



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EVALUACION DE AGENTES DE COMPRESION
DIRECTA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
SUSANA KYOKO HIRATA TSUTSUMI



MEXICO, D.F.



2005

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

m. 343208



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.

Jurado asignado :

Presidente Prof. María del Socorro Alpizar Ramos

Vocal Prof. Raúl Lugo Villegas

Secretario Prof. Iván Alejandro Franco Morales

1er Suplente Prof. Casimiro Frausto Campos

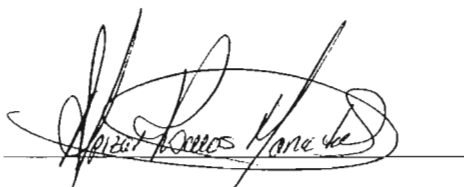
2do Suplente Prof. Efran Hernández Baltazar

Sitio donde se desarrolló el tema : Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

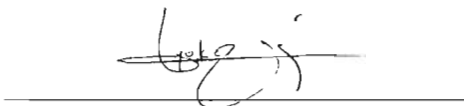
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

Planta baja del Edificio "A"

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

M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos

Asesor

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Susana Kyoko Hirata Tsutsumi', written over a horizontal line.

Susana Kyoko Hirata Tsutsumi

Sustentante

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y la Facultad de Química, por haberme dado la oportunidad de desarrollarme tanto personal, como profesionalmente.

A la maestra Ma. del Socorro Alpízar Ramos, por ser una excelente maestra, que se interesa por que sus alumnos crezcan como profesionistas y como personas, por haber compartido conmigo tantos conocimientos; por su entusiasmo y buen humor tan contagioso; por su paciencia, amabilidad, confianza, consejos y/o tips y más que nada, por el trato tan cálido que nos da a todos sus alumnos.

Al profesor Efren Hernández Baltazar, por su gran creatividad, apoyo y consejos.

Al Sr. Daniel Torres Ramos, por su ayuda, amabilidad y paciencia durante mi estancia en el laboratorio.

A la Sra. Virginia Zaldívar, quien me recibió siempre muy amablemente en el laboratorio y por sus atenciones.

DEDICATORIAS

A mis padres, Toyomi y Tokujiro, por todo el apoyo y comprensión que me han brindado todo este tiempo; por tenerme paciencia, a pesar de mi conducta y/o comportamiento, a veces irracional; gracias por preocuparse por mi, gracias por ser unos excelentes padres.

A mis queridos hermanos, Noriko, Hirokazu y Tomomi, a quienes considero mis mejores amigos; amigos que nunca han dudado de mis capacidades, que siempre han estado conmigo, apoyándome, animándome, y aconsejándome. Gracias por escucharme cuando más lo necesitaba, cuando peor me sentía, de verdad, muchas gracias. Me siento afortunada de tenerlos como hermanos.

A mis mejores amigos Edwin, Haru, Naemi y en especial a Carlos Viveros. Muchas gracias por el tiempo y los momentos que hemos pasado juntos, gracias por llenar mi presente de momentos felices, que en un futuro serán buenos y valiosos recuerdos. Gracias por su amistad tan sincera y real.

A mis amigos de la facultad : Edwin, Jimena, Bere, Juan Manuel, Paco, Paque, Saúl, Viri, Caro, Carlos M., Iván, Alejandra, Víctor, Nallely, Pepe, Azalia, Magda, Alejandro, Nancy, Lucía, Christian, Armando, Cadilla, Lilia, Israel, Mario, Violeta, Luis Ochoa, Iso, Andrea, Mario, con quienes conviví durante mi estancia en la facultad y que forman parte importante de mi vida.

A Hisami, Hiro, Keka y Marco, personas muy especiales en mi vida y que aprecio mucho, así como los demás integrantes de la OJN : Karo, Rodrigo y Esthela Lobato, Kenji Tanamachi, Emiliano Hisaki, Luis Enrique, Akemi, Yukitoshi, Kanako, Alan, Gerardo y Fernando Tanamachi, a quienes recientemente conocí y a quienes conozco desde hace mucho tiempo: Kike, Karen, Tomo, Teté, Toyomi, Saori, Isao, Fusami, Hide M., Hide N., Matsu, Vania, Gus, Paola, Akemi, Yukari, Mario, Mina, Key, Akio, Chos, Miguel M., Miguel A., Ro, Kazuya, Yoshiko, Yochis, Taka, Arturo.

