



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

INFLUENCIA DEL INCREMENTO EN EL AREA SUPERFICIAL
DEL ESTEARATO DE MAGNESIO, DURANTE EL PROCESO DE
COMPRESION.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

MARIA DE LOS ANGELES MARTINEZ TORRES



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES 2004
FAC. DE QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos
Vocal	Prof. Francisco García Olivares
Secretario	Prof. Eduardo Jiménez Leyva
1er. Suplente	Prof. Iván Alejandro Franco Morales
2º. Suplente	Prof. Efrén Hernández Baltazar

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Boehringer Ingelheim Promeco, Laboratorio Farmacéutico.
Maíz No. 49, Col. Barrio Xaltocan, Delegación Xochimilco, México D.F.

Nombre completo y firma del asesor del tema

M en F. Maria del Socorro Alpizar Ramos.



Nombre completo y firma del sustentante

María de los Ángeles Martínez Torres



AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por permitirme ser y estar, por ayudarme a conocer a todas las personas lindas que he encontrado a lo largo de mi vida.

A MIS PADRES

Por ser el modelo sobre el cual he construido mi vida, por enseñarme los principios básicos de sobre vivencia, y demostrarme que puedes alcanzar todo lo que te propones. Gracias por apoyarme en todo momento, por el cariño y el impulso para continuar.

A MIS HERMANAS

Mis compañeras de vida, gracias por estar ahí cuando las necesito.

A RODRIGO C.

Por haber hecho mi estancia en la facultad divertida, diferente y con sentido. Por haberse convertido en más que mi mejor amigo, por apoyarme, por enseñarme cosas que no aprendes en la escuela, por haberse convertido en alguien muy especial en mi vida, gracias por haber estado ahí conmigo, y por seguir dándome los consejos que muchas veces necesito.

A MIS MAESTROS

Por la paciencia y los conocimientos que demostraron hacia mí, especialmente a la Profesora Alpizar, mi tutora, por el apoyo en la realización de esta tesis.

A MIS AMIGOS

Gracias a cada una de las personas que conocí a lo largo de mis estudios, y que irremediamente dejaron una huella en mi vida: Luz Elena López, Alonso Pineda, Alina Tapia, Lorena Márquez, Alejandra Filippini, Manuel Castillo, Juan Carlos Gómez, Ingrid Medina, Berenice Villanueva, Vania Carmona, Lupita Centeno, René González, Verónica Moreno, Laura Madrigal y todos aquellos que han estado conmigo cuando los he necesitado.

Gracias a TP amigos, por todo lo que me han enseñado, por ayudarme en mi desarrollo profesional en Promeco, porque a pesar de las diferencias he encontrado el apoyo de cada uno de ustedes.

Gracias especialmente a *RUBÉN B.* por ser mi compañero y amigo, por apoyarme aún en los peores momentos, por escucharme, por sus consejos para este trabajo, gracias por todo.

Gracias a M. Torres, A. Soriano, y M. Palma, por los conocimientos que me han transmitido, y que han sido las herramientas para concluir este trabajo.

A MIS FAMILIARES

Gracias por estar ahí cuando los hemos necesitado, especialmente a Juan T. por el cariño que nos ha demostrado.

A grayscale, high-magnification microscopic image of a surface. The surface is covered with a regular grid of small, dark, square-like features, likely representing a surface coating or a specific material structure. The grid is slightly irregular and shows some texture. The background is a lighter, grainy gray.

Influencia del Incremento en el Área Superficial del Estearato de Magnesio, durante el Proceso de Compresión

Angeles Martínez Torres

Índice

I	INTRODUCCIÓN	11
	Objetivo	12
	Hipotesis	12
II	ANTECEDENTES	13
	 CAPÍTULO 1 Área Superficial y Tamaño de Partícula	 14
	 CAPÍTULO 2	
	Tabletas	16
	Ventajas	16
	Desventajas	17
	Características	17
	Aspectos a considerar durante la fabricación de una tableta	18
	Composición General	18
	Clasificación	19
	Tabletas Comprimidas	19
	Tabletas Moldeadas	20
	 CAPÍTULO 3	
	Excipientes	21
	Diluyentes	21
	Aglutinantes	22
	Desintegrantes	22

Adsorbentes	22
Humidificantes	23
Colorantes	23
Saborizantes y Edulcorantes	23
Lubricantes	24

Capitulo 4

Estearato de Magnesio	25
Definición	25
Características	27
Fotografías	28

CAPÍTULO 5

Formulación de Tabletas	29
Preformulación	29
Tamaño de Partícula	30
Densidad	31
Carga Estática	31
Flujo	31
Compresibilidad	31
Higroscopicidad	31
Solubilidad	32
Diseño de una Tableta	32
Principio Activo	33
Selección de Excipientes	33
Selección de Lubricantes y Deslizantes	37

CAPÍTULO 6

Método de Fabricación	38
Granulación Vía Húmeda	38
Granulación Vía Seca	44
Compresión Directa	45
Moldeado	47

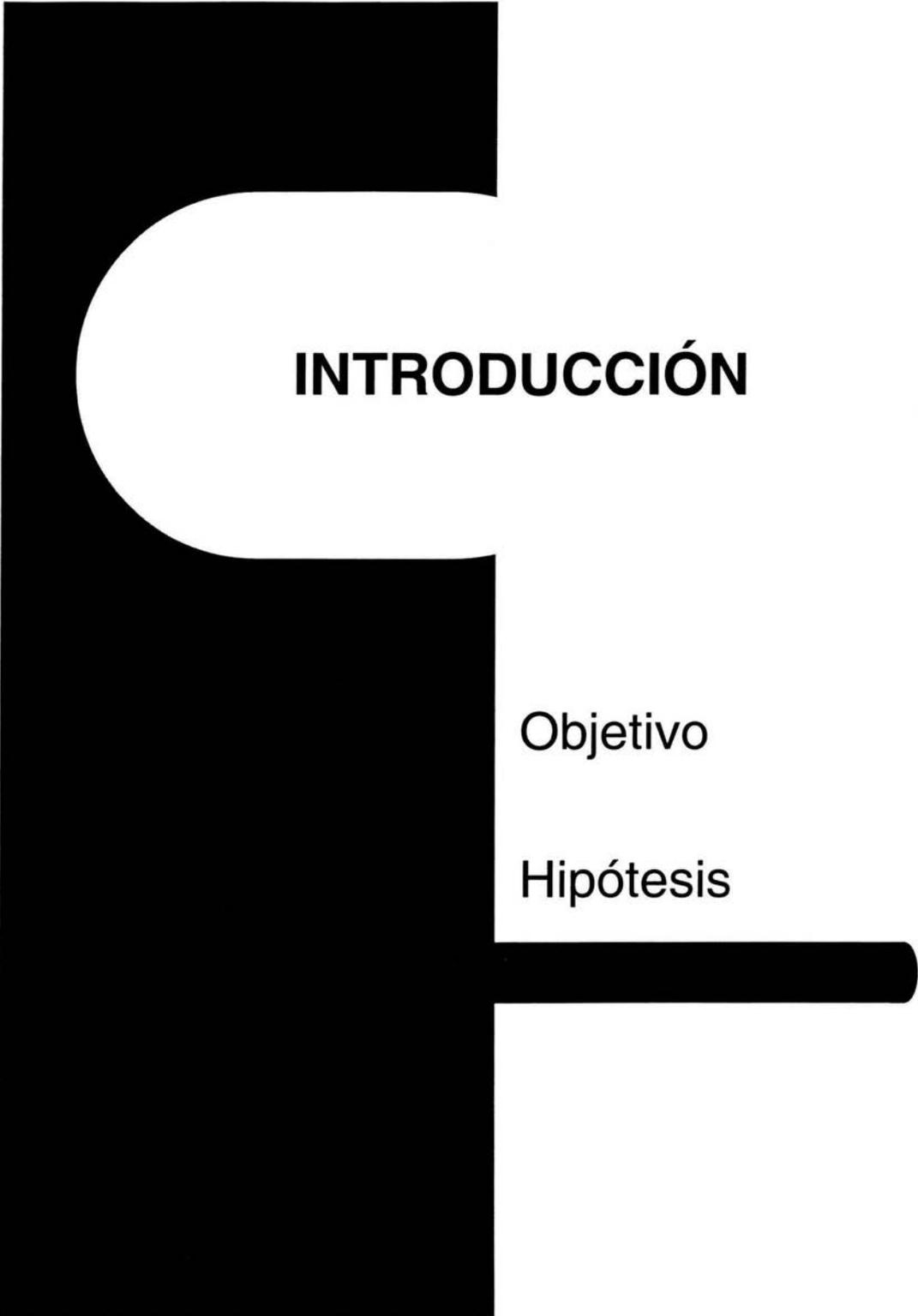
CAPÍTULO 7

Especificaciones de la Tableta	48
Descripción	48
Dureza	48
Friabilidad	48
Uniformidad de Dosis	49
Tiempo de Desintegración	49

CAPÍTULO 8

Polvos	50
Consideraciones Físicoquímicas	51
Evaluación Reológica de Polvos	52
Distribución de Tamaño de Partícula	52
Velocidad de Flujo	52
Densidad	52
% Compresibilidad	53
Ángulo de Reposo	54
Angulo de Espatula	55
Coeficiente de Uniformidad	55
Indice de Carr	56

III	DESARROLLO EXPERIMENTAL	58
IV	RESULTADOS	61
V	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	66
VI	CONCLUSIONES	70
VII	BLIBLIOGRAFÍA	72
VIII	ANEXOS	75



INTRODUCCIÓN

Objetivo

Hipótesis

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, todas las innovaciones en las máquinas de comprimir se han centrado en obtener un incremento en el rendimiento de los procesos de compresión y, paralelamente en conseguir una mejora de la calidad y la fiabilidad del producto.

Existen muchos factores que influyen en el proceso de compresión¹, como pueden ser el herramental utilizado (matrices, punzones), la máquina tableteadora utilizada (Killian, Fette, Manesty, Comprima, etc), las características reológicas del granulado, etc.

Y así como existen diferentes factores que influyen en la compresión, podemos variar algunas características de los excipientes utilizados en la formulación, para mejorar dicho proceso.

Los lubricantes, son parte fundamental de un comprimido, mejoran el flujo del granulado y por lo tanto favorecen la compresión.

Se utilizan para reducir 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.

Los lubricantes se clasifican en:

- Deslizantes: Permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz (dióxido de silicio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco y estearatos de magnesio, calcio o zinc)
- Lubricantes: Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta (Estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicoles, acetato y benzoato de sodio).

¹ *Estudio Comparativo del diseño de máquinas de comprimir rotativas*. Tecnología Industrial S. Corner Beltrán, R. Salazar Macian. Barcelona España.

-
- Antiadherentes: Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones (talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio)

El lubricante que utilizaremos en este estudio es el Estearato de Magnesio², el cual es un compuesto constituido por una mezcla de ácidos orgánicos sólidos con magnesio, y consiste en proporciones variables de Estearato de Magnesio y Palmitato de Magnesio. Los ácidos grasos son derivados de fuentes comestibles. Este contiene no menos del 4.0 % y no más del 5.0% de Magnesio.

En la Industria Farmacéutica se busca realizar modificaciones en el proceso, para lograr una mayor productividad de estos.

Al utilizar del impacto del incremento en el área superficial del estearato de magnesio, como un factor que favorecerá la fluidez del granulado y por tanto la compresión, lo cual podemos ver reflejados en un proceso más robusto que nos permitirá comprimir a velocidades superiores a las normales.

OBJETIVO

- ◆ Evaluar el efecto del incremento en el área superficial de Estearato de Magnesio en el proceso de compresión.
- ◆ Favorecer las propiedades de flujo (Velocidad de Flujo, Índice de Carr, etc.) del granulado.
- ◆ Optimizar el proceso de compresión, al mejorar el efecto lubricante del Estearato de Magnesio.

HIPÓTESIS

- ◆ El Estearato de Magnesio con mayor área superficial incrementará la velocidad de compresión, al favorecer la fluidez del granulado.

² Handbook of Pharmaceutical Excipients. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey and Paul J. Weller. Fourth Edition, Pharmaceutical Press.



ANTECEDENTES

ÁREA SUPERFICIAL Y TAMAÑO DE PARTÍCULA

El área superficial de un polvo³ es determinada por la absorción física de un gas en la superficie de un sólido, y como una medida de la cantidad de gas adsorbido, correspondiente a una capa simple en la superficie. La cantidad de gas adsorbido puede ser medida por un método gravimétrico, volumétrico o flujo continuo.

Existen varias propiedades físicas y químicas de los fármacos que pueden ser afectadas por la distribución de su tamaño de partícula, el tamaño de partícula juega un papel muy importante en la homogeneidad de la tableta, cuando existen diferencias en los tamaños entre los excipientes y los principios activos pueden provocarse una segregación. Este efecto es mas grande cuando los diluentes y los principios activos son muy diferentes entre sí.

El tamaño de partícula es un factor en la estabilidad del producto, los materiales finos son mas fáciles de desestabilizarse por la atmósfera de oxígeno, calor, luz, humedad y por ende pueden interaccionar mas fácilmente con otros excipientes.

Es importante decidir el tamaño de partícula de las materias primas utilizadas, para mantener y controlarlas durante los procesos. Cuando las partículas tienen un tamaño de partícula de 30 μm o menos no es necesario realizar algún tipo de trituración.

Existen diferentes técnicas para determinar el tamaño de partícula, siendo la microscopia la más utilizada, así como instrumentos basados en láser y esparcimiento de luz; existen otras técnicas basadas en centrifugación y suspensión de aire.

Con respecto a la determinación del área superficial de polvos, se ha incrementado la atención en su uso durante los últimos años. Las técnicas empleadas son relativamente simples, y los datos obtenidos reflejan el tamaño de la partícula. La relación entre los dos parámetros es inversamente proporcional, de tal manera que si algún polvo lo sometemos a trituración provocamos un incremento en su área superficial.

³ USP 27, The United States Pharmacopeia, January 2004, Toronto Ontario

El método más común para determinar el área superficial es basado en la teoría de adsorción de Brunauer-Emmet-Teller (BET); la teoría se basa en que la sustancia puede absorberse en una capa de gas bajo ciertas condiciones de presión parcial y temperatura.

Conociendo la capacidad de la mono capa de un adsorbente y el área de la molécula adsorbida, puede calcularse el área superficial.

El nitrógeno es el adsorbente más utilizado, a una presión parcial establecida por la mezcla de este con un gas inerte, típicamente el helio. Los procesos de adsorción son a temperaturas de $-195\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Se ha demostrado que a una presión parcial del nitrógeno (30%) y a una temperatura de $-195\text{ }^{\circ}\text{C}$, la polaridad del nitrógeno es suficiente para que se den las fuerzas de atracción de tipo Van Der Waals entre el adsorbente y la muestra. Es importante considerar que bajo estas condiciones la energía cinética presente se incrementa y provoca una mayor atracción intramolecular entre el nitrógeno; sin embargo, esto no es suficiente para romper el enlace entre el nitrógeno y los átomos distintos a él.

