sin embargo, algunos materiales pertenecientes al sistema monocíclico son compresibles, como ácido acetilsalicílico, ác. Benzoico, sulfato de hierro II y naftalina.

En la elaboración de tabletas, el destino final de los polvos o gránulos es el de consolidarse para producir, por presión el compacto final

Existen tres teorías que tratan de explicar el mecanismo de unión de los polvos o gránulos en el proceso de compresión: la teoría mecánica, la teoría intermolecular y la teoría de la capa líquida superficial.

Teoría Mecánica: Esta teoría presupone que la consolidación o unión de los materiales que se comprimen, se deben a una deformación por acción de la fuerza mecánica, sin perder su individualidad, es decir sin pulverizarse adquiriendo nuevas relaciones geométricas y físicas entre sí.

Esta deformación esta en función de la fuerza aplicada, cuya relación se muestra gráficamente a continuación:



Como se observa en el segmento AB la deformación es directamente proporcional a la fuerza aplicada, al suprimir la fuerza el sólido recobra la fuerza que tenía en A (deformación = 0). Este comportamiento se denomina elasticidad y la deformación a lo largo de AB se dice que es elástica. Si la fuerza sigue actuando, a partir del punto B no se recobra totalmente la forma al cesar la fuerza y a partir de C ligeros incrementos de la fuerza producen deformaciones mayores que al suprimir la fuerza ya no se recobra la forma original, la deformación es permanente, lo cual indica que hay una deformación

plástica, si la fuerza sigue aumentando hasta el punto D, el sólido ya no es capaz de absorber la energía con deformación, ya sea plástica o elástica, entonces se produce la ruptura del sólido o pulverización de los gránulos. En el segmento BC el comportamiento es mixto, predominando el comportamiento elástico en el extremo de B y en caso contrario en el extremo de C.

Teoría de las fuerzas intermoleculares: Esta teoría supone que bajo la fuerza de compresión las moléculas se aproximan lo suficiente, que entre sus puntos de contacto pueden interactuar fuerzas de Vander Waals.

Teoría de la película líquido-superficial: Esta teoría atribuye el enlazamiento a la presencia de capas líquidas delgadas en las interfaces particulares, lo cual puede ser consecuencia de una fusión o de humedad absorbida, debido a la energía de compresión.

La teoría supone que durante la compresión, la fuerza ejercida por los punzones a la masa de gránulos ocasiona que la tensión en esta masa se incremente, aumentando la presión entre los gránulos de tal manera que se genere un aumento de temperatura capaz de llegar al punto de fusión en los puntos de contacto, que al ser suprimida esta presión se solidifican las áreas fundidas formando puentes sólidos entre partículas.

También consideran que otro efecto del aumento de la presión en los gránulos es que se incremente la solubilidad en los sitios de contacto, de tal manera que la humedad absorbida en la superficie de los gránulos forma una película delgada que, cuando se suprime la presión se forman pequeños cristales entre las partículas cuya fuerza de unión depende del grado de cristalización.

De las teorías mencionadas la más aceptada es la teoría mecánica, ya que nos presenta mejores fundamentos sobre el cómo interactúa la fuerza de compresión y el arreglo de las partículas de los polvos para lograr un buen comprimido.

2.4.3.1 CARACTERÍSTICAS QUE DEBEN REUNIR LOS MATERIALES PARA COMPRESIÓN DIRECTA: (1, 2, 10, 17, 19)

Las características más importantes son:

- 1) *Fluidez*. Los materiales deben poseer una fluidez elevada, de tal manera que se deslicen libremente de la tolva a la matriz de la tableteadora, garantizando su llenado uniforme.
- 2) *Compresibilidad*. Capacidad para sufrir deformación, entre más compresibles sean mejores tabletas se van a producir.
- 3) *Compactabilidad*. Capacidad para consolidarse y formar una tableta con una dureza adecuada.
- 4) *Cohesividad*. Debe tener suficiente capacidad para enlazarse a otras partículas similares.
- 5) *Tamaño de partícula*. El tamaño de partícula debe ser acorde al tamaño del resto de la mezcla; es importante para evitar la segregación de los polvos y una mala uniformidad de contenido.

En un principio se aplicó el proceso de Compresión Directa a un reducido grupo de fármacos que comprimen sin necesidad de ningún material adicional, sin embargo; al aplicarlas a otros fármacos se encontró que el problema no sólo era de compresión sino que las tabletas cumplieran con las características fisicoquímicas establecidas, se han llevado a cabo dos métodos para que estos fármacos se puedan usar para compresión directa estos son: modificar la estructura de la partícula del fármaco y modificación de la estructura de las partículas de algunos materiales para aplicarlos como excipientes.

La primera consiste en modificar la estructura de la partícula del fármaco, para impartirle fluidez, compresibilidad y un tamaño de partícula adecuado. Este método tiene aplicación cuando la dosis del fármaco es muy elevada, más del 50 % del peso de la tableta, y su

densidad aparente es muy baja, por lo que resulta difícil encubrirlo con excipientes para compresión directa.

Un ejemplo de este método es el desarrollo de tabletas masticables de vitamina c, inicialmente se preparaban con ácido ascórbico polvo, el cual requería grandes cantidades de excipientes y se obtenían tabletas de gran tamaño además de por su elevado sabor ácido no eran muy aceptadas, posteriormente con la introducción de ascorbato de sodio y ácido ascórbico modificados para compresión directa, denominados ascorbato de sodio SA-99 y ácido ascórbico C-97 fue posible la obtención de tabletas masticables de vitamina c de 250 mg logrando reducir el requerimiento de diluyentes y el carácter ácido del fármaco.

El método de modificación de la estructura particular de excipientes consiste en modificar la estructura de las partículas de diluyentes comunes para hacerlos compresibles, obteniendo los denominados excipientes para compresión directa.

Este método es el más utilizado y es el que se le refiere como proceso de obtención de tabletas por compresión directa

Dicha modificación puede ser por un simple mecanismo de aglomeración a través de un solvente o con la incorporación de otros coadyuvantes, como desintegrantes o lubricantes a través de medios aglutinantes; empleando diferentes métodos como :

- Granulación húmeda
- Deseccación por Atomización. Consiste en atomizar el material a modificar, el cual se encuentra en solución o dispersión, en forma de finas gotas sobre una corriente de gas calentado, obteniendo un polvo granular seco.
- Congelamiento por Atomización. El material a modificar se suspende en el material de recubrimiento, el cual se encuentra fundido; el líquido caliente se atomiza en contracorriente de aire frío.
- Lecho fluido

- Por Coaservación. Consiste en disolver el material microgranulante en un solvente en el cual sea insoluble el fármaco o excipientes a modificar, éste es dispersado en dicha solución, en seguida se provoca la separación de fases, disminuyendo la solubilidad del microgranulante (puede ser por enfriamiento), depositándose sobre la fase dispersa.

2.4.3.2 EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA: (1, 2, 10,17,19)

La selección de excipientes para una formulación de tabletas por Compresión Directa , debe estar basada en estudios previos de estabilidad compactibilidad fisicoquímica con el principio activo; además de considerar las características particulares de cada excipientes como pruebas reologicas, potencial de dilución y costo.

En la actualidad el gran avance de este método es el descubrimiento de nuevos diluyentes para compresión directa, los cuales como su nombre indica, pueden ya comprimirse intrínseca y directamente proporcionando unos comprimidos de buena calidad sin ningún tratamiento previo. Así el diluyente puede ser mezclado con la sustancia activa sin una significativa reducción de sus propiedades compresibles.

Algunos ejemplos de diluyentes y otros excipientes tratados para compresión directa existentes en el mercado son:

Nombre Comercial	Descripción
Lactosa spray-dried	α - lactosa monohidratada
Lactosa Fast Flo	Agregados esféricos microcristalinos de α - lactosa.
Lactosa Anhidra	Lactosa NF anhidra
Tabletose	α - lactosa monohidratada
Vanpress	Almidón parcialmente hidrolizado
Celutab	Almidón parcialmente hidrolizado
Emdex	90-92% Dextrosa 3-5 % maltosa
Di-pac	97% de sacarosa 3 % maltodextrinas
Nutab	95 % Sacarosa procesada 4 % de azúcares invertidos (levulosa y dextrosa). 0.2 % almidón de maíz estearato de magnesio
Avicel pH 101	Celulosa microcristalina

Avicel pH 102	Celulosa microcristalina
Sta-Rx 1500	Almidón de maíz pregelatinizado
Sorbitol 1162,834	Sorbitol NF compresible
Cel-O-cal	Celulosa macrocristalina y sulfato de calcio
Di-tab	Fosfato dicálcico dihidratado
Emcompress	Fosfato dicálcico dihidratado
Tri-tab	Fosfato tricálcico anhidro
Vitacel	30% de carbonato de calcio 70% de celulosa microcristalina
Ludipress	93% de α - lactosa monohidratada 3.5% de Kollidon 30 3.5 % de Kollidon CL
Ludipress LCE	96.5 % de α - lactosa monohidratada 3.5% de Kollidon 30
Microcelac	75% de α - lactosa monohidratada 25 % de celulosa microcristalina
Primojel	Carcamelosa sódica
Ac-di-sol	Croscarmelosa sódica
Micropac	Azúcar compresible
Kollidon 30	Polivinilpirrolidonas solubles
Kollidon CL	Crospovidonas

2.4.3.3 MÉTODO DE ELABORACIÓN DE COMPRESIÓN DIRECTA:

Involucra las siguientes fases que son:

1ª Operación. Pesado de los excipientes

Después de que se identifican los excipientes , se realiza el paso de pesar los componentes de la formulación.

En esta operación se requiere de un supervisor y el operador el cual va a ejecutar la pesada de los excipientes, el supervisor verificará la identidad y peso de cada material.

2ª Operación. Tamizado

El tamizado de polvos es una operación que se realiza para homogeneizar el tamaño de partícula, triturando terrones que se forman de la aglomeración de polvos , tanto de

principios activos como de excipientes durante su almacenamiento, y para eliminar las impurezas que pueda traer el material.

En cantidades pequeñas se puede tamizar manualmente, el tamiz siempre debe ser de un tipo de alambre o tela que no afecte la potencia de los componentes por las interacciones.

3ª Operación. Mezclado

El mezclado sirve para integrar en forma homogénea los principios activos, diluyentes y el desintegrante excepto los lubricantes.

En lotes pequeños los componentes pueden mezclarse en forma manual ya sea sobre piezas de papel o bolsas de polietileno. Para cantidades grandes de polvo, los mezcladores de recipientes gemelos de Patterson-Kelley y los de doble cono ofrecen una manera de mezclado de precisión y en períodos cortos.

Las mezcladoras planetarias como la Glen ha sido utilizada por muchos años en la Industria farmacéutica. En gran escala se emplean las mezcladoras de cintas que se adaptan para procedimientos de producción continua, asimismo las mezcladoras de masa del tipo de hoja en sigma han sido utilizadas en la industria Farmacéutica.

Es recomendable evaluar el tiempo de mezclado, ya que puede resultar perjudicial un sobre mezclado.

4ª Operación: Lubricación

La lubricación se refiere a una operación de mezclado del granulado con los desintegrantes y los lubricantes, para mejorar la fluidez del polvo y que no se adhieran a los punzones en el momento de la compresión y garantizar la desintegración de la tableta.

Para esta etapa de mezclado conviene emplear equipos que no contengan agitador interior para evitar moler el granulado, ya que un excedente de finos contrarresta el efecto del lubricante y del desintegrante, dificultando la compresión.

5ª Operación. Compresión

Las tabletas son fabricadas por compresión entre dos punzones y una matriz.

En todas las máquinas , el proceso de compresión tiene el mismo fundamento; el punzón inferior recorre el interior de la matriz, regulando la capacidad de llenado de la matriz y por ende el peso final de la tableta y el punzón superior efectúa la compresión , de su potencial depende el grosor, la dureza y el lustre de las tabletas.

