



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

PLANTA PILOTO
ÁREA FARMACÉUTICA

**“Obtención de *Tabletas con nuevos Excipientes para
Compresión Directa*”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
PRESENTA:

Sixto Serafín Espinoza León

DIRECTOR: Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ



CD. MÉXICO, NOVIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Este pequeño logro, pie para muchos de los éxitos que espero, lo dedico

A Dios.

Por permitirme la existencia y darme el entendimiento que requiero.

A mis padres:

Por su apoyo incondicional en todo momento.

Por anteponerme a muchas situaciones a favor de mí desempeño profesional.

A mis maestros:

Por saber comunicarme su sabiduría.

Por su apoyo y orientación en un mundo distinto de todo lo que conocía.

Por saber enseñarme a aprovechar los dones que tengo.

A mis amigos:

Por tolerarme y ayudarme en todo momento.

Por compartir su tiempo y atención conmigo.

Y a todos aquellos que, sin que me diera cuenta fueron parte de este inicio...

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

1.0.	INTRODUCCIÓN	3
2.0.	FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	4
2.1.	Preformulación	4
2.2.	Tabletas	6
2.2.1.	Métodos de Fabricación	7
2.2.1.1.	Compresión Directa	7
2.2.1.2.	Doble Compresión	8
2.2.1.3.	Granulación Activada	9
2.2.1.4.	Granulación Húmeda	11
2.2.1.5.	Comparación de métodos	13
2.3.	Excipientes para Tabletas	14
2.3.1.	Excipientes para compresión directa	17
2.3.2.	Ventajas y desventajas	19
2.4.	Carbómeros	20
2.4.1.	Propiedades de los Carbómeros en la Industria Farmacéutica	21
2.4.2.	Propiedades fisicoquímicas	21
2.4.3.	Propiedades de compresión	22
2.5.	Acetaminofén	24
2.5.1.	Descripción	24
2.5.2.	Propiedades físicas	25
2.5.3.	Farmacocinética	27
3.0.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
4.0.	OBJETIVOS	30
5.0.	HIPÓTESIS	31
6.0.	METODOLOGÍA	32
6.1.	Material	32
6.2.	Equipo	32
6.3.	Instrumentos	32
6.4.	Reactivos y materias primas	33
6.5.	Metodología experimental (Diagrama de Flujo)	34
7.0.	RESULTADOS	36
8.0.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	56
9.0.	CONCLUSIONES	57
10.0.	BIBLIOGRAFÍA	58
11.0.	ANEXOS. MÉTODOS DE PRUEBA	61

1.0. INTRODUCCIÓN.

Una de las formas farmacéuticas más populares entre la población mundial son las tabletas ó comprimidos debido a las ventajas que presentan, por ejemplo: su manejo, transporte y facilidad de dosificación. Desde el punto de vista farmacéutico el desarrollo de nuevas formulaciones para esta forma farmacéutica sólida es de gran interés, más aún cuando se proponen excipientes novedosos y de bajo costo que pueden facilitar la producción.

Esta forma farmacéutica sólida oral tiene esencialmente dos métodos de producción: Vía húmeda (Granulación húmeda) y Vía seca (Compresión directa, Doble compresión, Granulación en seco activada por humedad), destacándose la Vía seca por facilitar el trabajo de producción al involucrar menor cantidad de excipientes y operaciones unitarias en el proceso.

En el presente trabajo se propone la utilización de nuevos excipientes para compresión directa del tipo "aglutinante en seco" que permita el manejo de polvos en compresión directa sin considerar la forma cristalina del principio activo; teniendo presente que al cumplir nuestro objetivo aportaremos elementos para la reducción de costos tanto en el ámbito industrial, como para el consumidor, teniendo al alcance del público los medicamentos que presenten esta forma farmacéutica en todos los niveles sociales del país.

2.0. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1. PREFORMULACIÓN.

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importante para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento pues, cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada, las variables independientes y permite anticipar los problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento.

Además se debe considerar que la adecuada búsqueda bibliográfica, la teoría y la predicción pueden y deben ser aplicadas con el fin de disminuir la experimentación necesaria ó para incrementarla en las áreas del cuidado potencial con referencia a la sustancia candidata a ser formulada, antes de confirmar la idea en el laboratorio.

Como muestra de ello se enlistan algunas de las consideraciones para esta etapa en el desarrollo de la forma farmacéutica: tableta o comprimido; que es la que se trabaja en el presente:

- Considerar que la típica tableta contiene: Aglutinante, lubricante, desintegrante, diluyente y de ser necesario algún saborizante y/o recubrimiento que ayude a mejorar y/o enmascarar sabores u olores.

- Pruebas experimentales en preformulación.

- Propiedades organolépticas.
- Pureza.
- Tamaño [distribución tamaño] forma, y superficie de partícula.
- Humedad de equilibrio.
- Compresibilidad /compactabilidad.
- Reología: ángulo de reposo, velocidad de flujo, densidad aparente y compactada, índice de Hausner.
- Solubilidad.
- Disolución.
- Parámetros que afectan la absorción.
- Propiedades cristalinas y polimorfismo.
- Estabilidad.

Estabilidad en estado sólido 30°, 40°, 50°, 60° en conjunción con humedad. (Si después de 30 días no existen cambios, la estabilidad pronosticada es excelente)

Estudios de compatibilidad (estabilidad en presencia de excipientes)

- Revisión bibliográfica exhaustiva de las propiedades fisicoquímicas del fármaco como es:

- Formas polimorfas.
- Rangos de condiciones de estabilidad.
- Punto de fusión.
- pka.
- Formas enantiómericas.
- Incompatibilidades reportadas con algún excipiente.
- Farmacología.

- Longitud de onda de absorción máxima.
 - Espectrometría de I.R.
 - Procedencia. (fabricación y proveedores)
 - Referencias sobre el producto innovador o similares.
- Revisión bibliográfica exhaustiva de las propiedades fisicoquímicas del fármaco en combinación con excipientes como es:
- Propiedades de los excipientes y compatibilidad reportada con principios activos.
 - Fórmulas probadas que contengan a estos excipientes y de similitud con el que se pretende desarrollar.
 - Problemas reportados para estos dentro de algunas formulaciones.
- Una evaluación experimental para dicha(s) combinación(es) que puede incluir:
- Compatibilidad (análisis térmico diferencial, cromatografía capa fina y de líquidos de alta resolución, Espectrometría de reflectancia difusa).
 - Reología de mezclas simples de fármaco – excipiente.
 - Compresibilidad / Compatibilidad de mezclas simples de fármaco - excipiente.

2.2. TABLETAS.

Entre las formas farmacéuticas sólidas se encuentran los polvos, las tabletas y las cápsulas. En ellas se cuentan con el principio activo en forma de polvo o cristal con excipientes que dan cuerpo y volumen a la forma farmacéutica, la diferencia principal radica en el método de fabricación de los polvos que servirán para la compresión en el caso de tabletas o comprimidos o para el llenado en el caso de polvos y cápsulas, que darán como resultado una nueva entidad de contenido uniforme o medicamento.

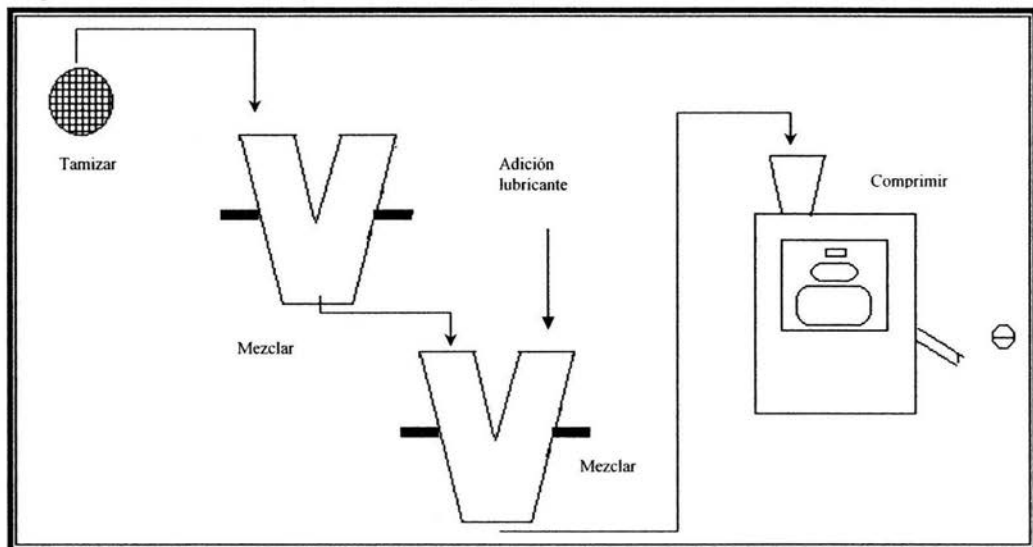
Así bien se puede definir a las tabletas como la forma farmacéutica sólida en la cual ha intervenido una fuerza de compresión para que una mezcla homogénea de polvos o gránulos se unan en un arreglo geométrico, obteniéndose una forma farmacéutica definida. ⁽¹⁾

2.2.1. MÉTODOS DE FABRICACIÓN

En el contexto histórico, la producción de tabletas se dio por la realización de una pasta que se fraccionaba y dejaba secar, hoy en día esta se realiza por dos métodos principales: Vía seca (Compresión directa, Doble compresión y Granulación activada por humedad) y Vía húmeda (Granulación húmeda.)

2.2.1.1. **Compresión Directa:** Este método resulta mucho más corto pues en su proceso involucra menor cantidad de operaciones unitarias. En éste solo tiene lugar el tamizado, mezclado (con excipientes y/o lubricantes) y compresión que resultarán suficientes para la obtención de tabletas que cumplan las especificaciones establecidas. ⁽¹⁰⁾

Figura 2. Proceso de Compresión Directa para Tabletadas.

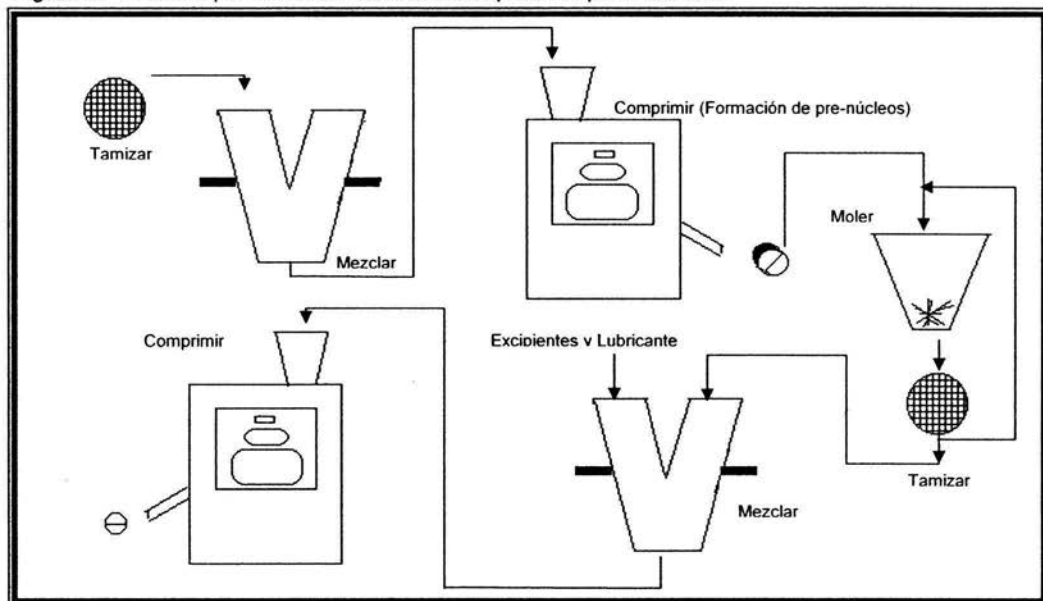


Al igual que en cualquier método, este es un esquema general y esta sujeto a las particularidades de cada una de las formulaciones. Resumiendo, en este proceso tienen lugar las operaciones unitarias siguientes: (i) **tamizar** los principios activos y/o excipientes (cuando proceda), (ii) **mezclar** los mismos, (iii) **mezclar** con el lubricante, deslizante o antiadherente, y (iv) **comprimir**.