Actualmente sabemos que existe una relación entre el diámetro de partículas hipotéticas y su área superficial, encontrando que es:

<i>Diámetro (μm)</i>	<i>Área Superficial Específica (m^2/g)</i>
0.25	24
0.50	12
1.0	6
2.0	3
4.0	1.5
10.0	0.63
15.0	0.4
20.0	0.3
40.0	0.15

TABLETAS

Las tabletas pueden definirse como una forma farmacéutica sólida de dosificación unitaria, cuyo método de fabricación incluye la compresión uniforme de las partículas o el moldeo⁴; están constituidas por principios activos y excipientes, y permiten una gran versatilidad en sus formas: planas, cóncavas, en forma de cápsula y cualquier otra forma.

Existen comprimidos de biodisponibilidad programada, los cuales liberan gradualmente los fármacos que contienen. La diversidad de subformas y denominaciones denotan variantes sean en la composición, el uso, el sitio de aplicación, la técnica de manufactura, etc. Así los comprimidos bucales poseen características organolépticas especiales, las pellas (pellets) tienen forma especial y deben ser estériles, los multicapa llevan controles especiales; los recubiertos requieren operaciones accesorias que son diversas según sean o no gastrorresistentes.

Existen ventajas y desventajas relacionadas con ellas, las cuales son:

VENTAJAS⁵

- ◇ Permiten obtener dosis exactas
- ◇ Se pueden enmascarar los sabores u olores desagradables de los Principios activos.
- ◇ Fácil transporte
- ◇ Fácil administración
- ◇ Sencillez en su manufactura
- ◇ Estabilidad
- ◇ Costo de fabricación bajo
- ◇ Diversidad de formas

⁴ Gennaro Alfonso R., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, 1985.

⁵ Alpizar Ramos Socorro, Hernandez Baltazar Efrén, "Formas Farmacéuticas Sólidas", 2004 México, UNAM/JAEM

DESVENTAJAS

- ◇ No puede administrarse en pacientes inconscientes, bebés, ancianos y aquellos que sufren trastornos en el tracto gástrico
- ◇ Algunos principios activos pueden presentar problemas de biodisponibilidad
- ◇ Fármacos líquidos difícilmente pueden fabricarse con esta forma farmacéutica
- ◇ Es difícil alcanzar la uniformidad de contenido con fármacos cuya dosis es muy alta o muy pequeña.

CARACTERÍSTICAS

Las tabletas deben ser fuertes para resistir los golpes y la abrasión que sufrirán durante la manufactura, acondicionamiento, envío y uso; esta característica es medida por pruebas de dureza y friabilidad. El contenido de fármaco y peso de la tableta debe ser uniforme, esto es monitoreado por la determinación de variación de peso, uniformidad de peso y contenido; también es importante conocer la solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas, así como la permeabilidad por el sistema gastrointestinal que nos indica el % disolución y finalmente el tiempo de desintegración que será el tiempo que tarda un comprimido en romperse en pequeñas partículas o gránulos.

Las tabletas deben ser elegantes, para lo cual evaluamos aspectos como color, dimensiones, presencia de logos y variedad de formas, y un aspecto que es muy importante es que deben mantenerse estables.

ASPECTOS A CONSIDERAR DURANTE LA FORMULACIÓN DE UNA TABLETA

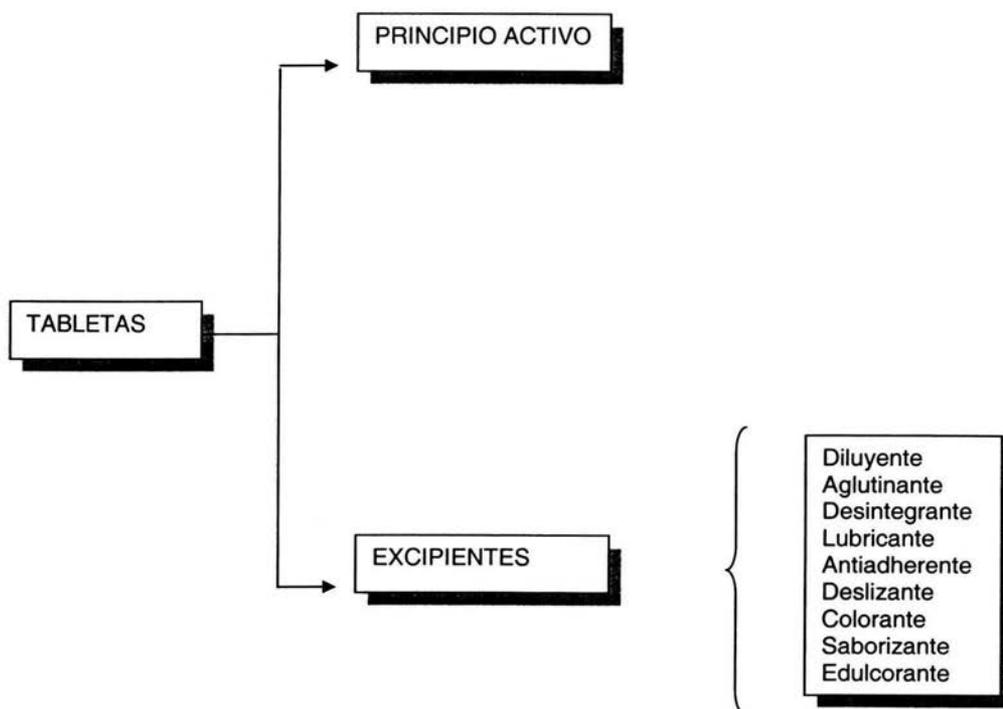
Algunos de los aspectos que deben considerarse cuando se va a realizar una tableta son:

- Dosis o cantidad del principio activo
- Estabilidad del principio activo
- Solubilidad del principio activo
- Densidad real del principio activo
- Compresibilidad del principio activo
- Selección de excipientes

- ❑ Método de granulación
- ❑ Capacidad, dimensiones y tipo de tableteadora por emplear
- ❑ Condiciones ambientales (humedad relativa y temperatura)
- ❑ Estabilidad final del producto
- ❑ Biodisponibilidad del principio activo.

COMPOSICIÓN GENERAL

Las tabletas se encuentran constituidas por principios activos en polvo, cristales o gránulos, los cuales se mezclan con materiales inertes (excipientes)⁶.



⁶ FMC, Workshop Teórico – Práctico “Desarrollo y Optimización de Formulaciones de Sólidos y Suspensiones Farmacéuticas”.

Durante la fabricación de un producto no se utilizan todos los materiales expuestos anteriormente, los tres últimos son opcionales y los demás dependerán de las características físico-químicas del fármaco y de los excipientes usados, puesto que algunos cumplen con varias funciones.

CLASIFICACIÓN

Existen varias maneras de clasificar a las tabletas, una de esas clasificaciones es de acuerdo a los procesos de manufactura, y estas son comprimidos o moldeados.

1) TABLETAS COMPRIMIDAS

Son tabletas que se fabrican por compresión, contienen una serie de excipientes: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y edulcorantes. Dentro de este tipo de tabletas podemos encontrar una subclasificación:

- **Tabletas recubiertas por azúcar o polímeros:** Presentan una cubierta que permite dosificar fármacos de sabor u olor desagradable, proteger aquellos que son susceptibles a la oxidación, así como para regular la liberación del fármaco
- **Tabletas para administración oral:** Son aquellas que se depositan en la boca ya sea para deglutir en forma íntegra o previamente trituradas (masticables)
- **Tabletas para disolverse:** Se emplean para preparar soluciones o para impartir determinadas características a las soluciones
- **Tabletas efervescentes:** Son las que contienen adicionalmente al fármaco, bicarbonato de sodio y un ácido orgánico como tartárico o cítrico. En presencia de agua, estos excipientes reaccionan y liberan dióxido de carbono el cual actúa como desintegrador y produce efervescencia.
- **Tabletas vaginales:** son aquellas que se depositan en la vagina.

- Tabletas bucales y sublinguales: se disuelven con lentitud en la cavidad bucal. Las tabletas sublinguales se disuelven rápidamente.

2) TABLETAS MOLDEADAS

Las tabletas moldeadas fueron originalmente introducidas por Fuller en 1878. Las tabletas moldeadas son comúnmente preparadas empleando ingredientes solubles de forma tal que la tableta se desintegre rápidamente, dentro de los excipientes mas empleados están la lactosa, dextrosa, manitol y mezcla de ellos.

EXCIPIENTES

Son los componentes de la forma farmacéutica que no tienen actividad farmacológica⁶, y cuya función es proveer estabilidad física, química y/o biológica al fármaco, así como de favorecer su dosificación. Influyen determinantemente en la biodisponibilidad del fármaco, así como en los parámetros a evaluar en las tabletas.

Los excipientes deben cumplir con las siguientes características:

- Inertes
- Fáciles de adquirir
- Sin olor
- Sin sabor
- Color compatible con el principio activo
- No sensibilizantes
- Compatibles con los componentes de la formulación
- Estables
- No deben interferir con la biodisponibilidad del fármaco
- No tóxicos.

CLASIFICACIÓN DE LOS EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FABRICACION

En la fabricación de tabletas los excipientes utilizados son:

- Diluyentes

Nos permiten dar volumen, soporte y cohesividad al principio activo. Sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir un granulado adecuado para comprimir, preferentemente deben ser hidrófilos. Los mas utilizados son almidón, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celulosa microcristalina (avicel), fosfato dibásico y tribásico de calcio, sulfato de calcio, caolín y cloruro de sodio.

⁶ Code of Federal Regulations. Food and Drug Administration. 21 CFR part 210 and 21 CFR part 211. PDA. April 2001

□ Aglutinantes

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. Estos materiales pueden ser incorporados en polvo seco, en una proporción del 1 al 5%, o en solución en una proporción del 10 al 20%.

Entre los aglutinantes mas utilizados se encuentran: 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 hidroalcoholica, alginato de sodio y polietilenglicoles grados 4000 a 6000.

□ Desintegrantes

Son excipientes que facilitan la desintegración o disgregación de la tableta en agua o jugo gástrico, con el fin de acelerar la liberación del principio activo de la tableta; esto se logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta. Su incorporación puede ser en la fase externa, o interna-externa del granulado para garantizar que los gránulos se desintegren. Aunque no hay que olvidar que la desintegración de las tabletas también depende de otros parámetros y excipientes.

Los desintegrantes pueden adicionarse en un margen que va del 1 al 15% y los mas utilizados son: almidones de maíz y papa, almidón de glicolato de sodio, celulosas microcristalinas, crospovidona, croscaramelosa sodica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sodica, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido alginico y alginato de sodio.

□ Adsorbentes

Su función consiste en captar, por adsorción, componentes líquidos o humedad (almidones para captar aceites; dióxido de silicio coloidal para captar agua y aceites; celulosa microcristalina para captar aceites, agua y pasta; fosfato de calcio tribásico para captar aceites y pastas).

- Humidificantes

Se utilizan para evitar un secado excesivo del granulado, los más usados son la glicerina del 1 al 3% incorporada al líquido de la granulación, y el almidón.

- Colorantes

Se utilizan con la finalidad de eliminar colores desagradables; como medio de identificación de productos y/o para mejorar la elegancia de los productos. Son compuestos orgánicos o inorgánicos, pigmentos u otras sustancias coloridas o combinación de dos o más de ellas, que se mezclan con los alimentos, medicamentos, cosméticos o se aplican al cuerpo humano. Se obtienen por un proceso de síntesis, extracción, separación, con o sin cambios intermedios o finales de identidad. Su origen puede ser vegetal, animal o mineral.

Algunos colorantes o sus impurezas, resultado de su proceso de síntesis u obtención, causan reacciones adversas leves o moderadas; inclusive se han reportado casos de efectos cancerígenos.

Los mas utilizados son FD&C y D&C en toda su gama de colores, los cuales son incorporados en solución con el líquido de granulación, o en polvo premezclado para el caso de compresión directa. Se les utiliza en una proporción aproximada del 0.05%

- Saborizantes y edulcorantes

Su uso no es limitado a tabletas masticables, son líquidos aceitosos que se pueden incorporar en la solución aglutinante, o en seco. Los más utilizados son la sacarina y el aspartame

□ Lubricantes

Los lubricantes son componentes esenciales de todas las formulaciones de tabletas, un lubricante puede definirse como un excipiente que reduce la fricción⁷.

Se utilizan para reducir 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 pueden clasificar en tres subgrupos⁸:

- Deslizantes: Permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz (dióxido de silicio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco y estearatos de magnesio, calcio o zinc)
- Lubricantes: Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta (Estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicoles, acetato y benzoato de sodio).
- Antiadherentes: Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones (talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio)

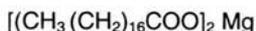
⁷ Tablet Lubricants I. Theory and modes of action, Moody G., Rubinstein M.H., FitzSimmons R.A., International Journal of Pharmaceuticals, 9(1981) 75-80

⁸ Remington Farmacia, R. Gennaro Alfonso, Editorial Medica Panamericana, 19° edición.

ESTEARATO DE MAGNESIO

El estearato de magnesio⁹ es un efectivo lubricante para las tabletas¹⁰, compuesto por una mezcla de ácidos orgánicos sólidos con magnesio, y consiste en proporciones variables de estearato de magnesio y palmitato de magnesio. Los ácidos grasos son derivados de fuentes comestibles. Este contiene no menos del 4.0 % y no más del 5.0% de Magnesio, calculado en base seca.

La fórmula desarrollada es la siguiente



Es un compuesto hidrófobo, y puede retardar la disolución del fármaco, por lo que es usado en bajas concentraciones. Si incrementamos las cantidades de estearato de magnesio y los tiempos de mezclado, podemos provocar que los polvos no se disuelvan adecuadamente.

Después del mezclado del estearato de magnesio con el resto de la formulación, se ha observado un incremento en el coeficiente de variación de mezclado y un decremento en la velocidad de disolución.

Existen varias formas cristalinas del estearato de magnesio, trihidratada, dihidratada, amorfa y anhidra. Las propiedades físicas del estearato de magnesio pueden variar entre los diferentes fabricantes, de acuerdo al método de fabricación, aunque cabe mencionar que aún con el mismo método de fabricación se observan ligeras diferencias en las propiedades físicas.

Es un compuesto estable, aunque debe mantenerse en lugares secos, libres de la humedad, es un compuesto incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro.

⁹ Handbook of Pharmaceutical Excipients. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey and Paul J. Weller. Fourth Edition, Pharmaceutical Press.

¹⁰ Evaluación de la estructura y lubricación del Estearato de Magnesio. S.B. Marwaha & M.H. Rubinstein, International Journal of Pharmaceutics, 43 (1988) 249-255.

El método de manufactura¹¹ puede ser producto de la reacción entre el cloruro de magnesio con estearato de sodio, o por reacción entre el óxido de magnesio, hidróxido o carbonato, con ácido esteárico a elevadas temperaturas.

El estearato de magnesio no es tóxico, aunque el consumo de grandes cantidades puede producir un efecto laxante o irritación de mucosas. Ensayos de toxicidad en ratas han demostrado que no es irritante en piel, y no es tóxico al ser inhalado. No se ha demostrado que sea carcinogénico.

Información General:

Sinónimos:	Sal magnésica del ácido octadecanoico
Nombre químico	Octadecanoato de magnesio
Numero de registro CAS	557-04-0
Función	Lubricante para tabletas y cápsulas
Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas o tecnológicas	Es ampliamente usado en formulaciones cosméticas, alimentarias y farmacéuticas. Primordialmente es usado como lubricante en la fabricación de cápsulas y tabletas a una concentración de 0.25% - 5.00 %.
Descripción	El estearato de magnesio es un polvo fino, blanco, precipitado, impalpable de baja densidad.