Hay dos tipos de máquinas que cumplen la compactación de los gránulos: las de impacto o excéntricas y las rotativas. En las excéntricas la presión de compactación se hace desde el punzón superior, el inferior la soporta conjuntamente con el granulado, en el ciclo final el punzón inferior expulsa la tableta formada. En las rotativas el esfuerzo de compresión es compartido por ambos punzones. Actualmente las máquinas rotativas son utilizadas en la industrias Farmacéuticas por el alto rendimiento que ofrecen.

La selección del tamaño del punzón es acorde al peso final de la tableta.

Diámetro del punzón en mm	Peso de la tableta en mg
5	50-70
6	70-120
8	120-240
9	220-310
10	290-400
12	400-500
13	440-550
14	500-750
16	600-1000
18	800-1500

2.4.3.4 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA:

VENTAJAS:

- Menor número de etapas en la producción de un medicamento, por lo que :
- Reducción de energía, ya que no hay granulación, tamizado en húmedo, ni secado.
- Reducción de tiempo
- Economía en el proceso
- Reducción del espacio operativo
- Reducción de los aparatos y del personal.
- Reducción de la cantidad de material en circulación
- Reducción de la documentación exigida por las normas de calidad.

DESVENTAJAS:

- Problemas con la uniformidad de contenido al utilizar un fármaco en pequeña dosis.
- La separación de los polvos, falta de homogeneidad del principio activo y dificultad de la compresión.
- Escasas propiedades de flujo del polvo que debe ser comprimido
- Escasa propiedad de las partículas a unirse entre sí para dar fuertes compactos cuando están bajo presión.

2.5 MONOGRAFÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO: (4, 5, 7)**CARBONATO DE CALCIO PRECIPITADO.****2.5.1 Propiedades Fisicoquímicas:**

Nombre Genérico: Carbonato de Calcio

Fórmula Molecular: CaCO_3

Peso Molecular: 100.09 g/mol

Descripción: Polvo de color blanco, inodoro e insípido.

Solubilidad: Prácticamente insoluble en etanol (95%) y agua.

La solubilidad en agua incrementa por la presencia de sales de amonio o dióxido de carbono.

Estabilidad: El carbonato de calcio es estable a temperatura ambiente

Incompatibilidad: Es incompatible con ácidos y sales de amonio.

Punto de Fusión: Se descompone a 825 –893°C.

Conservación: En envases bien cerrados, en lugar fresco y seco.

Usos: Como excipiente farmacéutico, en forma farmacéuticas sólidas como diluyente, en base de preparaciones medicamentosas para uso dental, es usado en aditivos en alimentos.

2.5.2 FARMACOLOGÍA: (8,13)

Propiedades farmacológicas:

El calcio es un elemento mineral esencial en el mantenimiento del balance electrolítico del cuerpo; es un elemento esencial para muchas funciones corporales (por ejemplo, formación de huesos y dientes, sistema neuromuscular y cardiovascular, coagulación sanguínea).

Un estado de deficiencia cálcica, que puede presentarse por desnutrición (inadecuado insumo de productos lácteos), por deterioro en la absorción entérica de calcio o por periodos de alto requerimiento de calcio, conduce a desordenes del sistema neuromuscular y si éstos se prolonga, a la desmineralización del hueso y osteoporosis.

El requerimiento diario de calcio elemental es de 1000-1500 mg; durante el embarazo y la lactancia aumenta a 1600 mg.

Aplicaciones terapéuticas:

El Carbonato de Calcio es también utilizado como antiácido, la cual su función consiste en neutralizar al HCl secretado por las células de la pared gástrica.

Los antiácidos reaccionan con el HCl para formar cloruros, agua y dióxido de carbono, y neutralizan este ácido, en el caso del CaCO_3 por la siguiente reacción química:



La utilidad de los antiácidos depende de sus tasas de disolución y reactividad de sus efectos fisiológicos del catión, de la solubilidad en el agua y de la presencia o ausencia de alimentos en el estómago.

El CaCO_3 puede neutralizar con rapidez y eficacia el HCl ; sin embargo, el Ca^{2+} puede activar de manera adversa los procesos dependientes de este ion, lo que causará

secreción de gastrina y HCl. Libera CO₂, que puede producir distensión abdominal y eructos con reflujo de ácido.

Prevención y Tratamiento de osteoporosis:

La densidad ósea y el riesgo de fractura a edades avanzadas reflejan el contenido mineral máximo de los huesos durante el periodo de madurez del esqueleto y la velocidad subsecuente de pérdida de hueso.

Durante la adolescencia, principalmente en el transcurso de los años en que la rapidez del crecimiento es mayor, ocurren aumentos de importancia de la masa ósea hasta el 60 % de las cifras finales propias del adulto.

Durante la vida adulta se pierde hueso, la masa ósea se nivela en el transcurso del tercer decenio, permanece estable hasta los 50 años de edad y después declina de manera progresiva.

Para prevenir la osteoporosis, se recomienda actividad física regular a todas las edades. Para niños y adolescentes, el calcio adecuado en la dieta posee importancia para que la masa ósea máxima alcance la cifra apropiada para la dotación genética.

Es un padecimiento que consta de masa ósea baja y alteración de la microarquitectura, que origina fracturas por traumatismos mínimos.

Los individuos con osteoporosis presentan fragilidad esquelética generalizada, y son frecuentes las fracturas en otros sitios, como las costillas y los huesos largos.

La osteoporosis es un problema importante y cada vez mayor de salud pública, para mujeres y varones de mayor edad en la sociedad. Generalmente se describe como primaria o secundaria. La osteoporosis secundaria se debe a enfermedad sistémica o a medicamentos con glucocorticoides o difenilhidantoína.

La osteoporosis primaria representa dos padecimientos fundamentalmente distintos: *osteoporosis tipo I*, pérdida de hueso trabecular debida a falta de estrógenos en el momento de la menopausia y *osteoporosis tipo II*, pérdida del hueso cortical y

trabecular en ambos sexos, debida a ineficacia del remodelamiento a largo plazo, falta de adecuación de la dieta, así como activación del eje paratiroideo con la edad.

Indicaciones terapéuticas:

Requerimiento aumentado de Calcio, p.ej. durante el embarazo y la lactancia, pérdida acelerada de contenido mineral óseo (como tratamiento preventivo en la osteoporosis), en niños y adolescentes en periodos de rápido crecimiento.

Inadecuado insumo de calcio en la dieta, debido a desnutrición o nutrición deficiente.

Farmacocinética y Farmacodinamia:

El calcio administrado por vía oral se absorbe normalmente hasta alrededor de un 30 %. Los mecanismos de transporte activo operan sólo en la porción superior del intestino delgado y es allí donde se realiza el máximo de la absorción.

La absorción aumenta cuando la dieta contiene poco calcio. Es estimulada por la vitamina D y es deprimida por sustancias que forman con el calcio compuestos no absorbibles (ver interacciones medicamentosas).

El calcio es excretado por las heces, saliva, bilis, jugo pancreático y secreciones de glándulas intestinales, por la orina y el sudor. Durante la lactancia por la leche.

Interacciones medicamentosas:

El calcio oral puede reducir la absorción entérica de preparados de tetraciclina y fluoruros y por estos debe permitir un intervalo de al menos 3 horas en la ingesta de estos medicamentos.

La vitamina D aumenta la absorción entérica de calcio, ya que suprime de manera directa el remodelamiento óseo y mejorar la masa ósea, en individuos con deficiencia de vitamina D.

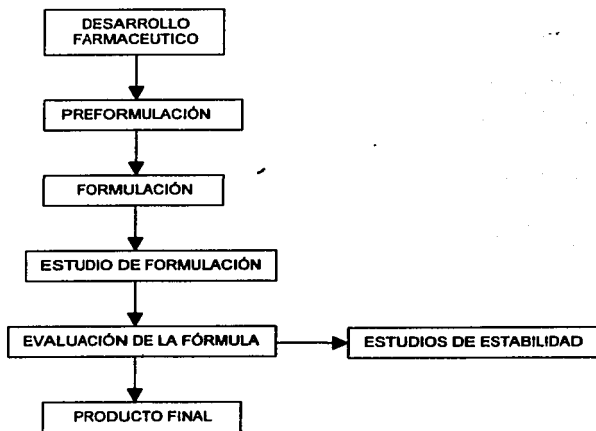
2.6 ETAPAS EN EL DESARROLLO FARMACÉUTICO. ^(1, 2, 10)

Desarrollo farmacéutico:

El desarrollo farmacéutico es un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo de aprovechamiento de un medicamento.

2.6.1 Diagrama de etapas de desarrollo farmacéutico de un producto.

El siguiente diagrama muestra las fases del desarrollo farmacéutico que abarca el presente trabajo.



Las etapas que se deben seguir para el diseño de una forma farmacéutica son las siguientes:

2.6.2 Revisión bibliográfica:

Antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión de la literatura referente al principio activo, a los excipientes, a la forma farmacéutica y procesos, a los métodos de evaluación como producto terminado.

2.6.3 Preformulación:

Consiste en reunir y generar toda la información sobre el principio activo en estudio como son las propiedades físicas, químicas y organolépticas del fármaco. La información recopilada nos permite determinar la forma del fármaco, la forma farmacéutica que debe ser seleccionada, asegurando que el producto que se está elaborando es efectivo, estable y seguro.

Así como el principio activo también se debe hacer una búsqueda bibliográfica de los excipientes, la incompatibilidad, estabilidad, propiedades físicas y químicas, etc.

La preformulación permite anticipar problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento.

2.6.4 Selección del procedimiento:

Es la descripción de los pasos del proceso de elaboración de lotes; dicha etapa se basa en las posibilidades tecnológicas con que cuenta el laboratorio y de las características de la formulación.

2.6.5 Formulación:

La búsqueda para seleccionar los posibles excipientes, así como la proporción en la cual debe de ir cada uno de ellos.

Durante esta etapa, se fabrican lotes de tamaño regular en los que se varían los niveles de los excipientes dentro de intervalos estrechos, con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto; sirve para seleccionar el menor número posible de excipientes, de esta manera se pueden no sólo optimizar algunas características de calidad, sino también el tiempo de proceso y costo del producto.

2.6.6 Escalamiento :

Una vez optimizadas las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto.

Los objetivos básicos de los estudios piloto son:

- Comprobar que el proceso desarrollado elaborado puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Encontrar posibles fallas y dificultades del proceso y la fórmula.
- Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala
- Caracterizar al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de los que optimiza.

2.6.7 Prueba de estabilidad acelerada:

Una vez seleccionada la formulación que cumple con los criterios de aceptación que se establecen y el material de empaque apropiado se fabrican de tres lotes piloto para someterlos a diferentes condiciones de almacenamiento de temperatura y humedad relativa durante tres meses.

2.7 EXCIPIENTES PARA TABLETAS : (1, 2, 3, 10)

Prácticamente todos los fármacos requieren la adición de otros materiales, denominados excipientes, para ser factible su elaboración en forma de tabletas con las cualidades deseables de fabricación.

Los posibles materiales que pueden integrarse a una formulación de tabletas son:

- _ Fármaco (s)
- _ Excipientes: Diluyentes, Aglutinantes, Desintegrantes, Lubricantes , antiadherentes, deslizantes , colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Diluyentes:

Los diluyentes son utilizados como relleno, para ajustar el peso de las tabletas, los más utilizados son: Almidón, Lactosa, Manitol, Sorbitol, Celuclosa microcristalina (avicel), glucosa, cloruro de sodio, Ludipress, etc.

Aglutinantes:

Los aglutinantes o ligantes son adicionados para aumentar el tamaño de las partículas y así como la cohesividad de ellas en el momento de la compactación. Son adicionados en seco o en soluciones para promover la formación de gránulos.

Los más empleados son: Polivinilpirrolidona (PVP), Almidón de maíz, Grentina, Glucosa, Gomas naturales como acacia y tragacanto, derivados de la celulosa como: metilcelulosa, carboximetilcelulosa,etilcelulosa, etc

Desintegrantes:

Son agregados para facilitar el rompimiento y desintegración de la tableta para una rápida absorción del principio activo.

Los más utilizados son: Almidón, derivados de celulosa, celulosa, crospovidona (poliplasdone XL), Croscaramelosa sódica (ac-di-sol),etc.