2.2.1.2. **Doble compresión:** Esta se utiliza en los casos en que los fármacos (que generalmente son de mayor proporción en la formulación) son sensibles o degradables en presencia de humedad. Es este proceso, con o sin la adición de un aglutinante seco, se aplican elevadas presiones para formar aglomerados de cierta forma geométrica, los cuales posteriormente se reducirán al tamaño deseado. Los granulados así obtenidos contienen una proporción mayor a la deseada de polvos finos, por los que estos deben separarse y procesarse nuevamente para la obtención de gránulos deseados. Los comprimidos primarios o gruesos se pueden obtener con una tableteadora normal, usando punzones grandes o utilizando compactadores formados por rodillos.⁽¹⁰⁾

El procedimiento a seguir comprende el mezclado de los componentes, la compresión primaria, la Granulación (molienda y/o tamizado), la clasificación de los polvos finos y su reciclado, mezclado con excipientes restantes y la compresión final.

Figura 3. Proceso por vía seca de doble compresión para tabletas.



Al igual que en cualquier método, este es un esquema general y está sujeto a las particularidades que se presentan cada una de las formulaciones. Resumiendo, este proceso consta de las operaciones unitarias siguientes: (i) **tamizar** los principios activos y/o excipientes (cuando proceda), (ii) **mezclar** los mismos, (iii) **comprimir** para la obtención de núcleos gruesos, (iv) **moler** los mismos, (vi) **tamizar** para seleccionar por tamaño de partícula, (vii) **mezclar** con el lubricante, deslizante o antiadherente, y (viii) **comprimir** a especificaciones.

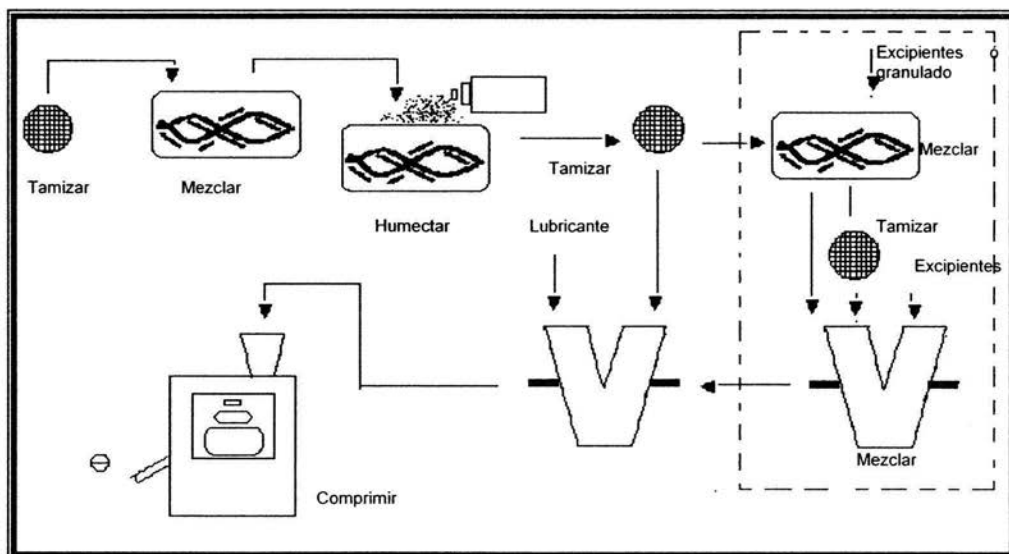
2.2.1.3. Granulación en seco activada por humedad ó Granulación

Activada: es un proceso que permite la Granulación a través de una adición escalonada de los ingredientes de la formulación. El procedimiento en este tipo de Granulación húmeda consiste en dos etapas, la aglomeración y la distribución de la humedad. Durante la aglomeración, una cantidad del polvo total de la fórmula entre 30 y 60 % se mezcla con el aglutinante seco. Durante el mezclado se agrega una cantidad

de agua entre 1 y 4 % del peso total de la fórmula, en forma de rocío. Conforme se agrega el agua el aglutinante se activa, volviéndose pegajoso, la cual provoca la aglomeración. Conforme se continúa con el mezclado se adiciona el resto de los componentes de la fórmula a la masa aglomerada. El propósito de la etapa de aglomeración no es el de la Granulación convencional sino el de reducir la presencia de finos en la mezcla. ⁽³⁾

La siguiente figura muestra las etapas y operaciones unitarias que involucra el proceso de producción de tabletas por Granulación activada:

Figura 4. Proceso de Granulación Activada para tabletas.



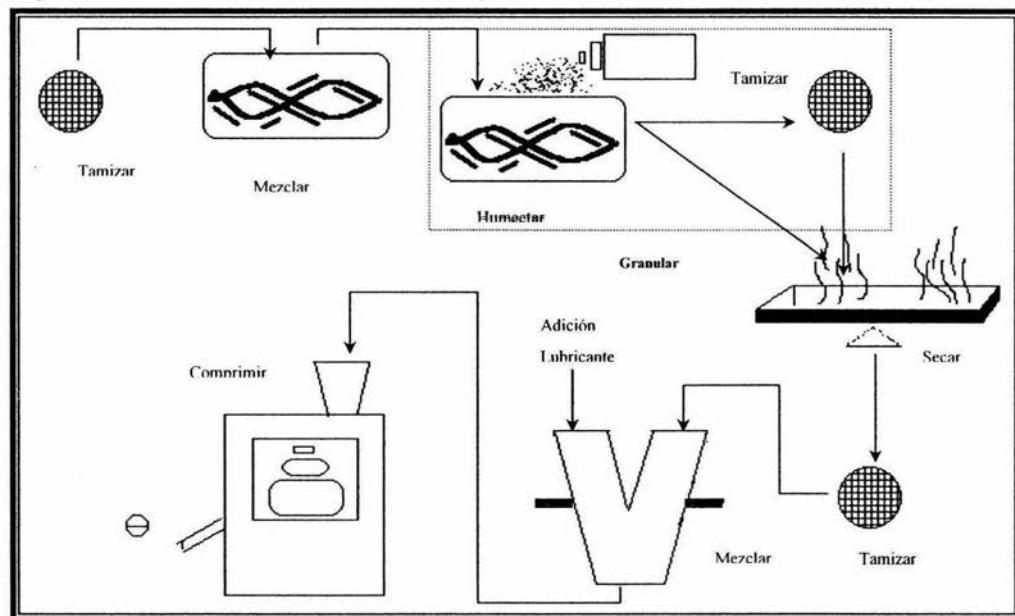
En casi todos los casos se sigue con este proceso, a reserva de las particularidades que se presentan en casos específicos. Resumiendo, este proceso consta de las operaciones unitarias siguientes: (i) **tamizar** los principios activos y/o excipientes (cuando proceda), (ii) **mezclar** los mismos, (iii) **humectar**, (iv) **tamizar** los gránulos y/o polvos, (v) **mezclar** con resto de polvos o granulados (cuando proceda), (vi) **tamizar** (de ser necesario), (vii) **mezclar** con excipientes, (viii) **mezclar** con el lubricante, deslizante o antiadherente y (ix) **comprimir**.

2.2.1.4. **Granulación Húmeda.** La técnica de Granulación húmeda involucra dos etapas iguales que la compresión directa, esto es, el tamizado y el mezclado, la diferencia es la realización de una humectación de los polvos para la formación del granulado.

En la producción de gránulos por este método se consigue la unión de los polvos por la adición de un agente aglutinante que permite la cohesión para dar lugar a los gránulos que se comprimirán. En todas las técnicas de Granulación húmeda se emplea una solución, suspensión o jarabe que contenga al agente aglutinante, sin embargo, el agente puede incorporarse seco en la mezcla de polvos, y el líquido puede adicionarse posteriormente. El método para la incorporación del agente aglutinante depende de su solubilidad y de los componentes de la formulación. ⁽²⁾

La siguiente figura muestra las etapas y operaciones unitarias que involucra el proceso de producción de tabletas por Granulación húmeda:

Figura 1. Proceso de Granulación Húmeda para Tabletado.



En casi todos los casos se sigue con este proceso, a reserva de las particularidades que se presenten en casos específicos. Resumiendo, este proceso consta de las operaciones unitarias siguientes: (i) **tamizar** los principios activos y/o excipientes (cuando proceda), (ii) **mezclar** los mismos, (iii) **granular** (Humectar y tamizar o dar forma a los polvos humectados por algún medio mecánico; o solo la aglomeración de los polvos por humectación), (iv) **secar** los gránulos / aglomerados, (v) **tamizar** (para seleccionar tamaño de partícula y/o uniformizar tamaño de gránulo/aglomerado), (vi) **mezclar** con el lubricante, deslizante o antiadherente, y (vii) **comprimir**.

2.2.1.5. Comparación de los Métodos de Producción de Tabletetas

En las siguientes tablas se muestran la comparación de los dos métodos principales de producción de tabletetas, así como algunos aspectos y parámetros de fabricación ó forma farmacéutica

Tabla 1. Comparación de los procesos de fabricación de tabletetas por Compresión Directa y Granulación húmeda en varios parámetros de interés.⁽¹⁰⁾

GRANULACIÓN HÚMEDA	COMPRESIÓN DIRECTA
COMPRESIBILIDAD	
Tabletas duras para sustancias pobremente compresibles	Problemas potenciales por las altas dosis del fármaco
FLUIDEZ	
Excelente en muchos casos	Muchas formulaciones requieren un deslizante No se puede tener altas dosis de un fármaco micronizado
TAMAÑO DE PARTÍCULA	
Grande, distribución en un gran rango	Pequeño, con un rango mínimo
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	
Inducido por la humectación y secado	Puede ocurrir segregación en el transporte de la masa (mezcla de polvos), llenado de tolva y alimentación del equipo
MEZCLADO	
Alto o bajo cizallamiento	Bajo cizallamiento con mezclados ordenados
LUBRICACIÓN	
Baja sensibilidad a lubricantes blandos y desmezclados	Mínima adhesión con Estearato de magnesio
DESINTEGRACIÓN	
Problemas frecuentes con los gránulos	Bajos tiempos encontrados usualmente.
DISOLUCIÓN	
1. El principio activo se humedece durante el proceso. 2. La disolución del principio activo de los gránulos puede ser un problema 3. Generalmente es más lenta que la de la compresión directa.	1. No hay humectación puede ser necesario un agente tensoactivo. 2. La disolución puede ser lenta si utilizan cristales con tamaño de partícula grande 3. Generalmente es más rápida que la de la granulación húmeda.
COSTOS	
Se incrementan en equipo, mano de obra, pérdida de materiales durante la fabricación, tiempo, proceso de validación, energía.	Se incrementa en materias primas y control de calidad.
FLEXIBILIDAD DE FORMULACION	
Defectos en las materias primas para el recubrimiento de gránulos.	Propiedades de los materiales muy bien definidas.

Tabla 1 [Continuación] . Comparación de los procesos de fabricación de tabletas por Compresión Directa y Granulación Húmeda en varios parámetros de interés.

GRANULACIÓN HÚMEDA	COMPRESIÓN DIRECTA
ESTABILIDAD	
1. Problemas con el calor y la humedad. 2. El porcentaje de disolución puede disminuir con el tiempo.	1. No hay adición de calor y humedad. 2. El porcentaje de disolución raramente cambia.
ACTITUD DE EQUIPO SUPLEMENTARIO	
Positivo	Muy negativo
RAPIDEZ DE TABLETEADO	
Puede ser rápida	Puede requerirse baja velocidad
POLVOS	
Pocos polvos	Muchos polvos
COLOR	
Intensos o pastel (Colorantes AMYC o laca)	Pastel solamente (Laca solamente)

2.3. EXCIPIENTES PARA TABLETAS.

La forma farmacéutica sólida "tableta", está formada generalmente en un 80% de excipientes que dan forma, volumen y / o cuerpo; básicamente la composición de una tableta incluye:

COMPONENTE	PORCENTAJE PROMEDIO UTILIZADO
1.0 Principio activo	10 - 80 %
2.0 Diluyente	20 - 80 %
3.0 Aglutinante	5 - 20 %
4.0 Desintegrante	2 - 20 %
5.0 Lubricante	0.5 - 5 %
6.0 Deslizante	1 - 5 %
7.0 Antiadherente.	0.25 - 1 %

Algunos de los excipientes involucrados pueden realizar una o varias funciones de las mencionadas dentro de una formulación dada, por lo que es recomendable que el número de excipientes utilizados en una formulación sea menor, para disminuir costos e interacciones fármaco o principio activo - excipiente.