¹¹ Handbook of Pharmaceutical Excipients. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey and Paul J. Weller. Fourth Edition, Pharmaceutical Press.

Sus propiedades típicas podemos enlistarlas en la siguiente tabla:

CARACTERÍSTICA	LIMITE
Forma Cristalina	El Estearato de Magnesio de alta pureza ha sido aislado como forma trihidratada, dihidratada y anhidra.
Densidad (Aparente)	0.159 g/cm ³
Densidad (Compactada)	0.286
Densidad (Verdadera)	1.092
Punto de Fusión	250 °C
Fluidez	Polvo cohesivo, con flujo pobre

Durante el presente estudio se evaluarán dos tipos de Estearato de Magnesio, cuya principal diferencia radica en el área superficial de cada uno.

Ambos Estearatos son de origen vegetal.

Las siguientes fotografías¹² nos muestran la forma microscópica del estearato de magnesio.



¹² Handbook of Pharmaceutical Excipients. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey and Paul J. Weller. Fourth Edition, Pharmaceutical Press.

FORMULACIÓN DE TABLETAS

Son varias las condiciones necesarias para obtener una tableta de calidad, destacándose la compatibilidad entre los excipientes, el adecuado flujo de la mezcla, las suficientes propiedades cohesivas para formar tabletas firmes y fuertes, las adecuadas propiedades lubricantes para prevenir que se pegue el granulado a los punzones y matrices, uniformidad en la dosis del principio activo de cada tableta y la factibilidad de ser fabricadas en maquinas de alta producción.

PREFORMULACIÓN

La preformulación es el primer paso para el desarrollo de un producto, y puede ser definida como la investigación de las propiedades físicas y químicas de un principio activo solo o cuando se combina con excipientes.

El principal objetivo es recopilar la información necesaria, que permita al formulador hacer productos que cumplan con los objetivos para los cuales fueron creados.

Es importante caracterizar el principio activo, es decir, conocer cada una de las siguientes características¹³:

1. Nombre químico
2. Estructura química
3. Características físicas
 - a. Morfología
 - b. Tamaño de partícula
 - c. Densidad aparente
 - d. Densidad compactada
 - e. Cambios estáticos
 - f. Propiedades de flujo
 - g. Compresibilidad
 - h. Higroscopicidad

¹³ Technology Transfer. ISPE 2003.

- i. Solubilidad
- j. pH
- k. Estabilidad
 - i. Al calor
 - ii. Humedad
 - iii. Luz
 - iv. Oxidación
 - v. En presencia de excipientes.

Tamaño de partícula

Las propiedades físicas del principio activo son afectadas por el tamaño y forma de sus partículas, así como su comportamiento biofarmacéutico. Hay principios activos muy poco solubles que muestran una disolución muy lenta; sin embargo, esta condición cambia cuando dicho principio activo se administra finamente dividido.

El tamaño de las partículas también influye en la homogeneidad de la tableta; cuando existe una marcada diferencia entre el tamaño de las partículas del principio activo y de los excipientes provoca *segregación* y por lo tanto tendremos tabletas con diferentes cantidades de principio activo.

La forma de las partículas también influye en el flujo y en la eficiencia de la mezcla de los polvos. Si el tamaño de las partículas es muy pequeño, puede ocurrir electricidad estática que dificulta el manejo del material, sin embargo esta condición puede ser mejorada cuando el principio activo se mezcla con el excipiente adecuado.

Existen varios métodos para determinar el tamaño de partícula, destacándose la microscopía electrónica o utilizando una malla, el cual es el método más apropiado.

Densidad

La densidad es un parámetro que juega un papel muy importante ya que va a influir en el flujo de las mezclas, en el tamaño de las tabletas y también en la segregación. Se define como la masa de una sustancia dividida entre su volumen.

Flujo

Las propiedades de flujo de los polvos son críticas para la operación de tableteo eficiente, esto asegurara una aceptable uniformidad de peso en las tabletas. De manera que si se determina que el principio activo tiene propiedades de flujo pobres, debe seleccionare un excipiente adecuado que compense ese problema. A veces es necesario hacer una doble compresión para poder corregir estos problemas, o una granulación.

Compactabilidad

Es la habilidad que tienen los polvos de formar tabletas compactas y duras en maquinas tableteadoras bajo una presión aplicada.

Muchos principios activos pueden existir en más de una forma cristalina, esta propiedad es conocida con el nombre de polimorfismo dando como resultado que cada forma se comporte de manera distinta, con propiedades físicas diferentes, formas de cristales diferentes, comportamiento en la compactación, flujo y estabilidad diferentes.

Higroscopicidad

Muchos principios activos tienden a absorber humedad del aire, esto puede influenciar el flujo, la compresión y la dureza de la tableta. Este parámetro debe tomarse en cuenta para el almacenamiento del producto final y elección de los excipientes.

Solubilidad

La solubilidad es definida como la cantidad máxima de soluto que puede disolverse en una cantidad de solvente a una temperatura específica. Es la capacidad que tienen los fármacos sólidos para disolverse y así poder ser administrados oralmente, con actividad sistémica deben disolverse en el tracto gastrointestinal antes de su absorción, así, el tiempo de disolución puede influenciar el tiempo de su absorción, razón por la cual la disolución es el parámetro de mayor importancia en una tableta.

DISEÑO DE UNA TABLETA

El diseño de una tableta envuelve una serie de responsabilidades por parte del formulador, ya que debe fabricar una tableta con características óptimas de dureza, friabilidad, desintegración y disolución.

En una formulación podrán estar cualquiera de los siguientes componentes:

1. Principio activo
2. Diluyente
3. Desintegrante
4. Lubricante
5. Antiadherente
6. Deslizante
7. Saborizante
8. Colorante

PRINCIPIO ACTIVO O FÁRMACO

Un principio activo¹⁴ es una sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

¹⁴ Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos

SELECCIÓN DE EXCIPIENTES

Hay una amplia variedad de excipientes a escoger¹⁵, el formulador elegirá todos los que son compatibles con el principio activo y comenzará a formular usándolos solos o combinados, teniendo en cuenta el tamaño del lote y la velocidad de la maquina (ya que las maquinas de alta velocidad necesitaran excipientes de gran flujo para poder obtener tabletas de igual peso). Las formulas serán probadas y se escogerá la mejor.

En una tableta de liberación controlada la fuerza de compresión puede influir sobre el tiempo de liberación del fármaco de la tableta, por lo tanto, en este caso la fuerza de compresión deberá ser incluida como un factor en un estudio de optimización de la formulación.

DILUYENTES AGLUTINANTESDiluyentes – Aglutinantes Solubles

MATERIAL	HUMEDAD	DENSIDAD g/mL
Lactosa Spray Dried	5%	0.66-0.78
Fast Flow (Tabletose)	5%	0.58-0.70
Lactosa Anhidra (DCL-21)	0.25 – 0.5 %	0.60-0.74
DI - PAC (Sucrosa)	0.4 – 0.75%	0.60-0.90
Dextrosa Monohidrata (Erdex)	7.8-9.2%	0.70-0.85
Sorbitol	1%	0.38-0.46
Manitol	0.3% max	1.52
Maltodextrina (Maltrin) A-150-180 200-250	6%	0.30-0.61

¹⁵ Pharmaceutical Technology. Fundamental Pharmaceutics. Eugene L. Parrott, Ph. D. Burgess Publishing Company

Diluyentes – Aglutinantes Insolubles o poco solubles

MATERIAL	HUMEDAD	DENSIDAD g/mL
Almidón Pregelatinizado NF	12-13%	0.62
Starch 1500	7-12%	0.60
Celulosa Microcristalina	4%	
Avicel pH 101, 102, 200		0.28/0.30/0.32
Avicel pH 112	1%	0.30
Avicel pH 301, 302	4%	0.38/0.39
Celulosa en polvo (Elcema)	4-5%	
Emcompress, Ditab o Calstar	0.4-0.5%	0.91
Fosfato dicalcico dihidratado		
Fosfato tricalcico (Tri Tab)	0.4%	8.00
Calcio Sulfato Dihidratado NF		
Compactrol	0.33%	1.30-1.40
Carbonato de calcio	2%	

Los diferentes tipos de avicel¹⁶ se utilizan de acuerdo a las características de los excipientes de la formulación, o bien el método de fabricación a seguir, la siguiente tabla nos puede ayudar a diferenciar entre ellos.

AVICEL	Uso
pH 101	Se recomienda usar en granulación húmeda
pH 102	Es recomendado en compresión directa ya que sus partículas son de mayor tamaño que las del pH 101 dándole un mayor flujo.
pH 103 pH 112 pH 113	Son ideales para ser usados con materiales sensibles a la humedad, ya que tienen un menor contenido de esta.
pH 105	Puede ser usado en la compresión directa de materiales cristalinos y granulares, ya que tiene partículas de un tamaño pequeño, puede ser mezclado con pH 102 o pH 200, de esta manera se aumentan las propiedades de flujo o compresión.

¹⁶ FMC, Workshop Teórico – Práctico "Desarrollo y Optimización de Formulaciones de Sólidos y Suspensiones Farmacéuticas".

AVICEL	Uso
pH 200	Al poseer partículas redondas, incrementa el flujo en la tolva, provocando un llenado uniforme de las matrices, reduciendo la variación de peso y dando tabletas de contenido uniforme. El Avicel pH 200, es el que tiene mejor propiedad de flujo.
pH 301	Tiene una alta densidad, lo que permite tener tabletas de peso uniforme y de menor tamaño.
pH 302	Tiene la densidad característica del pH 301, con partículas del tamaño del pH 102; incrementa el flujo del material, la uniformidad en las tabletas de grandes pesos y representa un potencial para tabletas pequeñas.

Para la elección del diluyente adecuado, no debemos olvidar que si el fármaco es insoluble, debemos seleccionar algún aglutinante soluble. Si el fármaco es soluble se elegirá un excipiente insoluble. El porcentaje a utilizar dependerá del principio activo y su dosificación, así como de sus características físicas y químicas.

Si la dosificación es de 5 mg, o menos, el porcentaje mayor será del diluyente, pero hay que tener muy en cuenta que la tableta no sea grande y por lo tanto es necesaria la elección apropiada de los punzones.

SELECCIÓN DE LUBRICANTES Y DESLIZANTES

Los estearatos de magnesio, sodio y calcio, pueden reaccionar con productos con un pH ácido, en ese caso debemos usar Ácido esteárico o talco, aunque definitivamente la elección se hará de acuerdo con la solubilidad en agua del principio activo.

Lubricantes Insolubles en Agua

MATERIAL	RANGO USUAL
Estearato de magnesio, calcio, sodio	0.2-1
Ácido esteárico	0.25-2
Esteroles	0.25-2
Talco	1-5
Ceras	1-5

MATERIAL	RANGO USUAL
Esterowet	1-5
Gliceril Behenato, Compritol 888	1-5
Fumarato Estéril sodico Pruv	1-5

Lubricantes solubles en Agua

MATERIAL	RANGO USUAL
Benzoato de Sodio	5
Cloruro de sodio	5
DL-Leucine	1-5
Carbowax 4000	1-5
Carbowax 6000	1-5
Oleato de sodio	5
Acetato de sodio	5
Lauril sulfato de sodio	1-5
Lauril sulfato de magnesio	1-2

La elección del antiadherente es muy estrecha ya que el número de ellos es pequeño y puede usarse cualquiera de ellos, lo más importante es el porcentaje que se utilizará de acuerdo al peso de la tableta. Igualmente pasara con los antiadherentes y Lubricantes.

Aunque estos se encuentran en cantidades pequeñas con relación al peso total de la tableta, tienen una influencia muy marcada en el comportamiento de las mezclas.

Antiadherentes

MATERIAL	RANGO USUAL
Talco	1-5
Almidón de maíz	3-10
Cab-O-Sil o Aerosil 200	0.1-0.5
Syloid	0.1-0.5
DI-Leucine	3-10
Lauril sulfato de sodio	<1
Estearatos metálicos	<1

Deslizantes

MATERIAL	RANGO USUAL
Talco	5
Almidón de maíz	5-10
Cab-O-N-Sil	0.1-0.5
Syloid	0.1-0.5
Aerosil 200	0.5-3

Desintegrantes

MATERIAL	CONCENTRACIÓN
Almidón de maíz USP	5-15%
Almidón de arroz	
Almidón modificado star R x 1500	5-10 %
Avicel pH Elcema (Celulosa)	10-15%
Ácido algínico (Kelacid)	
Primogel (Almidón glicolato sodico) Explotab	4-8%
Croscarmelosa sodica	0.5-3%

MÉTODO DE FABRICACIÓN

Para obtener tabletas de excelente calidad, es indispensable contar con un granulado que cumpla con las siguientes características:

- Buena fluidez y lubricación
- Presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad
- Debe desintegrarse de acuerdo a la especificación de diseño de la tableta.
- Presentar un grado de dispersión de tamaño de gránulo lo más estrecho posible y no contener más del 10% de polvo libre.
- Poseer una humedad residual del 1 al 5%

Los comprimidos se preparan por tres métodos generales:¹⁸

1. Granulación húmeda
2. Granulación en seco
3. Compresión directa

GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA

Es el proceso más tradicional y más usado por las industrias farmacéuticas para la fabricación de tabletas, es una operación contraria a la división¹⁹, que tiene como fin la aglomeración de sustancias finamente divididas o pulverizadas mediante presión o mediante la adición de un aglutinante disperso en un líquido. Este método presenta el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales, pero permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para compresión directa.

¹⁸ Pharmaceutical Powder Compaction Technology. G. Alderborn., C. Nystrom., Drugs and The Pharmaceutical Sciences, 1995.

¹⁹ Notas Galénicas. Operaciones Farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión). Tecnología Farmacéutica. Navascués Ignacio & Hernández Francisco. Barcelona España.

Implica un líquido, usualmente agua, el cual es agregado a los polvos, con lo que se formara una masa que se hará pasar a través de un tamiz. Se seca en hornos, que pueden ser de circulación de aire con el material colocado en bandeja o en lechos fluidos, donde el granulado se mantiene en suspensión constante y por lo tanto el secado es más rápido; una vez seco el gránulo, se pasa a través de una malla que tendrá una apertura adecuada para cada tamaño de tableta.

La granulación húmeda es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos. Es un método efectivo y ampliamente utilizado para la preparación de comprimidos²⁰, involucra el empleo de calor y humedad a menos que se utilicen disolventes no acuosos (tal como alcohol) para la preparación de las soluciones aglutinantes.

Este proceso involucra las siguientes etapas:

1. Pesado de principios activos y excipientes.
2. Tamizado en seco: Esta operación nos permite remover materiales extraños, los cuales pueden estar presentes en diluentes como azúcares o almidones; y para homogeneizar el tamaño de partícula, triturando terrones que se forman de la aglomeración de polvos tanto de excipientes como de principios activos, generados durante el almacenamiento, por lo general en esta operación se utiliza malla 20 o aproximada a esta.
3. Mezclado: Durante esta etapa únicamente se mezclan los polvos a granular (principio activo y diluyentes). Es común adicionar en esta etapa la mitad de desintegrante y la otra parte reservarla para la última etapa del mezclado, esto con el fin de favorecer la disolución, ya que una vez desintegrada la tableta los gránulos deben también desintegrarse.

