

00524  
10



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

"GUION EXPERIMENTAL: COMPARACION DE DOS  
AGENTES DE COMPRESION DIRECTA EN FABRICACION  
DE TABLETAS DE IBUPROFENO".

**TESIS DE LICENCIATURA  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A :  
JOSE ALFREDO BAEZA CASTOLO**



MEXICO, D.F.



**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA**

2003

A



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

# **PAGINACION DISCONTINUA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Baeza Castolo  
JOSE ALFREDO  
FECHA: 23 OCTUBRE 2003  
FIRMA: [Firma]

Jurado asignado:

Presidente Prof. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

Vocal Prof. FRANCISCO GARCIA OLIVARES

Secretario Prof. EDUARDO JIMÉNEZ LEYVA

1er. Suplente Prof. ESTEBAN QUINTANAR GARCIA

2do. Suplente Prof. RAUL LUGO VILLEGAS

Sitio donde se desarrolló el tema: Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Planta Baja del Edificio "A", Facultad de Química, UNAM, C.U.

Nombre completo y firma del asesor del tema

M. en C. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR

Nombre completo y firma del sustentante

JOSE ALFREDO BAEZA CASTOLO

B

*AGRADECIMIENTOS:*

*A Dios, por darme la vida, salud, fe y voluntad  
Para llevar a cabo este proyecto.*

*De manera especial:*

*A mis padres Rubén y Carmen, por todos estos años  
De amor y apoyo incondicional en momentos  
Agradables y difíciles, y sobre todo  
Por creer en mí.*

*A mi entrañable hermanito, Rubén, por su  
Compañía, cariño y sobre todo  
Amistad.*

*A mi abuelita Salud y abuelito Felipe,  
Así como los ausentes (Miguel y Elena)  
Y a todos mis familiares quede una u otra  
Manera han sido participes de este trabajo.*

*A mis amigos: Enrique, Antonio, Joel, Berenice,  
Lino, Elisa, Santiago, Miguel, Edith y Héctor  
Por regalarme su invaluable amistad.*

*A mi estimada maestra Socorro, por su  
Incomparable apoyo para la realización  
De este proyecto.*

**GRACIAS...**

*Y por último, me llena de alegría haber realizado un  
sueño como este, el cual no es otra cosa más que un paso  
que se da en el largo camino de la vida y que me da  
impulso para seguir adelante.*

D

*Me despidó con una reflexión:  
Tú eres la causa de todo  
Nunca te quejes de nadie ni de nada,  
Porque tú, y solo tú,  
Eres la causa de todo lo que pasa...*

*Ni digas jamás que la situación está difícil,  
Lo estará para ti.  
Hay miles de personas,  
Para las cuales no tiene nada de difícil..*

*No digas que el dinero está escaso.  
Eso será en tu casa;  
Abunda en muchas partes,  
Y lo tienen los triunfadores, los optimistas...*

*No te engañes.  
Tú eres la causa de todo lo que te acongoja,  
De tu escasez, de tu mala situación;  
De tus dificultades, de tus desdichas;  
La causa de todo lo eres tú.*

*Aprende de los fuertes, de los activos,  
De los audaces, de los valientes, de los enérgicos,  
De los que no poseen pretextos,  
De los que no conocen dificultades.*

*Aprende de los que triunfan;  
Sé hombre cabal.  
Deja de ser muñeco de hilacha;  
Levántate, animate, apúrate, muévete, despabilate,  
Por lo menos inténtalo y sobre todo  
¡TRIUNFA!*

E

## INDICE

	Página
◆ Objetivos: general y particulares	1
◆ Capitulo I "Introducción"	3
1.2 Generalidades del Ibuprofeno	5
◆ Capitulo II "Tabletas"	13
2.1 Historia	14
2.2 Definición e importancia	15
2.3 Ventajas y desventajas	15
2.4 Caracterización	18
2.5 Tipos y vías de fabricación	19
◆ Capitulo III "Tabletas: vía compresión directa"	23
3.1 Definición y generalidades	25
3.2 Características de la compresión directa	26
3.3 Importancia y tipos de agentes de compresión directa	28
3.4 Excipientes para compresión directa	32
3.5 Características del Avicel	33
3.6 Características del Prosolv 90	38
◆ Capitulo IV "Desarrollo experimental"	40
4.1 Perfil reológico del Ibuprofeno	41
4.2 Planteamiento de la formulación con Avicel	44
4.2.1 Formulación	45
4.2.2 Preparación del granulado	45

7



4.2.3	Fabricación de los comprimidos	46
4.3	Planteamiento de la formulación con Prosolv 90	48
4.3.1	Diferentes formulaciones	48
4.3.2	Preparación de los granulados	49
4.3.3	Fabricación de los comprimidos	50
◆	Capítulo V "Resultados"	52
5.1	Densidad aparente y compactada, % de compresibilidad	55
5.2	Velocidad de flujo	56
5.3	% de friabilidad	57
5.4	Tiempo de desintegración	58
5.5	Dureza	59
◆	Capítulo VI "Análisis de resultados"	60
6.1	Comparación de formulación de: Avicel y Prosolv 90	64
6.2	Comparación de perfil reológico	65
6.3	Comparación de fórmula	71
6.4	Análisis finales	71
◆	Capítulo VII "Conclusiones"	75
◆	Anexo	77
◆	Referencias Bibliográficas	94

6

# "OBJETIVOS"



## **OBJETIVO GENERAL**

- **Evaluar comparativamente dos de los agentes de compresión directa de mayor aceptación en México.**

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- **Evaluar la actividad como agente de compresión directa del Avicel (*celulosa microcristalina*) y Prosolv 90 (*celulosa microcristalina silificada*) en la formulación de tabletas de Ibuprofeno.**
- **Evaluar el efecto de los agentes de compresión sobre el perfil reológico del Ibuprofeno.**

# **CAPITULO I** **"INTRODUCCION"**



## **1.0. INTRODUCCION**

En este proyecto, se destaca el impacto sobre la productividad del proceso de fabricación de Tabletas vía Compresión Directa, el cual presenta ventajas frente a los métodos: vía Húmeda y el método vía Seca; en los que son necesario mucho equipo y personal, así como mayor numero de pasos de producción, por lo que demuestra desventajas tales como elevación de costos e incluso incurrir en el error humano. Este método también se destaca por su facilidad y rapidez requeridos al elaborar tabletas, lo que se ve reflejado al momento de reducir pasos de producción y costos, por lo que este método se vuelve muy interesante ya que presenta más ventajas que desventajas.

El desarrollo del trabajo consiste en la comparación de dos agentes de compresión directa, los cuales van a permitir demostrar las ventajas del método de Compresión Directa a través de la evaluación de las características que presente cada uno de ellos en la elaboración de tabletas de Ibuprofeno (un antiinflamatorio no esteroide que posee actividades analgésicas y antipiréticas) por medio de este método.

Estos agentes de compresión directa a evaluar son: el Avicel PH200 (celulosa microcristalina) cuyas características y bondades ya han sido reportadas en muchos trabajos y proyectos, y en los cuales ha reflejado buenos resultados y el

Prosolv 90 (celulosa microcristalina silificada), un excipiente innovador que pretende demostrar sus cualidades y ventajas frente a la batería de excipientes de compresión directa que ya existen en el mercado, lo que le permita perfilarse como el agente de compresión directa de elección.

## **1.2 GENERALIDADES DE IBUPROFENO**

**1.2.1 Descripción:** Polvo cristalino blanco o casi blanco; olor y sabor suaves característicos; funde a alrededor de 75 °C; pK<sub>a</sub> aparente 5.2.

**1.2.2 Solubilidad:** Muy poco soluble en agua, muy soluble en alcohol u otros solventes orgánicos.

**1.2.3 Propiedades farmacológicas:** es un fármaco antiinflamatorio no esteroide que posee actividades analgésicas y antipiréticas, efectivo en varios modelos experimentales en animales así como de utilidad en el hombre. Este compuesto puede causar erosiones gastrointestinales (gástricas duodenales e intestinales) en animales de experimentación. Produce efectos colaterales gastrointestinales en el hombre, aunque suelen ser menos graves que con el ácido acetilsalicílico. El ibuprofeno es un inhibidor efectivo de la ciclooxigenasa responsable de la biosíntesis de prostaglandinas. Este agente altera la función plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado y debe suponerse que cualquier paciente que tenga intolerancia al ácido acetilsalicílico puede sufrir una reacción grave después de la administración del ibuprofeno.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**1.2.4 Indicaciones terapéuticas:**

<b>1. Alivio de los signos y síntomas de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis psoriásica, espondilitis anquilosante y gota (ataque agudo)</b>
<b>2. Alivio de los signos y síntomas de trastornos reumáticos no articulares tales como la tendinitis, bursitis, dolor de espalda baja, síndrome de hombro agudo.</b>
<b>3. Alivio de los signos y síntomas de daño a tejido blando (esguinces y distensión).</b>
<b>4. Alivio del dolor leve a moderado diferente al del musculoesquelético.</b>
<b>5. Tratamiento de dismenorrea primaria.</b>
<b>6. Reducción de la pérdida menstrual excesiva, algunas veces asociado con el uso de dispositivo intrauterino.</b>
<b>7. Reducción de la fiebre.</b>

**1.2.5 Farmacocinética y metabolismo:** El Ibuprofeno se absorbe con rapidez después de la administración oral en el hombre, pudiendo observarse concentraciones plasmáticas máximas después de 1 a 2 horas. La vida media plasmática es de alrededor de 2 horas. El Ibuprofeno se une en forma extensa (99%) a las proteínas plasmáticas, pero sólo ocupa una fracción de todos los lugares de unión con drogas en las concentraciones habituales. Pasa con lentitud

a los espacios sinoviales y puede permanecer allí en concentraciones mayores cuando las concentraciones plasmáticas declinan.

En los animales de experimentación, el Ibuprofeno y sus metabolitos atraviesan la placenta con facilidad. La excreción del Ibuprofeno es rápida y completa. Más del 90% de una dosis ingerida se excreta por la orina como metabolitos o sus conjugados y no se encuentra per se en la orina. Los metabolitos principales son un compuesto hidroxilado y uno carboxilado.

**1.2.6 Contraindicaciones:** El Ibuprofeno está contraindicado en pacientes que hayan mostrado hipersensibilidad a él. El Ibuprofeno no se debe de administrar a pacientes con tríada de aspirina (asma bronquial, rinitis, intolerancia a la aspirina). En dichos pacientes se ha reportado reacciones asmáticas y anafilactoides letales.

**1.2.7 1Precauciones generales:** *Advertencias:* En pacientes que han recibido Ibuprofeno se ha reportado toxicidad gastrointestinal seria, tal como inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estomago, intestino delgado e intestino grueso. El Ibuprofeno se debe de administrar baja una supervisión cercana a pacientes con un historial de enfermedades del tracto gastrointestinal superior. Reacciones anafilactoides se puede presentar en pacientes sin previa exposición al Ibuprofeno. *Precauciones generales:* Aproximadamente el 10% de los pacientes con asma pueden presentar sensibilidad al ácido acetilsalicílico. El uso del ácido acetilsalicílico en estos pacientes se ha asociado con broncoespasmos severos, los cuales pueden ser fatales. Se ha reportado reactividad cruzada, incluyendo los broncoespasmos, entre el ácido acetilsalicílico y otros medicamentos no esteroideos. El Ibuprofeno no debe de ser administrado a pacientes con esta forma de sensibilidad y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con



asma preexistente. También se ha reportado visión borrosa y/o disminuida, escotoma, y/o cambios en el color de la visión. Si un paciente desarrolla dichos trastornos al recibir Ibuprofeno, se deberá discontinuar el medicamento y el paciente debe ir a una revisión oftalmológica la cual debe incluir las pruebas de campo de visión central y color de visión. El Ibuprofeno, al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, puede inhibir la agregación plaquetaria pero el efecto es cuantitativamente menor y de menor duración que el observado con el ácido acetilsalicílico. Se ha demostrado que el Ibuprofeno prolonga el tiempo de sangrado (pero dentro del rango normal) en pacientes normales. Debido a este efecto de sangrado prolongado se puede exagerar en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes; el Ibuprofeno se debe utilizar con precaución en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos y en aquellos con terapia anticoagulante. Se les debe instruir a los pacientes con Ibuprofeno que reporten a su médico los signos o síntomas de ulceración o sangrado gastrointestinal, visión borrosa u otro síntoma de los ojos, comezón en la piel, aumento de peso o edema. La actividad antipirética y antiinflamatoria del Ibuprofeno puede reducir la fiebre y la inflamación, por lo que disminuye su utilidad como signo de diagnóstico para la detección de complicaciones de posibles trastornos, no inflamatorios, no infecciosos, dolorosos. La meningitis aséptica con fiebre y coma se ha observado en raras ocasiones en pacientes con terapia de Ibuprofeno. Aunque es más probable que se presente en aquellos con lupus eritematoso sistémico y enfermedades del tejido conjuntivo. También se ha reportado en pacientes que no tienen enfermedades crónicas subyacentes. Si se desarrollan signos o síntomas

de meningitis en pacientes con Ibuprofeno, se debe considerar la posibilidad de que esté asociada con el Ibuprofeno.