Algunos de los excipientes de uso común se enlistan a continuación en la Tabla No. 2 ordenándose conforme a la función que mejor realizan en la formulación:

Tabla 2. Excipientes de uso común en la producción de tabletas de acuerdo su función ⁽⁴⁾

Método / Función		
Diluyente	Aglutinante	Aglutinante - Diluyente
GRANULACIÓN HÚMEDA		COMPRESION DIRECTA
Lactosa USP Dextrosa USP Almidones: <ul style="list-style-type: none"> • maíz • papa • arroz • trigo Celulosa Microcristalina Fosfato de calcio (Dibásico, Tribásico) Sulfato de calcio Sacrosa Manitol	Gelatina Gomas naturales: <ul style="list-style-type: none"> • acacia • tragacanto • pectina • guar • karaya Derivados de la celulosa: <ul style="list-style-type: none"> • Metilcelulosa USP • CMC sódica USP • HPMC USP • HPC USP • Etilcelulosa NF Celulosa Microcristalina Almidones: <ul style="list-style-type: none"> • maíz • arroz Polivinilpirrolidona USP Alginato de sodio Polietilenglicoles: <ul style="list-style-type: none"> • 4000 • 6000 Jarabes de maíz Sacrosa Carbómeros <ul style="list-style-type: none"> • 974P NF • 971P NF 	Celulosa Microcristalina Lactosa Spray Dried Lactosa Flast-Flo Lactosa Anhidra Almidón 1500 Fosfato Dicálcico: <ul style="list-style-type: none"> • dihidratado / unimallado Di-Pac Dextrinas (Emdex) Manitol Granular Nu-tab Celulosa Microcristalina / Lactosa Spray Dried (Microcelac 100) Celulosa microcristalina silificada (Prosolv 50 / 90)

Tabla.2 [Continuación] Excipientes de uso Común en la Producción de Tabletas de acuerdos su función ⁽⁴⁾

Función		Método			
Granulación humedad / Compresión directa					
Desintegrante	Lubricante	Deslizante	Antiadherente	Absorbente	Tensoactivo
Almidón • maíz • papa • arroz Almidones modificados • Almidón de carboximetil celulosa Derivados de celulosa solubles en agua: • metilcelulosa • CMC sódica • HPMC Alginato de sodio Arcilla (Veegum) Acido alginico Polivinilpirrolidona Resinas de intercambio iónico (Amberlite IPR 88) Gomas de celulosa modificada (Ac-di-sol)	IINSOLUBLES EN AGUA Esteratos metálicos • magnesio • calcio • zinc Acido esteárico Aceites vegetales hidrogenados • esterotex Talco Almidón de maíz Fumarato sódico de estearilo SOLUBLES EN AGUA Polietilenglicoles Benzoato de sodio Acetato de sodio OTROS • Compritol 888 ATO • HD5 ATO	Silicas microfinas • Cab-o-sil • Aerosil • Syloids Almidón de maíz Celulosa microcristalina Talco Esteratos metálicos • magnesio • calcio • zinc	Talco Celulosa microcristalina Almidón de maíz Esteratos metálicos • magnesio • calcio • zinc	Silicas(Syloid) Celulosa Microcristalina Almidones Sulfato Tribásico de calcio	Lauril sulfato de sodio Dioctil sodio sulfosuccinato (DDS)

2.3.1. EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA

Son pocas las sustancias cristalinas, como el cloruro de sodio, bromuro de sodio, y cloruro de potasio, que pueden comprimirse directamente, generando un problema en la desintegración de la entidad generada (la compresión de una sustancia pura produce tabletas de difícil desintegración); si la desintegración es un problema, otros excipientes son necesarios, pero estos pueden interferir en la compresión del principio activo o minimizar las ventajas del método. La mayoría de los fármacos raramente se comprimen directamente en la producción de tabletas; dada la falta de una forma cristalina adecuada para la compresión y puesto que en varios casos esta es una propiedad inherente a la actividad farmacológica o que afecta directamente a las propiedades fisicoquímicas.⁽²⁾

La mayoría de los materiales poseen fuerzas de atracción intermoleculares débiles o se cubren con películas que absorben gases e impiden la compresión. Para remediar esto se utilizan comúnmente diluentes para compresión directa (un diluyente para compresión directa es una sustancia inerte que puede comprimirse con un mínimo de dificultad y en cualquier cantidad con la que se mezcle con el principio activo), así como "aglutinantes", que no son otra cosa que materiales que permite adhesión y cohesividad de los polvos que se manejan sin que esté presente una cantidad considerable de humedad en los mismos.

Las características de compactación deben mantenerse cuando estén presentes otros materiales necesarios para mejorar la velocidad de flujo, aglutinación y desintegración, es decir; los materiales para compresión directa deben de tener buenas propiedades de Flujo y Compresibilidad, no tener sabor, de fácil reproceso, capaz de

desintegrarse y expandirse ⁽²⁾, cuando éstos se encuentren en una proporción mayoritaria.

Algunos materiales que poseen parcialmente estas propiedades pueden conseguir las restantes, al combinarse por algún método físico, químico o fisicoquímico a otro material que presente los complementarios a que potencie los propios, dando como resultado los materiales coprocesados que pueden utilizarse en el método de compresión directa con buenos resultados, pero que tiene un precio mayor respecto a la mayoría de los materiales empleados normalmente para este fin.

En las etapas de preformulación deberán considerarse todos los posibles materiales de este tipo que sean candidatos a emplearse en una formulación considerando los factores que a continuación se enlistan y así facilitar las decisiones en la etapa de formulación.

Tabla 3. Factores que influyen en cambio de diluentes de Compresión Directa.

COMPRESIBILIDAD a) Dada por la naturaleza del diluyente b) Factor de dilución o capacidad c) Efecto de deslizante, lubricante, desintegrante d) Efecto de reproceso	FLUIDEZ a) Dada por la naturaleza del diluyente b) En la formulación final c) Necesidad de un aglutinante
DISTRIBUCION Y TAMAÑO DE PARTICULA a) Efecto sobre la fluidez b) Efecto sobre la Compresibilidad c) Problemas del polvo (finos)	TIPO Y CONTENIDO DE HUMEDAD a) Agua de hidratación (Lactosa, Dextrosa, Fosfato anhidro) b) Humedad cristalización y libre c) Disponibilidad para la degradación química d) Efecto sobre la Compresibilidad e) Higroscopicidad
DENSIDAD APARENTE a) Porcentaje de Compresibilidad = Volumen compactado/volumen aparente del polvo b) Efecto de la unión y manejabilidad	COMPATIBILIDAD CON EL PRINCIPIO ACTIVO a) Humedad b) Efecto del pH c) Solubilidad (Tracto gastrointestinal) d) Velocidad de disolución
EFFECTO EN LAS TABLETAS FINALES a) Apariencia y dureza	COSTO Y DISPONIBILIDAD
ACEPTABILIDAD LEGAL a) Archivo maestro b) Estatus c) Estándares compendiales	

2.3.2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS.

Cuando se encuentran las sustancias que cumplen con las características antes mencionadas, las ventajas que proporciona favorecen el proceso de producción, disminuyen tiempo, costos, y facilitan la biodisponibilidad del principio activo. Sin embargo, los excipientes para compresión directa muestran importantes desventajas:

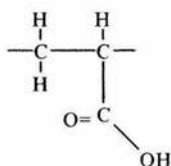
- Diferencias en el tamaño de partícula y la densidad aparente pueden provocar estratificación.
- Los principios activos que sean necesarios en grandes cantidades pueden representar una desventaja, por tener características de compresión por sí mismas.
- En algunas ocasiones, los excipientes para compresión directa pueden interactuar con el principio activo, debido a la energía calorífica presente en el proceso
- Por la naturaleza “seca” del proceso de compresión, no puede conseguirse una buena distribución de polvos por las cargas electrostáticas presentes formados en las etapas de tamizado y mezclado. ⁽²⁾
- Los costos de proceso para la obtención de materiales a utilizarse en compresión directa elevan el precio de los mismos (materiales coprocesados con características de alta densidad, fluidez, forma y tamaño, etc.)

2.4. CARBÓMEROS

Los carbómeros utilizados en la industria farmacéutica son polímeros sintéticos de alto peso molecular del ácido acrílico con ligadura cruzada de alil éteres de sacarosa o pentaeritriol. ⁽⁸⁾

MONÓMERO $\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$ PM: 72

PM: 603



Conocidos también como carboxipolimetilenos, carbopol, polímero carboxivinílico, tienen características similares que se reportan en las farmacopeas de consulta común:

- SUSTANCIA DE REFERENCIA: Carbómero homopolímero
- SOLUBILIDAD: después de neutralizar con hidróxidos alcalinos o aminas, es dispersable en agua, alcohol y glicerol.
- ENSAYO DE IDENTIDAD: Espectro de absorción en la región infrarroja de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la sustancia de referencia del Carbómero homopolímero.
- VISCOSIDAD: Entre 2940 y 3940 centipoises, después de neutralizado.
- PERDIDA POR SECADO: No más del 2 %, después de 1 hora a 80 °C con vacío.
- RESIDUO DE LA IGNICIÓN: No más del 0.1 %
- METALES PESADOS: No más de 20 ppm.

- VALORACIÓN: Contiene no menos del 56 % y no más del 68 % de grupos de ácido carboxílico, calculados con relación a la sustancia seca.
- CONSERVACIÓN: En envases herméticos, protegidos de la humedad. ⁽⁵⁾
- LIMITE DE BENCENO: 0.5 % ⁽⁶⁾
- CENIZAS SULFATADAS: No más del 4 % ⁽⁷⁾

2.4.1. PROPIEDADES DE LOS CARBÓMEROS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

- Espesante.
- Modifica el flujo.
- Proporciona emulsiones estables.
- Controla la liberación del fármaco en tabletas y cápsulas.
- Alto poder de suspensión en formas farmacéuticas líquidas

2.4.2 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

- Aspecto: Blanco esponjoso, con olor ligeramente a acético.
- Densidad de granel: Aproximadamente 208 Kg / m³ (13 lbs / ft³).
- Gravedad específica: 1.41.
- Contenido de humedad: 2.0 % máximo.
- Contenido de humedad: 8 - 10 % (a 50 % HR).
- pKa: 6.0 ± 0.5
- pH (1 % dispersión): 2.5 - 3.0
- pH (0.5 % dispersión): 2.7 - 3.5
- Peso equivalente: 76 ± 4
- Temperatura de transición: 100 -105 °C (212 -221 °F).

- Factores que afectan las propiedades de los carbómeros: Electrolitos, pH, algunos surfactantes y disolventes, luz ultravioleta, humedad relativa elevada (80%).

Efecto de la temperatura:

En resinas secas:

Estable a 104 °C

Descomposición completa en 30 min. a 260 °C.

En formulaciones:

Resistencia a ciclos de congelación.

Ligera pérdida de viscosidad.

Estable a 80 °C.

Estable entre 50 -60 °C para formulaciones con Pelumen.^{MR}

Sensibilidad a electrolitos:

Cada polímero carbopol puede tolerar ciertos niveles de electrolitos:

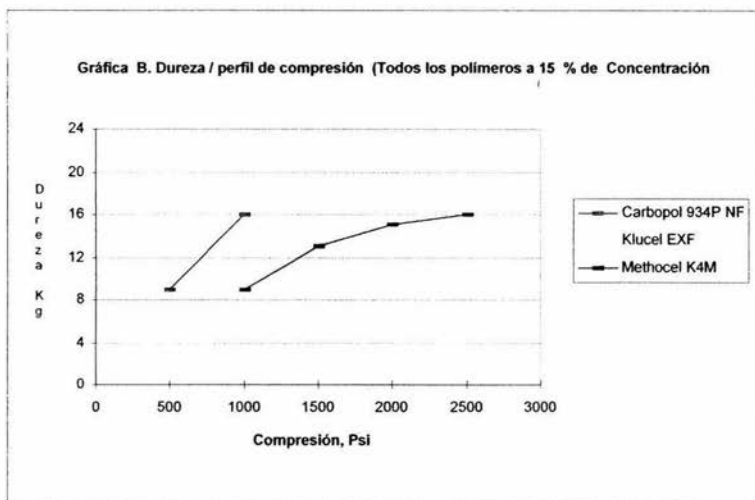
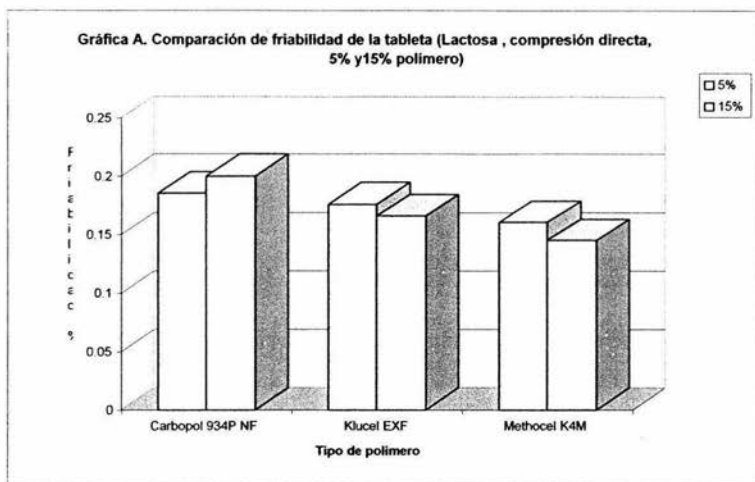
1342>941>940>934

En todos los casos, los electrolitos reducen la eficiencia del espesante.⁽⁷⁾

2.4.3. PROPIEDADES DE COMPRESIÓN

Carbómero 974P NF y 971P NF, polimerizados ambos en acetato de etilo, ofrecen una variedad de perfiles de liberación, compatibilidad con diferentes principios activos y otros excipientes, buenas características de tableteo, y conveniencia de uso de equipo y técnicas de fabricación estándar. Los carbómeros son ideales para procesos de compresión directa, pues comprimen muy bien y presentan fuertes características de aglutinamiento.