²⁰ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Séptima Edición, México 2000, Tomo I y II

4. Preparación de la solución aglutinante: Generalmente son soluciones de macromoléculas que pueden ser acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas.
5. Adición de la solución aglutinante: La aglomeración de polvos se manifiesta al adicionar la solución aglutinante a la mezcla de polvos con el mezclador funcionando, evitando derramar la solución en un solo punto y bruscamente. El tiempo es alrededor de 10 minutos, la consistencia ideal de la masa húmeda se detecta cuando al presionarla con la mano queda compactada y al presionarla con los dedos debe desmoronarse en fragmentos, no en polvo, además no debe observarse polvo seco durante el amasado.
6. Tamizado de la masa húmeda: Después de que se produce la aglomeración, se fragmenta la masa húmeda para imponer un tamaño controlado formándose de esta manera el granulado; esto se puede lograr obligando a pasar la masa húmeda a través de tamices o placas perforadas, aplicando procedimientos mecánicos o bien manualmente. La amplitud de la malla se elige fundamentalmente en función de la humedad del material; las masas más húmedas requieren tamices con mayor amplitud de la malla.

Una variante a estos métodos es el granulado de lecho fluido o técnica de la suspensión de aire, la cual es una técnica en la que se omite el tamizado de la masa húmeda. Estos procesos se llevan a cabo en un mezclador-granulador-secador de lecho fluido tipo Glatt, en donde el polvo se mantiene en suspensión mediante una corriente de aire dirigida hacia arriba, produciéndose el mezclado en polvos. La mezcla se humecta por nebulización de la solución aglutinante, debido a múltiples colisiones de las partículas húmedas, se fusionan formando aglomerados que se van engrosando al captar nuevas partículas libres, hasta que todas hayan sido incorporadas, obteniéndose al final gránulos esféricos. El secado comienza de inmediato al continuar el acceso de aire previamente calentado. Actualmente este método es el más importante por la eficacia y propiedades del producto obtenido.

7. Secado del granulado: Aquí se elimina, por evaporación, el líquido utilizado en la aglomeración de polvos. La temperatura recomendable debe ser en el intervalo de 30 a 40 °C, aunque pueden haber casos en los que se requiera una mayor temperatura. La humedad residual debe estar en el intervalo de 1 a 5 %.
8. Tamizado del granulado seco: En el secado los gránulos pueden aglomerarse y formar terrones, sobre todo cuando el secado es en estufa, por lo que una operación de trituración es requerida después del secado, además con esta operación el tamaño final del gránulo es más uniforme. El tamaño de la malla para esta operación se selecciona sobre la base del diámetro de los punzones para comprimir, por lo que se recomiendan los siguientes tamaños, de acuerdo al diámetro de la tableta

DIÁMETRO DE LA TABLETA	MALLA SUGERIDA
Menores de 3/16"	20
Entre 7/32" y 5/16"	16
Entre 11/32" y 13/32"	14
Mayores a 7/16"	12

9. Lubricación: Esta operación se refiere al mezclado del granulado con los desintegrantes y los lubricantes, para mejorar la fluidez y minimizar la adhesión a las piezas de la máquina de comprimir, garantizando la desintegración de la tableta. Tanto los desintegrantes como los lubricantes se tamizan previamente, de preferencia por la misma malla de la etapa anterior, o por una más fina en caso de ser posible, esto con el fin de incrementar el poder cubriente del lubricante así como para disgregar los terrones de estos.

El tiempo de mezclado es muy crítico, por lo que se recomienda que no exceda los 10 minutos, ya que un sobre mezclado produce efectos negativos en la desintegración y disolución de las tabletas principalmente.

10. Compresión: La compresión es la última etapa para obtener las tabletas. Dicha etapa se logra por compresión entre dos punzones y una matriz. En las maquinas automáticas, 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 propiamente dicha, de su potencia dependen el grosor, la dureza y el lustre de las tabletas.

Hay dos tipos de maquinas que pueden compactar los gránulos²¹: las de impacto o excéntricas, en las cuales la presión de compactación se hace desde el punzón superior, mientras que el inferior la soporta conjuntamente con el granulado y al final el punzón inferior expulsa la tableta formada; y las rotativas en las que el esfuerzo de compresión es compartido por ambos punzones, estas ultimas son las mas ocupadas en la actualidad por su mayor rendimiento. La selección del tamaño de punzón es acorde al peso final de la tableta y de la compresibilidad del granulado

DIÁMETRO DEL PUNZÓN EN MM	MASA DE LA TABLETA EN mg
5	50-70
6	70-120
7	220-310
8	400-500
14	500-750
18	800-1500

²¹ Notas Galénicas. Operaciones Farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión). Tecnología Farmacéutica. Navascués Ignacio & Hernández Francisco. Barcelona España.

Ventajas

- ◇ Una gran variedad de fármacos pueden ser procesados por esta vía
- ◇ Permite la adición de algunos excipientes líquidos
- ◇ Uniformidad de contenido aceptable
- ◇ Aumento en la cohesividad de las partículas
- ◇ Obtención de gránulos de tamaño y forma homogéneos.
- ◇ Se puede favorecer la disolución de un fármaco hidrofóbico
- ◇ Reducción de la segregación
- ◇ Dispersión de componentes en concentraciones mínimas.
- ◇ Método de Fabricación apto para medicamentos en dosis de principios activos muy bajas o muy altas.

Desventajas

- ◇ Un gran numero de etapas en el proceso
- ◇ Costo elevado por el empleo de varios excipientes, personal y equipo.
- ◇ No puede utilizarse con fármacos sensibles al calor y la humedad.
- ◇ Es mas un "arte", pro lo tanto necesita mano de obra calificada.
- ◇ Puede cambiar la morfología de los materiales de estructuras cristalinas a amorfas debido a la granulación.
- ◇ Formación de masas duras, lo cual puede impedir la liberación del fármaco.
- ◇ Pueden aumentar los tiempos de disolución, y las concentraciones en la disolución pueden decrecer con el tiempo.
- ◇ Alta probabilidad de contaminación cruzada
- ◇ Dificil validación de procesos (mezclado, aglutinación)
- ◇ Pérdidas durante el proceso, por lo menos del 5%

GRANULACIÓN VÍA SECA

Se emplea cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad, así como cuando son sensibles al proceso de secado y al empleo de solventes, ya que una de las ventajas²² de la granulación seca es la eliminación de calor y humedad en el proceso.

Los gránulos se pueden obtener mediante precompresión de los polvos en la propia tableteadora con matrices de gran tamaño (medallones) y punzones planos a una presión superior a las que se van a fabricar las tabletas para evitar destruir el granulado obtenido, posteriormente los medallones son triturados y granulados en seco, la reducción del tamaño de los gránulos es por molienda gruesa utilizando molinos de martillo con malla del tamaño que se requiera.

Otro método es obtener gránulos mediante la compactación de los polvos, utilizando compactadores que prensan los polvos entre dos rodillos que giran en sentido inverso, el polvo es obligado a pasar entre los cilindros y sale como una placa más o menos dura, el cual finalmente se granula en seco.

El proceso involucra las siguientes etapas:

1. Surtido de materias primas
2. Tamizado
3. Mezclado
4. Precompresión
5. Molienda
6. Tamizado
7. Compresión

²² Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Séptima Edición, México 2000, Tomo I y II

Ventajas

- ◇ No requiere soluciones aglutinantes
- ◇ Pocas etapas del proceso, poco personal y equipo.
- ◇ Los fármacos no son expuestos a la presencia de solventes y al secado posterior.
- ◇ Menor costo, debido a que se necesitan menos excipientes, horas hombre y equipos.
- ◇ Ayuda a mejorar la desintegración

Desventajas

- ◇ El usar una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos.
- ◇ Se pueden formar escamas de gránulos en la superficie de la tableta final, las cuales son de lenta disolución.
- ◇ El proceso tiende a obtener tabletas con mayor posibilidad de laminación, alta friabilidad y baja dureza.

COMPRESIÓN DIRECTA

Es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas del fármaco y excipientes tales como diluyentes, desintegrantes y lubricantes. Evita muchos problemas asociados con la granulación húmeda y seca, sin embargo²³ las propiedades físicas altamente críticas individuales inherentes de los diluyentes y menores variaciones, pueden alterar el flujo y compresión características y hacerlos inadecuados para este método.

²³ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Séptima Edición, México 2000, Tomo I y II

Los materiales 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.

El proceso involucra las siguientes etapas:

1. Surtido de materias primas
2. Tamizado
3. Mezclado
4. Compresión

Ventajas

- ◇ Elimina etapas de fabricación reduciendo costos, tiempo, equipo y personal.
- ◇ Se suprime el calor y la humedad, aumentando la estabilidad física y química del fármaco.
- ◇ Desintegración y disolución adecuadas
- ◇ Tamaño de partícula uniforme.
- ◇ Eliminación de solventes orgánicos
- ◇ Capacidad de producción aumentada, por conversión de Granulación Húmeda a Compresión Directa.
- ◇ Mayor flexibilidad de producción
- ◇ Reproducibilidad de proceso y reducción de tiempos de limpieza (Granulación Húmeda entre 1-2 días)
- ◇ Validación de procesos
- ◇ Muy bajo riesgo de contaminación.

- ◇ Reducción de costos del proceso
 - Menor costo de obra
 - Menor tiempo de limpieza
 - Tiempo de producción se reduce en mas del 60%
 - Menor pérdida de material durante el proceso de fabricación **menos del 1%** (Granulación Húmeda 5%).

Desventajas

- ◇ Materiales costosos y disponibilidad comercial reducida
- ◇ Fármacos de dosis pequeñas presentan problemas con la **uniformidad** de contenido.
- ◇ Las características reológicas del fármaco son críticas
- ◇ Por diferencia de densidad, puede ocurrir segregación.
- ◇ Deben ser conocidas la granulometría y la forma cristalina de los **fármacos** y los excipientes.
- ◇ Si la concentración del principio activo es muy baja puede ser **necesario** realizar premezclas, o aspersión del principio activo con el diluyente o el **solvente**, para lograr uniformidad de contenido.
- ◇ Es importante la consistencia física del principio activo y los excipientes.

MOLDEADO

El proceso de fabricación de las tabletas moldeadas comprende las siguientes etapas.

1. Surtido de materias primas
2. Pesado y verificado del las materias primas
3. Mezcla del principio activo, diluyentes y desintegrantes
4. Humectación de la mezcla de polvos con una solución etanol – agua, en ocasiones es necesario adicionar antioxidantes, amortiguadores a la mezcla **para** brindar una mayor estabilidad, o bien algún agente aglutinante como goma acacia o PVP
5. Moldeado de las tabletas.

ESPECIFICACIONES DE LAS TABLETAS

La caracterización de las tabletas tiene como objetivo el evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar su uniformidad en la fabricación lote a lote.

Los parámetros a evaluar son²⁴:

Descripción: Se evalúa el aspecto de la tableta, forma, dimensiones, color, textura y olor de las tabletas.

Dureza: Aquí se verifica la estabilidad mecánica de las tabletas mediante la determinación de la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas. Entre los aparatos mas utilizados para esta prueba se encuentran el Stokes, Erweka, Schleuniger.

Friabilidad: Es la medición de la resistencia a la abrasión con la escasa perdida de material, estos datos no necesariamente guardan relación con los de dureza, se puede utilizar el friabilizador Erweka o el Roche.

La determinación se realiza colocando un numero de tabletas, previamente despolvadas, equivalente a 6 g en el friabilizador, se acciona el aparato a 25 r.p.m. durante 4 minutos, al final se limpian y pesan.

Para conocer el % de friabilidad se utiliza la siguiente formula:

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

Este porcentaje deber ser menor o igual a 1% para ser aceptable.

²⁴ USP 27, The United States Pharmacopeia, January 2004, Toronto Ontario.

Uniformidad de dosis: De acuerdo a la farmacopea existen dos maneras de evaluar este parámetro:

Variación de Peso: Se utiliza si el producto para analizar contiene 50 mg o más de un ingrediente activo único, el cual constituye el 50% o más en peso de la tableta. El procedimiento consiste en pesar individualmente una muestra de 10 tabletas y con el resultado de la valoración del principio activo, calcular el contenido de esta en cada una de las tabletas, obteniendo el promedio y la desviación estándar relativa.

Uniformidad de contenido: Se analizan individualmente 10 tabletas conforme a la valoración correspondiente del producto, determinando la cantidad de principio activo en cada tableta y la desviación estándar relativa.

Los resultados son satisfactorios para ambos casos si el contenido de principio activo en cada una de las 10 tabletas está dentro de lo estipulado en la monografía, y la desviación estándar relativa es menor o igual a 6%.

Tiempo de desintegración: esta prueba se refiere al 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 $37^{\circ}\text{C} \pm 2.0^{\circ}\text{C}$. La prueba se realiza con 6 tabletas a un tiempo fijo, determinado en cada monografía; después de este tiempo se retiran del baño y se observan, todas deben haberse desintegrado para dar la prueba como satisfactoria.

POLVOS

Los polvos²⁵ son finas partículas que resultan de la reducción de cualquier sustancia seca. Consisten generalmente en partículas de un tamaño cercano a 0.1 micras a 10,000 micras. Desde el punto de vista farmacéutico los polvos se componen de partículas de 0.1 a 10 micras.

Los gránulos son forma de dosificación que consiste en partículas que varían en tamaño de malla de 4 a 10. Estos se forman cuando el mezclado de los productos es humedecido y se pasa por un tamiz, o por un granulador especial.

Al formular un medicamento en polvo debemos considerar algunas cosas:

- ⊗ Los tamices deben estar calibrados.
- ⊗ Mezcla polvos de similar densidad y tamaño de partícula.
- ⊗ Emplee protección respiratoria al trabajar con polvos.
- ⊗ Los polvos sueltos puede compactarse ligeramente agregando algunas gotas de alcohol, agua, aceite o aceite mineral.
- ⊗ Adicionar 1% de estearato de magnesio, favorece el flujo del polvo.
- ⊗ Puede adicionar lauril sulfato de sodio para neutralizar las fuerzas electrostáticas del polvo y favorecer su manejo (1%).

En el caso del desarrollo de formas farmacéuticas sólidas es muy importante caracterizar la partícula y el polvo, ya que de los resultados que obtengamos podremos determinar la mejor opción en la vía de administración así como en los procesos de manufactura.

²⁵ Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro Alfonso R., Mack Publishing Company, 1985.

De igual forma la caracterización de los polvos nos ayuda a seleccionar las operaciones unitarias y los equipos empleados.

CONSIDERACIONES FISICOQUIMICAS

⊗ Eutécticos

Algunos polvos pueden hacerse chiclosos, pastosos o tender a licuarse, cuando son mezclados juntos, por ejemplo: acetanilida, antipirina, benzocaína, aspirina, lidocaína, mentol, resorcinol, entre otras.

Para solucionar este problema estos fármacos se pueden mezclar con materiales adsorbentes como óxido de magnesio o carbonato de magnesio.