**1.2.8 Reacciones secundarias y adversas:** La probabilidad de una relación de causa por el Ibuprofeno existe con las siguientes reacciones adversas: *Cuerpo en general:* Anafilaxis y reacciones anafilactoides. *Sistema cardiovascular:* Edema, hipotensión, insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes con función cardiaca marginal, presión sanguínea elevada, palpitaciones, retención de líquidos (generalmente responde rápidamente con la discontinuación del medicamento). *Sistema digestivo:* Náuseas, dolor epigástrico, pirosis, diarrea, distensión abdominal y vómito, indigestión, estreñimiento, calambres o dolor abdominal tracto gastrointestinal lleno ( indigestión gaseosa y flatulencia), disminución del apetito, úlcera gástrica o duodenal con sangrado y/o perforación, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, melena, gastritis, duodenitis, esofagitis, hamatemesis, inflamación del intestino delgado o grueso, síndrome hepatorenal, necrosis del hígado, insuficiencia hepática, hepatitis, ictericia, pruebas anormales de la función hepática. *Sistema hematológico:* Neutropenia, agranulocitis, anemia aplásica, anemia hemolítica (algunas veces Coombs positiva), trombocitopenia con o sin púrpura, eosinofilia, disminución en hemoglobina y hematócrito, pancitopenia. *Respiratorio:* Broncoespasmos, disnea. *Piel y anexos:* Exantema (incluyendo del tipo maculopapular), prurito, erupciones vesiculobulosas, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, alopecia, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica, reacciones de fotosensibilidad. Sentidos especiales: Zumbido de oídos, pérdida de la audición, ambliopía (visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión a colores). *Sistema*

*urogenital:* Insuficiencia renal aguda en pacientes con deterioro del funcionamiento renal preexistente significativo, necrosis papilar renal, necrosis tubular, glomerulitis, disminución de la depuración de creatinina, poliuria, azoemia, cistitis, hematuria.

*Misceláneos:* Resequedad de los ojos o la boca, úlcera gingival, rinitis.

**1.2.9 Alteraciones de pruebas de laboratorio:** Puede ocasionar alteraciones en las pruebas de deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, transaminasa sérica, urea, tiempo de sangrado y creatinina.

**1.2.10 Dosis y vía de administración:** La dosis diaria total no debe exceder 3,200 mg. Si se presentan padecimientos gastrointestinales, administre Ibuprofeno con leche o comidas. En condiciones crónicas, la respuesta terapéutica a la terapia con Ibuprofeno es vista algunas veces de pocos días a una semana, pero más frecuentemente se observa a las 2 semanas. Artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, gota aguda: Dosis recomendada: 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg tres veces al día o cuatro veces al día. La dosis de Ibuprofeno se debe ajustar a cada paciente y puede ser disminuida o elevada dependiendo de la severidad de los síntomas ya sea el inicio de la terapia con el medicamento o conforme responda o no responda el paciente. Exacerbaciones agudas de artritis reumatoide aguda, gota, etc., deben responder mejor a un rango de dosificación mayor. La osteoartritis debe responder a dosis de Ibuprofeno a la mitad del rango terapéutico. Se debe emplear la menor dosis de Ibuprofeno que proporcione un control aceptable. Artritis reumatoide juvenil: Dosis recomendada: 30-40 mg/kg/día en dosis dividida. Estados reumáticos no articulares (tendinitis, bursitis, dolor bajo de la espalda, síndrome de hombro agudo): Dosis recomendada: 300, 400, 600 u 800 mg. En general, los estados agudos tienden a

responder más rápidamente que los estados crónicos. La dosis se debe ajustar de acuerdo a la respuesta del paciente. Daño de tejido blanco (esguince o distensión): Dosis recomendada: 400-600 mg cada 4-6 horas. Dolor de leve a moderado diferente a musculoesquelético (dolor de cabeza, dolor de dientes, etc.): Dosis recomendada: 400 mg cada 4 a 6 horas conforme sea necesario para aliviar el dolor. En estudios analgésicos controlados, las dosis mayores a 400 mg no son más efectivas que las dosis de 400 mg. Dismenorrea: Dosis recomendada: Iniciando los primeros síntomas de dolor, se debe administrar Ibuprofeno a una dosis de 400 mg cada 4 horas conforme sea necesario. Reducción de la pérdida sanguínea menstrual excesiva asociada con el uso de dispositivos intrauterinos: Dosis recomendada: 400 mg iniciando con los primeros signos de sangrado y continuando hasta que cese el sangrado o por un máximo de 7 días. Reducción de la fiebre: Dosis recomendada: 200-400 mg cada 4 a 6 horas para la reducción de la fiebre.

**1.2.11 Sobredosificación o ingesta accidental, manifestaciones y manejo (antídotos):** La toxicidad de la sobredosis del Ibuprofeno es dependiente de la cantidad del medicamento ingerido y el tiempo transcurrido desde la ingesta. Debido a que la respuesta de los pacientes puede variar considerablemente, es necesario evaluar cada caso individualmente. Aunque poco común, en la literatura se ha reportado toxicidad seria y muerte por sobredosificación de Ibuprofeno. Los síntomas más frecuentes reportados de la sobredosis de Ibuprofeno incluyen dolor abdominal, náuseas, vómito, letargia y somnolencia. Otros síntomas del sistema nervioso central incluyen dolor de cabeza, zumbido de oídos, depresión del SNC y convulsiones. Rara vez se presenta acidosis metabólica, coma insuficiencia renal

aguda y apnea (básicamente en niños muy pequeños). También se ha reportado toxicidad cardiovascular, incluyendo hipotensión, bradicardia, taquicardia y fibrilación auricular. El tratamiento de la sobredosificación aguda por Ibuprofeno es básicamente de soporte. El contenido gástrico se debe evacuar mediante los medios adecuados. Puede ser necesario el manejo de la hipotensión, la acidosis y el sangrado gastrointestinal. El valor de la hemodiálisis es mínimo debido a que solamente una pequeña fracción de la dosis tomada es recuperada.

**1.2.12 Forma farmacéutica:** Suspensión oral, 100 mg/5 mL. Comprimidos: 200, 300, 400, 600 y 800 mg.

---

# **CAPITULO II**

## **"TABLETAS"**



## **2.0 TABLETAS**

**2.1 Historia.** Tienen sus antecedentes en la llamada "terra sigillata": unos 500 años a. de J.C., los griegos retiraban, de la islas de Lemnos en el Egeo, la arcilla que se halla en grandes depósitos naturales, y con religioso ceremonial, lo amasaban en medallones que eran estampados con sello sacerdotal de autenticidad, de ahí el nombre de tierra sellada. Se utilizaba como adsorbente (intoxicante, diarreas, etc.) y gozó de tan perdurable reputación que aún hoy, los caolines de gran pureza para empleo farmacéutico figuran en catálogos y farmacopeas como "bolo de Armenia" o bolo blanco. Desde fines del siglo XIX la tableta ha sido ampliamente usada y difundida, debido al surgimiento de la mecanización necesaria para hacer posible su elaboración, y su popularidad continúa. Los primeros equipos se idearon para fabricar ladrillos (Mollerat,1810) y briquetas de carbón; la conveniencia que se vio de hacer por medio del prensado las minas de los lápices, impulso la mecánica de la compresión. Se atribuye a Blockedon, en Inglaterra, la invención de los primeros medios para hacer tabletas con acción farmacéutica, y de hecho es titular en la patente de 1843 para producir píldoras, pastillas y minas de lápices por presión en matrices, en la patente se mencionan las tabletas de bicarbonato de potasio. El término tableta comprimida se cree que fue utilizado por primera vez por John Wyeth y Brother´s de Filadelfia y ellos mismos en 1881 introdujeron la rotativa que fabricaba comprimidos de clorato de potasio. Durante el mismo período se introdujeron los comprimidos moldeados para utilizarse como comprimidos hipodérmicos para la preparación extemporánea de soluciones para inyecciones. Sería complicado mencionar a

todas las personalidades y acontecimientos que han perfeccionado la producción de las tabletas hasta la actualidad.

**2.2 Definición e importancia.** El término tableta puede definirse como: formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria que contienen principios activos, con excipientes adecuados o sin ellos, y que se preparan por métodos de compresión o de moldeado.

Las tabletas siguen siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen tanto para su manufactura como al paciente y a las pocas desventajas que presentan. A continuación ejemplos de ello:

**2.3 Ventajas:**

<b>Para el fabricante:</b>	<b>Para el paciente:</b>
<b>1.Simplicidad en la manufactura.</b>	<b>1.Exactitud en la dosis.</b>
<b>2.Economía en la fabricación.</b>	<b>2.Facilidad de transporte.</b>
<b>3.Estabilidad.</b>	<b>3.Sencilla identificación y compra.</b>
<b>4.Susceptibles de fabricación a gran escala y con rapidez.</b>	<b>4.Facilidad de administración.</b>
<b>5.Facilidad para envasar, enviar y distribuir.</b>	



**Desventajas:**

<b>1. No pueden administrarse a personas: inconscientes , bebés, ancianos y aquellos que sufren trastornos gástricos.</b>
<b>2. Algunos principios activos pueden presentar problemas de Biodisponibilidad.</b>
<b>3. Algunos fármacos pueden presentar problemas al momento de su compresión.</b>
<b>4. Fármacos que tienen una dosis alta o muy pequeña se dificulta la uniformidad o la compresión.</b>
<b>5. Fármacos higroscópicos presentan dificultad en la manufactura de tabletas.</b>

Las tabletas por lo general tienen una forma discoide, pero hay gran variedad de formas como redondas, ovales, oblongos, cilíndricos o triangulares. Pueden diferir mucho en tamaño y peso, según la cantidad de fármaco que contengan y la vía de administración propuesta.

Para tener un criterio en cuanto a la clasificación de las tabletas, estas se pueden dividir de acuerdo a su forma de fabricación, por lo general son dos: compresión y moldeado. Las tabletas comprimidas son aquellas que se fabrican por compresión que contienen una serie de excipientes como: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y edulcorantes. Las tabletas moldeadas son aquellas que para su preparación emplean ingredientes solubles utilizando un molde triturador que le otorga la forma de las secciones de corte de un cilindro de tal manera que la tableta desintegre rápidamente; algunos excipientes que se usan en este tipo de tabletas son lactosa, dextrosa y manitol.

La compresión es muy utilizada, sobre todo para fabricar a gran escala; por el contrario el moldeo es poco usual y sobre todo a pequeña escala. Nos enfocaremos principalmente a las tabletas comprimidas. A continuación se presentan los diferentes tipos de tabletas:

**Tabletas comprimidas:**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

<b>1. Tabletas recubiertas con azúcar.</b>	<b>2. Tabletas recubiertas por películas.</b>
<b>3. Tabletas con cubierta entérica.</b>	<b>4. Tabletas por compresiones múltiples.</b>
<b>5. Tabletas de liberación controlada.</b>	<b>6. Tabletas para disolver.</b>
<b>7. Tabletas efervescentes.</b>	<b>8. Tabletas bucales y sublinguales.</b>

**Tabletas moldeadas:**

<b>1. Tabletas de dispensación.</b>
<b>2. Tabletas hipodérmicas.</b>

**2.4 CARACTERIZACION DE LAS TABLETAS:** Está tiene como objetivo el evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar su uniformidad en la fabricación de lote a lote. Los parámetros a evaluar son:

<b>1. Descripción:</b> se evalúa el aspecto de las tabletas: forma, dimensiones, color, textura, olor y sabor de la tableta.	<b>2. Dureza:</b> aquí se verifica la estabilidad mecánica de las tabletas al conocer la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas.
<b>3. Friabilidad:</b> es la medición de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material estos datos no necesariamente guardan relación con los de dureza.	<b>4. Uniformidad de contenido:</b> hay dos formas para evaluar este parámetro y son: <i>Variación de peso</i> (se utiliza para productos que contienen 50 mg o más de un fármaco activo el cual constituya el 50% o más en peso de la tableta; y el otro es <i>Uniformidad de contenido</i> (para productos con

	menos de 50 mg de fármaco).
5. <b>Tiempo de desintegración:</b> es el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en gránulos o partículas de polvo, sin que implique su disolución, cuando se sumergen en un líquido de ensayo, que generalmente es agua purificada a 37° C +0.5° C.	6. <b>Disolución:</b> consiste en someter a las tabletas a condiciones específicas para evaluar la liberación del fármaco en un medio de disolución y en un tiempo dado a 37°C.