En las gráficas A y B se muestra el efecto de la fuerza de compresión en la resistencia a la tensión y en la dureza de la tableta respectivamente:



Todos los carbómeros permiten obtener excelente dureza, baja friabilidad, y buen tiempo de desintegración. En un proceso de producción de compresión directa, se ha evaluado el efecto de la fuerza de compresión en tabletas con base al Carbómero usando un simulador de compactación. Los ensayos mostraron que los

carbómeros son extremadamente compresibles, lo que permite obtener tabletas resistentes con bajas fuerzas de compresión.

2.5. ACETAMINOFÉN.

2.5.1. DESCRIPCIÓN.

Analgésico y antipirético, es útil para reducir la fiebre y en la analgesia temporal de algias menores, malestares asociados con fiebre y dolor, cefalea, neuralgias, dolores articulares, otalgias, síntomas del resfriado común o afecciones similares, dolor menstrual, fiebre posvacunal, dolor asociado a procedimientos quirúrgicos menores y postamigdalectomía, odontalgias y posterior a cirugías o procesos invasivos del área estomatológica, como la extracción dental u otros procedimientos.

NOMBRES QUÍMICOS

p-Acetamidofenol,
p-acetaminofenol,
N-acetil-p-aminofenol,
p-hidroxiacetanilida,
4-hidroxi-acetanilida,
p-acetilaminofenol,
N-(4-hidroxifenil)acetamida,
N-p-hidroxifenilacetamida.

NOMBRES GENÉRICOS

Acetaminofen, Acetofenum,
Paracetamol

NOMBRES COMERCIALES

Abensanil, Acamol, Acetalgin, Amadil, Anoflon, Apamide, APAP, Bickie-mol, Calpol, Cetadol, Datriil, Dial-a-gesic, Dirox, Dymadon, Eneril, Febrilix, Finimal, Gelocatil,

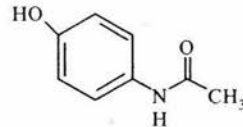
Hedex, Homoolan, Korum, Lyteca, Napridol, Nobedon, Pacemo, Panadol, Panets, Paraspen, Parmol, Tabalgin, Tapar, Temlo, Tempa, Terol, Tralgon, Tylenol, Valadol.

FÓRMULAS.

Empírica.



Estructural.



REGISTRO CHEMICAL ABSTRACS.

(103-90-2)

PESO MOLECULAR.

151.16

COMPOSICION ELEMENTAL.

C, 63.56%

H, 6.0 %

N, 9.27 %

O, 21.17 %

APARIENCIA, COLOR, OLOR, SABOR.

Blanco

Inodoro

Polvo cristalino

Altamente amargo

2.5.2. PROPIEDADES FÍSICAS.

PUNTO DE FUSIÓN.

168° a 172°

CONSTANTE DE DISOCIACIÓN. (pKa)

9.5 (25°C)

SOLUBILIDAD.

1 en 70 de Agua.

1 en 20 de Agua hirviendo.

1 en 7 de Alcohol.

1 en 13 de Acetona.

1 en 50 de Cloroformo.

1 en 40 de Glicerol.

1 en 10 de Alcohol metílico.

1 en 9 de Propilenglicol

Insoluble en éter, soluble en soluciones alcalinas de hidróxido.

Una solución saturada tiene un pH alrededor de 6.

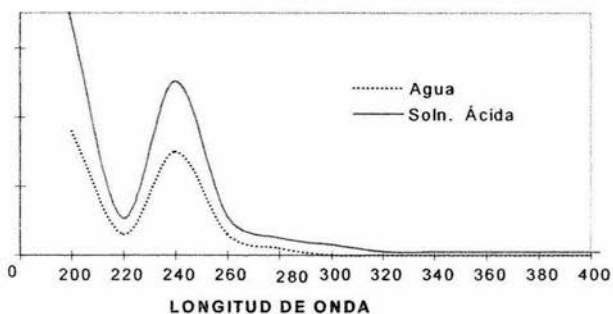
ESPECTRO DE UV.

λ_{\max}

Solución ácida acuosa 245 nm (A =668 a)

Solución alcalina 257 nm (A =715 a)

Espectro de Ultravioleta de Acetaminofén



ESPECTRO DE INFRARROJO.

Los picos principales en las longitudes de onda:

1565, 1263, 1227, 1612 (Pastilla KBr.)

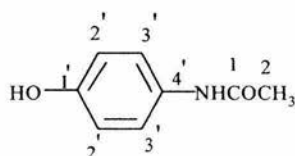
Espectro RMN. (Resonancia magnética nuclear) (^1H NRM)

Cambio químico (δ)	Multiplicidad	Protón de asignación
2.05	Singulete	-CH ₃
6.75	Doblete	Aromático
7.44	Doblete	Aromático
8.23	Singulete	O-H
8.97	Singulete	N-H

ESPECTRO RMN (^{13}C NMR)

Cambio químico (ppm)	Multiplicidad	Protón de asignación
32.7	Cuarteto	C_2
116.37	Doblete	C_2'
122.47	Doblete	C_3'
132.74	Singulete	C_4'
154.87	Singulete	C_1'
169.38	Singulete	C_1

Referido a la siguiente estructura



ESPECTRO DE MASAS.

Picos principales a m/z 109, 151, 43, 80, 108, 81, 53, 52.

Conjugado con cisteína 141, 43, 183, 44, 140, 80, 108, 52.

Conjugada con ácido mercaptúrico 43, 141, 183, 42, 87, 41, 140, 165.

2.5.3. FARMACOCINÉTICA.

DISPOSICION EN EL CUERPO: Pequeñas dosis son fácilmente absorbidas, pero la absorción de grandes dosis varía considerablemente y se influye por el porcentaje de vaciamiento gástrico, la presencia de comida y la hora del día, biodisponibilidad del 70 al 90%. Acetaminofén se distribuye extensamente por varios de los fluidos corporales y se presenta en la saliva a concentraciones paralelas que en plasma. Alrededor de la dosis terapéutica se excreta en la orina en 24 horas; del material excretado, 1 a 4% es conjugado, 20 a 30% es conjugado con sulfatos, 40 a

60 % es conjugado con ácido glucorónico, 5 a 10% consiste del 3-hidroxi-sulfato, el 3-metoxiglucoronida y metabolitos de 3-metoxi-3-sulfato, y alrededor del 5 a 10% consiste del ácido mercaptúrico y conjugados de cisteína; 3-metoxi-4-hidroxiacetanilida también se han identificado a concentraciones menores del 1%.

CONCENTRACIÓN TERAPÉUTICA.

En plasma, usualmente en el rango de 10 a 20 $\mu\text{g/ml}$. Las concentraciones plasmáticas varían considerablemente entre los sujetos.

TOXICIDAD.

La dosis letal mínima es alrededor de los 10 g. Daños hepáticos no ocurren hasta las doce horas después de la sobredosis, pero pueden no aparecer hasta 4 ó 6 días después.

VIDA MEDIA.

Las vidas medias plasmáticas después de la dosis terapéuticas, para adultos son de alrededor de 1.5 a 3 horas, neonatos, alrededor de 5 horas, vidas medias más grandes de alrededor de 4 horas en adultos son indicación de posible daño en el hígado.

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN.

Alrededor de 1 lt /Kg.

ACLARAMIENTO.

Aclaramiento plasmático, alrededor de 5 mL / min. / Kg

UNIÓN A PROTEÍNAS.

En plasma, no hay unión en concentraciones menores a 60 $\mu\text{g/ml}$. En sujetos envenenados, la unión a proteínas se ha reportado que varía entre un 8 y 40 %.

DOSIS.

Superior a 4 g diariamente ⁽¹¹⁾.

3.0. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Buscar alternativas para mejorar y optimizar los procesos de obtención de la forma farmacéutica de mayor aceptación y estabilidad en el ámbito mundial por los consumidores (tabletas) es la meta de todos aquellos que laboran en el ramo farmacéutico y que pretenden que la mayor parte de los medicamentos se encuentren al alcance de la población a los que van dirigidos.

Una alternativa es la de enfocar la mayor parte de los procesos hacia la fabricación por vía seca (de mayor simplicidad, menor inversión de tiempo de proceso y mano de obra), utilizando principios activos y excipientes de uso común (que permitan abatir costos e inventario), junto con o la par de excipientes propios de esta vía (materiales coacervados, modificados, etc. que por sus características brinden alguna propiedad necesaria o simplifiquen formulaciones); y otros que mejoren, sinergisen o brinden alguna característica de los ya utilizados.

En tal caso, los estudios que fundamentan la propuesta de nuevos excipientes como los carbómeros que pueden utilizarse por sus características de alta Compresibilidad a bajas fuerzas mecánicas de compresión, capacidad aglutinante (a activarse por humedad; ó en solución) por la formación de red del polímero, posibilidad de formación de películas para su aplicación en liberación controlada, son benéficos al poder formular más formas farmacéuticas sólidas con excipientes normales de compresión y al reducir costos del proceso de fabricación.

4.0. OBJETIVOS.

GENERAL.

Obtener tabletas de Acetaminofén por Compresión Directa utilizando Carbómeros.

PARTICULARES.

- Evaluar las características del Carbómero (971P NF, 974P NF) como excipiente con propiedades farmacéuticas apropiadas para compresión directa.
- Evaluar la compatibilidad del Carbómero con el principio activo Acetaminofén.
- Obtener una formulación con el Carbómero 971 ó 974P NF.

5.0. HIPÓTESIS.

Las características fisicoquímicas, de compresión y aglutinación (a activarse por humedad y en solución) de los carbómeros a evaluar permitirán desarrollar formulaciones para compresión directa, debido a que por si mismo el Carbómero es fácilmente compresible y además permite la aglutinación de partículas que no son de fácil compresión cuando se encuentra en mezcla directa; las fuerzas de compresión necesarias para la formación de una tableta serán bajas, obteniéndose así tabletas que cumplan las especificaciones físicas de friabilidad, dureza y desintegración.

6.0. METODOLOGÍA.

6.1. MATERIAL.

Material de vidrio básico de laboratorio.

Cámaras de elución para placa preparativa.

Charolas, mallas, tamices y embudos de acero inoxidable.

6.2. EQUIPO.

Cámara de luz ultravioleta Camag UV-Betrachfer 29001.

Cámaras de estabilidad Caisa ICN242T_R.

Desintegrador Kinet DT5.

Disolutor Elecsa DIE25-250.

Estufa Mapsa HDP 334.

Mezclador de corazas gemelas Erweka AR400 1 kg.

Prensa Erweka AIR 9S.

Tableteadora rotativa Manesty 16 punzones.

Tableteadora monopunzónica Erweka KK01.

Tamizador mecánico Rotap Erweka PRT79.

6.3. INSTRUMENTOS.

Balanza analítica Ohaus AS120-S.

Balanza semianalítica Mettler PC2000.

Cronómetro Gladox 7RUB.

Espectrofotómetro UV/Visible Perkin Elmer Lambda 2.

Durómetro Erweka TB24.

Flujómetro Erweka GDT.

Lámpara de secado de infrarrojo AND Ad-4714.

Potenciómetro Cole Palmer 59003-20.

Termómetro Beckman IT.

6.4. MATERIAS PRIMAS Y REACTIVOS.

Aerosil 200 (Dióxido de silicio coloidal).

Ac-di-sol (Croscarmelosa sódica).

Carbómeros.

Carbopol 974P NF, 971P NF.

Crospovidona.

Lactosa

monohidrato USP, monohidrato Spray Dried

Acetaminofén (Paracetamol).