Otra opción es mezclar este tipo de fármacos con una pasta o un líquido que se mezcla posteriormente con una mezcla de polvos.

⊗ Higroscópicos

Son aquellos que adsorben humedad de la atmósfera (cloruro de amonio, cloruro de calcio, sulfato de efedrina, fenobarbital sódico, entre otros). Esto ocasiona cambios en su apariencia y puede alterar su estabilidad. Para evitar esto, los polvos deben conservarse en envases herméticamente cerrados e incorporar a los mismos agentes desecantes.

Históricamente los polvos como forma farmacéutica han sido empleados para dosificar interna y externamente. Los polvos también son empleados como precursores de otras formas de dosificación, como los polvos para suspensión.

Ventajas: ajuste de dosis, fáciles de administrar, estables, amplia superficie de contacto lo que favorece la rápida absorción del fármaco.

Desventajas: fáciles de contaminar, de absorber gases, no enmascaran sabores y olores desagradables; pueden generara errores en la dosificación y segregación de fármacos.

EVALUACIÓN REOLÓGICA DE POLVOS

Esta se realiza en base a la determinación de diversas variables

◇ *Distribución de tamaño de partícula*

Dicha determinación se realiza con el fin de conocer que tan homogéneo es el tamaño de partícula, entre más homogéneo existe menos segregación. Se debe asegurar que se posee un tamaño de partícula similar, lo ideal es que tenga una distribución Gauseana. La reducción de la materia se logra por medios mecánicos o manuales, una de dichas técnicas puede ser el tamizado.

La forma de las partículas también influye en las siguientes propiedades:

◇ *Velocidad de flujo*

Nos permite determinar la capacidad de fluidez del polvo, la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas.

Se emplea un flujómetro, generalmente se usa con 0.4 cm y 0.5 cm de abertura para que fluya. Dicho equipo nos permite conocer el tiempo que tarda el polvo en cruzar, a través del embudo del flujómetro, y a través de estos datos se relaciona con la velocidad

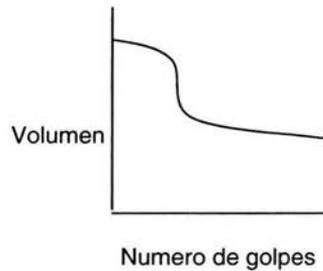
◇ *Densidad*

La *densidad aparente* consiste en determinar el volumen que ocupa una masa de un granulado determinado. Esto se realiza con una probeta graduada y se mide el volumen que ocupa una determinada cantidad.

Densidad aparente = masa inicial / volumen inicial

La *densidad compactada* se determina utilizando el mismo granulado de la prueba anterior, trasladando la probeta a un equipo Tap Density, acumulando un determinado número de golpes hasta obtener un volumen constante.

Densidad compactada = masa inicial / volumen constante.



La *densidad real* es una relación entre el peso de la muestra y el volumen que ocupa, eliminando los poros que existen en las partículas, es determinado utilizando un picnómetro, y de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$D_t = \frac{W}{(V_c - V_{cs})}$$

D_t = Densidad verdadera

W = Peso de la muestra

V_c = Volumen del contenedor (picnómetro)

V_{cs} = Volumen del contenedor menos el volumen de la muestra.

$(V_c - V_{cs})$ = Volumen de la muestra

Es importante mencionar que el líquido utilizado no debe disolver la muestra.

◇ *Compresibilidad*

$$\% \text{Compresibilidad} = \frac{D_{\text{real}} - D_{\text{aparente}}}{D_{\text{real}}} \times 100$$

La interpretación de los resultados obtenidos de la compresibilidad, se encuentran en la siguiente tabla:

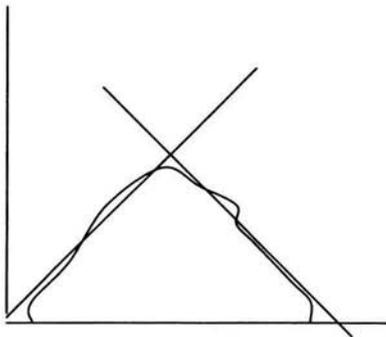
% COMPRESIBILIDAD	INTERPRETACIÓN
5-15	Excelente
12-16	Bueno
1/8-21	Regular
23-25	Pobre
33-38	Muy pobre
>40	Malo

Para flujo regular y pobre se recomienda adicionar deslizantes como el dióxido de silicio.

Para flujo muy pobre y malo se recomienda emplear una mezcla de deslizantes y antiadherentes como talco y estearato de magnesio.

◇ *Angulo de reposo*

Nos indica el nivel de fluidez que tiene nuestro granulado.



$$\text{Angulo de Reposo} = 1/ \text{Tang} (h/r)$$

h = Altura de la acumulación de la muestra

r = Radio de la acumulación de la muestra

ANGULO DE REPOSO	FLUJO
<25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Regular
>40	Pobre

Existen algunos factores que afectan el ángulo de reposo, como son tamaño y forma de partículas, así como la fricción intra particular.

◇ *Angulo de espátula*

El ángulo de espátula es medido insertando una espátula en una cantidad de muestra conocida, ayudados de un vernier se determina la altura de la muestra en la punta, parte media y parte trasera de la espátula; se obtiene la altura promedio.

El radio se refiere al radio de la espátula.

$$S = \text{ArcTang} = \frac{\text{Altura Promedio}(h)}{\text{Radio}(r)}$$

◇ *Coefficiente de Uniformidad*

Es un parámetro que nos permite conocer que tan uniforme es el Tamaño de Partícula, ya que nos relaciona el Tamaño de Partícula obtenido en dos tamices diferentes.

$$U = \frac{\text{Tamaño de Partícula del 60\% del polvo que paso el tamiz}}{\text{Tamaño de Partícula del 10\% del polvo que paso el tamiz}}$$

◇ *Índice de Carr*

Es un parámetro que nos permite evaluar el flujo de los polvos²⁶, y que considera distintas variables como %Compresibilidad, Angulo de Reposo, Angulo de Espátula y Coeficiente de Uniformidad, así como el impacto que tiene la variación de cualquiera de esas mediciones.

$$\text{ÍNDICE DE CARR} = \% \text{COMPRESIBILIDAD} + \text{A. REPOSO} + \text{A. ESPÁTULA} + \text{COEF. UNIFORMIDAD}$$

La siguiente tabla nos muestra la interpretación que se debe dar.

Fluidez e Interpretación	Angulo de Reposo		Compresibilidad		Angulo de Espatula		Coef. Uniformidad	
	α	Puntos	%	Puntos	α	Puntos	Numero	Puntos
Excelente, 90-100 pts. No Necesita Excipientes No requiere vibración	25	25	5	25	25	25	1	25
	26-29	24	6-9	23	26-30	24	2-4	23
	30	22.5	10	22.5	31	22.5	5	22.5
Buena, 80-89 pts. No necesita excipientes No requiere vibración	31	22	11	22	32	22	6	22
	32-34	21	12-14	21	33-37	21	7	21
	35	20	15	20	38	20	8	20
Regular 70-79 pts. No necesita excipientes (Necesitaría vibración)	36	19.5	16	19.5	39	19.5	9	19
	37-39	18	17-19	18	40-44	18	10-11	18
	40	17.5	20	17.5	45	17.5	12	17.5
Aceptable, 60-69pts. Dudoso, el material puede flotar	41	17	21	17	46	17	13	17
	42-44	16	22-24	16	47-59	16	15-16	16
	45	15	25	15	60	15	17	15
Pobre, 40-59 pts. Debe agitarse Vibración	46	14.5	26	14.5	61	14.5	18	14.5
	47-54	12	27-30	12	62-74	12	19-21	12
	55	10	31	10	75	10	22	10
Muy pobre, 20-39 pts. Mayor agitación positiva	56	9.5	32	9.5	76	9.5	23	9.5
	57-64	7	33-36	7	77-89	7	24-26	7
	65	5	37	5	90	5	27	5
Mala, 0-19 pts. Agitación especial, fuerte vibración	66	4.5	38	4.5	91	4.5	28	4.5
	67-89	2	39-45	2	92-99	2	29-35	2
	90	0	>45	0	>99	0	>36	0

²⁶ Use of Carr Index for Determination of Machinability of Phase I Formulations. Shah Sunil & Killeen Mike, Pharmaceutical Engineering, The official Journal of ISPE, March/April 2004, Vol. 24 No. 2



**DESARROLLO
EXPERIMENTAL**

DESARROLLO EXPERIMENTAL

El método para la fabricación del producto a evaluar básicamente consiste en los siguientes pasos,

1. Solicitar las materias primas a utilizar de los tres lotes en evaluación, así como del lote de referencia.
2. Preparar la suspensión de granulación y granular
3. Secar el granulado, el cual es recibido en un contenedor adecuado
4. Tamizar el granulado a través de malla No. 1
5. Adicionar el Estearato de Magnesio a evaluar
6. Realizar el Análisis Reológico: Es importante mencionar que una vez que el granulado se haya mezclado se deberá tomar una muestra de aproximadamente 300 g, con la cual se realizara el análisis granulométrico. Dicho análisis comprende las siguientes determinaciones
 - a. Tamaño de partícula
 - b. Densidad aparente
 - c. Densidad compactada
 - d. % Compresibilidad
 - e. Velocidad de flujo
 - f. Ángulo de espátula
 - g. Ángulo de reposo
 - h. Índice de Carr
 - i. Coeficiente de uniformidad
7. Una vez que se tengan los resultados del análisis granulométrico de los lotes a evaluar, se compararán con el lote de referencia.

-
8. Comprimir el producto: Se debe verificar que se realice la compresión del producto bajo condiciones descritas en el procedimiento de fabricación, evaluando la posibilidad de aumentar la velocidad de compresión en el proceso.

ESPECIFICACIONES	LIMITES
ASPECTO:	Tabletas redondas, de color amarillo claro, ligeramente moteadas, grabadas en una de sus caras con una letra "P" y la otra cara es lisa
DIMENSIONES:	Diámetro: Aprox. 12 mm Altura: 5.4 - 5.7 mm
PESO PROMEDIO:	600 mg +/- 2.0 % (588.0 - 612.0 mg)
DIVERGENCIA DE PESO (+):	+/- 5.0 % del peso promedio (570.0 - 630.0 mg)
DUREZA	Mínimo 50 N
TIEMPO DESINTEGRACIÓN	Máximo 15 minutos.
FRIABILIDAD:	Máximo 1 %

9. Verificar y anotar los resultados de los controles de proceso al inicio, medio y fin de la compresión.

Friabilidad

Variación de peso

Dureza

Tiempo de Desintegración

Velocidad de compresión



RESULTADOS

RESULTADOS

Con el fin de determinar el impacto en el incremento del área superficial del lubricante utilizado en la formulación del producto, se realizó el seguimiento durante la fabricación de los siguientes lotes:

TABLA 1. LOTES FABRICADOS

Lote de Fabricación	Estearato de Magnesio	Área Superficial
040510	A	4.979 m ² /g
040511	B	7.201 m ² /g
040512	B	7.201 m ² /g
040513	B	7.201 m ² /g

La determinación del área superficial se realizó utilizando el método BET, de acuerdo a la Norma USP 24. Las características del estudio fueron las siguientes:

Método: Flujo Dinámico por adsorción de Nitrógeno.

Equipo usado: Medidor de Área Superficial

Marca: Micrometrics

Mezcla de Gases: 70% He 30% N₂

La granulación se realizó acorde al Procedimiento de Fabricación, siendo estas las condiciones finales de ambos granulados.

TABLA 2. PARÁMETROS DE FABRICACIÓN DE GRANULADOS

LOTE	040510	040511	040512	040513
TAMIZADO				
Malla (mm)	1.0	1.0	1.0	1.0
MEZCLADO				
Tiempo	10 min	10 min	10 min	10 min
Velocidad	10 rpm	10 rpm	10 rpm	10 rpm

Una vez realizado el proceso de granulación se tomó la muestra par la realización del análisis reológico y la granulometría, obteniéndose los siguientes resultados.

TABLA 3. ANÁLISIS REOLÓGICO

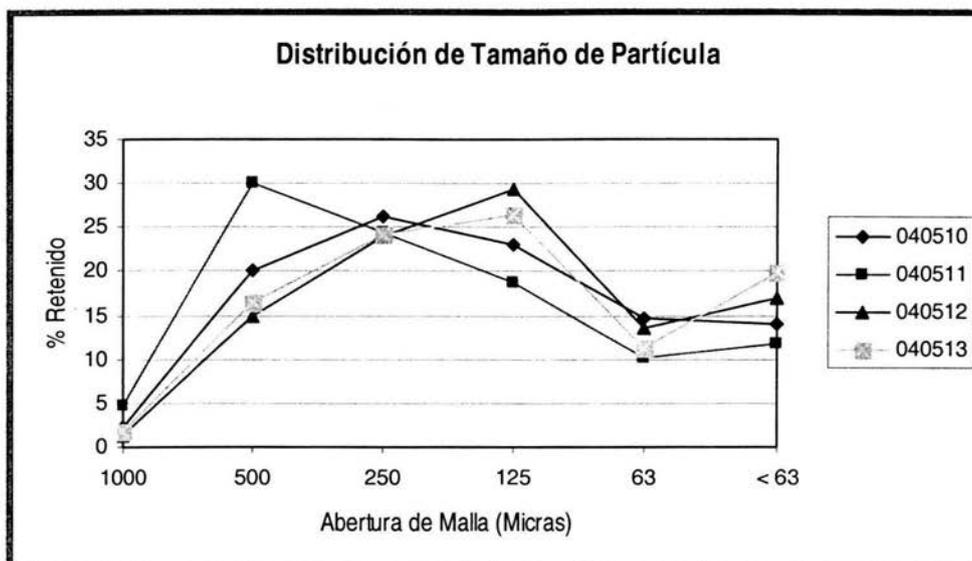
VARIABLE A MEDIR	040510	040511	040512	040513
ANGULO DE REPOSO	24.38	22.53	28.92	18.80
ANGULO DE ESPÁTULA	37.56	35.61	38.82	40.71
DENSIDAD APARENTE (g/mL)	0.68	0.67	0.66	0.65
DENSIDAD COMPACTADA (g/mL)	0.95	0.87	0.91	0.92
VELOCIDAD DE FLUJO (g/s)	16.45	32.67	28.00	15.82
%COMPRESIBILIDAD	28.42	22.99	27.47	29.35
COEFICIENTE DE UNIFORMIDAD	6.43	8.60	6.77	8.21
ÍNDICE DE CARR	79.00	81.00	76.50	75.00

La distribución del tamaño de partícula lo podemos ver en la siguiente tabla

TABLA 4. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

NO. DE MALLA	ABERTURA	% RETENIDO			
		040510	040511	040512	040513
18	1.000 mm	2.3	4.7	1.3	1.9
35	0.500 mm	20.1	30.1	14.9	16.4
60	0.250 mm	26.2	24.5	24.0	24.1
120	0.125 mm	23.0	18.8	29.3	26.5
230	0.063 mm	14.6	10.2	13.5	11.3
Base	-	13.9	11.8	17.0	19.9
Total		100.1	100.1	100.0	100.1

GRAFICO 1. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA



La compresión de los cuatro lotes se realizó en una máquina tableteadora Fette, obteniendo los siguientes Controles en Proceso.