## 2.5 TIPO Y VÍAS DE FABRICACIÓN

Existen tres métodos generales para la manufactura de tabletas comprimidas:

- **Granulación vía húmeda.**
- **Granulación vía seca.**
- **Granulación por compresión directa.**

**2.5.1 GRANULACION VIA HUMEDA:** Es el método más general, tradicional y más ampliamente utilizado para la fabricación de tabletas comprimidas. Su uso y principal ventaja se debe principalmente a la mayor probabilidad de que la granulación presente las características y condiciones favorables para su

compresión así como transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos y por lo tanto la obtención de tabletas adecuadas. Pero este método presenta ciertas desventajas que lo hacen un método no del todo satisfactorio tales como:

- 1. Una gran cantidad de etapas separadas en el proceso.**
- 2. Exceso de tiempo.**
- 3. Aumento de trabajo necesario para el método sobre todo a gran escala.**
- 4. Cantidad de equipo necesario a utilizar.**
- 5. Elevado costo de fabricación.**
- 6. No puede emplear fármacos sensibles al calor y humedad.**

También presentamos algunas ventajas adicionales del método:

- 1. Una gran variedad de fármacos pueden ser sometidos a esta vía de manufactura.**
- 2. Permite la adición de algunos componentes líquidos.**
- 3. Uniformidad de contenido aceptable.**
- 4. Aumento en la cohesividad de las partículas.**
- 5. Obtención de gránulos de tamaño y forma homogéneos.**
- 6. Se favorece la disolución de un fármaco hidrofóbico.**

Los pasos generales de este método son:

- 1.Pesado**
- 2.Mezclado**
- 3.Granulación**
- 4.Tamizado de la masa húmeda**
- 5.Secado**
- 6.Tamizado en seco**
- 7.Lubricación**
- 8.Compresión.**

**2.5.2 GRANULACION VIA SECA:** Este método se utiliza cuando los principios activos o componentes de la tableta son sensibles a las temperaturas que se utilizan durante el secado y al empleo de solventes, así como cuando el fármaco presenta características de aglutinación o cohesivas que lo hacen susceptible de que se lleve a cabo la compresión.

Ventajas de esta vía:

- 1. No requiere de soluciones aglutinantes.**
- 2. Pocas etapas, personal, equipo y espacio para realizar el proceso.**
- 3. Los fármacos no son expuestos a la presencia de solventes y al secado posterior.**
- 4. Reducción de costos debido al menor empleo de excipientes, de horas hombre y equipo.**
- 5. Ayuda a mejorar la desintegración.**
- 6.**

Desventajas de esta vía:

- 1. El usar una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los granulos.**
- 2. Se pueden formar escamas de gránulos en la superficie de la tableta final, estas escamas de lenta disolución.**

**3. El proceso tiende a obtener tabletas con mayor posibilidad de laminación, alta friabilidad y baja dureza.**

Los pasos generales son:

**1.Pesado 2.Mezclado 3.Precompresión 4.Tamizado en seco 5.Lubricación 6.Compresión.**

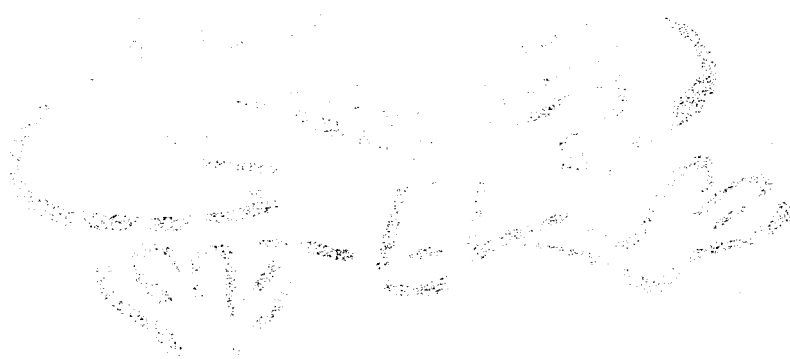
**2.5.3 GRANULACION POR COMPRESION DIRECTA:** Es un método fácil, atractivo e innovador en el cual se obtienen tabletas al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas de fármaco y excipientes tales como: agentes de compresión directa, diluyentes, desintegrantes y lubricantes.

Los pasos generales son:

**1.Pesado 2.Tamizado 3.Mezclado 4.Compresión.**

En el siguiente capítulo se profundiza sobre este método ya que nos significa de mucho interés en el desarrollo de este proyecto.

**CAPITULO III**  
**"TABLETAS:**  
**VIA COMPRESION**  
**DIRECTA"**





### **3.0 TABLETAS: VIA COMPRESION DIRECTA**

**3.1 Importancia de la compresión directa:** México atraviesa por una etapa económicamente difícil, esta situación se refleja en el ámbito farmacéutico, por tal motivo la Industria Farmacéutica demanda la utilización de procesos rentables y altamente productivos, que den como resultado productos confiables y de una estabilidad elevada.

Uno de los resultados en los avances de la industria farmacéutica es el tipo de manufactura de las tabletas que nos atañe en esta tesis: la compresión directa, ésta consiste en compactar los comprimidos de manera directa a partir del material en polvo sin modificación de su naturaleza física.

Este tipo de compresión es una innovación no sólo para optimizar los recursos humanos y materiales sino que con esto nos lleva a tener una mejora continua en la calidad y productividad del proceso.

El desarrollo de diluyentes procesados especialmente para que tengan flujo libre a tamaños muy reducidos de gránulo, así como de aditamentos a la base de las tolvas de dispositivos de alimentación forzada que suprimen las dificultades de flujo de alimentación, ha permitido la llamada compresión directa. En realidad consiste en mezclar fármacos activos con el diluyente y eventualmente algo de lubricante y comprimir directamente.

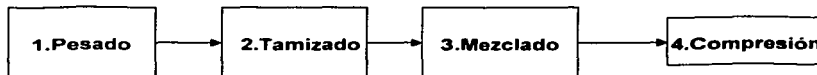
**3.2 Definición:** Como ya se ha mencionado es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas del fármaco y excipientes tales como: *agentes de compresión directa*, diluyentes, desintegrantes y lubricantes.

**Generalidades:** A continuación se presentan las ventajas y desventajas de este método innovador:

Ventajas	Desventajas
1. Elimina etapas de fabricación reduciendo costos, tiempo, equipo y personal.	1. Materiales costosos y disponibilidad comercial reducida.
2. Se suprime el calor y la humedad aumentando la estabilidad física y química del fármaco.	2. Fármacos de dosis pequeñas presentan problemas con la uniformidad de contenido
3. Desintegración y disolución adecuadas.	3. Pocos fármacos se prestan a la compresión sin tratamiento previo.
4. Tamaño de partícula uniforme.	

Pasos generales de la compresión directa:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### **3.3 Características de la compresión directa:**

Como ya se ha mencionado, sólo algunos medicamentos, relativamente pocos, se prestan a la compresión sin tratamiento previo. En la mayoría, es necesario añadir excipientes y tratar adecuadamente el material antes de ser comprimido. Cuando se consigue una compresión sin tratamiento previo y sin adición de excipientes, es gracias a la adhesión entre las partículas del polvo, que es lo que determina la dureza de la tableta como consecuencia de la presión aplicada. Según el fármaco y según sea su estructura cristalina, será distinta la presión que se debe aplicar para dar a la tableta la dureza más conveniente. Los fármacos con cristales amorfos se dejan comprimir más fácilmente que los polvos muy finos. En estos últimos la inclusión de aire disminuye además la facilidad de obtención de tabletas de dureza suficiente.

Algunos ejemplos de fármacos que se pueden comprimir directamente, sin tratamiento previo, son: bromuro, cloruro y yoduro amónicos; bromuro, cloruro, clorato, dicromato y permanganato potásicos; bromuro, cloruro y citrato sódicos; ácido bórico; tetraborato sódico y sulfato de zinc.

A la compresión directa se oponen las escasas fuerzas de ligazón entre las partículas (lo que da lugar a tabletas con insuficiente consistencia) así como la escasa o mala capacidad de fluidez del polvo que se parte.

La compresión directa puede ser favorecida por:

<p>➤ Variando adecuadamente las características del granulado como son: tamaño y forma de granulos, distribución de los mismos por magnitudes.</p>
<p>➤ Mediante la adición de excipientes tales como: <b>agentes de compresión directa</b>, lubricantes, deslizantes, antiadherentes y adsorbentes.</p>
<p>➤ Por dispositivos mecánicos como: elevada presión de compresión, dispositivos que faciliten el llenado de las matrices, por ejemplo, agitador de paletas.</p>
<p>➤ Modificando por vía física, la estructura de las partículas, se logra con frecuencia cumplir con los requisitos exigidos para una compresión sin granulación.</p>
<p>➤ Modificando por vía física, el tamaño de partícula, comprendido entre 0.5 y 1mm se recomienda como óptimo.</p>
<p>➤ Se ha observado que modificando la forma cristalina, está tiene una gran influencia en el proceso de compresión. Los cristales cúbicos se prestan a la compresión. Se comprende fácilmente que los cristales redondeados, debido a su buena cualidad de fluidez pueden moldearse más fácilmente y con adición de menor numero de excipientes que faciliten el deslizamiento. Los métodos para lograr este tipo de cristales se llaman esferonización, baleado, secado por rociado y congelamiento por rociado, por desecación del producto pulverizado o nebulizado.</p>

Las materias primas para compresión directa deben reunir ciertas características como son: fluidez elevada, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme; compresibilidad elevada, o sea, suficiente capacidad para sufrir deformación; altamente compactables, es decir, capacidad para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza; gran adhesividad para tener la capacidad de enlazar o ligar partículas diferentes o de superficies sólidas; gran cohesividad para enlazar otras partículas similares; el tamaño de partícula debe ser acorde al resto de la mezcla; la distribución granulométrica debe ser estrecha para evitar una segregación de polvos; y debe tener muy buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones.

#### **2.4 IMPORTANCIA Y TIPOS DE EXCIPIENTES**

Como se ha mencionado la adición de excipientes favorece la compresión directa. Para profundizar en el tema de excipientes daremos una visión general de ellos y posteriormente daremos paso a los ***excipientes de compresión directa*** que como su nombre lo indica favorecen la fabricación de tabletas por la vía de compresión directa y que son el tema principal de esta tesis:

**Definición de Excipiente:** Son los componentes de la forma farmacéutica que no tienen actividad farmacológica, y cuya función es la de proveer estabilidad física, química y/o biológica al fármaco; así como de favorecer su dosificación y presentación. Algo muy importante es que influyen determinadamente en la

biodisponibilidad del fármaco, así como en los parámetros a evaluar de las tabletas.

Los excipientes deben cumplir con las siguientes características: inertes, fáciles de adquirir, sin sabor u olor, de color compatible con el principio activo, baratos, no sensibilizantes, compatibles con los componentes de la formulación, estables, no tóxicos y no interferir con la biodisponibilidad del fármaco.