Lubricantes:

Son adicionados a la formulación para reducir la fricción metal –metal entre punzones – matriz y entre la matriz-tableta.

Los más empleados son: Ácido esteárico, estearato de magnesio, talcos. Polietilenglicoles, acetato de sodio, benzoato de sodio.

Antiadherentes:

Reducen la fricción metal-tableta, evitando que la tableta se adhiera a la matriz y a los punzones.

Como antiadherentes se utilizan Avicel PH 101 y 102 , almidón de maíz ,estearato de magnesio, etc.

Deslizantes:

Son adicionados para promover el flujo gránulo- gránulo, de manera que el polvo fluya de la tolva a la matriz de la máquina tableteadora.

Ejemplos: Almidón de maíz, Dióxido de silicio (Aerosil), Talco, Avicel PH 101 y 102, estearato de magnesio, etc.

Colorantes:

Se utilizan para encubrir colores desagradables de algunos fármacos ; como medio de identificación de productos y para mejorar la elegancia de los productos.

Los utilizados son lacas FD & C y D & C; ejemplo de lacas FD & C rojo No 3, amarillo No 5, azul No 1, Azul No 2, ejemplo de D & C son: verde No 5, rojo No 19, amarillo No 10.

Saborizantes y edulcorantes:

Son adicionados para enmascarar sabores desagradables del principio activo o de algún excipiente.

Como edulcorante se utiliza el aspartame, sacarina y existe una gran variedad de sabores en el mercado tanto líquidos como en polvo como : piña, limón, cereza, fresa, uva, etc.

CAPITULO 3

DESARROLLO DEL GUIÓN

3.1 PARTE EXPERIMENTAL

Se desarrolló una serie de formulaciones, de las cuales se escogieron 3 para el guión experimental, una de las formulaciones que cumplió con las pruebas fisicoquímicas y químicas se escogió y se llevó a escala realizando lotes piloto de 250, 500 y 1000 tabletas, realizándose a cada lote la prueba de estabilidad acelerada.

Durante el desarrollo experimental, se realizó:

3.1.1 ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO:

El principio activo se analizó de acuerdo a la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición (2000), que incluye las siguientes determinaciones:

CaCO_3 M.M =100.00

Carbonato de Calcio

Contiene no menos del 98.0 por ciento y no más del 100.05 por ciento del carbonato de calcio calculado con referencia a la sustancia seca.

DESCRIPCIÓN: Polvo blanco.

Observar el principio activo en un vidrio de reloj. Apariencia y color.

SOLUBILIDAD: Casi insoluble en agua.

ENSAYO DE IDENTIDAD: Disolver 5 g de la muestra en 80 ml de solución 2M de ácido acético; cuando cesa la efervescencia, calentar a ebullición la solución durante 2 minutos, dejar enfriar, diluir a 100 ml con solución 2M de ácido acético y filtrar, si es necesario. La solución resultante (Solución A) da reacción positiva a las pruebas para identidad de sales y carbonatos.

METALES PESADOS: No más de 20 ppm.

Mezclar 1 g de la muestra con 5 ml de agua, lentamente agregar 8 ml de solución 3N de ácido clorhídrico y evaporar en BV a sequedad. Disolver el residuo en 20 ml de agua, filtrar, llevar a un volumen de 25 ml con agua.

VALORACIÓN: Pesar 200 mg de la muestra previamente seca durante 4 horas a 200 °C, pasar a un vaso de precipitados de 250 ml . Humedecer completamente con unos ml de agua, enseguida agregar, gota a gota, suficiente solución 3N de ácido clorhídrico hasta completa disolución.

Agregar 100 ml de agua, 15 ml de solución 1N de hidróxido de sodio y 300 mg de azul de hidroxinftol y titular con solución 0.05M de edetato disódico hasta que la solución vire a un color azul. Cada mililitro de solución 0.05M de edetato disódico equivale a 5.004 mg de carbonato de calcio.

CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS:

Densidad Aparente (da)

- 1.-Pesar exactamente alrededor de 30 gramos de muestra (la determinación se hará por triplicado).
- 2.- Vaciar la muestra a la probeta, teniendo cuidado de no golpearla y medir el volumen que ocupa la muestra.
- 3.- Determinar la densidad aparente de la siguiente manera:

$$\text{Densidad aparente} = \text{Peso de la muestra} / \text{volumen}$$

Densidad Compactada (dc)

- 1.- Se debe colocar el anillo en el soporte universal a una distancia de 5 cm desde la base de la probeta, hasta la superficie plana.
- 2.- Colocar la probeta dentro del anillo y dejar caer sobre la superficie plana 10, 20,30,50,80, 100, 150, 200, 300 y 400 veces en cada etapa.
*Se debe dejar caer la probeta teniendo como límite la altura del anillo.
- 3.- También se puede ocupar el aparato para determinar la densidad compactada, el cual se programa para el número de golpes (400 golpes).
- 4.- Se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Densidad compactada} = \text{peso de la muestra} / \text{Volumen constante}$$

Porcentaje de Compresibilidad (%C)

Teniendo los valores de d_a y d_c , calcular el %C con la siguiente formula:

$$\%C = \frac{d_c - d_a}{d_a}$$

Interpretar el % de compresibilidad de acuerdo al siguiente criterio:

%C	Compresibilidad
5-15	Excelente
12-16	Buena
*18-21	Regular
*23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
>40	Pésimo

Densidad Verdadera (dv)

- 1.- Pesar el picnómetro vacío (P1).
- 2.- Dosificar en el picnómetro vaselina líquida hasta el aforo y pesar (P3).
- 3.- Vaciar la vaselina y adicionar aproximadamente 3.5 g de la muestra.
- 4.- Pesar el picnómetro con la muestra (P4).
- 5.- Dosificar en el picnómetro vaselina líquida hasta la mitad. Dejar reposar durante 10 minutos. Posteriormente aforar con vaselina líquida y pesar (P5).
- 6.- Vaciar el contenido del picnómetro (vaselina + muestra). Lavar y secar el picnómetro.
*Dosificar en el picnómetro hasta el aforo con agua purificada.

Calcular:

$$\text{Densidad verdadera} = (PV) \times (P4 - P1) / [(P4 + (P3 - P1)) - P5]$$

Donde: PV= Peso específico de la vaselina, $PV = P3 - P1 / P2 - P1$

$$\text{POROSIDAD} = E = 1 - d_a / d_v$$

Velocidad de Flujo (Vf)

- 1.- Rectificar que el embudo del flujometro no se encuentre obstruido. Girar la perilla del nivel de apertura del aparato en la posición 4.
- 2.- Identificar los vasos, pesarlos y registrar su peso.
- 3.- Colocar el vaso de precipitados pesado a la salida del embudo del flujometro.
- 4.- Colocar en el depósito del flujometro 25 g de la muestra.
- 5.- Accionar simultáneamente el flujometro y el cronómetro.
- 6.- Pesar el vaso con la muestra y registrar su peso.
- 7.- Correr la prueba 3 veces.

Calcular la velocidad de flujo con la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de flujo} = Vf = m / t \text{ (seg)}$$

Donde: m= Peso de vaso con muestra-peso del vaso vacío (en gramos)

t= Tiempo en segundos.

Ángulo de Reposo

- 1.- Sujetar el anillo al soporte, sobre una mesa.
- 2.- 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.
- 3.- Colocar en la superficie de la mesa, justo debajo de la salida del embudo, una hoja de papel milimétrico.
- 4.- Pesar exactamente alrededor de 10 g de la muestra. Pesar 5 muestras.
- 5.- Tapar la salida del embudo con papel aluminio.
- 6.- Colocar una de las muestras en la cavidad del embudo.
- 7.- Remover el papel aluminio de la salida del embudo y dejar fluir libremente la muestra.
- 8.- Medir la altura de la acumulación de la muestra con el vernier, teniendo cuidado de no modificar la formación de la muestra.
- 9.- Medir el diámetro formado por la acumulación de la muestra.

Calcular el ángulo de reposo con la siguiente fórmula:

$$\text{Ángulo de reposo} = \text{Tan}^{-1} (h/r)$$

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

Relacionar entre el ángulo de reposo y la fluidez de acuerdo al siguiente criterio:

Angulo de reposo	Fluidez
<25	Excelente
25-30	Buena
*30-40	Regular
>40	Pobre

Tamaño de Partícula

- 1.- Pesar cada una de las mallas, incluyendo la base. Registrar el peso de las mallas.
- 2.- Colocar en forma ascendente las mallas : base, 150, 100,80,60, 40 y 20.
- 3.- Colocar la torre de mallas en el rotap.
- 4.- Pesar exactamente alrededor de 10 g de muestra. Colocarlos sobre la malla # 20. tapar. Tapar y sujetar la torre de mallas con el seguro del rotap.
- 5.- Conectar el rotap, encender y dejarlo operar durante 5 minutos.
- 6.- Apagar el rotap, desconectarlo y retirar las mallas, incluyendo la base.
- 7.- Pesar cada malla individualmente y determinar la cantidad de muestra depositada en cada malla (peso de malla con muestra-peso de malla sin muestra).
- 8.- Reportar los resultados obtenidos como por ciento de peso retenido por cada malla.
- 9.- Repetir la determinación 3 veces. Graficarlos resultados obtenidos: en el eje de las "X"= malla (# de malla) y en el eje "Y" el % retenido.

En la grafica se determina como se encuentran distribuidas las partículas que forman el granulado.

3.2 FORMULACIÓN.

CaCO ₃	1250 mg
Ludipress LCE	260 mg
Sorbitol	200 mg
Avicel PH 101	200 mg
Estearato de Magnesio	10 mg
Kollidon 30	70 mg
Color amarillo # 5	6 mg
Sabor Piña IFF	2 mg
Aspartame	2 mg

Durante el desarrollo de la formulación se observó que el polvo de Carbonato de Calcio no fluye adecuadamente, ya que se intentó tabletear y no tuvo una dureza, lo que se optó por granular el Carbonato de Calcio para obtener mejores condiciones reológicas. Esto se realizó con un aglutinante, se empezó con PVP al 2 % y después se fue subiendo hasta una concentración del 10 %, el disolvente se utilizó alcohol-agua 1:1, el volumen fue el necesario para aglutinar toda la cantidad de carbonato de calcio requerida para la formulación; pero se observó que no se llegaba a una dureza adecuada. Por este motivo se sustituyó el alcohol por agua y se obtuvo una dureza en la compresión de este granulado no apropiada y se cambió el aglutinante por Kollidon 30 dando buenos resultados en cuanto a la dureza de la tableta; así como una friabilidad menor. También se probó la pasta de almidón al 10 % pero no fue efectivo su manejo para esta formulación ya que durante su manipulación su consistencia era inapropiada.

Al principio se utilizó solamente el Ludipress LCE el cual es el excipiente para compresión directa, pero las características de la tableta no fue muy favorable, ya que ocupaba mucho volumen el polvo teniendo baja densidad, entonces se utilizó el sorbitol y el avicel PH101 obteniendo una tableta con parámetros deseables.

Las concentraciones de cada excipiente se fue tomando sobre las especificaciones de cada monografías empleadas durante el desarrollo de una formulación. La cantidad de Carbonato de Calcio empleada equivale a 500 mg de calcio por tableta.

Se realizaron tanto pruebas de sabor como de color y se obtuvieron buenos resultados con el saborizante; colorante y edulcorante sugerido, para darle tanto un sabor más agradable y con mejor apariencia.

Así se obtuvo la formulación deseada la cual cumple con las especificaciones requeridas.

Después que se obtuvo la formulación, se realizaron las pruebas tanto fisicoquímicas, químicas y de estabilidad como producto terminado.

3.3 PRUEBAS REALIZADAS COMO PRODUCTO TERMINADO.

Se realizó tanto las pruebas fisicoquímicas como son Friabilidad, Dureza, Peso promedio, desintegración; la metodologías de estas se mencionan más adelante, así como la prueba química que es la valoración del principio activo.

VALORACIÓN:

Según la USP 24 se realiza:

Tabletas de CaCO_3 conteniendo no menos de 92.5 % y no mas de 107.5 % de CaCO_3 .