TABLA 5. CONTROLES EN PROCESO DURANTE LA FABRICACIÓN

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	040510	040511	040512	040513
Peso Promedio (mg)	370.0	369.7	369.3	369.7	370.8
DER (%)		0.0040	0.0053	0.0059	0.0066
Dureza (N)	Aprox. 50 N	49.2	41	50	50
DER (%)		7.7	4.4	6.3	6.3
Disgregación (min)	Aprox. 5 y < 7 min	4'41"	5'58"	5'36"	5'43"
Friabilidad (%)	Menor a 0.7%	0.1430 %	0.2003 %	0.0880 %	0.1158%
Espesor (mm)	Aprox. 4.5 mm	4.5158	4.5078	4.5187	4.5322
R (%)		0.1700	0.0800	0.1367	0.1533

Las velocidades de compresión de los lotes en seguimiento pueden resumirse en la siguiente tabla.

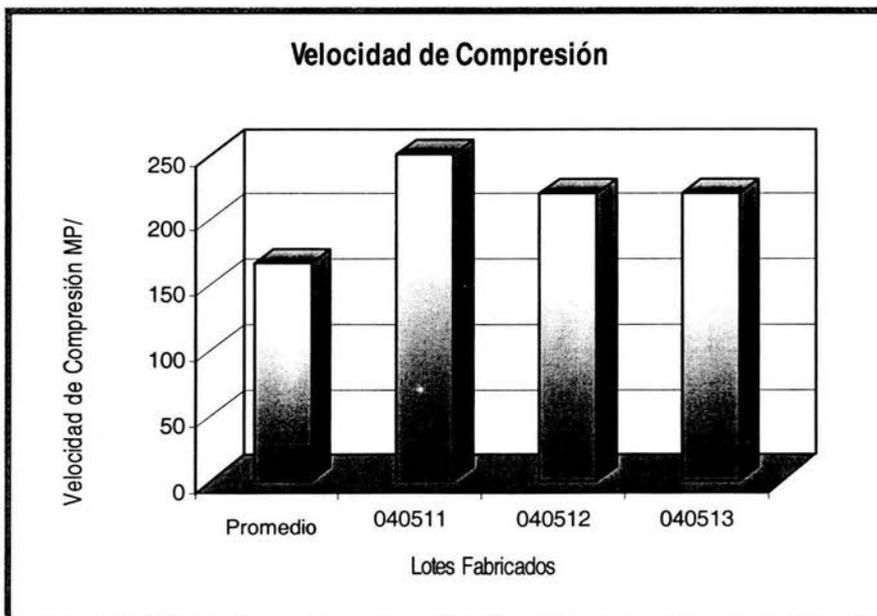
TABLA 6. VELOCIDADES DE COMPRESIÓN

	REFERENCIA	040511	040512	040513
Tableteadora	Fette	Fette	Fette	Fette
Velocidad de Máquina (comp/h)	167 000	250 000	220 000	220 000

El valor de 167 000 compr/h, corresponde a la velocidad promedio de los últimos lotes de ese producto fabricado en esa maquina.

La siguiente gráfica nos muestra el comportamiento.

GRAFICA 2. VELOCIDAD DE COMPRESIÓN





**DISCUSIÓN DE
RESULTADOS**

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para el presente estudio se realizó la fabricación de cuatro lotes de evaluación, donde uno de ellos fue la referencia y cuya área superficial es de 4.979 m²/g. Los lotes 040411, 040512 y 040513 tenían un Estearato de Magnesio con un área superficial de 7.201 m²/g, mayor a la de referencia. El método para la determinación del área superficial fue por el método BET, encontrando que el área superficial del Estearato de Magnesio B es aproximadamente el 70% más grande que el Estearato de Magnesio A.

La fabricación se realizó de acuerdo a GMP's, obteniendo un producto que cumple las especificaciones del Procedimiento de Fabricación.

El proceso de fabricación se dividió en varias etapas: granulación, compresión y acondicionamiento, donde las dos primeras fueron de suma importancia para el estudio. Durante la fabricación de las tabletas, se realizó la granulación, después de lo cual se adicionó el Estearato de Magnesio para continuar con el mezclado final; se tomó una muestra de aproximadamente 300 g, la cual se utilizó para la determinación del análisis reológico, cuyos resultados se encuentran en los Anexos I – IV.

En la Tabla 3 tenemos los resultados obtenidos para el análisis reológico de los cuatro lotes, observando que variables como el ángulo de reposo (18.80° – 24.38°) y ángulo de espátula (35.61° – 40.71°), densidad aparente (0.65 g/mL – 0.68 g/mL), densidad compactada (0.87 g/mL – 0.95 g/mL) prácticamente se mantuvieron constantes entre la referencia y los lotes de evaluación. La Velocidad de Flujo, si presentó diferencias significativas, mientras en la referencia observamos valores de 16.45 g/s, en el lote 040511 este valor es de 32.67 g/s, y en el lote 040512 de 28.00 g/s, valores que prácticamente son el doble del determinado para la referencia.

El %Compresibilidad es muy similar para los cuatro, oscila entre 22.99 % -29.35 %, lo cual tiene cierta lógica, ya que tanto las densidad aparentes como las densidades compactadas tienen valores semejantes, ya que el tamaño de partícula prácticamente es el mismo (ver Grafica 1 de Resultados), y que también se puede ver reflejado en el Coeficiente de Uniformidad (6.43 – 8.60)

Con respecto a la interpretación del Índice de Carr, encontramos que el lote 040511 presenta la mejor fluidez de los cuatro lotes, y este tiene en su formulación Estearato de Magnesio B. El lote de Referencia 040510 presenta una buena fluidez, el resto posee una fluidez regular. El motivo por el cual encontramos estos resultados no se debe únicamente a una variable, ya que como se ve en la Tabla 3 "Análisis Reológico", en cada uno de los lotes evaluados existían pequeñas diferencias numéricas entre sí que provocaron obtener tales resultados, ya que no hay que olvidar que la interpretación del Índice de Carr se basa en cuatro determinaciones: % Compresibilidad, Angulo de Reposo, Angulo de Espátula y Coeficiente de Uniformidad.

En la grafica de distribución de tamaño de partícula, podemos ver que el comportamiento de los 4 lotes es similar, solo en el lote 040511 alrededor del 30% de partículas es de 500 micras. En los otros tres lotes hay mayor cantidad de finos, estando la mayor parte de las partículas alrededor de las 125 micras, lo cual influyo en las características reológicas del lote 040511, siendo uno de los posibles factores que favorecieron el incremento mayor en la velocidad de compresión.

Los anteriores fueron resultados teóricos, susceptibles a error por parte del analista; lo que principalmente se buscaba era conocer el comportamiento del granulado en el proceso de compresión. Esto se determinó midiendo las velocidades de compresión de cada uno de ellos, así como los controles en proceso de los mismos.

La compresión se realizó en la misma maquina tableteadora (Fette), de acuerdo a los establecido en el Procedimiento de Fabricación. Es importante mencionar que la velocidad de compresión entre cada lote es distinta, estas variaciones pueden deberse a distintos motivos: la persona que realiza la fabricación del producto, el tiempo entre la fabricación del granulado y la compresión, la persona que realiza el ajuste en la maquina tableteadora, las características reológicas del granulado, etc. motivo por el cual se decidió obtener el promedio de los 10 últimos lotes fabricados en esa tableteadora, siendo este de 167 000 compr/hora, lo cual se convertiría en nuestra referencia durante el proceso de compresión.

Tal y como se muestra en la Tabla 3 “Velocidad de Compresión”, obtuvimos una velocidad de 250 000 compr/hora para el lote 040511, mientras que la referencia fue de 167 000 compr/hora, lo que equivale a un 50% de incremento en la velocidad de compresión. Los lotes 040512 y 040513, se comprimieron a una velocidad de 220 000 compr/h., lo que equivale a un incremento del 30% con respecto a la referencia.

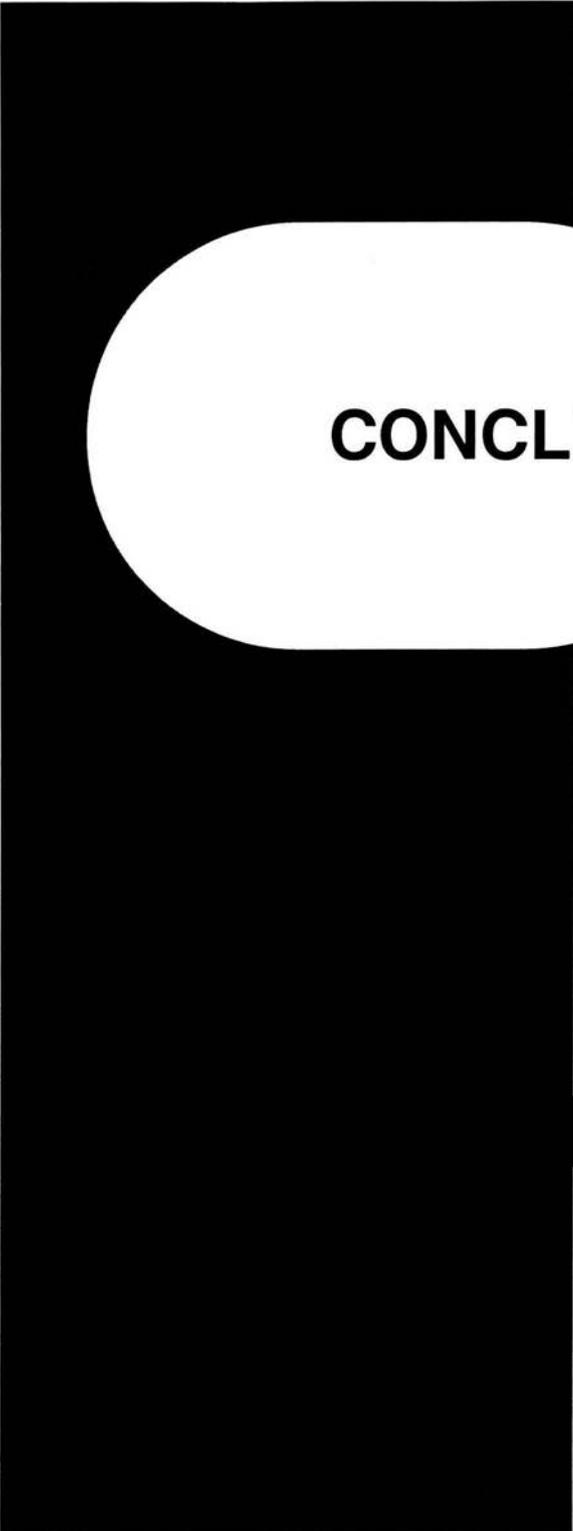
Es importante mencionar que el Índice de Carr del lote 040511 fue superior al obtenido para los lotes 040512 y 040513, lo cual puede darnos una idea del por qué las diferencias obtenidas en la compresión, además que fue un granulado más uniforme (Coeficiente de Uniformidad 81.00) y con una velocidad de flujo mayor.

Durante la compresión, se realizaron controles en proceso, donde se observó un comportamiento homogéneo, el peso promedio varió de entre 369.3 para el lote 040511 a 370.8 para el lote 040513, los cuales fueron muy cercanos al de la especificación que es de 370.0 mg, la DER fue menor de 0.0066%.

La dureza fue cercana a los 50 N, observando los valores mas bajos en el lote 040511, el cual fue alrededor de 41 N y la mas alta de 50 N para los lotes 040512 y 040513; el espesor en los tres lotes varió de entre 4.5078 para el lote 040511 a 4.5322 para el lote 040513, cumpliendo con lo especificado de Aprox. 4.5 mm.

El tiempo de desintegración mas alto se presento en el lote 040511, siendo de 5'58", que si bien es un poco mas elevado que para la referencia (4'41") está dentro de las especificaciones (aproximadamente 5 minutos y menor a 7 minutos), este dato es importante, ya que existen cuando la cantidad de Estearato de Magnesio utilizado es elevada, puede influir negativamente en este parámetro.

No se presentaron problemas durante el proceso de compresión, tales como capping, sticking, etc.



CONCLUSIONES

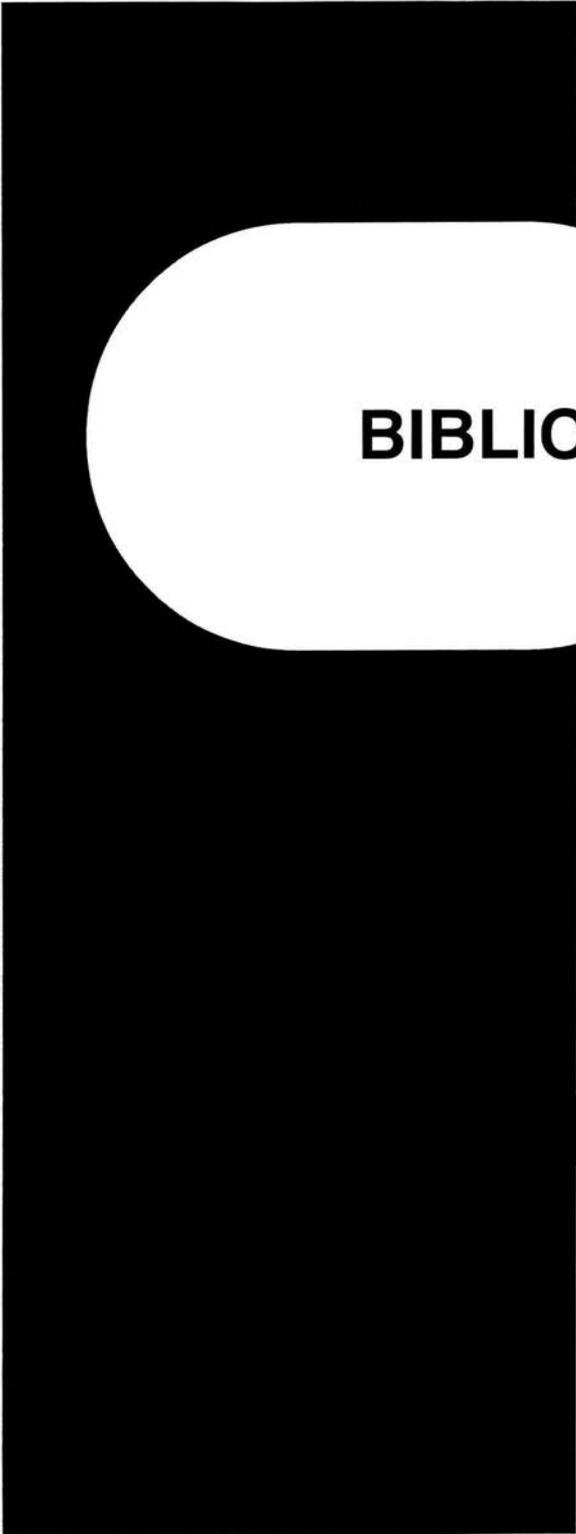
CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, vemos que las propiedades de flujo del granulado se vieron favorecidas con el uso de un Estearato de Magnesio de mayor área superficial, como se muestran en los resultados, obteniendo una mejor velocidad de flujo en los lotes con este estearato de magnesio (proveedor B).

Los resultados de la velocidad de compresión en los lotes evaluados, nos muestran que el utilizar un Estearato de Magnesio de mayor área superficial favorece el proceso de compresión al permitirnos comprimir a velocidades de compresión elevadas (30 – 50% superiores a la referencia).