Los excipientes que en general se utilizan para la fabricación de tabletas son:

<b>Diluyentes:</b> Sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir.	<b>Aglutinantes:</b> son materiales cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos cohesivos con un contenido mínimo de finos y producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión.
<b>Desintegrantes:</b> facilitan la desintegración o disgregación de la tableta en agua o en jugo gástrico con el fin de acelerar la liberación del fármaco. (se da por el aumento de porosidad de la tableta)	<b>Lubricantes:</b> reducen la fricción que se genera en la etapa de compresión entre las partículas en la masa del polvo, entre el polvo y las superficies de punzones y matriz, entre la tableta y la matriz o entre punzones y matriz. Se dividen en tres: 1. <i>Deslizantes</i> (permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz,

	<p>2. <i>Lubricantes</i> (reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta, 3. <i>Antiadherentes</i> (disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones).</p>
<p><b>Adsorbentes:</b> su función es captar por adsorción componentes líquidos o humedad.</p>	<p><b>Humidificantes:</b> se utilizan para evitar un secado excesivo del granulado.</p>
<p><b>Colorantes:</b> se utilizan para eliminar colores desagradables, como medio de identificación de productos y/o mejorar la elegancia de los productos.</p>	<p><b>Saborizantes y edulcorantes:</b> dan el sabor agradable y dulce a las tabletas.</p>

A continuación se dan ejemplos de los excipientes más utilizados:

<p><b>Diluyentes:</b> almidón, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celulosa microcristalina (avicel), fosfato dibásico y tribásico de calcio, sulfato de calcio, caolín y cloruro de potasio.</p>	<p><b>Aglutinantes:</b> gelatina en solución acuosa, gomas naturales como la acacia, tragacanto, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, almidones de maíz, papa y arroz como geles acuosos, polivinilpirrolidona en solución acuosa o hidroalcohólica,</p>
--	---

	<p>alginato de sodio y polietilenglicoles grados 4000 o 6000. Se incorporan a un intervalo de 1 a 5% en polvo seco y de 10 a 20% en solución.</p>
<p><b>Desintegrantes:</b> almidones de maíz y papa; almidón glicolato de sodio, celulosas microcristalinas, crospovidona, croscaramelosa sódica (acdisol), metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido algínico y alginato de sodio. Se adicionan a un intervalo del 1 al 15% y en el caso especial de superdesintegrantes se utilizan de 0.1-0.5%.</p>	<p><b>Lubricantes:</b> <i>Deslizantes:</i> dióxido de silicio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco y estearatos de magnesio, calcio o zinc. <i>Lubricantes:</i> estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicoles, acetato y benzoato de sodio. <i>Antiadherentes:</i> talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio. Se adicionan en un 1% aproximadamente.</p>
<p><b>Adsorbentes:</b> almidones (para captar aceites), dióxido de silicio coloidal o también conocido como aerosil (para captar agua y aceites), celulosa microcristalina (para captar aceites, agua y pasta), fosfato de calcio tribásico (para captar aceites y pastas). Se adicionan en un intervalo del 1 a 5%.</p>	<p><b>Humidificantes:</b> glicerina de 1 a 3% incorporada al líquido de la granulación; y el almidón.</p>



<b>Colorantes:</b> lo más utilizados son FD&C y D&C en toda su gama de colores.	<b>Saborizantes y edulcorantes:</b> sacarina, aspartame y sacarosa.
---	---

### 3.5 EXCIPIENTES PARA COMPRESION DIRECTA:

La principal función de los excipientes de **compresión directa** es permitir que se lleve a cabo el método de compresión directa a través de aumentar las propiedades de fluidez y facilitar la compresión de polvos y cristales que presenten los fármacos, dotando de resistencia a las tabletas.

Este tipo de excipientes deben cumplir con ciertas características como son:

- **Buena fluidez.**
- **Buena compresibilidad.**
- **Adecuada velocidad de flujo.**
- **Compatible con el fármaco.**
- **Tamaño de partícula uniforme y acorde con el tamaño de partícula del fármaco.**

Existe una gran cantidad de excipientes para compresión directa, la mayoría son diluyentes comunes que previamente fueron procesados (vía baleado, esferonización secado por rociado, etc.) para cumplir con las características requeridas pero entre los principales y que se prestan a compresión directa son:

lactosa spray dried, simple o coloreada, almidón pregelatinizado, hidrolizados de almidón (Cellutab®), azúcar compresible, celulosa microcristalina tipo Avicel® o bien granulada tipo Elecna®, asociaciones lactoglobulina-lactosa, fosfato dicálcico y tricálcico de cristalización modificada, almidones modificados o hidrolizados, dextrinas, amilosas y manitol.

Dentro de este grupo de excipientes los que nos interesan e incumben en este proyecto es la *celulosa microcristalina (MCC)* marca *Avicel®* y la *celulosa microcristalina silificada (SMCC)* marca *Prosolv®*.

### 3.6 CARACTERÍSTICAS DEL AVICEL

**Avicel (celulosa microcristalina):** Con fines didácticos en esta tesis a la celulosa microcristalina le denominaremos **Avicel o MCC** por sus siglas en inglés de microcrystalline cellulose. Este es un excipiente muy estudiado como vehículo para compresión directa y tanto sus características como aplicaciones se encuentran sumamente comprobadas y reportadas en la literatura. Fue introducido comercialmente por American Viscose Corporation. La MCC se obtiene por hidrólisis ácida a partir de celulosa de madera y se obtiene un producto purificado y blanqueado, formado por lignina, hemicelulosa y otras sustancias acompañantes. En la molécula de celulosa existen unas 15 000 unidades de  $\delta$ -glucosa que se unen mediante enlaces 1,4- $\beta$ -glucosídicos en disposición lineal, para dar a lugar a una molécula filamentosa. Las moléculas individuales de celulosa están unidas mediante puentes de hidrógeno, formando

paquetes semejantes a cristales. La unión por puentes de hidrógeno no se rompen en la hidrólisis ácida, pero este tratamiento produce una despolimerización de las cadenas celulósicas. Se obtiene así microcristales formados por 200-300 unidades de glucosa.

➤ **3.6.1 Ventajas:**

<b>Es fisiológicamente indiferente</b>	<b>No adsorbe</b>
<b>No se disuelve en los fluidos del organismo</b>	<b>Se fabrica con alto grado de pureza</b>
<b>No se degrada</b>	<b>Es un mal medio de cultivo para microorganismos.</b>
<b>No hidrosoluble</b>	<b>Es químicamente indiferente</b>

➤ **3.6.2 Nombres oficiales según las farmacopeas:**

Para BP: Microcrystalline cellulose

Para PhEur: Cellulosum microcrystallinum

Para USP/NF: Microcrystalline cellulose.

Para FEUM: Celulosa microcristalina.

➤ **3.6.3 Sinónimos:**

Avicel®; cellulose gel; crystalline cellulose; E460®; Emcocel®; Fibrocel®; Tabulose®; Vivacel®, Filtrak®, Heweten®, Pharmacel®.

➤ **3.6.4 Nombre químico y número de registro CAS:**

➤ Cellulose (Celulosa Microcristalina) [9004-34-6]

➤ **3.6.5 Fórmula Empírica:**                      **Peso molecular:**

$(C_6 H_{10} O_5)_n$

≈ 36 000

donde  $n \approx 220$

➤ **3.6.6 Principales usos:**

Adsorbente, agente de suspensión; diluyente en tabletas y cápsulas; desintegrante para tabletas y agente de compresión directa.

➤ **3.6.7 Descripción:**

Polvo fino, blanco o casi blanco. Consiste de partículas no fibrosas que fluyen libremente. Comercialmente se encuentran diferentes tamaños de partícula según las propiedades y aplicaciones que se requieran.

➤ **3.6.8 Solubilidad:**

Es casi insoluble en solución (1:20) de hidróxido de sodio, en agua, en ácidos diluidos y en la mayoría de disolventes orgánicos.

➤ **3.6.9 Especificaciones Farmacopeicas:**

Prueba	PhEur 1984	USPNF XVII (Suppl 9)	FEUM (2000)
Identificación:	+	+	+
pH:	5.0-7.5	5.0-7.0	5.0-7.0
Solubilidad:	+	-	+
Pérdida por secado:	≤ 6.0%.	≤5.0%.	No más de 7.0%.
Residuo de la ignición:	-	≤0.005%.	No más de 0.05%.
Sustancias solubles en eter:	≤0.05%.	-	No más de 0.05%.
Sustancias solubles en agua:	≤0.2%.	≤0.24%.	No más de 0.24%.
Metales pesados:	≤10 ppm.	≤0.001%.	No más de 10 ppm.
Impurezas orgánicas volátiles:	+	+	+

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

➤ **3.6.10 Tamaño de partícula:**

A continuación mencionamos los diferentes tamaños de partícula según el nombre comercial asociado:

Grado (nombre comercial)	Tamaño nominal de partícula (µm)	Grado (nombre comercial)	Tamaño nominal de partícula (µm)
Avicel® PH 101	50	Emcocel® 50 M	51
Avicel® PH 102	100	Emcocel® 90M	91
Avicel® PH 103	50	Vivacel® 101	50
Avicel® PH 105	20	Vivacel® 102	100
Avicel® PH 112	100	Vivacel® 12	180
<b>Avicel® PH200</b>	<b>180</b>	Vivacel® 20	80

Cabe destacar que el tipo de Avicel que nos interesa en este proyecto es el **Avicel® PH200** ya que es uno de los dos agentes de compresión directa que se van a comparar.

➤ **3.6.11 Aplicaciones tecnológicas y en formulaciones farmacéuticas:**

Debido a sus múltiples ventajas y facilidad de adquisición en el mercado la MCC se ha convertido en uno de los excipientes más utilizados para la fabricación de medicamentos, sobre todo de tabletas y en forma especial para la compresión directa. La MCC sirve como ligante de gran interés, permitiendo la obtención de tabletas resistentes a la rotura y a la abrasión y que, en comparación con otros excipientes, puede ser trabajada con menor presión de compresión. También se

ha reportado sus uso como material de soporte para sustancias líquidas, semisólidas e higroscópicas; como diluyente y material de relleno; debido a su capacidad de esponjamiento contribuye a tiempos cortos en la desintegración. Se ha reportado su uso en cosméticos y productos alimenticios.

### **3.7 Características del Prosolv 90**

Hablaremos de manera muy particular del otro excipiente de compresión directa que nos interesa el cual es el **Prosolv 90® (Celulosa Microcristalina Silificada)**: Con fines didácticos le llamaremos **Prosolv 90 o SMCC** debido a sus iniciales en inglés de Silicified Microcrystalline Cellulose. Este tipo de excipientes son de reciente lanzamiento en el mercado, por lo que sus aplicaciones y usos reportados así como los que están en proceso dan a lugar a innovaciones y mejoramiento en las formulaciones con el objetivo de reducir pasos y costos de producción que en la actualidad y por lo tanto son de un gran interés en la industria farmacéutica.

A continuación mencionaremos algunas de sus características más importantes y que se han preportado en la literatura.

**Propiedades Típicas:**

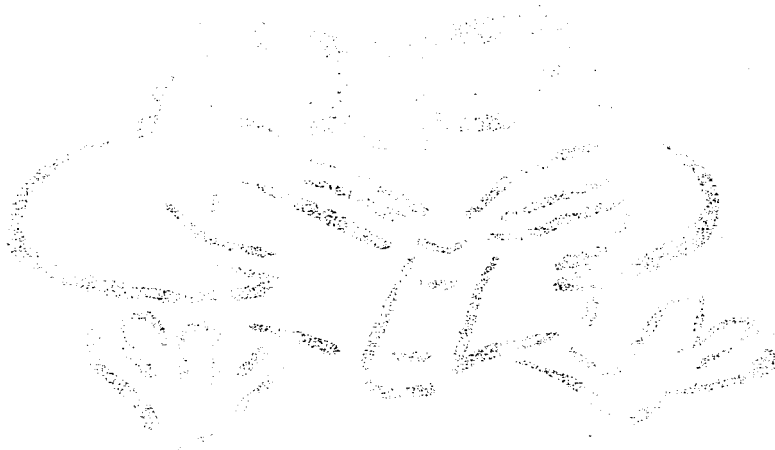
Angulo de reposo: 25°
Densidad aparente: 0.29 g/cm <sup>3</sup>
Densidad compactada: 0.35g/cm <sup>3</sup>
Velocidad de flujo: 2.6g/s
Punto de ebullición: 260°-270°C
Tamaño de partícula: 180 μm

Se ha reportado algunos de los atributos técnicos que presenta el Prosolv 90 como son:

- Alta funcionalidad como agente de compresión directa.
- Permite la dispersión del fármaco y la uniformidad de contenido
- Favorece la propiedad de desintegración de la tableta
- Su modificación estructural y morfológica ha permitido incrementar el area de contacto(5.6 m<sup>2</sup>/g) y su cristalinidad (85.02%)