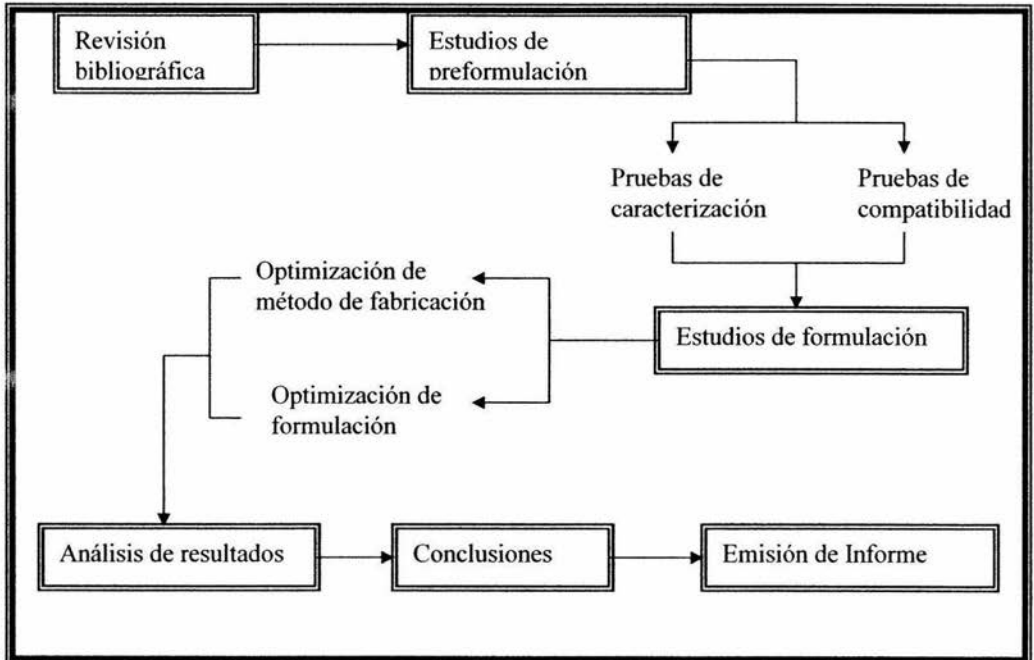
Cristal 100%, coacervado 90%.

Polietilenglicol.

Reactivos de laboratorio.

6.5. METODOLOGÍA. [DIAGRAMA DE FLUJO POR BLOQUES]

Figura 5. Diagrama de flujo por bloques para el trabajo de desarrollo de tabletas de Acetaminofén por compresión directa.



Las pruebas de caracterización comprenden la búsqueda y cuando aplique la evaluación de características fisicoquímicas y farmacopéicas reportadas.

Las pruebas de compatibilidad comprenden la exposición de combinaciones excipiente - principio activo a condiciones preestablecidas durante 3 meses a 25°, 40°, 50°, 60°C \pm 5 y 25°C a 80 % HR, evaluando las principales características.

Las pruebas de formulación son ensayos con las combinaciones elegidas basándose en la compatibilidad para obtener una adecuada formulación, todo ello a nivel laboratorio.

METODOLOGÍA. [DIAGRAMA DE FLUJO POR BLOQUES]

ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

CARACTERIZACIÓN PRINCIPIO ACTIVO

Reología.

- Ángulo de reposo.
- Densidad aparente.
- Densidad compactada.
- % Compresibilidad.
- Velocidad de flujo.

Propiedades Físicas y Químicas.

- Descripción.
- Solubilidad.
- Ensayos de identidad.
- Temperatura de fusión.
- Residuo de ignición.
- pH.
- Agua.
- Metales pesados.
- Sulfatos.
- Cloruros.
- Sustancias fácilmente carbonizables.
- Valoración.

ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD

Acondicionamiento de muestras.

Exposición a condiciones preestablecidas (25°, 40°, 50°, 60°C; 25°C a 80% HR).

Tomas de muestras periódicas.

Análisis de muestras por cromatografía de capa final.

ESTUDIOS DE FORMULACIÓN

FORMULACIÓN

Selección y definición de los excipientes a utilizar en el trabajo experimental.

Pruebas reológicas de mezclas sencillas de fármaco – excipiente.

Pruebas de Compactación / Compresibilidad de estas mezclas.

Propuesta de algunas formulaciones.

Fabricación de lotes a nivel laboratorio.

Realización de algunas pruebas farmacéicas para las tabletas obtenidas de las formulaciones propuestas.

Definición de una formulación.

CONTINUACIÓN DE TRABAJO EN CICLO DE PRODUCTO

7.0. RESULTADOS.

El trabajo experimental desarrollado proporcionó la siguiente serie de datos, presentados a manera de tablas y gráficos, ordenados conforme al diagrama de flujo por bloques para este trabajo para facilitar su comprensión.

7.1. PREFORMULACIÓN.

7.1.1. Caracterización del principio activo.

Figura 7. Reporte de la Caracterización del principio activo utilizado.


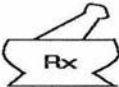
DETERMINACIÓN		RESULTADO	LÍMITE
 <div style="text-align: center;"> UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA REPORTE DE ANÁLISIS </div> 			
PRODUCTO : ACETAMINOFÉN		TAMAÑO DE LOTE : 1.0 Kg	METODO : F.E.U.M. 6ª ED.
PRESENTACIÓN : MATERIA PRIMA		PARA USO : TESIS	AREA : FARMACÉUTICA
LOTE No : 98044B015		EMITIÓ : SIXTO ESPINOZA	BITACORA No : SSEL9802
REOLOGIA			
Angulo de reposo	24.4°	<25 Excelente flujo 24-30 Buen flujo 30-40 Flujo aceptable > 40 Flujo pobre	
Densidad aparente	0.518 g/mL	Sin limite	
Densidad compactada	0.620 g/mL	Sin limite	
% Finos	12%	10-15%	
% Compresibilidad	16.45%	Sin limite	
Humedad	1.7%	2% Max	
CROMATOGRÁFIA (C.C.F. R. UV 254)			
Sistema de elución	Cloroformo - metanol (8:2)	Cloroformo - acetona (4:1) 15 Acetato de etilo-metanol-Amonio (85:10:05) 45 Acetato de etilo 34	
Rf del activo solo	0.66		
Punto de fusión	170°	168-172°	
Forma y tamaño de partícula	Cristales alargados con un promedio de 5 micras de diametro	Sin limite	
PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN			
Hidrólisis ácida	Un producto	Sin limite	
Hidrólisis básica	Cuatro productos	Sin limite	
Reducción	Un producto	Sin limite	
Oxidación	Un producto	Sin limite	
MÉTODO ANALÍTICO DE CUANTIFICACIÓN			
	Espectrofotométrico Especificidad comprobada $\lambda = 244 \text{ nm}$	Espectrofotometria $\lambda = 244 \text{ nm}$	
OBSERVACIONES :			ANALIZÓ: SIXTO ESPINOZA FECHA: 090898 RESULTADO : APROBADO
ELABORADO POR: SIXTO SERAFÍN ESPINOZA LEÓN	APROBADO POR: QFB. FRANCISCA ROBLES LOPEZ	VIGENCIA:	VO.BO.
			HOJA: 1 / 1

Figura 8. Certificado de Proveedor del Principio Activo utilizado.

ATENCIÓN: ENCL. LÓPEZ DE PEÑAZA

INDUSTRIAS MONFEL S.A. de C.V.
Planta Farmacéuticos I

CERTIFICADO DE CALIDAD

PRODUCTO: Acetaminofén

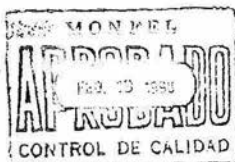
Fecha de Fabricación: 22/01/98 Fecha de Análisis: 26/01/98


Lote No.: 960-448015 No. de Análisis: VEN1000-7810-093

Descripción: 125 Kg. envasado en cajas Empaque y Almacenamiento: Consérvase en contenedores cerrados y protegido de la luz

PRUEBA	ESPECIFICACIONES USP XXIII	RESULTADOS
Descripción	Polvo blanco cristalino	Polvo blanco cristalino
Identificación IR	Muestra y Estándar deben ser similares	Pasa la prueba
Identificación UV	Muestra y Estándar exhiben máximos a las mismas longitudes de onda	Pasa la prueba
Identificación CCF	Muestra y Estándar deben ser similares	Pasa la prueba
Solubilidad	Soluble Metanol, Etanol, Acetona y NaOH 1N	Pasa la prueba
Rango de fusión	169 - 172 °C	168.6 - 170.5°C
Agua	No más de 0.5 %	0.176 %
Residuos de ignición	No más de 0.1 %	0.01 %
Cloruros	No más de 0.014 %	Menos de 0.014 %
Sulfatos	No más de 0.02 %	Menos de 0.02 %
Sulfuros	El papel de prueba no debe tener coloración	Pasa la prueba
Metales pesados	No más de 0.001 %	Menos de 0.001 %
p-Aminofenol Libre	No más de 0.005 %	0.0003 %
p-Cloracetanilida	No más de 0.001 %	Pasa la prueba
Substancias Fácilmente Carbonizables	Muestra no más color que el del fluido A	Pasa la prueba
Pureza	98.0 - 101.0 %	99.2 %


Resultado




 Dra. Alejandra Daza Gonzalez
 Aseguramiento y Control de Calidad
 Cédula Profesional 2296830


7.1.2. Propiedades reportadas de Carbómero.

Figura 9. Certificado de Proveedor de Carbómero utilizado.



Tel (517) 440-5555
Fax (517) 440-7137

21/MAR 87



CARBOPOL[®]
HIGH PERFORMANCE POWDERS OF ANALYSIS

CARBOPOL 974P NF

CUSTOMER:


LOT NUMBER: CC72AAB217

PHYSICAL EXAMINATION: A. APPEARANCE C. COLOR O. ODOR	FLUFFY POWDER WHITE TO SLIGHTLY OFF-WHITE SLIGHT CHARACTERISTIC ODOR
---	--


	SPECIFICATION LIMITS	ACTUAL VALUE	TEST METHOD
0.5% VISCOSITY	19400 - 38800 CPS	33500	USP-NF 91
HEAVY METALS	< 20 PPM	< 20 *	USP-NF 91
RESIDUAL ETHYL ACETATE	0.9% MAX.	0.65	METHOD 11 101
CARBOXYLIC ACID	56 - 124	56.99	SA-009
LOSS ON DRYING	< 2.0%	0.26	BFG-10130
RESIDUAL CRYLIC ACID	1000 PPM MAX.	207	USP-NF 91
RESIDUAL CHLORINATION	< 4.0%	< 4*	SA-005
IDENTIFICATION			SA-014
A. COLRIMETRIC TEST	PASS	PASS *	USP-NF
B. GEL TEST	PASS	PASS *	SUPPLEMENT 9
			USP 91 & 92
			NF 91 & 92

* THE VALUE FOR THIS PROPERTY HAS BEEN DETERMINED BY A STATISTICAL QUALITY CONTROL PROGRAM AND DOES NOT REPRESENT AN ACTUAL ANALYSIS OF A SAMPLE FROM THIS LOT.

MEETS REQUIREMENTS




BILLY J. PYLE
SENIOR CHEMIST




THE BFGOODRICH COMPANY, CONSUMER SPECIALTIES DIVISION/PO. BOX 309, CALVERT CITY, KY 42029

Figura 10. Certificado de Proveedor de Carbómero utilizado.



Tel. (5) 740-34-55
Fax. (5) 740-72-37



HIGH PERFORMANCE POLYMER

14/APR/97

CERTIFICATE OF ANALYSIS

CARBOPOL 971P NF

CUSTOMER:


LOT NUMBER: AJ01066

PHYSICAL EXAMINATION:

	APPEARANCE	FLUFFY POWDER	
	COLOR	WHITE TO SLIGHTLY OFF WHITE	
	ODOR	SLIGHT CHARACTERISTIC ODOR	
0.5% VISCOSITY	4000 - 11000 CPS	8120	USP-NF 911
HEAVY METALS	< 20 PPM	< 20 *	USP-NF
RESIDUAL ETHYL ACETATE	0.5% MAX.	0.16	METHOD II 23
CARBOXYLIC ACID	56 - 68%	60.64	SA-009
LOSS ON DRYING	< 2.0%	0.25	BFG-1318A
RESIDUAL ACRYLIC ACID	1000 PPM MAX.	66	USP-NF 731
RESIDUE ON IGNITION	< 4.0%	< 4 *	SA-005
IDENTIFICATION			SA-014
A. COLORIMETRIC TEST	PASS	PASS *	USP-NF
B. GEL TEST	PASS	PASS *	SUPPLEMENT 3
			USP VOL XXII
			NF VOL XVII

* THE VALUE FOR THIS PROPERTY HAS BEEN DETERMINED BY A STATISTICAL STATISTICAL QUALITY CONTROL PROGRAM AND DOES NOT REPRESENT AN ACTUAL ANALYSIS OF A SAMPLE FROM THIS LOT.