Pesar y triturar no más de 20 tabletas, Pesar el equivalente a 200 mg de Carbonato de Calcio, pasar a un vaso de precipitados de 250 ml. Humedecer completamente con unos ml de agua, enseguida agregar gota a gota, suficiente solución 3N HCl hasta completa disolución.

Agregar 100 ml de agua, 15 ml de solución 1N de NaOH y 300 mg de azul de hidroxinaftol y titular con solución 0.05 M de edetato disódico hasta que la solución vire a un color azul. Cada mililitro de Solución 0.05 M de edetato disódico equivalente a 5.004 mg de Carbonato de Calcio.

Después de haber comprobado que la prueba de valoración cumpliera se realizó los lotes piloto de 250, 500 y 1000 tabletas cada uno, para realizar las pruebas de estabilidad acelerada a 30, 60 y 90 días según la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1 – 1993. Estabilidad de medicamentos.

3.3.1 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación aprobada y con el envase primario sugerido (frasco de polietileno de alta densidad).

Los requisitos para la prueba de estabilidad se encuentran en la Norma anteriormente señaladas y que se describen a continuación:

A.- Medicamentos con fármacos conocidos:

Tiempo: 90 días

Condiciones de almacenamiento	Análisis :
40°C ± 2 °C con 75 %de humedad relativa ± 5 % para formas farmacéuticas sólidas	30,60 y 90 días
30 °C ± 2 °C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días.

Se realizó el estudio de estabilidad acelerada a las condiciones establecidas, con 40°C ± 2°C y a temperatura ambiente.



Facultad de Química, UNAM



Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO.			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFH120601IAM	Pág.: 1 de 6
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	

3.4 PROYECTO: GUIÓN EXPERIMENTAL

TÍTULO DEL GUIÓN: Fabricación de Tabletas masticables de Carbonato de Calcio

ASIGNATURA: Tecnología Farmacéutica II

CLAVE: 1747

RESPONSABLE DEL PROYECTO: Ing. Joaquín Pérez Ruelas

DEPARTAMENTO: Farmacia

ETAPA: Inicial

-OBJETIVO ACADÉMICO:

Que el alumno compruebe de que manera influyen los diferentes excipientes en un mismo proceso de producción para tabletas masticables de Carbonato de Calcio.

-INTRODUCCIÓN:

Una de las ventajas de las tabletas masticables es su fácil administración, ya que no se requiere de agua y es fácil de transportar, además que pueden ser administradas para personas adultas que se les dificulta la administración y a niños.



Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO.			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFI1120601IAM	Pág.: 2 de 6
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	

Esta formulación realizada de tabletas masticables de Carbonato de Calcio fue mejorada con respecto a la del mercado, esto fue en cuanto a su friabilidad y desintegración; en la formulación se incluyó un edulcorante, saborizante y un colorante lo cual facilita la comercialización de la misma.

El alumno en base a los parámetros establecidos como son : peso promedio, tiempo de desintegración , friabilidad, dureza, desintegración, apariencia física y consistencia para la forma farmacéutica, seleccionará de las 3 formulaciones una de la cual cumpla con estos parámetros y que las tabletas sean las mas adecuadas para la resolución del problema, y para obtener las características de calidad deseadas ya sea para su comercialización o para su mayor uso de este tipo de forma farmacéutica.

Una de las etapas críticas de las tabletas masticables de Carbonato de Calcio es su rápida desintegración lo que da a una rápida absorción para dar un efecto en la prevención de Osteoporosis, durante su manufactura la etapa crítica es el por ciento de humedad del granulado de Carbonato de Calcio se debe tener la temperatura constante de la estufa a 40 °C, a un tiempo determinado para obtener dicha humedad.

La realización de este guión experimental pone en practica los conocimientos teóricos previos del alumno, así como de experiencia práctica y de está forma enriquecerá su formación académica.



Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO.			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFII120601AM	Pág.: 3 de 6
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	

CONDICIONES ESTABLECIDAS PARA QUE EL ESTUDIANTE EXPERIMENTE.

Considerando el objetivo académico a conseguir en esta etapa, se realizan diversas pruebas de las 3 formulaciones y de las propuestas de cambios a estas formulaciones. Se confirmaron 3 formulaciones problema para el desarrollo de tabletas masticables de Carbonato de Calcio, llegando a una única fórmula que da como resultado al problema que se presentó.

-Cada equipo trabajará 3 diferentes formulaciones de manufactura de tabletas masticables de Carbonato de Calcio.

-El desarrollo experimental se realizará en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, empleando el equipo adecuado y necesario para todas las etapas del guión experimental.

-Se empleará un tamaño de lote de manufactura estándar.

¿POR QUÉ ESTAS CONDICIONES?

El alumno observará las diferencias que se presentan en la manufactura de tabletas masticables de Carbonato de Calcio, empleando las metodologías más coherentes que nos lleven a una formulación que actúe resolviendo los problemas más comunes que se presentan en esta forma farmacéutica.



Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO.			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFII120601IAM	Pág.: 4 de 6
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	

3.5 TEXTO DEL GUIÓN

PROBLEMA: Seleccione la formulación que le permitirá obtener tabletas masticables de Carbonato de Calcio con las siguientes características:

- Peso promedio: 2.0 g \pm 3 %
- Diámetro: 18 mm
- Dureza: 9-13 kp
- Tiempo de desintegración: No mayor de 5 min.
- Friabilidad: No mayor a 1%

PROCEDIMIENTO:

- 1) Consultar y seguir los Procedimientos Normalizados de Operación (metodologías), para elaborar un lote de tabletas masticables de carbonato de calcio con las características de calidad que aparecen en el enunciado del problema.
- 2) Registrar resultados y datos que obtengan así como observaciones, en los formatos que aparecen más adelante.



Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO.			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFII120601IAM	Pág.: 5 de 6
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	
RECOMENDACIONES:				
1) Seguir adecuadamente las indicaciones de los Procedimientos Normalizados de Operación.				
2) Anotar las observaciones que se presenten durante su desarrollo experimental.				
3) Seguir las Normas de seguridad y Buenas Practicas de Manufactura que se indican en los procedimientos Normalizados de Operación.				
CUESTIONARIO:				
1.- Describe las características del principio activo : estado fisico, color, olor, textura, etc.				
2.- Describe las características físicas y químicas de los excipientes de cada formulación.				
3.- La etapa inicial de los Procesos estándar de manufactura en el guión experimental es el pesado de las materias primas, consideras que tu pesada fue precisa? Si o no ¿Por qué?				
4.- ¿Se puede decir que el punto crítico de la fabricación de tabletas masticables de carbonato de calcio es el % de humedad del granulado de carbonato de calcio? Si o no ¿Por qué?				



Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO.			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFII120601IAM	Pág.: 6 de 6
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	
5.- ¿Qué sucede en la fabricación de tabletas si no se granula el Carbonato de Calcio?				
6.-¿De que manera actúa el Kollidon 30 en la formulación? Explica				
7.- ¿ A que problema te enfrentaste durante la fabricación de las diferentes formulaciones?				
8.- ¿Cuál es la apariencia de las tabletas fabricadas por tu equipo, de cada formulación?				
9.- ¿ Indica la formulación que creas sea la correcta y por que? Explica				
10.-¿ Menciona 5 ventajas y desventajas de la Compresión Directa.?				
11.- ¿ Menciona 5 ventajas de las tabletas masticables?				
12.- ¿ Con que otro nombre se le conoce al Avicel PH 101 y como actúa en la formulación?				
13.- ¿ Cuáles son las diferencias encontradas entre los lotes 1, 2 y 3? Explica.				
14.- ¿Menciona el uso farmacológico del Carbonato de Calcio?				
15.- ¿Crees que la formulación correcta debería tener un cambio? ¿Qué cambio le harías tu?				

CAPITULO 4

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN



Tecnología Farmacéutica

4.1 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 1)			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFII090501IAM	Pág : 1 de 5
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	

1.- TAMAÑO ESTÁNDAR DEL LOTE: 200 g equivalente a 100 tabletas masticables de carbonato de calcio.

2.- DESCRIPCIÓN: Tableta redonda, plana, lisa de color amarillo. Con sabor agradable a piña.

3.- FORMULACIÓN:

INGREDIENTES

	p / 1 tableta	p / 100 tabletas
- Carbonato de Calcio	1250 mg	125.0 g
- Ludipress LCE	260 mg	26.0 g
- Avicel pH 101	200 mg	20.0 g
- Sorbitol	200 mg	20.0 g
- Kollidon 30	70 mg	7.0 g
- Estearato de Magnesio	10 mg	1.0 g
- Color F.D & C amarillo # 5	6 mg	0.6 g
- Sabor Piña de IFF	2 mg	0.2 g
- Aspartame	2 mg	0.2 g
	<hr/>	<hr/>
	2000 mg	200 g

4.- MATERIAL Y EQUIPO:

4.1 MATERIAL

- 1 Espátula de acero inoxidable
- 1 Espátula cromo-níquel
- 1 vidrio de reloj
- 1 Termómetro (-20° a + 150 °C)
- 1 Cronómetro

**Tecnología Farmacéutica****4.1 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 1)**

PNO. DE MANUFACTURA

PNO:TFII090501IAM

Pág : 2 de 5

Escrita por:
ISELA
ARREDONDO
M.Revisada por:
M.C. S.
ALPIZAR R.Aprobada por:
ING. JOAQUIN
PEREZ RUELAS

En vigor: AGOSTO 2001

Substituye a : Nuevo

- 1 Tamiz de malla # 20 y Tamiz de malla # 8
- 1 Charola de plástico.

4.2 EQUIPO

- Balanza analítica: Oertling NA164, Santorius BP 310P.
- Tableteadora Killian: Modelo KS
- Determinador de Friabilidad: Elecsa o Erweka.
- Medidor de Dureza: Sicoma 112008
- Termobalanza: Ohaus MB200
- Desintegrador: Equipar E.S.M - S.A. o Elecsa
- Horno Desecador: J.M.Ortiz
- Equipo para determinar Densidad Compactada: Erweka SVM22

5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura de tabletas masticables de carbonato de calcio debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes limpios. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

6. PROCEDIMIENTO:**6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS**

- Verificar el orden y limpieza del cubículo de pesadas.
- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.
- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.



Tecnología Farmacéutica

4.1 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 1)			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TF11090501IAM	Pág : 3 de 5
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	
<p>d) Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.</p> <p>e) Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado.</p> <p>f) verificar el orden y limpieza del cubiculo de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.</p> <p>6.2 MANUFACTURA:</p> <p>a) Verificar el orden y limpieza del cubiculo asignado.</p> <p>b) Identificar el cubiculo de manufactura asignado.</p> <p>c) Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.</p> <p>PROCESO:</p> <p>1) Tamizar el Carbonato de Calcio a través de malla # 20.</p> <p>2) Adicionar previamente tamizado, el estearato de magnesio, el Ludipress al cual se le ha introducido el edulcorante que es el aspartame y el saborizante , mezclar todo, muy bien.</p> <p>3) Introducir el Avicel PH 101 , el Sorbitol y el Kollidon 30 en polvo. Mezclar todo aproximadamente por 10 min en una bolsa de polietileno con movimientos circulares.</p> <p>4) Comprimir con punzones de 18 mm de diámetro, con un peso de cada tableta de 2 g ± 3 % aproximadamente y a una dureza de 9- 13 Kp.</p> <p>5) Hacer las pruebas fisicoquímicas que se requieren.</p>				



Tecnología Farmacéutica

4.1 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 1)

PNO. DE MANUFACTURA

PNO:TFII090501IAM

Pág : 4 de 5

Escrita por:
ISELA
ARREDONDO
M.

Revisada por:
M.C. S.
ALPIZAR R.