**CAPITULO IV  
"DESARROLLO  
EXPERIMENTAL"**



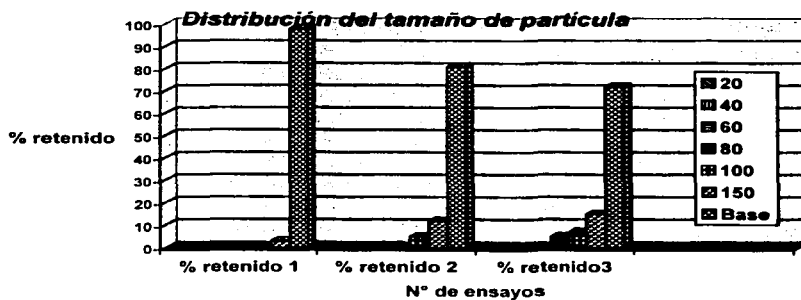
#### 4.0 DESARROLLO EXPERIMENTAL

##### 4.1 Perfil reológico del principio activo Ibuprofeno:

###### ➤ 4.1.1 Distribución del tamaño de partícula:

N° de malla	% retenido 1	% retenido 2	% retenido3
20	0.0	0.0	0.0
40	0.0	0.0	0.0
60	0.0	0.0	0.0
80	0.0	0.0	5.0
100	0.0	5.0	7.0
150	3.0	12	15
Base	98.0	81.0	72.0

Gráfico #1



➤ 4.1.2 Densidad aparente y compactada:

N° de ensayos	Densidad aparente (D.A.) (g/mL)	Densidad compactada(D.C) (g/mL)
1	0.333	0.500
2	0.327	0.470
3	0.341	0.484
promedio	0.334	0.485

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

4.1.3 % de compresibilidad =  $[(D.C.-D.A.)/D.C. ] * 100\%$

% de compresibilidad= 31.13%

Criterio e Interpretación:

% de compresibilidad	Interpretación del % de compresibilidad (Tipo de flujo)
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
>40	Pésimo

➤ 4.1.4 Angulo de reposo

N° de Ensayos	Angulo de reposo
1	39.23°
2	39.85°
3	41.30°
Promedio	40.13°

**Criterio e interpretación:**

Angulo	Tipo de Fluidéz
<25	Excelente
25-30	Buena
30-40	Regular
>40	Pobre

➤ **4.1.5 Velocidad de flujo:**

El principio activo (Ibuprofeno) no fluyó, por lo tanto no fue posible determinar esta característica reológica.

**4.2 Planteamiento de la formulación de Tabletas de Ibuprofeno(400 mg) con Avicel.**

\*Antecedente: Se toma como referencia la formulación utilizada en la tesis de M. en C. Socorro Alpizar Ramos, descrita en la bibliografía la cual demostró excelentes resultados.

4.2.3 Formulación de tabletas de Ibuprofeno (400 mg) con Avicel PH 200:  
(Formulación β)

Componente	%	Función
Ibuprofeno	76.19	Fármaco o principio activo
Avicel PH 200	20.00	Agente de compresión directa
Acdisol (Croscarmelosa sódica)	0.100	Desintegrante
Estearato de Magnesio	0.323	Lubricante
Aerosil 200 o N20	0.476	Deslizante
Lactosa SP	2.911	Diluyente

4.2.4 Como formular el granulado:

El Ibuprofeno se tamiza  
por malla #40.

Observación:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

⇒ Se mezcla el Ibuprofeno y el Avicel PH 200 durante 15 minutos ➡ **Mezcla A**

↯ Se adiciona el Acdisol a la mezcla A y se mezcla durante 10 minutos» **Mezcla B**

↵ Se tamiza el estearato de magnesio y el aerosil 200 por malla #40. Se mezclan los anteriores y se le adiciona lactosa. Se mezclan durante 5 minutos ➡ **Mezcla C**

⇐ Se mezclan B y C durante 5 minutos.

€ Se determina el perfil reológico del granulado: densidad aparente, densidad compactada, % de compresibilidad y velocidad de flujo. (Se realiza según el apéndice )

#### **4.3 Fabricación de los comprimidos:**

4.3.1 Se colocan los punzones planos de 18 mm y se ajusta la maquina para las siguientes especificaciones:

<i>Peso promedio</i>	<i>Especificación</i>	<b>494-546 mg</b>
<i>Dureza</i>	<i>Especificación</i>	<b>7.0-11.0 Kp</b>
<i>Tiempo de Desintegración</i>	<i>Especificación</i>	<b>Máximo 30 minutos</b>
<i>% de Friabilidad</i>	<i>Especificación</i>	<b>No más del 1%</b>

#### **4.3.2 Muestreo:**

- 1. Se toma una muestra al azar de 5 tabletas cada minuto.**
- 2. Se determinan las siguientes características:**

**∅ Descripción: tabletas convexas blancas.**

- Peso promedio.**
- + Dureza.**

#### **4.3.3 Control de calidad: (Para 10 tabletas)**

**∅ Descripción**

- peso promedio**
- + Dureza**
- ≠ Friabilidad**
- ≡ Tiempo de desintegración.**



#### **4.4 Planteamiento de la formulación con Prosolv 90:**

- **4.4.1 Diferentes formulaciones propuestas: se tomó como base la formulación de la tesis de la M. en C. Socorro Alpizar R. debido a que en ella se plantea la formulación siguiendo parametros estadísticos. También se partió de los conocimientos adquiridos y de la información bibliográfica proporcionada por el proveedor.**

<b>I</b>		<b>II</b>	
<b>Componentes</b>	<b>%</b>	<b>Componentes</b>	<b>%</b>
Ibuprofeno	76.19	Ibuprofeno	74.00
Prosolv 90	20.476	Prosolv 90	25.00
Resto de excipientes	3.34	Estearato de magnesio	1.00

<b>III</b>		<b>IV</b>	
<b>Componentes</b>	<b>%</b>	<b>Componentes</b>	<b>%</b>
Ibuprofeno	75.00	Ibuprofeno	50.00
Prosolv 90	25.00	Prosolv 90	50.00

<b>V</b>		<b>VI</b>	
<b>Componentes</b>	<b>%</b>	<b>Componentes</b>	<b>%</b>
Ibuprofeno	40.00	Ibuprofeno	69.00
Prosolv 90	60.00	Prosolv 90	30.00
		Estearato de magnesio	1.00

➤ **4.4.2 Formulación de los granulados:**

∅ Para la formulación I seguir el protocolo de formulación de granulado para Avicel PH 200, que se mencionó anteriormente y que también se encuentra en forma más detallada en el apéndice.

• Para las formulaciones III, IV y V:

- Se tamiza el Ibuprofeno por malla # 40.
- Se mezcla el Ibuprofeno y Prosolv 90 durante 15 minutos.
- Se realiza el perfil reológico: densidad aparente, densidad compactada, % de compresibilidad y velocidad de flujo.

+ Para las formulaciones II y VI:

- Se tamiza el Ibuprofeno y estearato de magnesio por malla # 40.
- Se mezcla el Ibuprofeno y el Prosolv 90 durante 10 minutos ➡ **Mezcla A.**
- Se mezcla **A** con el estearato de magnesio durante 5 minutos.
- Se realiza el perfil reológico: densidad aparente, densidad compactada, % de compresibilidad y velocidad de flujo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

➤ **4.5 Fabricación de los comprimidos:**

- ∅ Para las formulaciones del **I-V** se sigue el protocolo de fabricación de comprimidos de Ibuprofeno (400mg) con Avicel PH 200 que se menciona anteriormente y que se describe detalladamente en el apéndice.
- Para la formulación **VI**:
    - Se colocan los punzones planos de 18 mm y se ajusta la máquina para:

<i>Peso promedio</i>	<i>especificación</i>	<i>551-609 mg</i>
<i>Dureza</i>	<i>especificación</i>	<i>7.0-11.0 kp</i>
<i>Tiempo de desintegración</i>	<i>especificación</i>	<i>Máximo 30 minutos.</i>
<i>% de Friabilidad</i>	<i>especificación</i>	<i>No más del 1%.</i>

+ 4.6 Para todas las formulaciones se siguen las siguientes determinaciones analíticas:

**4.6.1 Muestreo:**

1. Se toma una muestra al azar de 5 tabletas cada minuto.
2. Se determinan las siguientes características:

∅ Descripción: tabletas convexas blancas.

- Peso promedio.

+ Dureza.

#### 4.6.2 Control de calidad: (Para 10 tabletas)

∅ Descripción

• peso promedio

+ Dureza

≠ Friabilidad

■ Tiempo de desintegración.

\*En el apéndice se detalla específicamente como se lleva a cabo el proceso de fabricación de comprimidos.

# **CAPITULO V**

# **"RESULTADOS"**



5.0 Resultados Generales:

Componentes	%	Dap. (g/mL)	Dcomp. (g/mL)	% C	Velocidad de flujo (g/seg)	% F	Tiempo de desintegración	Dureza (kp)	Peso promedio (mg)
Especificaciones		---	---	12-16 Bueno	---	No más del 1%	Máximo 30 minutos	7.0-11.0 aceptable	(494-546) del 0-V (551-609) para VI
l: Ibuprofeno	76.19								
Avicel PH200	20.00	0.510	0.611	16.5	1.212	0.91	5 minutos	9.8	520
Excipientes (Otros 1)	3.81								
l: Ibuprofeno	76.19								
Prosolv 90	20.476	0.441	0.625	31.5	0.432	---	---	3.4	485 (con mucha variación)
Excipientes (Otros 2)	3.334								

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

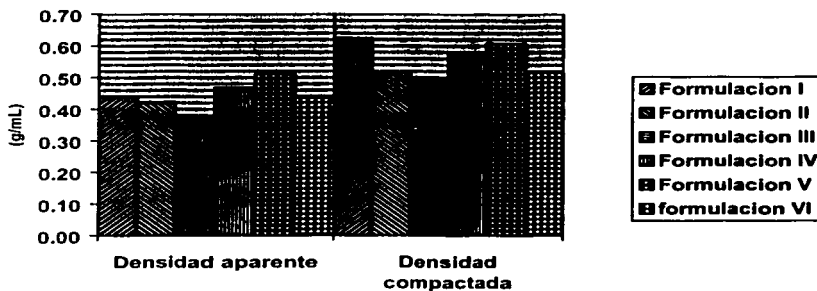
II: Ibuprofeno	74.00	0.422	0.517	18.3	1.815	6.1	---	5.1	523
Prosolv 90	25.00								
Estearato de Magnesio	1.00								
III: Ibuprofeno	75.00	0.375	0.500	25.0	0.612	8.5	---	2.8	477 (con mucha variación)
Prosolv 90	25.00								
IV: Ibuprofeno	50.00	0.468	0.576	18.7	3.4046	0.41	2 minutos	9.3	518
Prosolv90	50.00						25 segundos		
V: Ibuprofeno	40.00	0.511	0.608	15.9	4.6	0.33	1 minuto	10.0	520
Prosolv 90	60.00						50 segundos		
VI: Ibuprofeno	69.00	0.441	0.517	14.7	3.8	0.8	Menor a	8.0	563
Prosolv 90	30.00						1 minuto		
Estearato de magenesio	1.00								

TESIS CON  
TAPA DE COPIEN

Se comparan las formulaciones con Prosolv 90 para conocer cual es la más optima y posteriormente realizare el estudio comparativo con la formulación que contiene Avicel PH 200:

Y 5.1 Densidad aparente y compactada:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



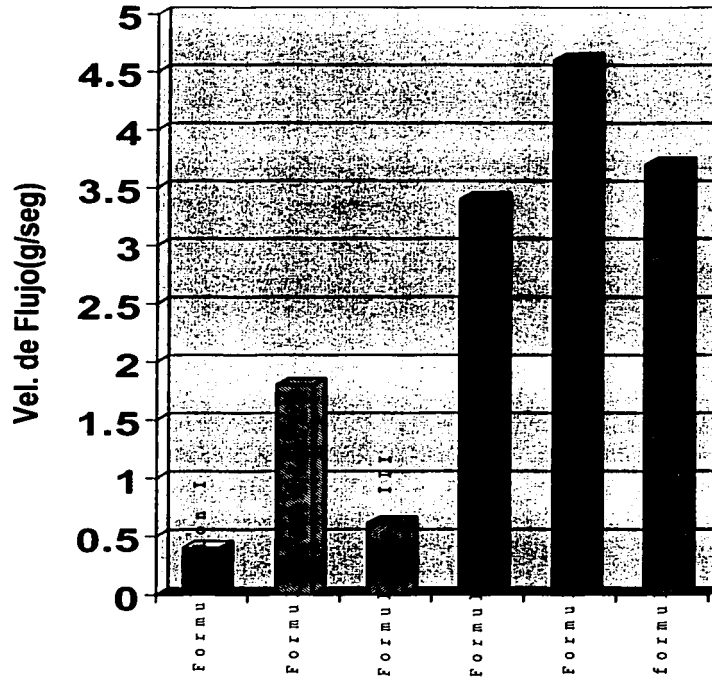
Y % de Compresibilidad:





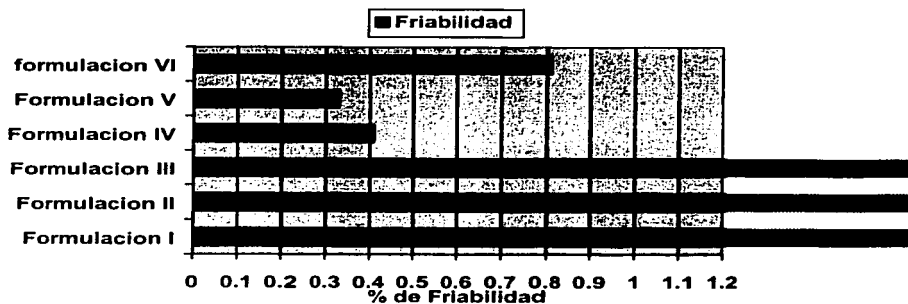
➤ 5.2 Velocidad de flujo:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



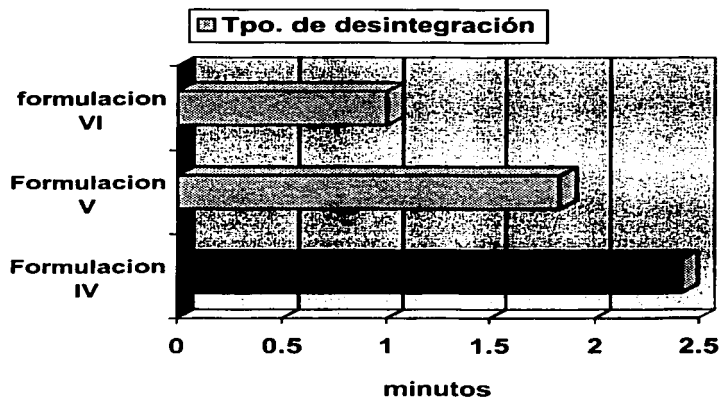
➤ 5.3 % de Friabilidad:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



➤ 5.4 Tiempo de desintegración:

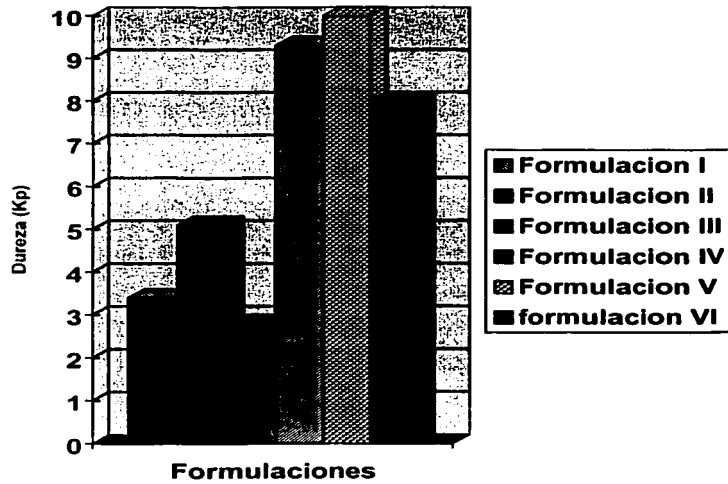
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



NOTA: La formulación I,II y III no fueron susceptibles de realizarles esta prueba.

5.5 Dureza

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**CAPITULO VI**  
**"ANALISIS DE**  
**RESULTADOS"**



#### **6.0 Análisis de Resultados:**

Al observar detenidamente el perfil reológico del principio activo Ibuprofeno nos damos cuenta de que este presenta pésimas características de flujo y de compresión, y que por lo tanto es necesario adicionar excipientes (agente de compresión directa en especial) para permitir llevar a cabo el proceso de compresión directa.

Cuando se compara las diversas formulaciones que contienen Prosolv 90 observamos los siguientes resultados:

En el perfil reológico:

Si comparamos e interpretamos los resultados de la densidad aparente, densidad compactada y % de compresibilidad nos damos cuenta de que las formulaciones III y VI son las que presentan un flujo de bueno a excelente, esto básicamente a la cantidad de excipiente de compresión directa.

En lo que se refiere a velocidad de flujo vemos que la formulación V y VI son las que presentan los mejores resultados, esto se debe principalmente en el caso de la formulación V a que hay una cantidad excesiva de Prosolv 90 y para el caso de la formulación VI está característica se ve favorecida por la agregación del estearato de magnesio ya que nos sirve como lubricante y la cantidad de Prosolv 90 que hay en la formulación.

En el caso de la caracterización de las tabletas:

Para el caso de dureza (7.0-11.0 kp) y el % de Friabilidad (menor al 1%) vemos que las formulaciones I, II y III no cumplen con la especificación esto debido principalmente a que no fluyó adecuadamente en la tolva lo que provoca una mala compresión del polvo ya que no dosifica cantidades constantes de granulado, incluso se ve reflejado en el peso promedio de estas formulaciones ya que había mucha variación respecto a la media; la causa principal de este problema es la cantidad de Prosolv 90 y la falta de un lubricante. Una vez observado estos problemas se decidió no realizar el tiempo de desintegración, ya que no iba a ser representativo.

Al analizar las causas de estos problemas se decidió aumentar la cantidad de agente de compresión directa como es el caso de la formulación IV y V, vemos que mejora tanto las características reológicas como su friabilidad, tiempo de desintegración y dureza ya que estas últimas cumplen con especificaciones. El problema de estas formulaciones es como se mencionó la cantidad excesiva de Prosolv 90 que las hace poco funcionales. Entonces, se decidió disminuir la cantidad de Prosolv 90 y agregar un lubricante (estearato de magnesio) que permita compensar la disminución del agente de compresión directa y por lo tanto se propuso la formulación VI la cual nos arroja un perfil reológico adecuado y que cumple con las especificaciones de % de friabilidad, dureza y tiempo de desintegración, destacando este último debido a que el tiempo en que tarda en desintegrarse la forma farmacéutica es menor a un minuto. El resultado de peso promedio se encuentra muy cercano a la media y con poca variación.

Por lo tanto se decidió que la formulación con Prosolv 90 más óptima y susceptible de análisis comparativo con el agente de compresión directa el Avicel PH 200 es la formulación VI:

<b>Componente</b>	<b>%</b>
Ibuprofeno	69.0
Prosolv 90	30.0
Estearato de magnesio	1.00



➤ **6.1 Comparación del Avicel PH 200 y el Prosolv 90 en la formulación de las tabletas de Ibuprofeno (400 mg) por medio de compresión directa:**

**6.1.1 Formulación B con Avicel PH 200:**

<b>Formulación B</b>	<b>%</b>	<b>Función</b>
Ibuprofeno	76.19	Fármaco o principio activo.
Avicel PH200	20.00	Agente de compresión directa.
Acdisol (Croscarmelosa sódica)	0.100	Desintegrante.
Estearato de magnesio	0.323	Lubricante
Aerosil 200 o N20	0.476	Deslizante
Lactosa SP	2.911	Deslizante

**Formulación VI con Prosolv 90:**

<b>Formulación VI</b>	<b>%</b>	<b>Función</b>
Ibuprofeno	69.0	Fármaco o principio activo.
Prosoolv 90	30.0	Agente de compresión directa innovador.
Estearato de magnesio	1.0	Lubricante

**6.2 Comparación del perfil reológico de fórmula con Avicel contra la fórmula con Prosolv :**

<b><u>Formulación</u></b>	<b><u>Avicel PH 200</u></b>	<b><u>Prosolv 90</u></b>
	<b>(Form. β)</b>	<b>(Form. VI)</b>
<b>N° de Ingredientes</b>	<b>6</b>	<b>3</b>
<b>Densidad aparente (g/mL)</b>	<b>0.510</b>	<b>0.441</b>
<b>Densidad compactada (g/mL)</b>	<b>0.611</b>	<b>0.517</b>
<b>% de Compresibilidad</b>	<b>16.5</b>	<b>14.7</b>
<b>Velocidad de flujo (g/seg)</b>	<b>1.2</b>	<b>3.7</b>
<b>Dureza (kp)</b>	<b>9.8</b>	<b>8.0</b>
<b>(7.0-11.0 kp)</b>		
<b>% de Friabilidad</b>	<b>0.91</b>	<b>0.8</b>
<b>(No más del 1%)</b>		
<b>Desintegración(min.)</b>	<b>5</b>	<b>&lt;1</b>
<b>(Máximo 30 minutos)</b>		
<b>Peso promedio (mg)</b>	<b>520</b>	<b>563</b>
<b>Para Avicel (494-546mg)</b>		

**Para Prosolv 90 (551-609mg) Nota: se cambia esta especificación debido a que se cambio el porcentaje de cada componente de la formulación; y con este peso promedio se logra ajustar a 400 mg de Ibuprofeno; que es la cantidad requerida para las tabletas y se alcance el efecto terapéutico.**

6.2.2 Comparación del perfil reológico del granulado para tabletas de ibuprofeno (400 mg):

Para Avicel PH 200:

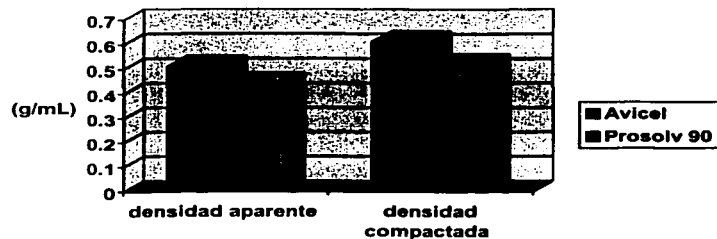
Para Prosolv 90:

Densidad aparente =0.51 g/mL

Densidad aparente =0.441 g/mL

Densidad compactada =0.611 g/mL

Densidad compactada =0.517 g/mL



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El Prosolv 90 mejora la compactación del granulado.

➤ 6.2.3 % de Compresibilidad:

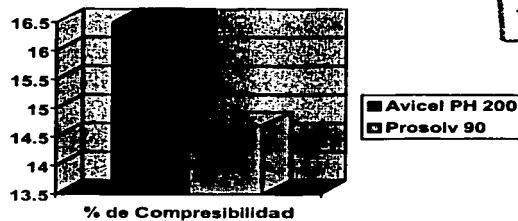
Para Avicel PH 200:

% de C = 16.5%.

Para Prosolv 90:

% de C = 14.7%.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



En la gráfica se puede observar la mejora de la compresibilidad del granulado que se va a traducir en la obtención de una tableta de más calidad.

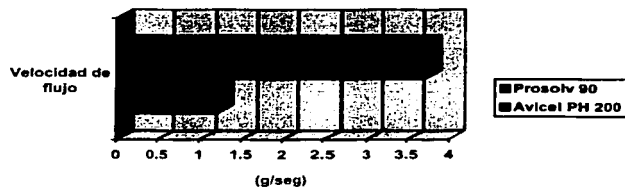
➤ 6.2.4 Para velocidad de flujo:

Para Avicel PH 200:

Vel. de flujo: 1.2 g/seg

Para Prosolv 90:

Vel. de flujo = 3.7 g/seg



El Prosolv 90 mejora la característica de flujo del granulado, lo que va a permitir un dosificado constante en la tolva y que las tabletas obtenidas cumplan con especificaciones.

> 6.2.5 Para % de Friabilidad:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

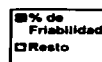
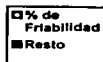
Para Avicel PH 200:

Para Prosolv 90:

% de F = 0.91%.

% de F = 0.8%.

Tomando como referencia la especificación de No más del 1.00%



No hay una gran diferencia entre los dos agentes de compresión directa.

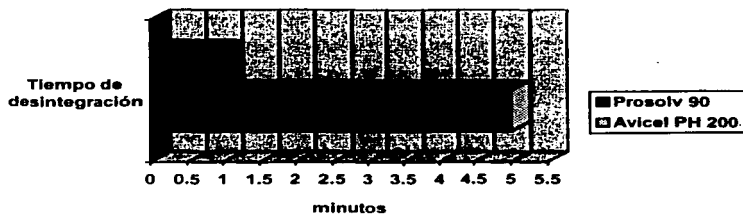
> 6.2.6 Tiempo de desintegración:

Para Avicel PH 200:

Para Prosolv 90:

Tpo. de desintegración = 5 minutos.