El incremento en la velocidad de compresión ayuda a disminuir los tiempos en el proceso de compresión, al aumentar la productividad y por lo tanto disminuir los costos del producto.

Si bien existían diferencias en las propiedades reológicas de cada uno de los 4 lotes que evaluamos, la velocidad de compresión sí se incrementó, cumpliendo con nuestro objetivo y demostrando la hipótesis de que el uso de un Lubricante (Estearato de Magnesio) con mayor área superficial favorece las propiedades de flujo y por tanto el incremento en la velocidad de compresión.

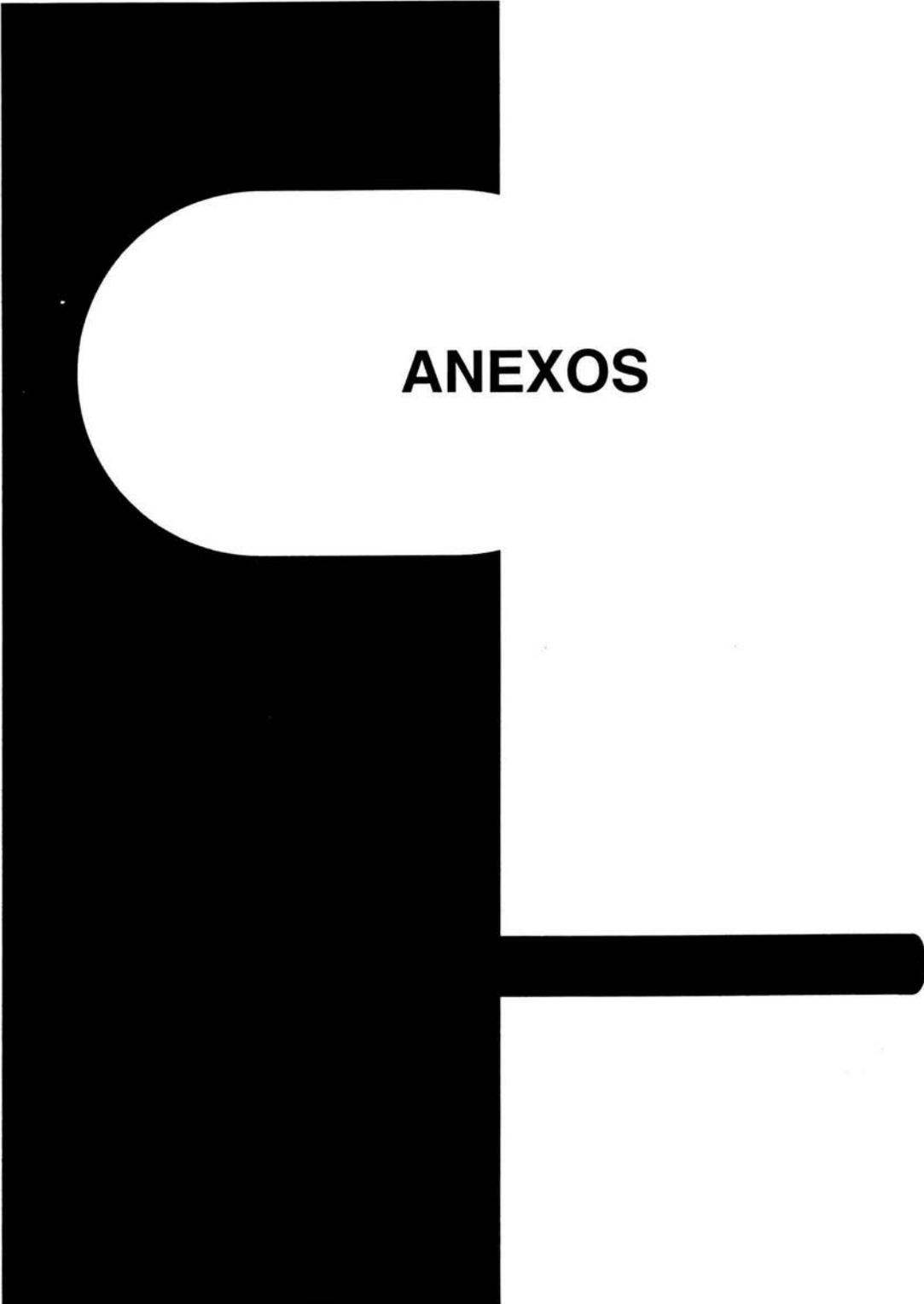


BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

1. Code of Federal Regulations. Food and Drug Administration. 21 CFR part 210 and 21 CFR part 211. PDA. April 2001
2. Estudio Comparativo del diseño de máquinas de comprimir rotativas. Tecnología Industrial S. Corner Beltrán, R. Salazar Macian. Barcelona España.
3. Evaluación de la estructura y lubricación del Estearato de Magnesio. S.B. Marwaha & M.H. Rubinstein, International Journal of Pharmaceuticals, 43 (1988) 249-255.
4. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Séptima Edición, México 2000, Tomo I y II
5. FMC, Workshop Teórico – Práctico “Desarrollo y Optimización de Formulaciones de Sólidos y Suspensiones Farmacéuticas”.
6. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey and Paul J. Weller. Fourth Edition, Pharmaceutical Press.
7. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos
8. Notas Galénicas. Operaciones Farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión). Tecnología Farmacéutica. Navascués Ignacio & Hernández Francisco. Barcelona España.
9. Pharmaceutical Dosage Forms Tablets, Lieberman Herbert, Lachman Leon, Schwartz Joseph B, Volume1, Segunda edición. Editorial Dekker.

-
10. Pharmaceutical Powder Compaction Technology. G. Alderborn., C. Nystrom.,
Drugs and The Pharmaceutical Sciences, 1995.
 11. Pharmaceutical Technology. Fundamental Pharmaceutics. Eugene L. Parrott, Ph.
D. Burgess Publishing Company
 12. Remington Farmacia, R. Gennaro Alfonso, Editorial Medica Panamericana, 19°
edición.
 13. Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro Alfonso R., Mack Publishing
Company, 1985.
 14. Rowe Raymond, Sheskey Paul J, Weller Paul, Handbook of Pharmaceutical
Excipients, Fourth Edition, American Pharmaceutical Association.
 15. Tablet Lubricants I. Theory and modes of action, Moody G., Rubinstein M.H.,
FitzSimmons R.A., International Journal of Pharmaceuticals, 9(1981) 75-80
 16. Technology Transfer. ISPE 2003.
 17. Use of Carr Index for Determination of Machinability of Phase I Formulations. Shah
Sunil & Killeen Mike, Pharmaceutical Engineering, The official Journal of ISPE,
March/April 2004, Vol. 24 No. 2
 18. USP 27, The United States Pharmacopeia, January 2004, Toronto Ontario.



ANEXOS

ANEXO I

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Observaciones: Producto Fabricado con St Mg del Proveedor A

Lote: 040510

ÁNGULO R.	ÁNGULO E.	DENSIDAD A.	DENSIDAD C.	VEL. FLUJO
H = 18.02 D1= 83.18 R1= 41.59 T = 23.43	H1 = 16.87 D = 44.20 R = 22.10 S = 37.36	m = 50.2 g v = 75.0 ml da = 0.67 g/ml	m = 50.2 g v = 53.0 ml dc = 0.95 g/ml	m = 25.0 g T = 1.63 s V= 15.34 g/s
H = 20.04 D2= 84.71 R2= 42.36 T = 25.32	H2 = 17.12 D = 44.20 R = 22.10 S = 37.76	m = 50.1 g v = 74.0 ml da = 0.68 g/ml	m = 50.1 g v = 53.0 ml dc = 0.95 g/ml	m = 25.1 g T = 1.43 s V= 17.55 g/s
PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO
T = 24.38	S = 37.56	da = 0.68 g/ml	dc = 0.95 g/ml	V = 16.45 g/s

% COMPRESIBILIDAD	
da =	0.68 g/ml
dc =	0.95 g/ml
% =	28.42

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

Tamiz	Abertura malla micras	Peso malla g	Malla c/muestra (g)	Retenido (g)	%Retenido
Malla 18	1000	386.0	388.2	2.2	2.2
Malla 35	500	436.9	456.6	19.7	19.7
Malla 60	250	404.1	430.5	26.4	26.4
Malla 120	125	396.6	419.8	23.2	23.2
Malla 230	63	386.2	400.3	14.1	14.1
Base	< 63	444.4	458.7	14.3	14.3
MUESTRA 1			Peso Neto= 100.1 g	99.9	99.9

Tamiz	Abertura malla micras	Peso malla g	Malla c/muestra (g)	Retenido (g)	%Retenido
Malla 18	1000	386.0	388.4	2.4	2.4
Malla 35	500	436.9	457.5	20.6	20.5
Malla 60	250	404.1	430.1	26.0	25.9
Malla 120	125	396.6	419.4	22.8	22.7
Malla 230	63	386.1	401.2	15.1	15.0
Base	< 63	444.2	457.8	13.6	13.5
MUESTRA 2			Peso Neto: 100.1 g	100.5	100.0

PROMEDIO MUESTRA 1 Y 2

Tamiz	Abertura malla micras	Retenido g	%Retenido
Malla 18	1000	2.3	2.3
Malla 35	500	20.2	20.1
Malla 60	250	26.2	26.2
Malla 120	125	23.0	23.0
Malla 230	63	14.6	14.6
Base	< 63	14.0	13.9
		100.3	100.1

ANEXO II

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Observaciones: Producto Fabricado con St Mg del Proveedor B

Lote: 040511

ÁNGULO R.	ÁNGULO E.	DENSIDAD A.	DENSIDAD C.	VEL. FLUJO
H = 15.61 D1= 76.09 R1= 38.05 T = 22.31	H1 = 16.46 D = 44.20 R = 22.10 S = 36.68	m = 50.1 g v = 75.0 ml da = 0.67 g/ml	m = 50.1 g v = 57.0 ml dc = 0.88 g/ml	m = 25.00 g T = 0.71 s V= 35.21 g/s
H = 16.20 D2= 77.28 R2= 38.64 T = 22.75	H2 = 15.21 D = 44.20 R = 22.10 S = 34.54	m = 50.0 g v = 76.0 ml da = 0.66 g/ml	m = 50.0 g v = 58.0 ml dc = 0.86 g/ml	m = 25.00 g T = 0.83 s V= 30.12 g/s
PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO
T = 22.53	S = 35.61	da = 0.67 g/ml	dc = 0.87 g/ml	V = 32.67 g/s

% COMPRESIBILIDAD

da = 0.67 g/ml
dc = 0.87 g/ml
% = 22.99

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

Tamiz	Abertura malla micras	Peso malla g	Malla c/muestra (g)	Retenido (g)	%Retenido
Malla 18	1000	386.1	390.7	4.6	4.6
Malla 35	500	436.7	466.9	30.2	30.2
Malla 60	250	404.2	428.7	24.5	24.5
Malla 120	125	396.5	415.5	19.0	19.0
Malla 230	63	386.2	396.3	10.1	10.1
Base	< 63	444.3	455.8	11.5	11.5
MUESTRA 1			Peso Neto= 100.0 g	99.9	99.9

Tamiz	Abertura malla micras	Peso malla g	Malla c/muestra (g)	Retenido (g)	%Retenido
Malla 18	1000	386.1	390.8	4.7	4.7
Malla 35	500	436.8	466.7	29.9	29.9
Malla 60	250	404.2	428.6	24.4	24.4
Malla 120	125	396.6	415.2	18.6	18.6
Malla 230	63	386.2	396.4	10.2	10.2
Base	< 63	444.2	456.3	12.1	12.1
MUESTRA 2			Peso Neto: 100.2 g	99.9	99.9

PROMEDIO MUESTRA 1 Y 2

Tamiz	Abertura malla micras	Retenido g	%Retenido
Malla 18	1000	4.7	4.7
Malla 35	500	30.1	30.1
Malla 60	250	24.5	24.5
Malla 120	125	18.8	18.8
Malla 230	63	10.2	10.2
Base	< 63	11.8	11.8
		100.1	100.1

ANEXO III

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Observaciones: Producto Fabricado con St Mg del Proveedor B

Lote: 040512

ÁNGULO R.	ÁNGULO E.	DENSIDAD A.	DENSIDAD C.	VEL. FLUJO
H = 21.14 D1= 81.82 R1= 40.91 T = 27.33	H1 = 18.01 D = 44.20 R = 22.10 S = 39.18	m = 50.1 g v = 75.0 ml da = 0.67 g/ml	m = 50.1 g v = 54.0 ml dc = 0.93 g/ml	m = 25.2 g T = 0.94 s V= 26.81 g/s
H = 22.58 D2= 76.63 R2= 38.32 T = 30.51	H2 = 17.55 D = 44.20 R = 22.10 S = 38.45	m = 50.0 g v = 78.0 ml da = 0.64 g/ml	m = 50.0 g v = 56.0 ml dc = 0.89 g/ml	m = 25.1 g T = 0.86 s V= 29.19 g/s
PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO
T = 28.92	S = 38.82	da = 0.66 g/ml	dc = 0.91 g/ml	V = 28.00 g/s

% COMPRESIBILIDAD	
da =	0.66 g/ml
dc =	0.91 g/ml
% =	27.47

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

Tamiz	Abertura malla micras	Peso malla g	Malla c/muestra (g)	Retenido (g)	%Retenido
Malla 18	1000	386.1	387.4	1.3	1.3
Malla 35	500	436.8	452.3	15.5	15.5
Malla 60	250	404.2	428.5	24.3	24.3
Malla 120	125	396.6	425.5	28.9	28.9
Malla 230	63	386.2	399.3	13.1	13.1
Base	< 63	444.3	461.1	16.8	16.8
MUESTRA 1			Peso Neto= 100.0 g	99.9	99.9

Tamiz	Abertura malla micras	Peso malla g	Malla c/muestra (g)	Retenido (g)	%Retenido
Malla 18	1000	386.0	387.3	1.3	1.3
Malla 35	500	436.7	451.0	14.3	14.3
Malla 60	250	404.3	428.0	23.7	23.7
Malla 120	125	396.6	426.3	29.7	29.7
Malla 230	63	386.2	400.1	13.9	13.9
Base	< 63	444.3	461.4	17.1	17.1
MUESTRA 2			Peso Neto: 100.1 g	100.0	100.0

PROMEDIO MUESTRA 1 Y 2

Tamiz	Abertura malla micras	Retenido g	%Retenido
Malla 18	1000	1.3	1.3
Malla 35	500	14.9	14.9
Malla 60	250	24.0	24.0
Malla 120	125	29.3	29.3
Malla 230	63	13.5	13.5
Base	< 63	17.0	17.0
		100.0	100.0

ANEXO IV

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Observaciones: Producto Fabricado con St Mg del Proveedor B