Aprobada por:
ING. JOAQUIN
PEREZ RUELAS

En vigor: AGOSTO 2001

Substituye a : Nuevo

CONCILIACIÓN PARCIAL DEL GRANULADO ANTES DE COMPRIMIR:

Peso teórico: _____ gramos

Peso Obtenido: _____ gramos

Mermas: _____ gramos

Rendimiento = $2/1 \times 100 =$ _____ $\times 100 =$ _____

OBSERVACIONES: _____

ACONDICIONAMIENTO:

Cada equipo entregará su producto obtenido acondicionado, el cual consultará presentaciones de tabletas masticables de Carbonato de Calcio en el mercado, así como las leyendas y marbetes que debe llevar ya que son exigidos por las autoridades sanitarias (SSA), al igual que la mercadotecnia aplicada al producto (ver NOM-072 SSA-1993 Etiquetado de Medicamentos).

CONCILIACIÓN FINAL:

Cantidad teórica: _____ 100 tabs.

Cantidad obtenida: _____ tabs.



Tecnología Farmacéutica

4.1 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 1)			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFII090501IAM	Pág : 5 de 5
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	
<p>Mermas de acondicionamiento: _____ tabs.</p> <p>Mermas por control de proceso: _____ tabs.</p> <p>Mermas por control al producto terminado: _____ tabs.</p> <p>Rendimiento Final = $\frac{\text{tabs obtenidas}}{\text{tabs . teóricas}} \times 100 =$ _____</p> <p>COMENTARIOS FINALES: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>				
7.-CONTROL DE CALIDAD:				
Las pruebas a realizar al producto terminado son:				
<ul style="list-style-type: none"> - Peso promedio - Apariencia física -Tiempo de desintegración - Friabilidad - Dureza 				
* NOTA: Para llevar a cabo estas pruebas leer la metodología de los ensayos a realizar al producto terminado.				



Tecnología Farmacéutica

4.2 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 2)

PNO. DE MANUFACTURA

PNO:TFII090501IAM-1

Pág.: 1 de 7

Escrita por:
ISELA
ARREDONDO
M.

Revisada por:
M.C. S.
ALPIZAR R.

Aprobada por:
ING. JOAQUIN
PEREZ RUELAS

En vigor: AGOSTO 2001

Substituye a : Nuevo

1.- TAMAÑO ESTÁNDAR DEL LOTE: 200 g equivalente a 100 tabletas masticables de carbonato de calcio.

2.- DESCRIPCIÓN: Tableta redonda, plana, lisa de color amarillo. Con sabor agradable a piña.

3.- FORMULACIÓN:

INGREDIENTES

	p / 1 tableta	p / 100 tabletas
- Carbonato de Calcio	1250 mg	125.0 g
- Ludipress LCE	660 mg	66.0 g
- Solución de Kollidon 30 al 10 %	70 mg (7 ml)	7.0 g (70 ml)
- Estearato de Magnesio	10 mg	1.0 g
- Color F.D & C amarillo # 5	6 mg	0.6 g
- Sabor Piña de IFF	2 mg	0.2 g
- Aspartame	2 mg	0.2 g
	<hr/> 2000 mg	<hr/> 200 g

4.- MATERIAL Y EQUIPO:

4.1 MATERIAL

- 1 Espátula de acero inoxidable
- 1 Espátula cromo-níquel
- 1 agitador de vidrio
- 1 vidrio de reloj
- 1 Termómetro (-20° + 150°C).
- 1 Cronómetro



Tecnología Farmacéutica

4.2 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 2)

PNO. DE MANUFACTURA

PNO:TFII090501IAM-1

Pág.: 2 de 7

Escrita por:
ISELA
ARREDONDO
M.

Revisada por:
M.C. S.
ALPIZAR R.

Aprobada por:
ING. JOAQUIN
PEREZ RUELAS

En vigor: AGOSTO 2001

Substituye a : Nuevo

- 1 bureta de 100 ml
- 1 pizeta
- 1 Tamiz de malla # 20 y Tamiz de malla # 8
- 1 Vaso de precipitado de 250 ml
- 1 Charola de plástico

4.2 EQUIPO

- Balanza analítica: Oertling NA164, Santorius BP 310P.
- Tableteadora Killian: Modelo KS
- Determinador de Friabilidad: Elecsa o Erweka.
- Medidor de Dureza: Sicoma 112008
- Termobalanza: Ohaus MB200
- Desintegrador: Equipar E.S.M - S.A. o Elecsa
- Horno Desecador: J.M. Ortiz
- Equipo para determinar Densidad Compactada: Erweka SVM22

5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura de tabletas masticables de carbonato de calcio debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes limpios. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

6. PROCEDIMIENTO:

6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

- Verificar el orden y limpieza del cubículo de pesadas.
- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.



Tecnología Farmacéutica

4.2 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 2)			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFII090501IAM-1	Pág.: 3 de 7
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	
<p>c) Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.</p> <p>d) Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.</p> <p>e) Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado.</p> <p>f) verificar el orden y limpieza del cubículo de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.</p> <p>6.2 MANUFACTURA:</p> <p>a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado.</p> <p>b) Identificar el cubículo de manufactura asignado.</p> <p>c) Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.</p> <p>PROCESO DE GRANULACIÓN DEL CARBONATO DE CALCIO:</p> <p>Preparación de la solución aglutinante:</p> <p>Solución al 10 % de Kollidon 30 en agua.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Realizar los cálculos necesarios para preparar 100 ml de solución aglutinante al 10 % en agua. 2) Pesar la cantidad necesaria de Kollidon 30 en polvo. 3) Colocar un vaso de precipitado de 250 ml en la parrilla eléctrica y calentar 100 ml de agua destilada, sin llegar al punto de ebullición (75-80 °C); ponerle poco a poco el Kollidon 30 y con el agitador de vidrio agitar, para que no se forme grumos, hasta su completa disolución. 				



Tecnología Farmacéutica

4.2 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 2)			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFII090501IAM-1	Pág.: 4 de 7
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Sustituye a : Nuevo	
<p>4) Una vez disuelto todo el Kollidon 30, dejar enfriar la solución aglutinante.</p> <p>5) Identificar la Solución con nombre y concentración.</p> <p>Proceso de Granulación:</p> <p>6) Tamizar el Carbonato de Calcio a través de malla # 20.</p> <p>7) Adicionar al CaCO_3 la color amarillo # 5, la cantidad necesaria.</p> <p>8) Granular el CaCO_3 con la solución aglutinante de Kollidon 30, ir adicionando poco a poco la solución y mezclar hasta una consistencia adecuada (formación de gránulos) , evitar que no se pegue en las manos y que no tenga la consistencia chiclosa.</p> <p>9) Tamizar la granulación húmeda a través de malla # 8.</p> <p>10) El granulado húmedo extenderlo sobre papel destreza en una charola, e introducirlo al horno a una temperatura de 40 °C-45 °C, previamente calentado. (Identificar charola y el horno).</p> <p>11) Dejar el granulado húmedo aproximadamente entre 10 – 15 min según sea el caso. Durante el secado dar movimientos alternativos al granulado. (si es necesario dejar más tiempo hasta alcanzar la humedad deseada).</p> <p>12) Tomar el por ciento de humedad del granulado con la termobalanza deberá tener aproximadamente 1-2 % de humedad.</p> <p>13) Tamizar el granulado a través de malla # 20.</p> <p>14) Adicionar a este granulado previamente tamizado, el estearato de magnesio, el Ludipress al cual se le ha introducido el edulcorante que es el aspartame y el saborizante , mezclar todo muy bien.</p>				



Tecnología Farmacéutica

4.2 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 2)

PNO. DE MANUFACTURA

PNO:TFII090501IAM-1

Pág.: 5 de 7

Escrita por:
ISELA
ARREDONDO
M.

Revisada por:
M.C. S.
ALPIZAR R.

Aprobada por:
ING. JOAQUIN
PEREZ RUELAS

En vigor: AGOSTO 2001

Substituye a : Nuevo

- 15) Mezclar todo aproximadamente por 10 min en una bolsa de polietileno con movimientos circulares.
- 16) Comprimir con punzones de 18 mm de diámetro, con un peso de cada tableta de $2\text{ g} \pm 3\%$ aproximadamente y a una dureza de 9-13 Kp.
- 17) Hacer las pruebas fisicoquímicas que se requieren.

CONCILIACIÓN PARCIAL DEL GRANULADO ANTES DE COMPRIMIR:

Peso teórico: _____ gramos

Peso Obtenido: _____ gramos

Mermas: _____ gramos

Rendimiento = $2/1 \times 100 =$ _____ $\times 100 =$ _____

OBSERVACIONES: _____

ACONDICIONAMIENTO:

Cada equipo entregará su producto obtenido acondicionado, el cual consultará presentaciones de tabletas masticables de Carbonato de Calcio en el mercado, así como las leyendas y marbetes que debe llevar ya que son exigidos por las autoridades sanitarias (SSA), al igual que la mercadotecnia aplicada al producto. (ver NOM-072 SSA-1993 Etiquetado de Medicamentos).



Tecnología Farmacéutica

4.2 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 2)

PNO. DE MANUFACTURA

PNO:TF11090501IAM-1

Pág.: 6 de 7

Escrita por:
ISELA
ARREDONDO
M.

Revisada por:
M.C. S.
ALPIZAR R.

Aprobada por:
ING. JOAQUIN
PEREZ RUELAS

En vigor: AGOSTO 2001

Substituye a : Nuevo

CONCILIACIÓN FINAL:

Cantidad teórica: 100 tabs.

Cantidad obtenida: _____ tabs.

Mermas de acondicionamiento: _____ tabs.

Mermas por control de proceso: _____ tabs.

Mermas por control al producto terminado: _____ tabs.

Rendimiento Final = $\frac{\text{tabs obtenidas}}{\text{tabs . teóricas}} \times 100 =$ _____

COMENTARIOS FINALES: _____

7.-CONTROL DE CALIDAD:

Las pruebas a realizar al producto terminado son:

- Peso promedio
- Apariencia física
- Tiempo de desintegración
- Friabilidad
- Dureza



Facultad de Química, UNAM



Tecnología Farmacéutica

4.2 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 2)

PNO. DE MANUFACTURA

PNO:TFII090501IAM-1

Pág.: 7 de 7

Escrita por:
ISELA
ARREDONDO
M.

Revisada por:
M.C. S.
ALPIZAR R.

Aprobada por:
ING. JOAQUIN
PEREZ RUELAS

En vigor: AGOSTO 2001

Substituye a : Nuevo

* NOTA: Para llevar a cabo estas pruebas leer la metodología de los parámetros de evaluación a realizar al producto terminado.



Tecnología Farmacéutica

4.3 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 3)

PNO. DE MANUFACTURA

PNO:TFII090501IAM-2

Pág.: 1 de 7

Escrita por:
ISELA
ARREDONDO
M.

Revisada por:
M.C. S.
ALPIZAR R.

Aprobada por:
ING. JOAQUIN
PEREZ RUELAS

En vigor: AGOSTO 2001

Substituye a : Nuevo

1.- **TAMAÑO ESTÁNDAR DEL LOTE:** 200 g equivalente a 100 tabletas masticables de carbonato de calcio.

2.- **DESCRIPCIÓN:** Tableta redonda, plana, lisa de color amarillo. Con sabor agradable a piña.

3.- FORMULACIÓN:

INGREDIENTES

	p / 1 tableta	p / 100 tabletas
- Carbonato de Calcio	1250 mg	125.0 g
- Ludipress LCE	260 mg	26.0 g
- Avicel pH 101	200 mg	20.0 g
- Sorbitol	200 mg	20.0 g
- Solución de Kollidon 30 al 10 %	70 mg (7 ml)	7.0 g (70 ml)
- Estearato de Magnesio	10 mg	1.0 g
- Color F.D & C amarillo # 5	6 mg	0.6 g
- Sabor Piña de IFF	2 mg	0.2 g
- Aspartame	2 mg	0.2 g
	<hr/> 2000 mg	<hr/> 200 g

4.- MATERIAL Y EQUIPO:

4.1 MATERIAL

- 1 Espátula de acero inoxidable
- 1 Espátula cromo-níquel
- 1 agitador de vidrio
- 1 vidrio de reloj
- 1 Termómetro (-20° + 150°C).
- 1 Cronómetro



Tecnología Farmacéutica

4.3 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 3)

PNO. DE MANUFACTURA

PNO:TFII090501IAM-2

Pág.: 2 de 7

Escrita por:
ISELA
ARREDONDO
M.