Tpo. de desintegración = 1 minuto.



Observamos en la gráfica un cambio muy importante, ya que disminuye considerablemente el tiempo de desintegración, y esto debido a que el Prosolv 90 tiende a retener agua y permitir que la tableta se desintegre más rapido.

➤ 6.2.7 Para Dureza:

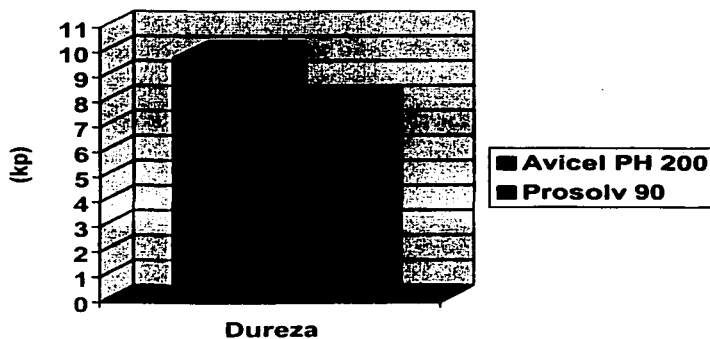
Para Avicel PH 200:

Dureza = 9.8 kp.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Para Prosolv 90:

Dureza = 8.0 kp.



En el caso de la Dureza no hay cambios significativos en las formulaciones y ambas cumplen con la especificación.

De lo anterior observamos que el Prosolv 90 mejora las características reológicas como densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo así como su tiempo de desintegración lo que da indicios de que este agente de compresión directa es más eficiente que el Avicel PH 200.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**6.3 Comparación de fórmula para Tabletas de 400 mg de Ibuprofeno:**

<b>Formulación</b>	<b>Avicel PH 200 (For. B)</b>	<b>Prosolv 90 (For. VI)</b>
<b>N° de ingredientes</b>	<b>6</b>	<b>3</b>
<b>N° de excipientes</b>	<b>5</b>	<b>2</b>
<b>% de fármaco</b>	<b>76.19</b>	<b>69</b>
<b>% de excipientes</b>	<b>23.81</b>	<b>31</b>
<b>Peso promedio</b>	<b>520</b>	<b>563</b>
<b>Tiempo de mezclado (min.)</b>	<b>35</b>	<b>15</b>

Al comparar las formulaciones nos damos cuenta de que la formulación con Prosoolv 90 logra disminuir el número de excipientes y tiempo de mezclado.



#### 6.4 Análisis de Resultados Finales:

- Se determinó el perfil reológico del principio activo Ibuprofeno con el objetivo de conocer sus propiedades reológicas y predecir su compartimiento al fabricar tabletas vía compresión directa.
  
- Se caracterizó el perfil reológico de las formulaciones que contenían los agentes de compresión directa Avicel PH 200 y Prosolv 90.
  
- Se logro adecuar el proceso de compresión directa para la fabricación de tabletas de Ibuprofeno (400 mg) a las condiciones del laboratorio de tecnología farmacéutica.
  
- Se desarrollo una formulación optima de tabletas de Ibuprofeno (400mg) empleando Prosolv 90 y se comparo con la formulación que contiene Avicel PH 200. Observando que el agente de compresión directa Prosolv 90 mejora todas las características reológicas del granulado (densidad aparente, densidad compactada, % de compresibilidad y velocidad de flujo) dandonos indicios de poder obtener una tableta de Ibuprofeno (400 mg) de calidad.

- ✓ Se obtuvieron tabletas de Ibuprofeno (400 mg) tanto de la formulación con Avicel PH 200 y Prosolv 90.
- ✓ Las tabletas que contenían Avicel PH 200 como agente de compresión directa cumplieron con el control de proceso y control a producto terminado.
- ✓ En el caso de las tabletas que contenían Prosolv 90 se logró obtener una formulación óptima para fabricarlas, y de este modo se cumplieran con las especificaciones de control de proceso y control a producto terminado.
- ✓ Al comparar las tabletas que contenían Avicel PH 200 con las tabletas de Prosolv 90 de la formulación óptima observamos:

Formulación:	Con Avicel PH 200	Con Prosolv 90
Peso promedio	Adecuado	Aumenta un poco con respecto a la de Avicel PH 200 pero se mantiene adecuado.
Dureza	Adecuada	Adecuada
Friabilidad	Adecuada	Disminuye con respecto a la de Avicel PH 200.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Tiempo de desintegración	Adecuado	Disminuye considerablemente al comparar con la de Avicel PH 200 al grado de desintegrarse en menos de un minuto.
--------------------------	----------	--

➤ Al comparar de manera general la formulación con Avicel PH 200 frente a la formulación con Prosolv 90 optima observamos que esta ultima presenta los siguientes cambios:

- a. Disminución de ingredientes y de excipientes.
- b. Disminución de pasos de producción y tiempo
- c. Mejora sus características reológicas
- d. Se obtienen tabletas de calidad

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**CAPITULO VII**  
**"CONCLUSIONES"**



## 7.0 Conclusiones

- Por lo anterior, se concluye que la formulación final (óptima) con Prosolv 90 propuesta mejora el proceso de fabricación de tabletas de Ibuprofeno (400 mg) vía compresión directa, ya que no solo mejora el perfil reológico del fármaco sino también nos permite obtener tabletas acordes a las especificaciones establecidas previamente.
  
- De este modo se observa que el agente de compresión directa Prosolv 90 (Microcelulosa cristalina silificada) favorece la manufactura y obtención de tabletas de calidad; y que esta experiencia podría ser aplicada como antecedente en la fabricación de tabletas por vía compresión directa para modificar y mejorar los procesos de fabricación.
  
- Se evaluó comparativamente los dos agentes de compresión directa usados en este proyecto para la fabricación de tabletas de Ibuprofeno (400 mg).





**FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

TITULO: TABLETAS DE IBUPROFENO Compresión directa		PEO DE MANUFACTURA PEO TFT -E004 Pág.1 de 8 En vigor: Septiembre de 2002 Sustituye a: Nuevo	
Escrita por: <b>José A. Baeza C.</b>	Revisada por: <b>M. en C. Socorro Alpizar R.</b>	Aprobada por: <b>M. en C. Socorro Alpizar R.</b>	
Equipo: _____ Integrantes: _____ _____ _____ _____		Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____	
LOTE: _____			
1. Tamaño estándar del lote: 2000 tabletas. 2. Descripción: Tableta redonda de color blanco, convexa, lisa.			
FORMULACION:			
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">TESIS CON FALLA DE ORIGEN</div>			



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TITULO: TABLETAS DE IBUPROFENO Compresión directa	PEO DE MANUFACTURA
	PEO TFT -E004      Pág. 2 de 8 En vigor: Septiembre de 2002 Sustituye a: Nuevo

Formulación 1:

Componente	%	Clave	N° de Análisis	P/a una tab.	P/a 2000 Tabletas	Realizó	Fecha	Verifico	Fecha
Ibuprofeno	76.19			400.0 mg	800.0g				
Avicel PH200	20.00			105.0 mg	210.0g				
Acdisol	0.100			0.5 mg	1.0g				
Estearato de magnesio	0.323			1.7 mg	3.4g				
Aerosil	0.476			2.5 mg	5.0g				

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA





**FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

<b>TITULO: TABLETAS DE IBUPROFENO</b> Compresión directa	<b>PEO DE MANUFACTURA</b> <b>PEO TFT -E004</b> Pág.3 de 8 <b>En vigor: Septiembre de 2002</b> <b>Sustituye a: Nuevo</b>
<p><b>3. Seguridad</b></p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control de tabletas debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia (cubrepele) cubrebocas, lentes de protección y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje (esto incluye barniz para las uñas). El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor.</p> <p><b>4. Material y Equipo</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Tamiz de acero inoxidable #40</li><li>b) Charolas de plástico de 28x40x9 cm.</li><li>c) Espátula de acero inoxidable y mango de madera (15 cm)</li><li>d) Cucharón de plástico chico</li><li>e) Cucharón de plástico mediano</li><li>f) Espátula de acero inoxidable de 20 cm</li><li>g) Tableteadora ( Kilian)</li><li>h) Determinador de Friabilidad: Elecsa o Erweka</li><li>i) Medidor de dureza: Schleuniger</li><li>j) Balanza analítica: Sartoris, Oertling</li><li>k) Balanza granataria Ohaus</li><li>l) Juego de punzones y matriz de 18.0 mm</li><li>m) Cronómetro</li><li>n) Desintegrador: Elecsa, Equipar</li><li>o) Termómetro</li><li>p) Vidrio de reloj</li></ul>	

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TITULO: TABLETAS DE IBUPROFENO Compresión directa	PEO DE MANUFACTURA PEO TFT -E004 Pág.4 de 8 En vigor: Septiembre de 2002 Sustituye a: Nuevo																																							
<p>5. Procedimiento</p> <p>➡Nota: Observar que el Ibuprofeno, aerosil y el estearato de magnesio han sido tamizados por malla n° 40, en caso contrario realizar la operación.</p> <p>5.1. Surtido y pesado de materias primas</p> <table border="0"><thead><tr><th></th><th>Realizó</th><th>Superviso</th></tr></thead><tbody><tr><td>a) Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignada.</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>b) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas requeridas.</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>c) Verificar que las materias primas que van a emplear estén aprobados.</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>d) Identificar el contenedor de cada una de las materias primas requeridas.</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>e) Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas.</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>f) Trasladar las materias primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura.</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>g) Verificar el orden y limpieza del cubículo de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido.</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>h) Depositar las materias primas (contenedores Originales), en la mesa del cubículo no. "CENTRAL DE PESADAS 3".</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td colspan="3">5.2. Manufactura del granel.</td></tr><tr><td>a) Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo asignado.</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>b) Identificar el cubículo asignado.</td><td>_____</td><td>_____</td></tr><tr><td>c) Mezclar el Ibuprofeno y el Avicel PH 200 durante 15 minutos. ➡ Mezcla A</td><td>_____</td><td>_____</td></tr></tbody></table>			Realizó	Superviso	a) Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignada.	_____	_____	b) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas requeridas.	_____	_____	c) Verificar que las materias primas que van a emplear estén aprobados.	_____	_____	d) Identificar el contenedor de cada una de las materias primas requeridas.	_____	_____	e) Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas.	_____	_____	f) Trasladar las materias primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura.	_____	_____	g) Verificar el orden y limpieza del cubículo de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido.	_____	_____	h) Depositar las materias primas (contenedores Originales), en la mesa del cubículo no. "CENTRAL DE PESADAS 3".	_____	_____	5.2. Manufactura del granel.			a) Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo asignado.	_____	_____	b) Identificar el cubículo asignado.	_____	_____	c) Mezclar el Ibuprofeno y el Avicel PH 200 durante 15 minutos. ➡ Mezcla A	_____	_____
	Realizó	Superviso																																						
a) Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignada.	_____	_____																																						
b) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas requeridas.	_____	_____																																						
c) Verificar que las materias primas que van a emplear estén aprobados.	_____	_____																																						
d) Identificar el contenedor de cada una de las materias primas requeridas.	_____	_____																																						
e) Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas.	_____	_____																																						
f) Trasladar las materias primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura.	_____	_____																																						
g) Verificar el orden y limpieza del cubículo de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido.	_____	_____																																						
h) Depositar las materias primas (contenedores Originales), en la mesa del cubículo no. "CENTRAL DE PESADAS 3".	_____	_____																																						
5.2. Manufactura del granel.																																								
a) Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo asignado.	_____	_____																																						
b) Identificar el cubículo asignado.	_____	_____																																						
c) Mezclar el Ibuprofeno y el Avicel PH 200 durante 15 minutos. ➡ Mezcla A	_____	_____																																						

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**FALTA  
PAGINA**

**82**



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

PEO DE MANUFACTURA		
PEO TFT -E004 Pág. 5 de 8		
En vigor: Septiembre de 2002		
Sustituye a: Nuevo		
TITULO: TABLETAS DE IBUPROFENO	Realizó	
Compresión directa	Superviso	
d) Se adiciona Acdisol a la <b>mezcla A</b> . Se mezcla durante 10 minutos. → <b>Mezcla B</b> .	_____	_____
e) Se mezcla el estearato de magnesio, aerosil y lactosa. → <b>Mezcla C</b> .	_____	_____
f) Se mezcla <b>B</b> y <b>C</b> durante 5 minutos.	_____	_____
g) Identificar y pesar la mezcla obtenida.	_____	_____
Hora de inicio: _____		
Hora de término: _____		
Conciliación Parcial:		
Peso teórico: 1019.4 gramos (1)		
Peso obtenido: _____ gramos (2)		
Mermas: _____ gramos		
<b>RENDIMIENTO: <math>2/1 * 100 =</math> _____</b>		
OBSERVACIONES:		
_____		
_____		
_____		