Lote: 040513

ÁNGULO R.	ÁNGULO E.	DENSIDAD A.	DENSIDAD C.	VEL. FLUJO
H = 19.42 D1= 106.89 R1= 53.45 T = 19.97	H1 = 18.64 D = 44.20 R = 22.10 S = 40.15	m = 50.0 g v = 76.0 ml da = 0.66 g/ml	m = 50.0 g v = 55.0 ml dc = 0.91 g/ml	m = 25.0 g T = 1.46 s V= 17.12 g/s
H = 16.48 D2= 103.76 R2= 51.88 T = 17.62	H2 = 19.39 D = 44.20 R = 22.10 S = 41.26	m = 50.0 g v = 79.0 ml da = 0.63 g/ml	m = 50.0 g v = 54.0 ml dc = 0.93 g/ml	m = 25.1 g T = 1.73 s V= 14.51 g/s
PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO
T = 18.80	S = 40.71	da = 0.65 g/ml	dc = 0.92 g/ml	V = 15.82 g/s

% COMPRESIBILIDAD

da = 0.65 g/ml
dc = 0.92 g/ml
% = 29.35

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

Tamiz	Abertura malla micras	Peso malla g	Malla c/muestra (g)	Retenido (g)	%Retenido
Malla 18	1000	386.1	388.1	2.0	2.0
Malla 35	500	436.6	435.8	17.2	17.1
Malla 60	250	404.2	428.8	24.6	24.5
Malla 120	125	396.4	422.5	26.1	26.0
Malla 230	63	386.1	399.4	13.3	13.2
Base	< 63	444.3	461.5	17.2	17.1
MUESTRA 1			Peso Neto= 100.0 g	100.4	99.9

Tamiz	Abertura malla micras	Peso malla g	Malla c/muestra (g)	Retenido (g)	%Retenido
Malla 18	1000	386.0	387.7	1.7	1.7
Malla 35	500	436.7	452.3	15.6	15.6
Malla 60	250	404.3	428.0	23.7	23.7
Malla 120	125	396.7	423.6	26.9	26.9
Malla 230	63	386.2	395.5	9.3	9.3
Base	< 63	444.3	467.0	22.7	22.7
MUESTRA 2			Peso Neto: 100.1 g	99.9	99.9

PROMEDIO MUESTRA 1 Y 2

Tamiz	Abertura malla micras	Retenido g	%Retenido
Malla 18	1000	1.9	1.9
Malla 35	500	16.4	16.4
Malla 60	250	24.2	24.1
Malla 120	125	26.5	26.5
Malla 230	63	11.3	11.3
Base	< 63	20.0	19.9
		100.3	100.1

ANEXO V

REGISTRO DE PESO

PRODUCTO/LOTE 040510
 ESTEARATO DE MAGNESIO A

NÚMERO DE MUESTRAS	PESO DE TABLETA MG		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
INICIO	0.367	0.363	0.3684	0.0045
	0.368	0.368		
	0.371	0.374		
	0.363	0.369		
	0.367	0.366		
	0.365	0.381		
	0.369	0.364		
	0.371	0.365		
	0.366	0.375		
	0.365	0.371		
MEDIO	0.371	0.365	0.3701	0.0041
	0.364	0.370		
	0.371	0.372		
	0.367	0.372		
	0.367	0.372		
	0.379	0.373		
	0.371	0.375		
	0.365	0.364		
	0.376	0.370		
	0.367	0.370		
FIN	0.372	0.368	0.3705	0.0035
	0.373	0.369		
	0.367	0.370		
	0.371	0.367		
	0.372	0.378		
	0.369	0.374		
	0.373	0.371		
	0.366	0.369		
	0.367	0.376		
0.364	0.373			

REGISTRO DE DUREZA

PRODUCTO/LOTE 040510
 ESTEARATO DE MAGNESIO A

NÚMERO DE MUESTRAS	DUREZA DE LA TABLETA N		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
INICIO	38	67	44.4	10.9
	34	55		
	34	57		
	34	52		
	33	47		
	33	51		
	32	52		
	33	48		
	35	45		
	61	48		
MEDIO	55	59	52.2	4.4
	50	53		
	45	56		
	51	61		
	55	52		
	48	51		
	54	53		
	50	44		
	50	49		
	50	58		
FIN	67	53	51.0	7.9
	44	45		
	50	47		
	53	38		
	47	53		
	56	65		
	42	56		
	55	61		
	48	38		
	51	52		

REGISTRO DE FRIABILIDAD Y TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

PRODUCTO/LOTE 040510
 ESTEARATO DE MAGNESIO A

PRUEBA	INICIO	MEDIO	FIN
Tiempo de Desintegración min.	04'26"	04'52"	04'10"
	04'44"	05'31"	04'25"
Friabilidad %	0.1538 %	0.1653 %	0.1100 %

REGISTRO DE ESPESOR

PRODUCTO/LOTE 040510
 ESTEARATO DE MAGNESIO A

NÚMERO DE MUESTRAS	ESPESOR DE TABLETA MG		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
INICIO	4.57	4.53	4.5125	0.1600
	4.43	4.54		
	4.51	4.41		
	4.49	4.52		
	4.53	4.56		
	4.53	4.56		
	4.50	4.53		
	4.55	4.47		
	4.52	4.48		
	4.53	4.49		
MEDIO	4.55	4.53	4.5050	0.1600
	4.53	4.48		
	4.44	4.58		
	4.55	4.53		
	4.46	4.53		
	4.45	4.42		
	4.52	4.49		
	4.47	4.50		
	4.51	4.52		
	4.52	4.52		
FIN	4.53	4.56	4.5300	0.1900
	4.53	4.47		
	4.57	4.49		
	4.56	4.54		
	4.54	4.42		
	4.61	4.49		
	4.55	4.54		
	4.53	4.52		
	4.54	4.54		
	4.54	4.53		

ANEXO VI

REGISTRO DE PESO

PRODUCTO/LOTE 040511
 ESTEARATO DE MAGNESIO B

NÚMERO DE MUESTRAS	PESO DE TABLETA MG		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
INICIO	0.366	0.368	0.3706	0.0050
	0.381	0.371		
	0.369	0.371		
	0.378	0.377		
	0.372	0.367		
	0.363	0.378		
	0.369	0.370		
	0.369	0.372		
	0.373	0.362		
	0.371	0.365		
MEDIO	0.370	0.365	0.3682	0.0041
	0.360	0.367		
	0.366	0.369		
	0.363	0.368		
	0.370	0.370		
	0.372	0.374		
	0.361	0.366		
	0.369	0.374		
	0.367	0.373		
	0.366	0.373		
FIN	0.368	0.365	0.3692	0.0067
	0.376	0.372		
	0.373	0.371		
	0.359	0.370		
	0.375	0.380		
	0.359	0.365		
	0.363	0.371		
	0.365	0.374		
	0.357	0.369		
	0.371	0.381		

REGISTRO DE DUREZA

PRODUCTO/LOTE 040511
 ESTEARATO DE MAGNESIO B

NÚMERO DE MUESTRAS	DUREZA DE LA TABLETA N		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
INICIO	40	39	39	4.8
	33	39		
	38	41		
	36	42		
	34	39		
	43	46		
	53	43		
	33	35		
	40	34		
37	40			
MEDIO	41	41	40	4.6
	31	40		
	30	38		
	35	41		
	48	43		
	40	48		
	38	44		
	42	39		
	43	43		
40	43			
FIN	50	45	44	3.7
	45	51		
	48	42		
	40	46		
	45	40		
	48	42		
	42	38		
	45	44		
	47	41		
39	41			

REGISTRO DE FRIABILIDAD Y TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

PRODUCTO/LOTE 040511
 ESTEARATO DE MAGNESIO B

PRUEBA	INICIO		MEDIO		FIN	
	D	I	D	I	D	I
Tiempo de Desintegración min.	05'01"	04'59"	06'08"	05'24"	06'27"	06'13"
	05'29"	05'35"	06'41"	05'43"	06'55"	06'58"
Friabilidad %	D	I	D	I	D	I
	0.2456	0.2479	0.2531	0.2508	0.1656	0.0389

REGISTRO DE ESPESOR

PRODUCTO/LOTE 040511
 ESTEARATO DE MAGNESIO B

NÚMERO DE MUESTRAS	ESPESOR DE TABLETA MG		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
INICIO	4.51	4.49	4.5095	0.0700
	4.51	4.52		
	4.48	4.50		
	4.53	4.51		
	4.49	4.53		
	4.49	4.50		
	4.50	4.55		
	4.49	4.53		
	4.50	4.53		
4.49	4.54			
MEDIO	4.48	4.50	4.4905	0.0900
	4.49	4.48		
	4.47	4.50		
	4.51	4.54		
	4.49	4.45		
	4.48	4.48		
	4.48	4.51		
	4.52	4.48		
	4.49	4.50		
4.47	4.49			
FIN	4.53	4.50	4.5235	0.0800
	4.51	4.50		
	4.50	4.50		
	4.58	4.54		
	4.53	4.50		
	4.53	4.56		
	4.53	4.52		
	4.54	4.51		
	4.54	4.53		
4.50	4.52			

ANEXO VII

REGISTRO DE PESO

PRODUCTO/LOTE 040512
 ESTEARATO DE MAGNESIO B

NÚMERO DE MUESTRAS	PESO DE TABLETA MG		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
INICIO	0.362	0.361	0.3666	0.0060
	0.361	0.362		
	0.360	0.368		
	0.366	0.361		
	0.361	0.377		
	0.378	0.367		
	0.59	0.370		
	0.371	0.366		
	0.377	0.365		
	0.369	0.371		
MEDIO	0.363	0.369	0.3721	0.0060
	0.380	0.371		
	0.369	0.378		
	0.367	0.378		
	0.370	0.369		
	0.384	0.367		
	0.365	0.370		
	0.381	0.370		
	0.367	0.381		
	0.372	0.370		
FIN	0.368	0.369	0.3704	0.0056
	0.366	0.383		
	0.365	0.371		
	0.370	0.376		
	0.371	0.372		
	0.367	0.372		
	0.359	0.366		
	0.370	0.382		
	0.364	0.371		
	0.372	0.374		

REGISTRO DE DUREZA

PRODUCTO/LOTE 040512
 ESTEARATO DE MAGNESIO B

NÚMERO DE MUESTRAS	DUREZA DE LA TABLETA N		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
INICIO	49	53	51	4.7
	52	53		
	53	52		
	47	42		
	52	65		
	46	49		
	49	50		
	55	52		
	48	48		
57	49			
MEDIO	55	44	51	7.2
	40	50		
	53	54		
	54	48		
	52	47		
	49	46		
	45	65		
	39	66		
	50	54		
47	60			
FIN	39	40	49	7.0
	40	54		
	49	61		
	43	58		
	44	51		
	54	52		
	47	55		
	40	40		
	45	58		
53	49			

REGISTRO DE FRIABILIDAD Y TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

PRODUCTO/LOTE 040512
 ESTEARATO DE MAGNESIO B

PRUEBA	INICIO		MEDIO		FIN	
	D	I	D	I	D	I
Tiempo de Desintegración min.	05'00"	05'17"	05'16"	05'19"	05'27"	05'38"
	05'47"	05'52"	05'57"	05'36"	06'10"	05'49"
Friabilidad %	D	I	D	I	D	I
	0.0828	0.1407	0.0895	0.0814	0.0673	0.0661

REGISTRO DE ESPESOR

PRODUCTO/LOTE _____ 040512
 ESTEARATO DE MAGNESIO _____ B

NÚMERO DE MUESTRAS	ESPESOR DE TABLETA MG		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
INICIO	4.49	4.49	4.4940	0.1500
	4.43	4.50		
	4.46	4.51		
	4.49	4.49		
	4.51	4.48		
	4.57	4.51		
	4.48	4.48		
	4.44	4.50		
	4.58	4.51		
4.52	4.44			
MEDIO	4.60	4.52	4.5270	0.1400
	4.58	4.51		
	4.50	4.50		
	4.51	4.57		
	4.47	4.51		
	4.50	4.55		
	4.55	4.51		
	4.52	4.49		
	4.61	4.49		
4.51	4.54			
FIN	4.56	4.54	4.5350	0.1200
	4.51	4.53		
	4.55	4.54		
	4.54	4.52		
	4.54	4.61		
	4.52	4.51		
	4.51	4.53		
	4.54	4.56		
	4.49	4.50		
4.51	4.59			

ANEXO VIII

REGISTRO DE PESO

PRODUCTO/LOTE 040513
 ESTEARATO DE MAGNESIO B

NÚMERO DE MUESTRAS	PESO DE TABLETA MG		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
INICIO	0.371	0.367	0.3704	0.0060
	0384	0.368		
	0.376	0.372		
	0.379	0.367		
	0.369	0.363		
	0.379	0.362		
	0.372	0.367		
	0.374	0.366		
	0.370	0.360		
	0.371	0.371		
MEDIO	0.372	0.369	0.3710	0.0062
	0.379	0.371		
	0.364	0.373		
	0.366	0.375		
	0.371	0.380		
	0.369	0.372		
	0.362	0.381		
	0.365	0.380		
	0.359	0.366		
	0.375	0.371		
FIN	0.373	0.373	0.3709	0.0075
	0.364	0.384		
	0.383	0.362		
	0.365	0.383		
	0.360	0.368		
	0.374	0.363		
	0.374	0.378		
	0.361	0.367		
	0.372	0.377		
	0.365	0.372		

REGISTRO DE DUREZA

PRODUCTO/LOTE 040513
 ESTEARATO DE MAGNESIO B

NÚMERO DE MUESTRAS	DUREZA DE LA TABLETA N		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
INICIO	53	55	51	4.1
	50	61		
	51	47		
	53	49		
	57	52		
	52	51		
	50	53		
	52	43		
	48	51		
52	44			
MEDIO	49	47	48	5.7
	43	45		
	36	42		
	40	42		
	50	48		
	47	47		
	53	53		
	46	52		
	47	53		
62	50			
FIN	77	58	51	9.1
	51	41		
	49	58		
	52	61		
	45	40		
	44	50		
	38	40		
	52	53		
	48	53		
44	56			

REGISTRO DE FRIABILIDAD Y TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

PRODUCTO/LOTE 040513
 ESTEARATO DE MAGNESIO B

PRUEBA	INICIO		MEDIO		FIN	
	D	I	D	I	D	I
Tiempo de Desintegración min.	05'40"	05'14"	05'30"	05'16"	05'24"	05'18"
	06'09"	06'22"	06'02"	06'01"	06'02"	05'44"
Friabilidad %	D	I	D	I	D	I
	0.1591	0.1404	0.0497	0.0963	0.0510	0.1299

REGISTRO DE ESPESOR

PRODUCTO/LOTE 040513
 ESTEARATO DE MAGNESIO B

NÚMERO DE MUESTRAS	ESPESOR DE TABLETA MG		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
INICIO	4.57	4.55	4.5475	0.1600
	4.57	4.46		
	4.62	4.50		
	4.57	4.55		
	4.56	4.52		
	4.54	4.52		
	4.61	4.54		
	4.56	4.50		
	4.54	4.51		
4.58	4.58			
MEDIO	4.51	4.59	4.5330	0.1300
	4.51	4.53		
	4.47	4.59		
	4.51	4.53		
	4.54	4.49		
	4.56	4.60		
	4.50	4.58		
	4.47	4.51		
	4.53	4.55		
4.52	4.57			
FIN	4.47	4.52	4.5160	0.1700
	4.50	4.46		
	4.55	4.62		
	4.46	4.53		
	4.53	4.54		
	4.55	4.48		
	4.48	4.55		
	4.56	4.48		
	4.52	4.52		
4.45	4.55			