ÍNDICE

I.	OBJETIVOS	1
1.1	Objetivo general	2
1.2	Objetivos particulares	2
II.	INTRODUCCIÓN	3
2.1	Ibuprofeno . Generalidades	4
2.1.1	Propiedades farmacológicas	5
III.	FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES SÓLIDAS	8
3.1	Tabletas. Definición	9
3.2	Ventajas y desventajas	9
3.3	Tabletas comprimidas	11
3.3.1	Clasificación	11
3.4	Características de las tabletas	11
3.5	Métodos de fabricación de tabletas	12
3.5.1	Granulación vía húmeda	12
3.5.2	Granulación vía seca	13
3.5.3	Compresión directa	13
IV.	COMPRESIÓN DIRECTA	15
4.1	Definición y generalidades	16
4.2	Ventajas y desventajas	17
4.3	Excipientes utilizados en la compresión directa	18
4.4	Agentes de compresión directa	20
4.4.1	Avicel ® (celulosa microcristalina)	20
4.4.1.1	Avicel ® PH 200	21
4.4.2	PROSOLV™	22

4.4.2.1	PROSOLV™ 50	22
4.4.2.2	PROSOLV™ 90	22
4.4.3	EMDEX®	23
V.	DESARROLLO EXPERIMENTAL	24
5.1	Perfil reológico del Ibuprofeno	25
5.1.1	Distribución de tamaño de partícula	25
5.1.2	Densidad aparente (DA), densidad compactada (DC) y Porcentaje de Compresibilidad (%C)	26
5.1.3	Ángulo de reposo	27
5.1.3	Velocidad de flujo	27
5.2	Granulación vía húmeda	27
5.2.1	Perfil reológico de la mezcla	28
5.2.2	Fabricación de las tabletas	30
5.2.2.1	Evaluación de las tabletas	30
5.3	Planteamiento de las formulaciones	30
5.3.1	Avicel ® PH 200	30
5.3.2	EMDEX ®	32
5.3.3	PROSOLV™ 50	32
5.3.4	PROSOLV™ 90	33
5.4	Metodología . Diagrama de flujo	35
5.4.1	Preparación de la mezcla	35
5.4.2	Fabricación de las tabletas por compresión directa	36
VI.	RESULTADOS	38
6.1	Cuadro comparativo general.	39
6.2	Comparación de resultados	41
6.2.1	Distribución de tamaño de partícula.	42
6.2.2	Velocidad de flujo	42

6.2.3	Porcentaje de compresibilidad (%C)	43
6.2.4	Dureza	43
6.2.5	Porcentaje de friabilidad (%F)	44
6.2.6	Tiempo de desintegración	44
VII.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	45
7.1	Formulaciones con Avicel ® PH 200	46
7.2	Formulación con EMDEX ®	48
7.3	Formulaciones con PROSOLV ™ 50	48
7.4	Formulaciones con PROSOLV ™ 90	48
7.5	Análisis de formulaciones E y L	50
7.5.1	Velocidad de flujo	50
7.5.2	Porcentaje de compresibilidad (%C)	51
7.5.3	Dureza	52
7.5.4	Porcentaje de friabilidad (%F)	53
7.5.5	Tiempo de desintegración	54
VIII.	CONCLUSIONES	55
IX.	BIBLIOGRAFÍA	58

I. OBJETIVOS



1.1 OBJETIVO GENERAL

- ☆ Determinar el efecto de agentes de compresión directa en la formulación de tabletas de fármacos no esteroideos.

1.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- ☆ Evaluar la influencia que tienen algunos agentes de compresión directa en el perfil reológico del fármaco en estudio (Ibuprofeno).
- ☆ Estandarizar el procedimiento a seguir en la fabricación de tabletas de Ibuprofeno.
- ☆ Evaluar la actividad del Avicel® PH200, EMDEX®, PROSOLV™ 50 y PROSOLV™ 90, como agentes de compresión directa, en la fabricación de tabletas de Ibuprofeno.
- ☆ Hacer una comparación entre los agentes de compresión directa evaluados, con el fin de elegir al que proporcione las mejores características tanto al fármaco en estudio, como al producto terminado.

II. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El uso de los comprimidos ha sido ampliamente difundido desde finales del siglo XIX y su aceptación continúa. Aunque los mecanismos básicos de su elaboración no han variado, la tecnología de esta forma farmacéutica ha mejorado mucho. Continuamente se hacen esfuerzos para comprender más claramente las características físicas de la compactación de los polvos y de los factores que afectan la biodisponibilidad del fármaco después de la administración oral.⁽⁷⁾

El método de fabricación de tabletas por compresión directa, llama cada vez más la atención, dado que la industria farmacéutica procura incesantemente aumentar la eficiencia de las operaciones necesarias relativas a los comprimidos y reducir los costos con la menor cantidad posible de espacio físico y de mano de obra para una operación dada.⁽⁷⁾

En este proyecto se intenta hacer notar la importancia que tiene dicho método, así como el impacto que tiene sobre la productividad del proceso de fabricación de tabletas.

Se evalúan diferentes agentes de compresión directa, como son la celulosa microcristalina (Avicel® PH200), la dextrosa (EMDEX®) y la celulosa microcristalina con dióxido de silicio (PROSOLV™ 50 y PROSOLV™ 90), permitiéndonos apreciar los beneficios que cada uno de ellos aporta.

2.1 IBUPROFENO . GENERALIDADES

Es un derivado del ácido propiónico. Junto con otros fármacos como el naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno y el ketoprofeno, representa un grupo de agentes tipo AINE's, efectivos y útiles. Pueden ofrecer ventajas significativas sobre la aspirina, la indometacina y los derivados pirazolónicos para muchos pacientes, ya que suelen ser mejor tolerados.⁽¹⁾

El Ibuprofeno se describe como un polvo muy fino blanco, con olor y sabor suaves. Respecto a su solubilidad, es un polvo muy poco soluble en agua, muy soluble en alcohol y otros solventes orgánicos.

2.1.1 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS . Tiene efectiva actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética tanto en modelos experimentales de inflamación en animales, como en el hombre.⁽¹⁾

Los compuestos derivados del ácido propiónico pueden causar erosiones gastrointestinales (gástricas, duodenales e intestinales) en animales de experimentación. Todos producen efectos colaterales gastrointestinales en el hombre, aunque suelen ser menos graves que con la aspirina. Son efectivos inhibidores de la ciclooxigenasa responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas, aunque hay una considerable variación en su potencia. Alteran la función plaquetaria y prolongan el tiempo de sangría.⁽¹⁾

2.1.2 INDICACIONES TERAPÉUTICAS .⁽¹⁾

- Alivia signos y síntomas de la artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis proxiásica, espondilitis anquilosante y gota.
- Alivia signos y síntomas de daño a tejido blando (distensión y esguinces).
- Reducción de la fiebre.
- Reducción de la pérdida menstrual excesiva.
- Alivia el dolor leve a moderado diferente del musculoesquelético.
- Tratamiento de dismenorrea primaria.

2.1.3 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS . Tiene un alto grado de unión a la albúmina plasmática. Sin embargo, los derivados del ácido propiónico no alteran los efectos de los fármacos hipoglucemiantes orales ni de la warfarina. Se podría esperar que reduzca los efectos

diuréticos y natriuréticos de la furosemida, así como también los efectos antihipertensivos de agentes como los diuréticos tiazídicos, los antagonistas β -adrenérgicos y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Estos efectos tal vez resulten de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales o vasculares.⁽¹⁾

2.1.4 FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO . El Ibuprofeno se absorbe con rapidez después de la administración oral en el hombre, observándose concentraciones plasmáticas máximas después de 1 a 2 horas. La vida media plasmática es de alrededor de 2 horas. También es eficiente en la absorción de los supositorios, aunque más lenta.

Se une en forma extensa a las proteínas plasmáticas, pero sólo ocupa una fracción de todos los lugares de unión con fármacos en las concentraciones habituales.⁽¹⁾

La excreción del Ibuprofeno es rápida y completa. Más del 90% de una dosis ingerida se excreta por la orina como metabolitos o sus conjugados y no se encuentra per se en la orina. Los metabolitos principales son un compuesto hidroxilado y uno carboxilado.⁽¹⁾

2.1.5 EFECTOS TÓXICOS . El Ibuprofeno se ha utilizado en pacientes con ulceración péptica conocida o antecedentes de intolerancia gástrica a otros agentes tipo aspirina. Algunos pacientes presentan efectos colaterales gastrointestinales; los más comunes son epigastralgia, náuseas, pirosis y sensación de "plenitud" en el tracto gastrointestinal.⁽¹⁾

Otras acciones colaterales que se presentan con menor frecuencia son la trombocitopenia, erupciones cutáneas, cefalea, mareos y visión borrosa.⁽¹⁾

2.1.6 CONTRAINDICACIONES . No se recomienda en las mujeres embarazadas ni en las que están amamantando. No se recomienda en personas que hayan mostrado hipersensibilidad a

él, así como en pacientes con tríada de aspirina (asma bronquial, rinitis, intolerancia a la aspirina) .⁽¹⁾

2.1.7 PREPARADOS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS . Se presenta en comprimidos que contienen de 200 a 800 mg; sólo los de 200 mg pueden obtenerse sin prescripción.