Revisada por:
M.C. S.
ALPIZAR R.

Aprobada por:
ING. JOAQUIN
PEREZ RUELAS

En vigor: AGOSTO 2001

Substituye a : Nuevo

- 1 bureta de 100 ml
- 1 pizeta
- 1 Tamiz de malla # 20 y Tamiz de malla # 8
- 1 Vaso de precipitado de 250 ml
- 1 Charola de plástico

4.2 EQUIPO

- Balanza analítica: Oertling NA164, Santorius BP 310P.
- Tableteadora Killian: Modelo KS
- Determinador de Friabilidad: Elecsa o Erweka.
- Medidor de Dureza: Sicoma 112008
- Termobalanza: Ohaus MB200
- Desintegrador: Equipar E.S.M - S.A. o Elecsa
- Horno Desecador: J.M.Ortiz
- Equipo para determinar Densidad Compactada: Erweka SVM22

5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura de tabletas masticables de carbonato de calcio debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes limpios. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

6. PROCEDIMIENTO:

6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

- a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de pesadas.



Tecnología Farmacéutica

4.3 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 3)			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFI1090501IAM-2	Pág.: 3 de 7
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	

- b) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.
- c) Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.
- d) Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.
- e) Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado.
- f) verificar el orden y limpieza del cubículo de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.

6.2 MANUFACTURA:

- a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado.
- b) Identificar el cubículo de manufactura asignado.
- c) Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.

PROCESO DE GRANULACIÓN DEL CARBONATO DE CALCIO:

Preparación de la solución aglutinante:

Solución al 10 % de Kollidon 30 en agua.

- 1) Realizar los cálculos necesarios para preparar 100 ml de solución aglutinante al 10 % en agua.
- 2) Pesar la cantidad necesaria de Kollidon 30 en polvo.

**Tecnología Farmacéutica**

4.3 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 3)			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFII090501IAM-2	Pág.: 4 de 7
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	
3) Colocar un vaso de precipitado de 250 ml en la parrilla eléctrica y calentar 100 ml de agua destilada, sin llegar al punto de ebullición (75 – 80 °C); ponerle poco a poco el Kollidon 30 y con el agitador de vidrio agitar, para que no se forme grumos, hasta su completa disolución.				
4) Una vez disuelto todo el Kollidon 30, dejar enfriar la solución aglutinante.				
5) Identificar la Solución con nombre y concentración.				
Proceso de Granulación:				
6) Tamizar el Carbonato de Calcio a través de malla # 20.				
7) Adicionar al CaCO ₃ el color amarillo # 5, la cantidad necesaria.				
8) Granular el CaCO ₃ con la solución aglutinante de Kollidon 30, ir adicionando poco a poco la solución y mezclar hasta una consistencia adecuada (formación de gránulos) , evitar que no se pegue en las manos y que no tenga la consistencia chiclosa.				
9) Tamizar la granulación húmeda a través de malla # 8.				
10) El granulado húmedo extenderlo sobre papel destreza en una charola, e introducirlo al horno a una temperatura de 40 °C-45 °C, previamente calentado.(identificar charola y horno).				
11) Dejar el granulado húmedo aproximadamente entre 10 – 15 min según sea el caso durante el secado dar movimientos alternativos al granulado. (si es necesario dejar más tiempo hasta alcanzar la humedad deseada).				
12) Tomar el por ciento de humedad del granulado con la termobalanza, deberá tener aproximadamente 1-2 % de humedad.				
13) Tamizar el granulado a través de malla # 20.				



Tecnología Farmacéutica

4.3 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 3)			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFII090501IAM-2	Pág.: 5 de 7
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	
<p>14) Adicionar a este granulado previamente tamizado, el estearato de magnesio, el Ludipress al cual se le ha introducido el edulcorante que es el aspartame y el saborizante , mezclar todo muy bien.</p> <p>15) Introducir el Avicel PH 101 y el Sorbitol. Mezclar todo aproximadamente por 10 min en una bolsa de polietileno con movimientos circulares.</p> <p>16) Comprimir con punzones de 18 mm de diámetro, con un peso de cada tableta de $2\text{ g} \pm 3\%$ aproximadamente. Y a una dureza de 9-13 Kp.</p> <p>17) Hacer las pruebas fisicoquímicas que se requieren.</p>				
CONCILIACIÓN PARCIAL DEL GRANULADO ANTES DE COMPRIMIR:				
Peso teórico: _____ <u>gramos</u>				
Peso Obtenido: _____ <u>gramos</u>				
Mermas: _____ <u>gramos</u>				
Rendimiento = $2/1 \times 100 =$ _____ $\times 100 =$ _____				
OBSERVACIONES: _____				



Tecnología Farmacéutica

4.3 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 3)

PNO. DE MANUFACTURA

PNO:TFII090501IAM-2

Pág.: 6 de 7

Escrita por:
ISELA
ARREDONDO
M.

Revisada por:
M.C. S.
ALPIZAR R.

Aprobada por:
ING. JOAQUIN
PEREZ RUELAS

En vigor: AGOSTO 2001

Substituye a : Nuevo

ACONDICIONAMIENTO:

Cada equipo entregará su producto obtenido acondicionado, el cual consultará presentaciones de tabletas masticables de Carbonato de Calcio en el mercado, así como las leyendas y marbetes que debe llevar ya que son exigidos por las autoridades sanitarias (SSA), al igual que la mercadotecnia aplicada al producto. (ver NOM-072 SSA-1993 Etiquetado de Medicamentos).

COÑCILIACIÓN FINAL:

Cantidad teórica: 100 tabs.

Cantidad obtenida: _____ tabs.

Mermas de acondicionamiento: _____ tabs.

Mermas por control de proceso: _____ tabs.

Mermas por control al producto terminado: _____ tabs.

Rendimiento Final = $\frac{\text{tabs obtenidas}}{\text{tabs . teóricas}} \times 100 =$ _____

COMENTARIOS FINALES: _____



Tecnología Farmacéutica

4.3 FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO (FÓRMULA 3)

PNO. DE MANUFACTURA

PNO:TFII090501IAM-2

Pág.: 7 de 7

Escrita por:
ISELA
ARREDONDO
M.

Revisada por:
M.C. S.
ALPIZAR R.

Aprobada por:
ING. JOAQUIN
PEREZ RUELAS

En vigor: AGOSTO 2001

Substituye a : Nuevo

7.-CONTROL DE CALIDAD:

Las pruebas a realizar al producto terminado son:

- Peso promedio
- Apariencia física
- Tiempo de desintegración
- Friabilidad
- Dureza

* NOTA: Para llevar a cabo estas pruebas leer la metodología de los parámetros de evaluación a realizar al producto terminado.



Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFII100601IAM	Pág.: 1 de 3
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	

4.4 PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO.

- **Peso promedio:**

El ensayo tiene como objetivo determinar la variación de peso existente entre las tabletas de un mismo lote por medio del calculo de la desviación estándar y del valor del coeficiente de variación, se realiza de la siguiente manera según FEUM 7ª edición.

Pesar 10 tabletas de manera individual, calcular a partir de los datos obtenidos el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación. El valor obtenido nos dará una idea de lo homogéneo que resultó el proceso y la facilidad con que fluye el polvo.

$$\text{Resultado} = 2 \text{ g / tableta} \pm 3 \%$$

- **Tiempo de desintegración:**

Esta prueba se refiere al tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en gránulos o partículas de polvo, sin que impliquen su disolución, cuando se sumergen en agua a 37 °C.

La prueba se realiza con 5 tabletas a un tiempo fijo, después del tiempo se retiran del baño y se observan todas deben haberse desintegrado aún cuando el remanente sobre la malla sea una masa blanda sin núcleo definido.



Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO:TFH100601IAM	Pág.: 2 de 3
Escrita por: ISELA ARREDONDO M.	Revisada por: M.C. S. ALPIZAR R.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: AGOSTO 2001	
			Substituye a : Nuevo	

Si una o dos tabletas no la han hecho, se repite el ensayo con 12 tabletas más; de un total de 18 tabletas ensayadas por lo menor 16 deben desintegrarse en el tiempo estipulado.

Resultado = Máximo 5 min.

- **Apariencia:**

Consiste en observar la homogeneidad y uniformidad de los componentes de la formulación en la tableta, por examen visual el aspecto, forma, color, textura, el color y sabor, es importante revisar la presencia de moteados y partículas extrañas. Hágase la prueba en 10 tabletas.

- **Friabilidad:**

Es una prueba para medir la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material. La prueba se realiza colocando un número de tabletas equivalentes a aproximadamente 10 g, previamente despolvadas y pesadas, se colocan en el friabilizador (Elecsa o Erweka) y se acciona el aparato durante 5 min a 25 rpm. Al final se limpian nuevamente y se pesan.

El desgaste o friabilidad se expresa en %, el cual debe ser menor o igual a 1% para considerarse satisfactorio.

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{\text{Peso inicial} - \text{peso final}}{\text{Peso inicial}} \times 100$$

Resultado. = debe ser $\leq 1\%$



Tecnología Farmacéutica

FABRICACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES DE CARBONATO DE CALCIO

PNO. DE MANUFACTURA

PNO:TFII100601IAM

Pág.: 3 de 3

Escrita por:
ISELA
ARREDONDO
M.

Revisada por:
M.C. S.
ALPIZAR R.

Aprobada por:
ING. JOAQUIN
PEREZ RUELAS

En vigor: AGOSTO 2001

Substituye a : Nuevo

• Dureza:

Con esta prueba se evalúa la estabilidad mecánica de las tabletas y se refiere a la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa y que es capaz de romperla, es decir a la resistencia a la ruptura.

La prueba se realiza es una muestra de 10 tabletas: si dos mediciones salen de los límites establecidos, se realizan otras 10 determinaciones y de las 20 mediciones no más de 3 deben salirse de los límites establecidos.

Resultado = 9-13 Kp

CAPITULO 5

RESULTADOS

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

5.1 RESULTADOS DE ALGUNOS PARÁMETROS DE MATERIA PRIMA:

RESULTADOS DE ANÁLISIS DE CARBONATO DE CALCIO COMO MATERIA PRIMA.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN*	RESULTADOS
Descripción:	Polvo blanco	Cumple
Ensayo de Identidad:	Reacción positiva de sales de calcio y carbonato	Cumple
Solubilidad:	Casi insoluble en agua	Cumple
Metales Pesados:	Menor a 20 ppm.	< 20 ppm
Valoración	98.0% -100.5 %	99.18%
Humedad.	0.5 % máx.	0.145 %

* FEUM 7ª. Ed.

RESULTADOS DE LAS CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO:

Densidad aparente (da):

Peso de la muestra	Volumen	Resultado Da
P1 = 30.004 g	V1 = 75 ml	Da ₁ = 0.4000 g / ml
P2 = 30.035 g	V2 = 74 ml	Da ₂ = 0.4058 g / ml
P3 = 30.001 g	V3 = 74 ml	Da ₃ = 0.4054 g / ml

$$\bar{D}_a = 0.4037 \text{ g / ml}$$

Densidad compactada (dc): con 400 golpes

Peso de la muestra	Volumen constante	Resultado Dc
P1 = 30.041 g	V1 = 51 ml	Dc ₁ = 0.5890 g / ml
P2 = 30.001 g	V2 = 50 ml	Dc ₂ = 0.6000 g / ml
P3 = 30.017 g	V3 = 51 ml	Dc ₃ = 0.5885 g / ml

$$\bar{D}_c = 0.5925 \text{ g / ml}$$

El % de compresibilidad (% C):

$$\% C = Dc - Da / Da$$

$$\% C = \frac{0.5925 - 0.4037}{4037} = 0.4676 \times 100 = \boxed{46.76} > 40 = \text{PESIMO}$$

Basándonos en el cuadro de interpretación el principio activo se considera pésimo para compresión.