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TÍTULO: TABLETAS DE IBUPROFENO Compresión directa	PEO DE MANUFACTURA PEO TFT -E004 Pág.7 de 8 En vigor: Septiembre de 2002 Sustituye a: Nuevo
<p>Conciliación Parcial ( Compresión):</p> <p>Peso teórico: _____ gramos = _____ tabletas (1)</p> <p>Peso obtenido: _____ gramos = _____ tabletas(2)</p> <p>Mermas:</p> <p>Muestras para control de calidad = _____ tabletas</p> <p>Ajuste del equipo = _____ tabletas</p> <p><b>Rendimiento: <math>2/1 \cdot 100 =</math> _____ %</b></p> <p>Observaciones:</p>	
<hr/> <hr/>	
<p>5.4. Acondicionamiento.</p> <p>Se entregará acondicionado el granel; para lo cual deberá consultar las presentaciones de las tabletas de Ibuprofeno 400 mg que se encuentren en el mercado así como las leyendas y marbetes que debe llevar, también se entregará un reporte y el granel sobrante debidamente identificado y pesado.</p>	

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

<b>TITULO: TABLETAS DE IBUPROFENO</b> Compresión directa	<b>PEO DE MANUFACTURA</b> <b>PEO TFT -E004</b> Pág. 8 de 8 <b>En vigor: Septiembre de 2002</b> <b>Sustituye a: Nuevo</b>
<p>Conciliación Final: Cantidad teórica: 2000tabletas Cantidad obtenida: _____tabletas Mermas por acondicionamiento: _____tabletas Mermas por control en proceso: _____tabletas Mermas por control a producto terminado: _____tabletas</p> <p><b>Rendimiento Final =<math>\frac{\text{tabs. obtenidas}}{\text{tabs. teoricas}} \cdot 100 = \frac{\quad}{2000} \cdot 100 = \quad\%</math></b></p> <p>Nota: Se realiza el control de calidad a el producto terminado :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>&gt; Descripción</li><li>&gt; Peso promedio</li><li>&gt; Friabilidad</li><li>&gt; Tiempo de desintegración</li></ul> <div data-bbox="751 856 1053 943" style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"><b>TESIS CON FALLA DE ORIGEN</b></div>	



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TITULO: TABLETAS DE IBUPROFENO Compresión directa		PEO DE MANUFACTURA PEO TFT -E004 Pág. 1 de 8 En vigor: Septiembre de 2002 Sustituye a: Nuevo	
Escrita por: José A. Baeza C.	Revisada por: M. en C. Socorro Alpizar R.	Aprobada por: M. en C. Socorro Alpizar R.	
Equipo: _____ Integrantes: _____ _____ _____ _____		Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____	
LOTE: _____			
6. Tamaño estándar del lote: 2000 tabletas.			
7. Descripción: Tableta redonda de color blanco, convexa, lisa.			
FORMULACION:			
<b>TESIS CON FALLA DE ORIGEN</b>			





FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TITULO: TABLETAS DE IBUPROFENO Compresión directa						PEO DE MANUFACTURA PEO TFT -E004 Pág. 2 de 8 En vigor: Septiembre de 2002 Sustituye a: Nuevo			
Formulación 2:									
Componente	%	N° de Clave	N° de Análisis	P/a una tab.	P/a 2000 Tablet.	Realizó	Fecha	Verificó	Fecha
Ibuprofeno	69.00			400.0 mg	800.0g				
Prosolv 90	30.00			174.0 mg	348.0g				
Estearato de magnesio	1.00			6.0 mg	12.0g				
<b>TESIS CON FALLA DE ORIGEN</b>									



**FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

<b>TÍTULO: TABLETAS DE IBUPROFENO</b> Compresión directa	<b>PEO DE MANUFACTURA</b> PEO TFT -E004      Pág.3 de 8 <u>En vigor: Septiembre de 2002</u> <u>Sustituye a: Nuevo</u>
<p><b>8. Seguridad</b> El personal involucrado en la manufactura y control de tabletas debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia (cubrepelo), cubrebocas, lentes de protección y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje (esto incluye barniz para las uñas). El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor.</p> <p><b>9. Material y Equipo</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Tamiz de acero inoxidable #40</li><li>b) Charolas de plástico de 28x40x9 cm.</li><li>c) Espátula de acero inoxidable y mango de madera (15 cm)</li><li>d) Cucharón de plástico chico</li><li>e) Cucharón de plástico mediano</li><li>f) Espátula de acero inoxidable de 20 cm</li><li>g) Tableteadora ( Kilian)</li><li>h) Determinador de Friabilidad: Elecsa o Erweka</li><li>i) Medidor de dureza: Schleuniger</li><li>j) Balanza analítica: Sartoris, Oertling</li><li>k) Balanza granataria Ohaus</li><li>l) Juego de punzones y matriz de 18.0 mm</li><li>m) Cronómetro</li><li>n) Desintegrador: Elecsa, Equipar</li><li>o) Termómetro</li><li>p) Vidrio de reloj</li></ul>	

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TÍTULO: TABLETAS DE IBUPROFENO  
Compresión directa

PEO DE MANUFACTURA  
PEO TFT -E004 Pág.4 de 8  
En vigor: Septiembre de 2002  
Sustituye a: Nuevo

10. Procedimiento

Nota: Observar que el Ibuprofeno y el estearato de magnesio han sido tamizados por malla n° 40, en caso contrario realizar la operación.

10.1. Surtido y pesado de materias primas

	Realizó	Superviso
b) Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignada.	_____	_____
b) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas requeridas.	_____	_____
i) Verificar que las materias primas que va a emplear estén aprobados.	_____	_____
j) Identificar el contenedor de cada una de las materias primas requeridas.	_____	_____
k) Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas.	_____	_____
l) Trasladar las materias primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura.	_____	_____
m) Verificar el orden y limpieza del cubículo de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido.	_____	_____
n) Depositar las materias primas (contenedores Originales), en la mesa del cubículo no. " CENTRAL DE PESADAS 3".	_____	_____
10.2. Manufactura del granel.		
b) Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo asignado.	_____	_____
b) Identificar el cubículo asignado.	_____	_____
c) Mezclar el Ibuprofeno y el Prosolv 90 durante 10 minutos. ➡ Mezcla A	_____	_____

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

PEO DE MANUFACTURA	
PEO TFT -E004 Pág.5 de 8	
En vigor: Septiembre de 2002	
Sustituye a: Nuevo	
TITULO: TABLETAS DE IBUPROFENO Compresión directa	Realizó _____ Superviso _____
f) Se adiciona a la mezcla A el estearato De magnesio y se mezcla durante 5 minutos.	
g) Identificar y pesar la mezcla obtenida.	
Hora de inicio: _____	
Hora de término: _____	
Conciliación Parcial:	
Peso teórico: 1160.0 gramos (1)	
Peso obtenido: _____ gramos (2)	
Mermas: _____ gramos	
<b>RENDIMIENTO: <math>2/1 * 100 =</math> _____</b>	
OBSERVACIONES:	
_____	
_____	
_____	

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

PEO DE MANUFACTURA	
PEO TFT -E004 Pág.6 de 8	
En vigor: Septiembre de 2002	
Sustituye a: Nuevo	
TITULO: TABLETAS DE IBUPROFENO Compresión directa	
10.3 Compresión.	
a) Verificar la limpieza del área y equipo.	Realizó _____ Superviso _____
b) Identificar el cubículo asignado.	_____
c) Ajustar la tableteadora Kilian empleando punzones de 18 mm. de diámetro, planos y lisos.	_____
d) Comprimir las tabletas con las siguientes especificaciones: Peso promedio: 580.0 mg/tab. $\pm$ 5% (551.0- 609.0 mg). Dureza: 7.0-11.0 Kg./cm <sup>2</sup> . Friabilidad: Máximo 1%. Tiempo de desintegración: Máximo 30 min.	_____
e) Una vez que la tableteadora este ajustada, Proceder a tabletear (comprimir). Verificando Cada minuto el peso promedio, dureza y Friabilidad.	_____
f) Registrar los resultados obtenidos en la Gráfica de control correspondiente.	_____
g) Al finalizar la compresión verifique el orden y limpieza del cubículo empleados.	_____
h) Reciba el granel, en una bolsa doble de Polietileno, identifique y pese.	_____
i) Registre en las BITACORAS de cubículos y Maquinaria (equipo), la información solicitada. Hora de inicio: _____ Hora de término: _____	_____

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

<b>TITULO: TABLETAS DE IBUPROFENO</b> Compresión directa	<b>PEO DE MANUFACTURA</b> <b>PEO TFT -E004</b> Pág.7 de 8 <b>En vigor: Septiembre de 2002</b> <b>Sustituye a: Nuevo</b>
<p><b>Conciliación Parcial ( Compresión):</b></p> <p>Peso teórico: _____gramos = _____tabletas (1)</p> <p>Peso obtenido: _____gramos = _____tabletas(2)</p> <p><b>Mermas:</b></p> <p>Muestras para control de calidad = _____tabletas</p> <p>Ajuste del equipo = _____tabletas</p> <p><b>Rendimiento: <math>2/1 \cdot 100 =</math> _____%</b></p> <p><b>Observaciones:</b></p> <hr/> <hr/> <hr/>	
<p><b>10.4 Acondicionamiento.</b></p> <p>Se entregará acondicionado el granel; para lo cual deberá consultar las presentaciones de las tabletas de Ibuprofeno 400 mg que se encuentren en el mercado así como las leyendas y marbetes que debe llevar, también se entregará un reporte y el granel sobrante debidamente identificado y pesado.</p> <p style="text-align: right;"><b>TESTE CON FALLA DE ORIGEN</b></p>	



**FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

<b>TITULO: TABLETAS DE IBUPROFENO</b> Compresión directa	<b>PEO DE MANUFACTURA</b> <b>PEO TFT -E004</b> <b>Pág. 8 de 8</b> <b>En vigor: Septiembre de 2002</b> <b>Sustituye a: Nuevo</b>
<p>Conciliación Final: Cantidad teórica: 2000tabletas Cantidad obtenida: _____tabletas Mermas por acondicionamiento: _____tabletas Mermas por control en proceso: _____tabletas Mermas por control a producto terminado: _____tabletas</p> <p><b>Rendimiento Final =<math>\frac{\text{tabs.obtenisa}}{\text{tabs.teoricas}} \cdot 100 = \frac{\quad}{2000} \cdot 100 = \quad \%</math></b></p> <p>Nota: Se realiza el control de calidad a el producto terminado :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>&gt; Descripción</li><li>&gt; Peso promedio</li><li>&gt; Friabilidad</li><li>&gt; Tiempo de desintegración</li></ul>	

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**"REFERENCIAS  
BIBLIOGRAFICAS"**





## Bibliografía

Alpizar Ramos Ma. del Socorro; Manual de Prácticas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica II (1747); Facultad de Química, UNAM, 1998; pp. 49-54, 156-165.

Doelker E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. Drug Dev Ind Pharm 1993;19:2399-2741.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 7ª edición, Secretaría de Salud, México, 2000. pp 510-514.

Gennaro, A.R., Remington Farmacia, Vol. 1 y 2, 17ª edición, Ed. Médica Panamericana, Estados Unidos, 1998. pp 1842-1843, 2470-2489.

Lahdepa E. Crushing strength, disintegration time and weigh variation of tablets compressed form three Avicel® PH grades and their mixtures. European J of Pharm and Biopharmceutics 1997;43:315-322.

Tobyn M. Phisochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. Int J Pharmaceutics 1998; 169:183-194.

Wade Ainley and Weller Paul. Handbook of Pharmaceuticals Excipients, Second Edition, American Pharmaceuticals Association and The Pharmaceutical Press, Whashington, 1994.

Vijay K. Efecct of compressional force on the cristallinity of directly compressible cellulose excipients. Int J Pharmaceutics 1999;177:173-182.

[http:// www.excipient.com/Products/product.htm](http://www.excipient.com/Products/product.htm)

[http:// www.vademecum.medico.com](http://www.vademecum.medico.com)

[http: // www.nutrer.com](http://www.nutrer.com)