Pueden administrarse dosis diarias de hasta 3200 mg en dosis divididas, para la artritis reumatoide y la osteoartritis, aunque a dosis total habitual es de 1200 a 1800 mg. Para el dolor leve a moderado, en especial el de la dismenorrea primaria, la dosis habitual es de 400 mg cada 4 a 6 horas. Puede ingerirse con leche o alimentos para minimizar los efectos colaterales gastrointestinales.⁽¹⁾

*III. FORMAS
FARMACÉUTICAS ORALES
SÓLIDAS*

FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES SÓLIDAS . Los fármacos se administran con más frecuencia por vía oral, por medio de formas farmacéuticas sólidas como los comprimidos y las cápsulas.⁽⁷⁾

Los excipientes se incluyen en las formulaciones para hacer más sencillo el manejo, mejorar el aspecto físico y la estabilidad y facilitar la liberación del fármaco. Estos componentes, supuestamente inertes, así como los métodos de producción empleados influyen sobre la absorción o la biodisponibilidad de los fármacos. Es por eso que debe tenerse cuidado en la selección y evaluación de los excipientes y en los métodos de preparación, para tener la seguridad de que los objetivos de la liberación del fármaco y la eficacia terapéutica de los componentes activos no disminuirán.⁽⁷⁾

3.1 TABLETAS . Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, las cuales contienen principios activos con o sin excipientes, y se preparan por métodos de compresión o moldeado.⁽³⁾

Esta forma farmacéutica es muy popular, ya que presenta ventajas tanto en su manufactura como para el paciente.⁽³⁾

3.1.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS.⁽³⁾

A continuación se presentan algunas ventajas y desventajas de las tabletas :

TABLA 1. Ventajas y desventajas de la forma farmacéutica sólida (tableta).

VENTAJAS	
Fabricante	Paciente
<ul style="list-style-type: none"> ♣ Manufactura sencilla ♣ Estabilidad ♣ Fácil manejo ♣ Fácil transportación ♣ Fácil venta ♣ Susceptibles de fabricación a gran escala con rapidez ♣ Costo de fabricación relativamente bajo ♣ Diversidad de formas 	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Exactitud de dosis ♣ Facilidad de transporte ♣ Facilidad de administración ♣ Facilidad de compra ♣ Facilidad de identificación

DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> ♣ No se pueden administrar a pacientes inconscientes, bebés, ancianos y gente con trastornos gástricos. ♣ Algunos fármacos pueden presentar problemas de biodisponibilidad. ♣ Algunos fármacos pueden presentar problemas de compresión. ♣ Dosis muy altas o muy pequeñas dificultan la uniformidad o la compresión. ♣ Fármacos higroscópicos presentan problemas de manufactura.

3.3 TABLETAS COMPRIMIDAS . En la elaboración de formas farmacéuticas sólidas por compresión, se emplean excipientes como son los diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, desintegrantes, colorantes y saborizantes.⁽³⁾

3.3.1 CLASIFICACIÓN .⁽³⁾ Dentro de las tabletas comprimidas encontramos :

- Para administración oral
- Para disolverse
- Efervescentes
- Vaginales
- Bucales y sublinguales

3.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS TABLETAS : Se evalúan las propiedades de las tabletas obtenidas por compresión, con el fin de garantizar su calidad.⁽³⁾

Los parámetros a evaluar son :

- Descripción : Se evalúa el aspecto de las tabletas.
- Uniformidad de contenido : el peso de la tableta debe ser uniforme.
- Dureza : es la resistencia a la tensión, como una medida de la cohesión de un comprimido.
- Friabilidad : Es la abrasión de la tableta con escasa pérdida de material.
- Tiempo de desintegración : Es el tiempo en que la tableta se desintegra en un medio de agua a 37°C +/- 0.5°C

3.5 MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS.⁽³⁾

Hay tres métodos para preparar comprimidos :