Densidad verdadera (Dv) :

Peso del Picnómetro vacío = 20.171 (P₁)
 Peso del Picnómetro + vaselina = 41.373 g (P₃)
 Peso de la muestra = 3.492 g
 Peso del Picnómetro + muestra = 24.020 g (P₂)
 Peso del Picnómetro + muestra + vaselina = 43.672 g (P₄)
 Peso del picnómetro + agua = 45.105 g (P₂)

Pv = peso específico de la vaselina

$$Pv = P_3 - P_1 / P_2 - P_1$$

$$Pv = 41.373 \text{ g} - 20.171 \text{ g} / 45.105 \text{ g} - 20.171 \text{ g}$$

$$Pv = 21.202 / 24.934$$

$$Pv = 0.8503 \text{ g}$$

$$Dv = 0.8503 \times (24.020 - 20.171) / [24.020 + (41.373 - 20.171) - 43.672]$$

$$Dv = 0.8503 \times 3.849 / [24.020 + 21.202 - 43.672]$$

$$Dv = 3.2728 / 1.55$$

$$\boxed{Dv = 2.11 \text{ g/ml}}$$

Velocidad de flujo (Vf):

Peso del vaso vacío	Peso del vaso con muestra	Tiempo en segundos	Resultado Vf
PV ₁ = 52.598 g	PVM ₁ = 77.554 g	15 seg	Vf ₁ = 1.86 g / seg
PV ₂ = 56.000 g	PVM ₂ = 81.000 g	13 seg	Vf ₂ = 1.920 g / seg
PV ₃ = 52.138 g	PVM ₃ = 77.098 g	14 seg	Vf ₃ = 1.783 g / seg
PV ₄ = 51.514 g	PVM ₄ = 76.380 g	14 seg	Vf ₄ = 1.776 g / seg
PV ₅ = 57.888 g	PVM ₅ = 86.108 g	14 seg	Vf ₅ = 1.801 g / seg

$$\boxed{\bar{Vf} = 1.788 \text{ g / seg}}$$

Ángulo de reposo:

Muestra (g)	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Radio (cm)	Ángulo de reposo
M1 = 9.980 g	2.21 cm	8.0	4.0	32.13
M2 = 9.881 g	2.24 cm	8.0	4.0	32.49
M3 = 9.965 g	2.61 cm	8.2	4.1	36.08

$$\angle = 33.56 \text{ cm}$$

De acuerdo a la tabla de relación entre el ángulo de reposo y la fluidez el resultado es regular.

Tamaño de partícula:

Peso de la muestra (1) = 10.0 g

Peso de la muestra (2) = 10.1 g

Peso de la muestra (3) = 10.1 g

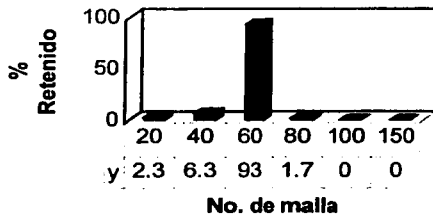
No. de malla	Peso inicial de la malla	Peso de la malla con la muestra (1)	Muestra (1) retenida (g)	Peso de la malla con la muestra (2)	Muestra (2) retenida (g)	Peso de la malla con la muestra (3)	Muestra (3) retenida (g)
20	504.5 g	504.8 g	0.3 g	505.7 g	0.2 g	504.7 g	0.2 g
40	476.5 g	476.8 g	0.3 g	477.2 g	0.7 g	477.4 g	0.9 g
60	433.2 g	442.7 g	9.5 g	442.4 g	9.2 g	442.4 g	9.2 g
80	438.2 g	438.4 g	0.2 g	438.4 g	0.2 g	438.3 g	0.1 g
100	443.2 g	443.2 g	0.0 g	443.2 g	0.0 g	443.4 g	0.2 g
150	405.5 g	405.5 g	0.0 g	405.5 g	0.0 g	405.5 g	0.0 g
base	329.3 g	329.3 g	0.0 g	329.3 g	0.0 g	329.3 g	0.0 g

% de Peso retenido por cada malla

No. de malla	Muestra (1) retenida (g)	% retenido	Muestra (2) retenida (g)	% retenido	Muestra (3) retenida (g)	% retenido	% retenido total
20	0.3 g	3.0	0.2 g	2.0	0.2 g	2.0	2.33
40	0.3 g	3.0	0.7 g	7.0	0.9 g	9.0	6.33
60	9.5 g	95.0	9.2 g	92.0	9.2 g	92.0	93.0
80	0.2 g	2.0	0.2 g	2.0	0.1 g	1.0	1.66
100	0.0 g	0.0	0.0 g	0.0	0.2 g	0.0	0.0
150	0.0 g	0.0	0.0 g	0.0	0.0 g	0.0	0.0
base	0.0 g	0.0	0.0 g	0.0	0.0 g	0.0	0.0

Gráfica No.1

No. de malla & %Retenido



5.2 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS FISICOQUIMICAS DE LAS TRES FORMULACIONES PROPUESTAS PARA EL DESARROLLO DEL GUIÓN:

PRUEBA REALIZADA	FORMULA 1 LOTE: TF11090501IAM	FORMULA 2 LOTE:TF11090501IAM-1	FORMULA 3 LOTE: TF11090501IAM-2
PESO PROMEDIO	-----	2.1561 g	2.043 g
% DE FRIABILIDAD	-----	1.18 %	0.60 %
DUREZA	-----	12.8 Kp	12.8 Kp
DESINTEGRACIÓN	-----	3 min	5 min
VALORACIÓN	-----	103.85 %	103.19 %
RENDIMIENTO	-----	84.0 %	92.0 %

5.3 RESULTADOS DE LAS CARACTERÍSTICAS REOLOGICAS DEL GRANULADO DEL CARBONATO DE CALCIO:

Densidad aparente (da):

Peso de la muestra	Volumen	Resultado Da
P1 = 30.055 g	V1 = 43 ml	Da ₁ = 0.6989 g / ml
P2 = 30.004 g	V2 = 42 ml	Da ₂ = 0.7143 g / ml
P3 = 30.045 g	V3 = 42 ml	Da ₃ = 0.7153 g / ml

Da = 0.7095 g / ml

Densidad compactada (dc): con 400 golpes

Peso de la muestra	Volumen constate	Resultado Dc
P1 = 30.055 g	V1 = 38 ml	Dc ₁ = 0.7909 g/ml
P2 = 30.004 g	V2 = 38 ml	Dc ₂ = 0.7895 g/ml
P3 = 30.045 g	V3 = 38 ml	Dc ₃ = 0.7906 g/ml

$$\bar{D}_c = 0.7903 \text{ g/ml}$$

El % de compresibilidad (% C):

$$\% C = D_c - D_a / D_a$$

$$\% C = \frac{0.7903 - 0.7095}{0.7095} = 0.1138 \times 100 = \boxed{11.38} = \text{EXCELENTE}$$

Basándonos en el cuadro de interpretación el principio activo se considera excelente para compresión.

Densidad verdadera (Dv) :

Peso del Picnómetro vacío = 20.046 g (P₁)

Peso del Picnómetro + vaselina = 43.740 g (P₃)

Peso de la muestra = 3.515 g

Peso del Picnómetro + muestra = 26.177 g (P₂)

Peso del Picnómetro + muestra + vaselina = 45.876 g (P₃)

Peso del picnómetro + agua = 46.875 g (P₂)

Pv = peso específico de la vaselina

$$P_v = P_3 - P_1 / P_2 - P_1$$

$$P_v = 43.740 \text{ g} - 20.046 / 46.875 \text{ g} - 20.046 \text{ g}$$

$$P_v = 23.694 / 26.829$$

$$P_v = 0.8831 \text{ g}$$

$$D_v = 0.8831 * (26.177 - 20.046) / [26.177 + (43.740 - 20.046) - 45.876]$$

$$D_v = 0.8831 * 6.131 / 26.177 + 23.694 - 45.876$$

$$D_v = 5.4142 / 3.995$$

$$D_v = \boxed{1.35 \text{ g/ml}}$$

Velocidad de flujo (Vf):

Peso del vaso vacío	Peso del vaso con muestra	Tiempo en segundos	Resultado Vf
PV ₁ = 30.559 g	PVM ₁ = 55.281 g	2 seg	Vf ₁ = 8.240 g / seg
PV ₂ = 30.416 g	PVM ₂ = 55.434 g	3 seg	Vf ₂ = 8.339 g / seg
PV ₃ = 29.630 g	PVM ₃ = 54.557 g	3 seg	Vf ₃ = 8.309 g / seg
PV ₄ = 32.493 g	PVM ₄ = 57.354 g	3 seg	Vf ₄ = 8.287 g / seg
PV ₅ = 30.155 g	PVM ₅ = 55.125 g	3 seg	Vf ₅ = 8.323 g / seg

$$\bar{Vf} = 8.3 \text{ g / seg}$$

Ángulo de reposo:

Muestra (g)	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Radio (cm)	Ángulo de reposo
M1 = 10.026 g	1.4 cm	8.4	4.20	20.48
M2 = 10.054 g	1.4 cm	8.5	4.25	20.25
M3 = 10.043 g	1.3 cm	7.2	3.60	22.06

$$\angle = 20.93 \text{ cm}$$

De acuerdo a la tabla de relación entre el ángulo de reposo y la fluidez el resultado es excelente.

Tamaño de partícula:

Peso de la muestra (1) = 10.084 g

Peso de la muestra (2) = 10.140 g

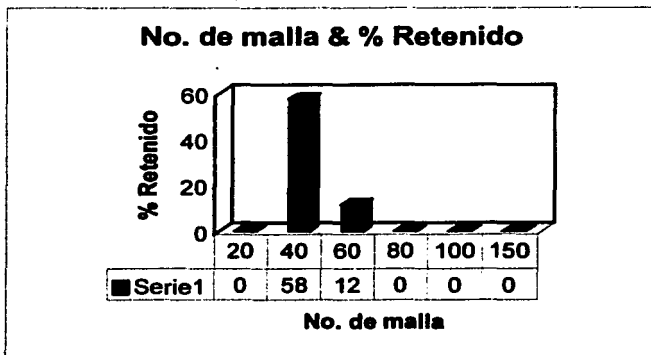
Peso de la muestra (3) = 10.015 g

No. de malla	Peso inicial de la malla	Peso de la malla con la muestra (1)	Muestra (1) retenida (g)	Peso de la malla con la muestra (2)	Muestra (2) retenida (g)	Peso de la malla con la muestra (3)	Muestra (3) retenida (g)
20	504.1 g	504.3 g	0.2 g	504.4 g	0.3 g	504.5 g	0.4 g
40	475.8 g	481.6 g	5.8 g	481.6 g	5.8 g	481.5 g	5.7 g
60	429.8 g	431.0 g	1.2 g	431.0 g	1.2 g	430.9 g	1.1 g
80	437.7 g	438.4 g	0.7 g	438.7 g	1.0 g	438.4 g	0.7 g
100	442.5 g	442.7 g	0.2 g	442.8 g	0.3 g	442.8 g	0.3 g
150	405.0 g	405.2 g	0.2 g	405.0 g	0.0 g	405.1 g	0.1 g
base	538.4 g	539.4 g	1.0 g	539.4 g	1.0 g	539.6 g	1.2 g

% de Peso retenido por cada malla

No. de malla	Muestra (1) retenida (g)	% retenido	Muestra (2) retenida (g)	% retenido	Muestra (3) retenida (g)	% retenido	% retenido total
20	0.2 g	2.0	0.3 g	3.0	0.4 g	4.0	3.0
40	5.8 g	58.0	5.8 g	58.0	5.7 g	57.0	57.6
60	1.2 g	12.0	1.2 g	12.0	1.1 g	11.0	11.6
80	0.7 g	7.0	1.0 g	10.0	0.7 g	7.0	8.0
100	0.2 g	2.0	0.3 g	3.0	0.3 g	3.0	2.6
150	0.2 g	2.0	0.0 g	0.0	0.1 g	1.0	1.0
base	1.0 g	10.0	1.0 g	10.0	1.2 g	12.0	10.6

Gráfica No. 2



5.4 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA:

Resultados de Estabilidad Acelerada de Tabletas masticables de Carbonato de Calcio.