MEETS NF REQUIREMENTS



BILLY J. PYLE
SENIOR CHEMIST

BFGoodrich

The BFGoodrich Company, Consumer Specialties Division/P.O. Box 309, Calvert City, KY 42029

7.1.3. Compatibilidad.

Tabla 4. Resultados del seguimiento de Compatibilidad (Principio activo - Excipiente) a diferentes condiciones preestablecidas.

TIEMPO TOTAL DE EXPOSICIÓN: 90 DÍAS						
EXCIPIENTE	25°	40°	50°	60°	LUZ	H.R 82% 25 °C
LACTOSA MONOHIDRATADA	-	-	-	-	-	-
LACTOSA SPRAY DRIED	-	-	-	-	-	-
CARBOPOL 971P NF	-	-	-	-	-	-
CARBOPOL 974P NF	-	-	-	-	-	-
CROSPROVIDONA	-	-	-	-	-	-
CROSCARMELOSA SÓDICA (AC-DI-SOL)	-	-	-	-	-	-
DIÓXIDO DE SILICO COLOIDAL (AEROSIL)	-	-	-	-	-	-
POLIETILENLICOL 4000	-	-	-	-	-	-
ESTEARATO DE MAGNESIO	-	-	-	-	-	-

Clave: - Compatibilidad

+ Incompatibilidad

Nota: Se reporta solo el nombre del excipiente que fue colocado en proporción 1:1 con el principio activo.

7.2. FORMULACIÓN.

Tabla 5. Justificación del uso de Carbómeros en formulaciones de Acetaminofén por compresión directa. [Algunos parámetros de importancia para el proceso.]

FORMULACIÓN / PARÁMETRO	SIN CARBOPOL	CON CARBOPOL 974 P NF
HUMEDAD (%)	1.0	1.7
VELOCIDAD DE FLUJO (g/s)	6.97	5.83
ANGULO DE REPOSO (°)	22.93	23.57
DENSIDAD APARENTE (g / ml)	0.591	0.617
DENSIDAD COMPACTADA (g / ml)	0.712	0.722
% COMPRESIBILIDAD	16.83	14.59
DUREZA (Kg)	13	9.1
FRIABILIDAD (%)	17.4	0.65
DESINTEGRACIÓN	13	10

Tabla 6. Tabla para la selección de los excipientes a utilizar y formulaciones realizables a partir de ellos

EXCIPIENTE / FORMULACIÓN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Acetaminofén	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Lactosa monohidrato Spray Dried	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*												
Lactosa monohidrato USP													*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Carbopol 971P NF	*	*	*	*	*	*							*	*	*	*	*	*						
Carbopol 974P NF							*	*	*	*	*	*							*	*	*	*	*	*
Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol)	*	*	*				*	*	*				*	*	*				*	*	*			
Crospovidona				*	*	*				*	*	*				*	*	*				*	*	*
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	*			*			*			*			*			*			*			*		
Polietilenglicol 4000		*		*			*			*			*			*			*			*		*
Estearato de magnesio		*			*		*		*		*		*		*		*		*		*		*	*

Cantidad de elementos trabajados por categorías.

Principio activo: 1

Desintegrante: 2

Diluyente: 2

Deslizante, lubricante: 3

Aglutinante: 3

Formulaciones posibles de acuerdo a los factores involucrados:

$$1 \times 2 \times 2 \times 2 \times 3 = 24$$

Tabla 7. Formulaciones preseleccionadas para trabajarse basándose en propiedades de los elementos que las componen.

EXCIPIENTE / FORMULACIÓN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Acetaminofen	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Lactosa monohidrato Spray Dried	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Lactosa monohidratada USP												
Carbopol 971P NF	*	*	*	*	*	*						
Carbopol 974P NF							*	*	*	*	*	*
Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol)	*	*	*				*	*	*			
Crospovidona				*	*	*				*	*	*
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	*			*			*			*		
Polietilenglicol 4000		*			*			*			*	
Estearato de magnesio			*			*			*			*

Descartado el uso de Lactosa monohidrato USP debido a su tamaño de partícula y sus mínimas propiedades para utilizarse en compresión directa.

Tabla 8. Formulaciones seleccionadas para la definición de la formulación final. [Etapa I].

EXCIPIENTE / FORMULACIÓN	1	3	4	6	7	9	10	12
Acetaminofén	*	*	*	*	*	*	*	*
Lactosa monohidrato Spray Dried	*	*	*	*	*	*	*	*
Lactosa monohidratada USP								
Carbopol 971P NF	*	*	*	*				
Carbopol 974P NF					*	*	*	*
Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol)	*	*			*	*		
Crospovidona			*	*			*	*
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	*		*		*		*	
Polietilenglicol 4000								
Estearato de magnesio		*		*		*		*

Descartado el uso de Polietilenglicol 4000, como lubricante y/o aglutinante, debido a su posible sinergismo como agente de liberación controlada.

Tabla 9. Formulaciones seleccionadas para la definición de la formulación final. [Etapa II]

EXCIPIENTE / FORMULACIÓN	3	6	9	4
Acetaminofén	*	*	*	*
Lactosa monohidrato Spray Dried	*	*	*	*
Lactosa monohidrato USP				
Carbopol 971P NF	*	*		
Carbopol 974P NF			*	*
Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol)	*		*	
Crospovidona		*		*
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)				
Polietilenglicol 4000				
Estearato de magnesio	*	*	*	*

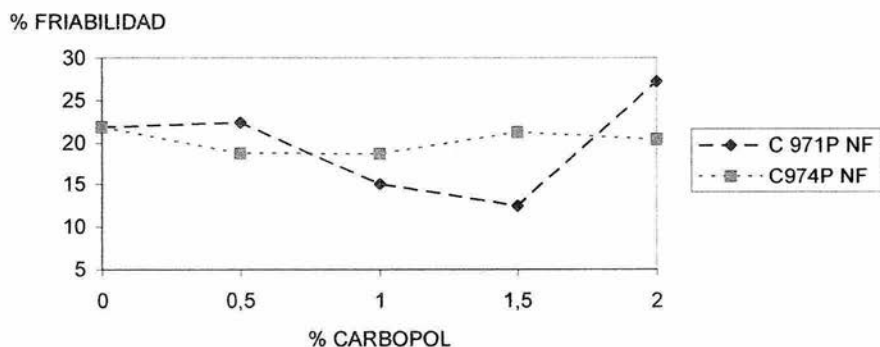
Se reserva el uso de Aerosil 200, solo en caso de falta de fluidez del polvo resultante se incluirá en las formulaciones seleccionadas.

Tabla 10. Formulaciones seleccionadas para la definición de la Formulación final. [Etapa III]

EXCIPIENTE / FORMULACIÓN	3	9
Acetaminofén	*	*
Lactosa monohidrato Spray Dried	*	*
Lactosa monohidrato USP		
Carbopol 971P NF	*	
Carbopol 974P NF		*
Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol)	*	*
Crospovidona		
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)		
Polietilenglicol 4000		
Estearato de magnesio	*	*

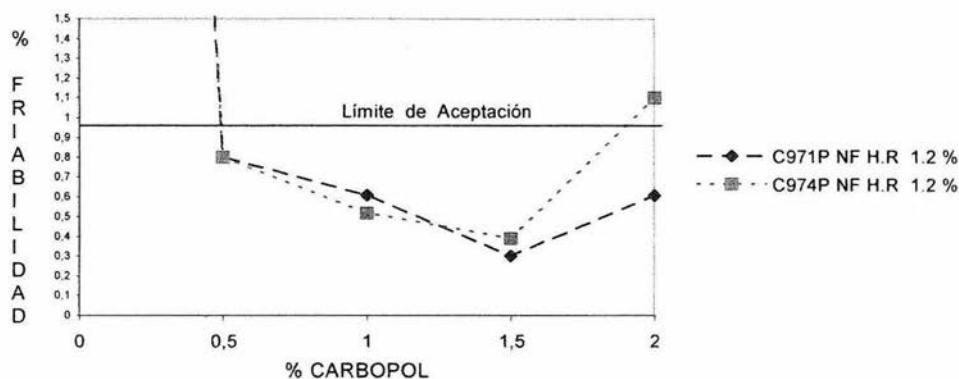
Se reserva el uso de Crospovidona como desintegrante / aglutinante, puesto que de acuerdo a la investigación bibliográfica el uso de Ac-di-sol es más apropiado para formulaciones de compresión directa.

Figura 8. Resultados de friabilidad para tabletas de Acetaminofén realizadas con las formulaciones seleccionadas, pruebas iniciales.



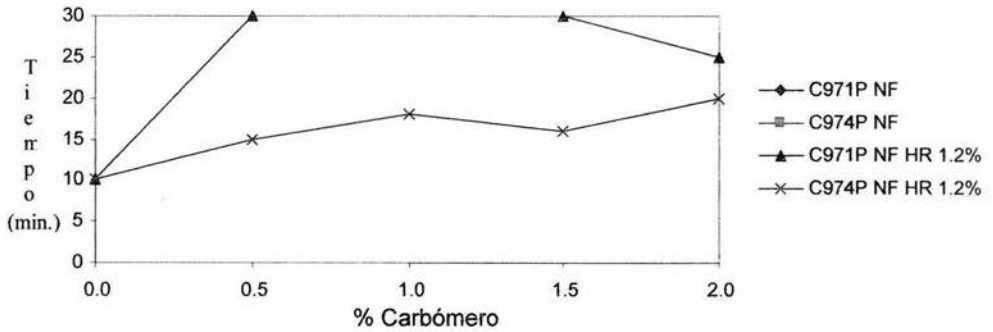
A pesar del uso del Aglutinante en seco (carbómeros) el parámetro de friabilidad no cumple con lo especificado en farmacopea. Se trabaja en el caso.

Figura 11. Resultados de friabilidad para tabletas de Acetaminofén realizadas con las formulaciones seleccionadas, pruebas con ajuste de humedad.



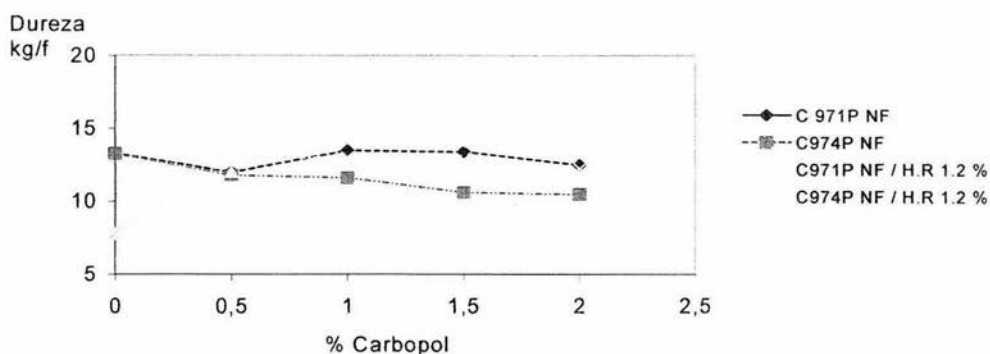
La introducción de humedad por aspersion en la formulación reduce satisfactoriamente la friabilidad, indicando a la vez la concentración adecuada de carbómero a utilizar (Carbopol 974P NF, 1.5%). No se utiliza una concentración mayor a 2%, debido a reportes en la literatura que indican una propiedad del carbómero a la retracción de la liberación a concentraciones a partir de ésta ó mayores.

Figura 12. Resultados de la prueba de tiempo de Desintegración para tabletas de Acetaminofén realizadas con las formulaciones seleccionadas, con y sin ajuste de humedad.



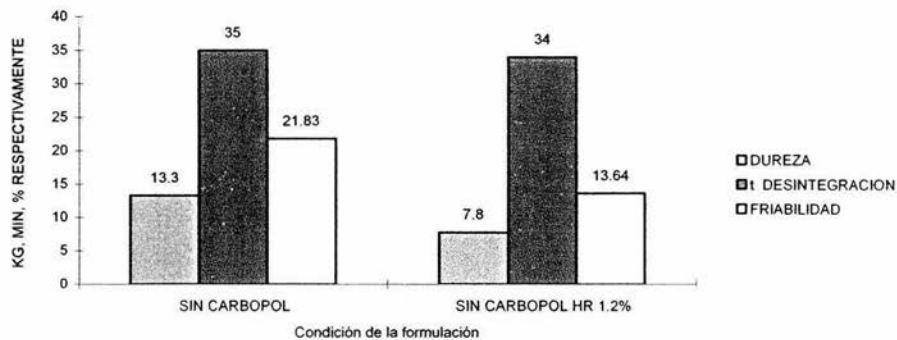
El carbómero de tipo 974P NF a la concentración indicada en la prueba de friabilidad (Figura No.12) con su respectivo ajuste de humedad ofrece un resultado de desintegración óptimo(dentro de especificaciones farmacopéicas) para una tableta que no lleva recubrimiento y es obtenida por compresión directa.