- Granulación vía húmeda
- Granulación vía seca
- Compresión directa

3.5.1 Granulación vía húmeda . Es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos. Permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para compresión directa.⁽³⁾

El proceso involucra las siguientes etapas :

1. Pesado de materias primas
2. Tamizado en seco
3. Mezcla del fármaco con diluyente y la mitad del desintegrante (mezcla 1).
4. Se prepara la solución aglutinante.
5. Se adiciona a la mezcla 1 la solución aglutinante (mezcla húmeda).
6. Tamizado de la masa húmeda
7. Secado del granulado húmedo
8. Tamizado del granulado seco
9. Se adiciona el resto del desintegrante y el lubricante
10. Compresión de la mezcla

3.5.2 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.⁽³⁾

Los pasos involucrados son :

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

3.5.3 Compresión directa . Es el proceso por el cual se obtienen las tabletas al comprimir directamente el material en polvo, sin haber pasado por algún tratamiento previo.⁽³⁾

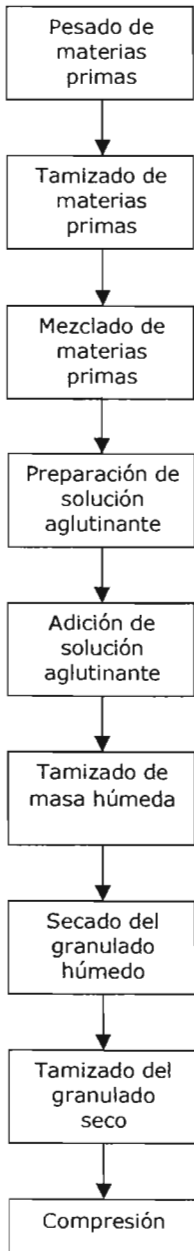
Las etapas son las siguientes :

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

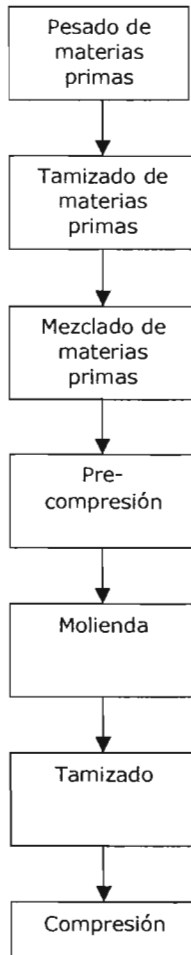
En este proyecto se destaca el impacto sobre la productividad del proceso de fabricación de tabletas por vía compresión directa.

FIGURA 1 . Diagramas de flujo de los tres métodos de compresión directa.

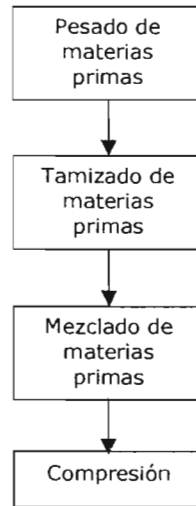
Granulación vía húmeda



Granulación vía seca



Compresión directa



IV. COMPRESIÓN DIRECTA

4.1 DEFINICIÓN. La compresión directa es el proceso mediante el cual se obtienen tabletas al comprimir directamente el material en polvo sin haber pasado por algún tratamiento previo.⁽³⁾

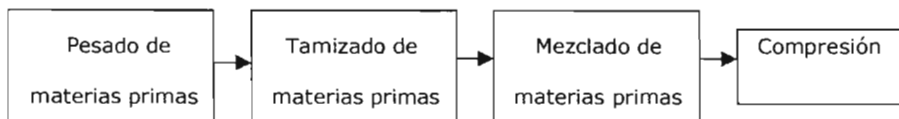
Los fármacos con cristales amorfos se dejan comprimir más fácilmente que los polvos finos, como en el caso del Ibuprofeno, en los cuales disminuye la inclusión de aire y la obtención de tabletas de dureza adecuada se dificulta.⁽⁷⁾

Las sustancias químicas cristalinas que tienen características físicas adecuadas para ser comprimidas directamente son las sales de potasio (clorato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato y permanganato), cloruro de amonio y metenamina. Estos materiales poseen propiedades de cohesividad y de fluidificación que hacen posible la compresión directa.⁽⁷⁾

Las propuestas para hacer que este método sea aplicable en forma más universal incluyen la introducción de excipientes capaces de impartir a la formulación las características necesarias para la compresión, y el uso de alimentadores de flujo forzado, los cuales son dispositivos mecánicos ideados para eliminar el aire del material liviano y voluminoso, manteniendo en forma mecánica, un flujo constante de polvo moviéndose en el interior de las cavidades de las matrices bajo presión moderada.⁽⁷⁾

El procedimiento general que se sigue en la compresión directa es el siguiente :

FIGURA 2.⁽²⁾ Procedimiento para la fabricación de tabletas por compresión directa.