*Presentación : Frasco de polietileno de alta densidad con 30 tabletas***CONDICIONES DE PRUEBA:**

30°C ± 2 °C

Humedad ambiente**Condiciones realizadas al inicio y a los 90 días.**

DETERMINACIÓN	LOTE PILOTO TFI1090501IAM-2 250 TABLETAS		LOTE PILOTO TFI160501IAM 500 TABLETAS		LOTE PILOTO TFI1170501IAM 1000 TABLETAS	
	Inicio	90 días	Inicio	90 días	Inicio	90 días
ASPECTO	Tableta de forma homogénea	Cumple	Tableta de forma homogénea	Cumple	Tableta de forma homogénea	Cumple
COLOR	Amarillo	Cumple	Amarillo	Cumple	Amarillo	Cumple
SABOR	Piña	Cumple	Piña	Cumple	Piña	Cumple
PESO PROMEDIO	2.0403 g	2.0522 g	1.9548 g	1.9333 g	2.0660 g	2.0675 g
% FRIABILIDAD	0.60 %	0.74 %	0.44 %	0.44 %	0.72 %	0.82 %
DUREZA	13 Kp	13 Kp	13 Kp	12 Kp	11 Kp	11 Kp
DESINTEGRACIÓN	3 min	2 min	3 min	2 min	2 min	2 min
VALORACION	103.19 %	102.35 %	94.42 %	94.05 %	104.09 %	102.45 %

CONDICIONES DE PRUEBA:

40°C ± 2 °C

Humedad relativa : 75 % ± 5 %**Condiciones realizadas a los 30, 60 y 90 días.**

Lote piloto: TFI1090501IAM-2

DETERMINACIÓN	30 días	60 días	90 días
ASPECTO	Cumple	Cumple	Cumple
COLOR	Cumple	Cumple	Cumple
SABOR	Cumple	Cumple	Cumple
PESO PROMEDIO	2.0173 g	2.0230 g	2.0220 g
% FRIABILIDAD	0.47 %	0.35 %	0.65 %
DUREZA	13 Kp	13 Kp	13 Kp
DESINTEGRACIÓN	2 min	1 min	1 min
VALORACIÓN	102.96 %	102.71 %	98.32 %

Lote piloto: TFII160501IAM

DETERMINACIÓN	30 días	60 días	90 días
ASPECTO	Cumple	Cumple	Cumple
COLOR	Cumple	Cumple	Cumple
SABOR	Cumple	Cumple	Cumple
PESO PROMEDIO	1.9606 g	1.9438 g	1.9600 g
% FRIABILIDAD	0.18 %	0.20 %	0.32 %
DUREZA	13 Kp	13 Kp	13 Kp
DESINTEGRACIÓN	2 min	2 min	1 min
VALORACIÓN	99.05 %	95.19 %	98.15%

Lote piloto: TFII170501IAM

DETERMINACIÓN	30 días	60 días	90 días
ASPECTO	Cumple	Cumple	Cumple
COLOR	Cumple	Cumple	Cumple
SABOR	Cumple	Cumple	Cumple
PESO PROMEDIO	2.0475 g	2.0573 g	2.0544 g
% FRIABILIDAD	0.55 %	0.54 %	0.69 %
DUREZA	11 Kp	11 Kp	11 Kp
DESINTEGRACIÓN	2 min	1 min	1 min
VALORACIÓN	104.04 %	102.81 %	102.54%

CAPITULO 6

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Discusión de resultados de la Formulación de Tabletas Masticables de Carbonato de Calcio.

Como se observa en los resultados obtenidos de análisis del carbonato de calcio como materia prima, se le realizaron las principales pruebas analíticas ya que las otras pruebas fueron realizadas por el proveedor que Química Barsa, S.A de C.V, los resultados realizados cumplen con las especificaciones según la FEUM 7ª edición.

Con respecto a las características reológicas del principio activo, en la prueba de el % de compresibilidad resulto tener >40 , fue de 46.76 por lo que se considera pésimo para compresión, por lo que se tubo que granular con un aglutinante como es el Kollidon 30 en agua, para que tuviera ciertas características de fluidez, lo cual se comprobó que al comprimir con el granulado de carbonato de calcio mejoró dicha formulación.

En la prueba realizada de densidad verdadera se considera alta, ya que 2.11 g / ml es mayor con respecto a la densidad aparente obtenida y la densidad compactada.

El resultado del ángulo de reposo fue de 33.56 cm por lo que al comparar resultados de acuerdo a la tabla de relación entre el ángulo de reposo y la fluidez el resultado es regular ya que ya que el principio activo no fluye durante la prueba o sea en el embudo de vidrio al quitarle el papel, por lo que se confirma una vez más que se pega en los punzones y no es bueno para compresión.

El tamaño de partícula del principio activo como se observa en la grafica hay una mayor cantidad retenida en la malla 60 por lo que se considera de tamaño adecuado.

Como se observa en los resultados de las pruebas reológicas del principio activo como del granulado del carbonato de calcio, los resultados se mejoraron al granular el carbonato de calcio ya que de el % de compresibilidad de ser pesimo paso a ser excelente, también el ángulo de reposo y la velocidad de flujo se consideran excelentes por la manera en que fluye el granulado, se observa que el tamaño de partícula existe una mayor retención en la malla # 40.

Los resultados de las pruebas fisicoquímicas de las tres formulaciones propuestas para el guión experimental, se observa que la formulación 1 no cumple con ninguna prueba ya que la mezcla de excipientes no fluye adecuadamente por la tolva en la tableteadora por lo que no se forma una tableta adecuada, no tiene dureza se deshacen en el momento que se forman, en la formulación 2 los resultados obtenidos no son homogéneos ya que el % de friabilidad es mayor al 1 %, el rendimiento es menor, con respecto a la formula 3 cumple el % de friabilidad este es menor al 1 % y todos los demás resultados cumplen con las especificaciones establecidas.

Como esta la formulación (No. 3) cumple con las características establecidas, se tomo como la formulación adecuada y se realizó 3 lotes piloto de 250, 500 y 1000 tabletas respectivamente, se realizaron las pruebas fisicoquímicas las cumplen los resultados y se llevo acabó las pruebas de estabilidad acelerada a los 3 lotes piloto, de acuerdo a las condiciones establecidas por la Norma NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos, las cuales como se observa en las tablas de resultados que las pruebas realizadas cumplen tanto para humedad relativa como humedad ambiente en los 30, 60 y 90 días respectivamente de cada lote de producción.

Durante la prueba de estabilidad acelerada a condiciones de humedad relativa los lotes se moni torearon tanto de temperatura de la estufa como el % de humedad relativa tomada por un termo higrómetro y por las tablas de bulbo seco y bulbo húmedo la temperatura de la estufa estuvo mantenida entre 39 °C – 41 °C, el % de humedad del laboratorio estuvo entre 60 % -74 % ya que las condiciones no se dieron por el clima.

Durante el desarrollo de la formulación se compararon varios medicamentos existentes en el mercado los cuales se les hicieron los análisis de pruebas físicas y químicas, se encontraron que algunos no cumplen con las especificaciones establecidas, ya que su valores son demasiado altos tanto de friabilidad, dureza, desintegración, algunos no cumplen con la valoración por lo que no cumple con los 500 mg de calcio que se especifican en el marbete.

CAPITULO 7

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Se logró el objetivo deseado el cual fue realizar un guión experimental de tabletas masticables de Carbonato de Calcio, el cual se implementará en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, como una practica (un guión experimental) así el alumno tendrá que conocer más sobre el tema para resolver el problema.

Para realizar el guión experimental se desarrollo la formulación de las tabletas masticables de Carbonato de Calcio, para esto se realizaron pruebas reológicas con el principio activo y ver su comportamiento, el análisis de sus propiedades físicas y químicas ; para esto se seleccionaron 3 formulaciones, para que el alumno pudiera desarrollar el guión experimental y dar sus conclusiones con respecto al comportamiento de cada formulación.

En lo referente a los estudios de preformulación se tienen las siguientes conclusiones:

- a) Las características reológicas del principio activo permitieron conocer y encontrar que nuestro fármaco carece de flujo lo que nos permitió tomar una mejor decisión al elegir los excipientes ya que se tuvo que adicionar uno de ellos, y granular el carbonato de calcio para que aumentará el flujo en la tolva de alimentación de la máquina tableteadora.
- b) La estabilidad del principio activo, nos permitió conocer las condiciones en las que se tiene que fabricar el Producto, además ver si no hay una posible interacción entre los excipientes de la fórmula definitiva, junto con los cuidados que se tiene que tener al manejar el producto terminado; así para que se pueda ofrecer un medicamento que tenga las características físicas y químicas que satisfagan las necesidades del cliente.
- c) La formulación que cumple con los criterios establecidos para fórmulas sólidas elaborada por compresión directa es la formulación No. 3, con las características ya conocidas en los que se obtuvo que modificar la partícula del principio activo (carbonato de calcio).

Esto dio por resultado tabletas masticables con un peso de 2.00 g \pm 2 %, de color amarillo, redondas convexas, con sabor a piña.

- d) El método de Compresión directa se considera el más adecuado ya que es rápido y no costoso, para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas.
- e) Esta formulación desarrollada, sirve tanto para el guión experimental como para producirse a grande escala, a nivel comercial ya que cumple con todos los requisitos de medicamento, además que se mejoró la formulación existentes en el mercado.
- f) Es recomendable que los profesores que puedan poner este guión experimental en sus practicas consideren que el cuestionario aquí incluido puede ser variado o modificado al criterio del profesor.

CAPITULO 8

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. **Remington** "Farmacia" Tomo II 19ª edición Ed. Medica Panamericana (1998).
2. **Helman José**, Farmacotecnia. Teoría y Practica Tomo VI Compañía Editorial Continental S.A México Marzo, 1981.
3. **Lewis W. Dittert. Ph.D**, American Pharmacy an introduction to pharmaceutical Techniques and Dosage Forms. Seventh edition J.B Lippincott Company Philadelphia Toronto 1982.
4. **Smolinske Susan C**, Handbook of food, drug and Cosmetic excipients. CRC Press Boca Raton Ann arbar London Tokyo, 1992.
5. **Ainley Wade and Paul J. Weller**. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Second edition The Pharmaceutical Press , London 1994.
6. **Guevara Flores Lillian**. Valoración de tabletas masticables de Vitamina C, manufacturadas por Compresión Directa, Tesis Facultad de Química, México 1995.
7. "The Merck Index" Twelfth edition. Ed. Meck & Co. USA, 1996.
8. **Good L. And Gilman** "Las Bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª Edición. Vol. 1 Editorial Panamericana USA 1996.
9. Farmacopea Nacional de los estados Unidos Mexicanos 7ª edición. Vol 1 y 2 2000.
10. **Lachman, L. Lieberman H**. The theory and practice of industrial pharmacy. 3ª edición; Ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1986.
11. The United State Pharmacopea, Udo eds XXIII, ed. The united states pharmacopeial convention inc, USA , 1994.
12. "Estabilidad de Medicamentos" Norma Oficial mexicana NOM-073-SSA1-1993, Diario Oficial, Secretaria de salud, México 1993.

13. **Rosenstein S.E** "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM)", 45ª Edición. 1999.
14. **BASF Fine Chemicals Generic Drug Formulations** 1997.
15. **García Olivares Francisco**. Formulación de Tabletas por Compresión directa empleando diferentes azúcares modificados. Tesis Facultad de Química, México, 1995.
16. **Ogarrio Martínez Lilia**. Diseño de una formulación Oral de Melatonina. Tesis Facultad de Química, 2000.
17. **James Swarbrick, James C. Boylan**. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol II.
18. **Alpizar Ramos María del Socorro, Pérez Ruelas Joaquín**. Manual de Practicas de Tecnología Farmacéutica II, Facultad de Química; UNAM, Septiembre, 1994.
19. **C.Fauli I Trillo**. Tratado de Farmacia Galenica, 1ªª edición Egarr S.A. Madrid 1999.
20. **Drug Development and Industrial pharmacy** 26(5), 513-521 (2000)