Figura 13. Resultados de dureza para tabletas de Acetaminofén realizadas con las formulaciones seleccionadas, con y sin ajuste de humedad.



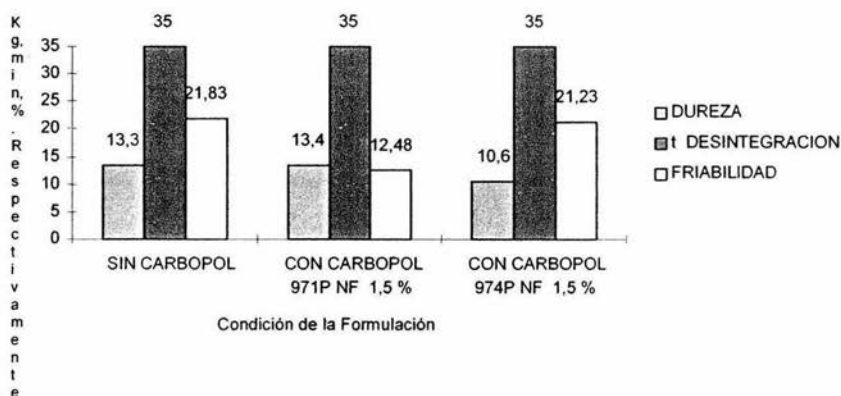
El carbómero de tipo 974P NF 1.5%, nuevamente a la concentración indicada en la prueba de friabilidad (Figura No. 11) con su respectivo ajuste de humedad ofrece un resultado de dureza óptimo para una tableta que no lleva recubrimiento y es obtenida por compresión directa, aunque ligeramente abajo del resto de las pruebas a las mismas condiciones, sin embargo, a pesar de esta dureza aparentemente baja, los resultados de friabilidad son determinantes.

Figura 14. Resultados para tabletas de Acetaminofén realizadas con las formulaciones seleccionadas en ausencia de Carbómero, con y sin ajuste de humedad.

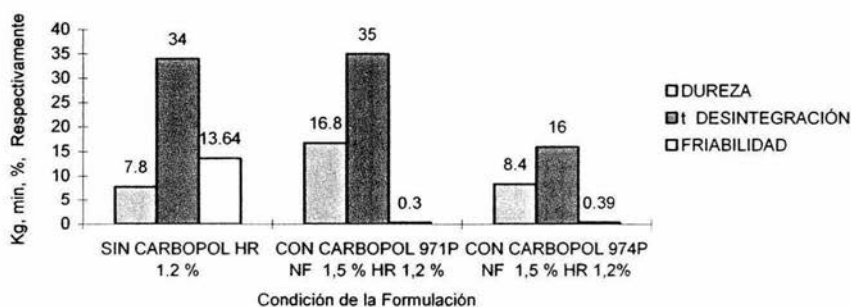


En esta gráfica se aprecia la relevancia de utilizar carbómeros en las formulaciones de Acetaminofén trabajadas, puesto que los valores de friabilidad son demasiados altos y no aceptables para una tableta, ya que éstos refieren fractura o laminación de la misma, aún cuando se ajuste la humedad.

Figura 15. Resultados para tabletas de Acetaminofén obtenidas con las formulaciones seleccionadas, resultados comparativos.



Comparación de algunos parámetros para tabletas de Acetaminofén en formulaciones nuevas con diferente tipo de Carbómeros con Humedad del polvo ajustada.



En estas gráficas comparativas se muestran de forma aun más clara los resultados presentados, dando como resultado una elección del tipo y concentración de carbómero (974P NF) basándose en los resultados de pruebas físicas tomadas como determinantes, puesto que debido a ello se obtienen tabletas con características adecuadas.

Figura 16. Fórmula y proceso de manufactura propuesto para una formulación de Acetaminofén que contiene al Carbómero 974P NF.



	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN		
PRODUCTO: ACETAMINOFÉN PRESENTACION: _____ USO: _____ FORMULACIÓN: _____ FORMA FARMACEUTICA: TABLETAS NIVEL: LABORATORIO No. CONTROL: _____ TAMAÑO DE LOTE: 1400 TABLETAS			
ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO			
FÓRMULA UNITARIA		FÓRMULA TAMAÑO DE LOTE	
Cada tableta contiene:			
	%	mg	g
Acetaminofén .	83.33	500.0	700.0
Lactosa Flowlac 100	13.92	83.5	116.9
Carbopol 974P NF	1.50	9.0	12.6
Estearato de Magnesio	1.00	6.0	8.4
Ac-di-sol	0.25	1.5	2.1
Total	100.00	600.0	840.0
OBSERVACIONES: El tamaño de lote a nivel laboratorios es de 1400 tabletas		ANALIZO: SIXTO ESPINOZA FECHA: _____ RESULTADO: _____	
ELABORADO POR: SIXTO SERAFIN ESPINOZA LEON	APROBADO POR : Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ	VIGENCIA : _____	Vo. Bo. : _____
			HOJA : 1/4

Figura 16. Continuación

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN			
PRODUCTO: ACETAMINOFÉN PRESENTACION: _____ USO: _____ FORMULACIÓN FORMA FARMACEUTICA: TABLETAS NIVEL: LABORATORIOS No. CONTROL: _____				
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN				
EQUIPO				
Tableteadora monopunzónica Erweka Korch Mezclador de corazas gemelas Erweka AR400 Mallas de acero inoxidable No. 30 y 40 Durómetro Erweka TB24 Friabilizador Erweka TA3R Flujómetro Erweka GDT Desintegrador Kinet DT5 Balanza semianalítica Mettler PC200				
PRECAUCIONES DE OPERACIÓN				
La humedad del polvo empleada durante el proceso de fabricación debe ser controlada..				
LIMPIEZA DE EQUIPO Y MESA DE TRABAJO				
	OPERO	SUPERVISO		
Lavar con agua y jabón	_____	_____		
Enjuagar con agua destilada	_____	_____		
Sanitizar con solución de alcohol etílico al 70%	_____	_____		
Colocar etiquetas en equipo y área de trabajo	_____	_____		
OBSERVACIONES:		ANALIZO: SIXTO ESPINOZA FECHA: RESULTADO:		
ELABORADO POR: SIXTO SERAFIN ESPINOZA LEON	APROBADO POR : Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ	VIGENCIA :	Vo. Bo. :	HOJA : 2/4

Figura 16. Continuación

		UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN			
PRODUCTO: ACETAMINOFÉN PRESENTACION: _____ USO: _____ FORMULACIÓN: _____ FORMA FARMACEUTICA: TABLETAS NIVEL: LABORATORIO No. CONTROL: _____					
PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA					
<p>A. Tamizar por separado a través de malla No. 30; 700 g de Acetaminofén 116.9 g de Lactosa Flowlac 100, 12.6 Carbopol 974P NF, 2.1 g de Ac-di-sol; y por malla No.40 , 8.4 g de Estearato de magnesio.</p> <p>B. Mezclar el Acetaminofén, Lactosa, Carbopol y Acdisol en un mezclador de corazas gemelas durante 10 min. a 40 rpm.</p> <p>C. Colocar la mezcla de polvos de la etapa anterior en una bolsa de plástico identificado con la etiqueta de "USO NO AUTORIZADO" y cerrada herméticamente. Tomar una muestra representativa de la mezcla y proceder a realizar las pruebas de control de proceso establecidas para el producto, incluyendo:</p> <p>Velocidad de flujo Humedad Angulo de reposo Densidad aparente y compactada</p> <p>Mediante el resultado aprobatorio proceder a:</p> <p>D. Mezclar el polvo aprobado en un mezclador de corazas gemelas y adicionar el Estearato de magnesio, previamente tamizado en la etapa A, durante 5 minutos a 40 rpm.</p>		OPERO	SUPERVISO	FECHA	
OBSERVACIONES:		ANALIZO: SIXTO ESPINOZA FECHA: RESULTADO:			
ELABORADO POR: SIXTO SERAFÍN ESPINOZA LEÓN	APROBADO POR : Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ	VIGENCIA :	Vo. Bo. :	HOJA : 3/4	

Figura 16. Continuación



		UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN							
PRODUCTO: ACETAMINOFEÉN PRESENTACION: _____ USO: _____ FORMULACIÓN FORMA FARMACEUTICA: TABLETAS NIVEL: LABORATORIO No. CONTROL: _____									
<p>PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA</p> <p>E. Tabletear la mezcla anterior, empleando tableteadora monopunzónica, considerando los siguientes parámetros establecidos para el control durante el proceso:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Variación de peso</td> <td style="width: 50%;">Dureza</td> </tr> <tr> <td>Friabilidad</td> <td>Desintegración</td> </tr> </table> <p>Cumpliendo la tabla de control por variables</p> <p>F. Recibir el producto en una bolsa de plástico, identificándola con la etiqueta de “USO NO AUTORIZADO” y cerrarla herméticamente. Colocarla dentro de una caja o cuñete, identificado con la etiqueta de “USO NO AUTORIZADO”.</p> <p>G. Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar los controles establecidos para producto a granel.</p> <p>Mediante el resultado obtenido proceder a:</p> <p style="padding-left: 20px;">Reprocesar Rechazar Aprobar</p> <p>H. Si el resultado es aprobatorio proceder a acondicionar.</p>			Variación de peso	Dureza	Friabilidad	Desintegración	OPERÓ	SUPERVISÓ	FECHA
Variación de peso	Dureza								
Friabilidad	Desintegración								
OBSERVACIONES:			ANALIZÓ: SIXTO ESPINOZA FECHA: RESULTADO:						
ELABORADO POR: SIXTO SERAFÍN ESPINOZA LEÓN	APROBADO POR : Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ	VIGENCIA :	Vo. Bo. :	HOJA : 4/4					

Figura 17. Reporte de las pruebas realizadas a tabletas de Acetaminofen obtenidas por la formula y el método de manufactura propuestas.

ANÁLISIS	RESULTADOS	LÍMITES		
DESCRIPCIÓN DIMENSIONES ENSAYOS DE IDENTIDAD	TABLETA BLANCA, LISA, BICONVEXA 13 mm DIAMETRO 4 mm ESPESOR PASA LA PRUEBA PASA LA PRUEBA	LISA BICONVEXA 13 mm DIAMETRO 4-5 mm ESPESOR A. EL ESPECTRO DE ABSORCIÓN INFRAROJA DE LA PREPARACIÓN DE LA MUESTRA, DEBE EXHIBIR MÁXIMOS A LA MISMA LONGITUD DE ONDA QUE LA PREPARACIÓN DE REFERENCIA B. EL ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA DE LA SOLUCIÓN DE LA MUESTRA, EN CELDAS DE UN CM Y USANDO SOLUCIÓN DE HIDRÓXIDO DE SODIO 0.1 N COMO BLANCO PARA AJUSTAR EL APARATO, EXHIBE MÁXIMOS Y MÍNIMOS A LA MISMA LONGITUD DE ONDA QUE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA		
OBSERVACIONES:		ANALIZÓ: SIXTO ESPINOZA FECHA: 91098 RESULTADO: APROBADO		
ELABORADO POR: SIXTO SERAFÍN ESPINOZA LEÓN	APROBADO POR : Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ	VIGENCIA :	Vo. Bo. :	HOJA : 1/2

Figura 17. Continuación

ANÁLISIS	RESULTADOS	LÍMITES		
ENSAYO DE IDENTIDAD	PASA LA PRUEBA	C. LA MANCHA PRINCIPAL OBTENIDA EN EL CROMATOGRAMA DE UNA MUESTRA PREVIAMENTE TRATADA, DEBE CORRESPONDER EN TAMAÑO, COLOR Y RFA LA MANCHA OBTENIDA DE LA SOLUCION DE REFERENCIA CUANDO SE OBSERVAN BAJO LUZ ULTRAVIOLETA DE ONDA CORTA		
PESO PROMEDIO	590 mg	600 ± 30 mg		
VARIACION DE PESO	586 - 606 mg	más 324 mg (570-630 mg) ± 5 %		
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	DER= 0.8585	DER MAYOR O IGUAL AL 6%		
TIEMPOS DE DESINTEGRACION (LIQUIDO DE INMERSION)	25-28 MIN / AGUA	≤30 MINUTOS / AGUA		
DISOLUCIÓN	90.4 %	30 MIN Q = 80 %		
DUREZA	14-15 KG	3 -15 KG		
(FRIABILIDAD)	0.5-0.6 %	1 % ≤		
CONTENIDO DEL PRINCIPIO ACTIVO POR TABLETA	491 mg	TEORICO: 500 mg/tab 475 - 525 mg		
CONTENIDO	98.2 %	NO MENOS DEL 95 Y NO MAS DEL 105 %		
OBSERVACIONES:		ANALIZO: SIXTO ESPINOZA FECHA: 9/10/98 RESULTADO: APROBADO		
ELABORADO POR: SIXTO SERAFÍN ESPINOZA LEÓN	APROBADO POR : Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ	VIGENCIA :	Vo. Bo. :	HOJA : 2/2

8.0. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Los resultados obtenidos en las diferentes pruebas realizadas muestran la relevancia de utilizar carbómeros en las formulaciones propuestas; siendo esas formulaciones simples (Principio activo, diluyente, aglutinante, desintegrante y lubricante), para mantener las características físicas de las tabletas (friabilidad, dureza, tiempo de desintegración) según muestran las figuras No. 11, 12 y 13. Un cierto grado de humedad en la formulación (1 - 1.5%) es necesario para que el carbómero alcance su mejor desempeño y mejore a la vez estas mismas características físicas. (Figura No. 15)

Los resultados indican además que la concentración de polímero a utilizarse para estas formulaciones de liberación inmediata es de 1.5 %, puesto que a concentraciones menores no se obtienen características físicas deseables y a mayores se reportan tendencias de liberación prolongada.

Conforme a estos resultados el carbómero de elección en el caso específico es el Carbopol 974P NF puesto que es el que brinda mejores resultados en los parámetros de tiempo de desintegración y friabilidad en comparación con 971P NF cuando son trabajados bajo las mismas condiciones. (Figura No. 15) La acción de Carbopol 971P NF en el tiempo de desintegración de la tableta es debida seguramente a la modalidad que toma la cadena del polímero en solución (en forma de red de pesca) que envuelve a las partículas de la tableta, retardando la desintegración, aun en presencia de un superdesintegrante como lo es la Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol), mientras que el polímero 974P que toma una modalidad diferente (de hilo u ovillo) por tener una gran cantidad de enlaces entrecruzados no envuelve tan efectivamente a las partículas de la tableta, permitiendo la formación de "canales que permiten el mejor desempeño del desintegrante, reduciendo así el tiempo de desintegración.

9.0. CONCLUSIONES.

- Se pueden obtener tabletas de Acetaminofén por Compresión Directa (Granulación activada) utilizando carbómeros (974P NF).
- El tipo de carbómero utilizado en la fabricación de tabletas de Acetaminofén influye significativamente en los parámetros de desintegración, friabilidad y dureza, debido a la estructura del polímero que forma cuando es compactado y al estar en solución.
- Los carbómeros trabajados (971P NF y 974P NF) no presentan incompatibilidad con el principio activo (Acetaminofén) bajo las condiciones de exposición: 25°C y Humedad relativa 80%, luz, 25, 40, 50°C, con el principio activo trabajado.
- Para la obtención de resultados óptimos de los parámetros físicos en las tabletas de Acetaminofén con las formulaciones trabajadas es importante mantener o cuidar el grado de humedad en los polvos antes de la compresión. (Alrededor de 1 -1.5 %)
- Es necesario trabajar más con la formulación propuesta y el proceso de fabricación a fin de mejorar y en un momento dado, continuar con el ciclo de vida del producto: Estudios de Estabilidad Acelerada, Escalamiento, Transferencia de tecnología.
- La utilización de carbómeros en formulaciones para compresión directa es una alternativa para la aglutinación de polvos que permite obtener tabletas que cumplen con las especificaciones de calidad (dureza alta a bajas fuerzas de compresión, friabilidad baja y tiempos de desintegración adecuados) solicitadas por la Secretaria de Salud para esta forma farmacéutica, además de permitir conservar la vía de fabricación más sencilla y de menor costo: Compresión Directa.

10.0 BIBLIOGRAFÍA.

1. Gennaro A. R., Remington 2 Farmacia, 17a. Edición, Médica Panamericana, Buenos Aires, 1990. 2180-2211
2. Lachman. L. Et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea & Febiger, Philadelphia (U.S.A.), 1986. 318-319; 293 -345
3. Ullah, I, Corrao, R. G., Willey, G.J. y Lipper R.A. Moisture activated dry granulation: A general process. Pharm. Tech 11(9),48-53 (1987)
4. Boletín Técnico FMC, Section 3, Tablet Ingredients. Wet Granulation, Direct Compression or Compaction Components, México, 1993. 1- 10.
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7a. Edición, Secretaria de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, México D.F., 2000, 901, 505.
6. The United States Pharmacopoeia / The National Formulary, USP 26 NF 21, United States Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, MD (U.S.A.), 2003. 16-2704.
7. British Pharmacopoeia 1993, Vol. I, II, Published on the Recommendation of the Medicines, Commission pursuant to the Medicines Act 1960, London, HMSO . 1993. 112-113.
8. Boletín Farmacéutico 17, Cápsulas y tabletas de liberación controlada, Carbopol, The Proven Polymers in Pharmaceuticals, BF Goodrich, 1994, 1 - 31.
9. Ramírez F.F., Et al., "Caracterización de Polvos para Compresión", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 25 (2) 1994. 19-28
10. Libberman. H.A., Et al, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. II, Second Edition, Marcel Dekker Inc, New York, 1989. 298,303; 571 - 608.
11. Humeida A. El-Obeid, et al, Acetaminophen , in Florey K., Analytical Profiles of Drug Substances, Vol 14, Academic Press Inc. U.S.A., 1986. 551-596

12. Clarke's insolation and Identification of Drugs, in Pharmaceutical, body fluids, and post-mortem material, Second edition, The Pharmaceutical Press, London, 1986. 849-850
13. Reynolds E.F., Martindale The Extra pharmacopoeia, Thirtieth edition, The Pharmaceutical Press, London, 1993. 27-28
14. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, Twelfth edition, Merck Research Laboratories Merck & Co. Inc., New York, 1996. 9,
15. Roman.F.d., Innovacion y Desarrollo Farmacéutico, Asociación farmacéutica Mexicana, México, 1998. 20-25; 71-97.
16. Durrani.M.J., Et al., "A Novel Granulation Method for Carbopol resin. I. Extragranular Addition", Drug Development and Industrial Pharmacy, 23(12), 1201-1205 (1997).
17. Hong-guang V, Et al, "Compaction Behavior of Paracetamol Powders of Diferent Crystal Shapes", Drug Development and Industrial Pharmacy, 21(7),863-868 (1995).
18. Akande.O.F., Et al, "Examination of Compaction properties of a 1:1 Acetaminophen: Microcrystalline Cellulose Mixture Using Precompression and Main Compression", Journal Of Pharmaceutical Sciences, 86(8), 900-907 (1997)
19. Shu-Hui Hsu, Et al, Evaluation of Era-tab as a Direct Compression Excipient, Drug Development and Industrial Pharmacy, 23(7), 711-716 (1997).
20. Weiss J.I., Pharmaceutical Preformulation: the Physicochemical Properties of Drug Substances, Ellis Horwood Limited/Jonh Wiley & Sons, New York (U.S.A), 1993. 152-190; 209-214; 215-219.

21. Nasik A., WI-Gindy, Et al, Evaluation of Blinder Actives on the Physical Properties and Compression Characteristics of Granules Prepared by Two Different Modes, Drug Development and Industrial Pharmacy., 14(7), 977-1005 (1988)
22. Cartesen, J.T. Pharmaceutical principles of solid dosage forms, Technomic Pub. Co. Penn. USA. 15-31 (1993)
23. Villafuerte, R.L. Productos Farmacéuticos Sólidos, Operaciones Unitarias Farmacéuticas Vol. 1, I.P.N., México, 1998. (17-18; 96-100; 105-107.)

11.0 ANEXO. METODOS DE PRUEBA.

DETERMINACIONES REOLÓGICAS.

DEFINICIONES.

A) Angulo de reposo: Es el ángulo formado entre la horizontal y la pendiente de una pila de polvo de un material por determinar y se considera como una medida de la fricción entre partículas que conforman la masa o mezcla del polvo.

B) Densidad: Relación de masa con respecto al volumen de una sustancia a 20 °C.

C) Densidad aparente: Relación de masa entre el volumen de un polvo que se ha vertido poco a poco y de manera desagregada.

D) Densidad aparente sedimentada (densidad compactada): Relación de masa del material entre el volumen ocupado después de sedimentarse el polvo, por medios mecánicos, hasta un volumen constante.

PROCEDIMIENTO

Equipo y Materiales Auxiliares

Angulo de reposo y velocidad de flujo	Densidad aparente / compactada
Soporte universal	Soporte universal
Anillo metálico chico	Anillo metálico chico
Embudo chico de plástico talle corto con una abertura de aprox. 0.5 cm.	Probetas de vidrio graduadas de 25 mL (graduación de 5/1).
Espátulas de acero inoxidable	Espátula de acero inoxidable
Malla acero inoxidable No. 30	Malla de acero inoxidable No. 20
Hoja de papel milimétrico	Embudo de 20 mm de diámetro (plástico o papel glassine)
Regla 30 cm.	
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)**	
Papel glassine	
Cronómetro	

** Para su uso en pruebas de difícil tratamiento conforme a la bibliografía consultada.

Angulo de reposo.

Colocar en una superficie firme, con la ayuda de un soporte universal y anillo metálico chico; el embudo de plástico de manera que exista una separación de 10 cm. entre la superficie y el final del talle del embudo (Fig. 1).

Colocar una hoja de papel milimétrico en la superficie de apoyo, procurando que se encuentre lo más centrada posible con respecto al orificio de salida del embudo. Colocar sobre la hoja de papel milimétrico una hoja de papel "glassine".

Separar una muestra del polvo o granulado suficiente para llenar a "ras" el embudo empleado.

Tapar con ayuda de una espátula, el orificio de salida del embudo y adicionar lentamente la muestra del polvo o granulado del paso

Retirar la espátula de la salida del embudo para permitir la salida del polvo. De ser necesario golpear ligeramente los bordes del embudo con la espátula hasta que todo el polvo haya descendido.

Medir los costados del montículo de polvo formado con ayuda de una regla, ver (Fig. 2).

Medir el diámetro del montículo formado con ayuda de la graduación del papel milimétrico, considerando los bordes más distantes como límites, ver (Fig. 2).

Calcular el ángulo de reposo mediante la siguiente fórmula:

$$\alpha = \tan^{-1} \left[\frac{L_1 + L_2}{2} \right] \frac{1}{D}$$

donde: α es el ángulo de reposo

L_1 y L_2 son las longitudes de los costados del montículo formado en cm.

D es el diámetro en cm. del montículo formado.

\tan^{-1} es la función tangente inversa

Realizar la prueba por duplicado y reportar el promedio de los resultados.

Densidad aparente / compactada.

Tamizar 40 g de la muestra (o una cantidad suficiente para realizar un análisis por duplicado) a través de malla # 20, con ayuda de una espátula.

Colocar cuantitativamente 15 g de la muestra en la probeta de 25 mL (o la cantidad suficiente para llegar a la marca de 25 mL) con ayuda de un embudo y por caída libre de la muestra, sin movimientos que permitan la compactación de la muestra.

Rasar cuidadosamente la muestra a la marca indicada de la probeta, con ayuda de una espátula,

Registrar el volumen

Colocar la probeta en el sistema que permita la elevación de la probeta a altura constante para permitir el movimiento de caída libre la probeta (Fig. 3) y registrar el volumen después de 50 y 500 golpes.

Calcular la densidad de la muestra antes (aparente) y después de la compactación (compactada) con la fórmula siguiente:

$$\text{Densidad} = \frac{\text{Pm}}{\text{Vol.}}$$

donde: Pm = Peso de la muestra colocada en gramos

Vol. = Volumen de la muestra antes y después
de la compactación en mL

Realizar la prueba por duplicado y reportar el promedio de los resultados.

Figuras del Anexo.

Figuras que representan los sistemas para determinaciones reológicas.

Figura 1. Ángulo de reposo // velocidad de Flujo

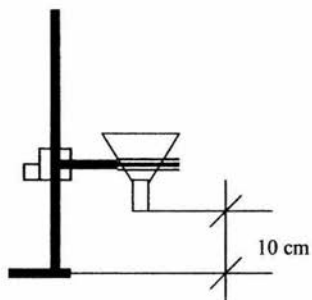


Figura 2. Mediciones para ángulo de reposo

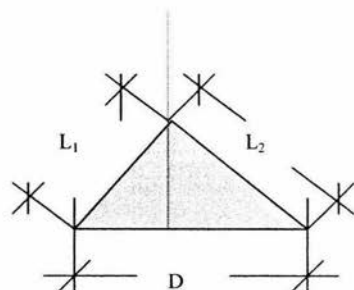


Figura No. 3 Densidad aparente-compactada.