4.2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS :

TABLA 2. Ventajas y desventajas del método de compresión directa.⁽³⁾

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none">♣ Elimina etapas de fabricación♣ Se reducen costos, tiempo, equipo y personal.♣ Se suprime el calor y la humedad, aumentando la estabilidad física y química del fármaco.	<ul style="list-style-type: none">♣ 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.

La compresión directa se ve afectada al presentarse las siguientes situaciones :

- La mayor parte de la formulación está constituida por partículas muy finas, lo que puede provocar un flujo pobre.
- La unión entre las diferentes partículas es muy pobre, es decir, la cohesión entre ellas no es buena.

Una forma de solucionar o disminuir estos problemas, es la adición de excipientes.

Estos excipientes deben ser inertes, fáciles de adquirir, sin sabor u olor, de color compatible con el fármaco, compatible con el resto de los componentes de la formulación, estable y no tóxico.⁽³⁾

4.3 EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA COMPRESIÓN DIRECTA.^{(7) (3)}

Como se mencionó anteriormente, los excipientes utilizados en la fabricación de tabletas son :

TABLA 3. Excipientes utilizados en la compresión directa y su descripción.

EXCIPIENTE	DESCRIPCIÓN
Diluyente	Sirve para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir. Preferentemente deben ser hidrófilos. (Almidón, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celulosa microcristalina, fosfato dibásico y tribásico de calcio, sulfato de calcio, caolín y cloruro de sodio).
Desintegrante	Facilita la desintegración o disgregación de la tableta en agua o en jugo gástrico, con el fin de acelerar la liberación del principio activo. Esto se logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta. (Almidones de maíz y papa, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa sódica, metilcelulosa).
Lubricante	Se usa 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 clasifican en tres grupos : <ul style="list-style-type: none">- Deslizantes : Permiten el flujo gránulo-gránulo. (Dióxido de silicio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco, estearato de magnesio y de calcio o de zinc).

	<ul style="list-style-type: none"> - Lubricantes : Reducen la fricción metal-metal. (Estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, benzoato de sodio, etc.). - Antiadherentes : Disminuyen la fricción metal-tableta. (Talco, celulosa microcristalina, fosfato de calcio tribásico).
Adsorbente	Capta componentes líquidos o humedad. (Almidón, óxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina).
Colorante	Se usa para eliminar colores desagradables, como medio de identificación y / o para darle un mejor aspecto a la tableta. (FD & C y D & C).
Saborizante y edulcorante	Líquidos aceitosos que dan sabor agradable y dulce a las tabletas, a veces con el fin de enmascarar sabores desagradables. (Aspartame, sacarina, sacarosa).

La materia prima utilizada en la compresión directa debe reunir ciertas características como son:

- Fluidez : Libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora.
- Compresibilidad elevada : Capacidad para sufrir deformación.
- Alta compactibilidad : Capacidad para consolidarse y formar una tableta de dureza adecuada.
- Adhesividad : Capacidad de enlazar o ligar.

Las partículas que conforman a la mezcla deben presentar :

- Cohesividad para enlazar otras partículas similares.
- Tamaño de partícula acorde al resto de la mezcla.
- Distribución granulométrica estrecha para evitar la segregación de polvos.

- Buenas propiedades lubricantes para evitar que el polvo se adhiera a la matriz o a los punzones.

4.4 AGENTES DE COMPRESIÓN DIRECTA.⁽⁹⁾

En su mayoría son diluentes modificados, de forma que ahora tienen las propiedades adecuadas para favorecer la compresión directa. Algunos de los agentes de compresión directa más empleados son la lactosa spray dried, almidón pregelatinizado, hidrolizados de almidón, azúcar compresible, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y tricálcico de cristalización modificada, dextrinas, amilosas y manitol.

En este proyecto se evalúan la celulosa microcristalina (Avicel® PH 200), celulosa microcristalina silificada (PROSOLV™ 50 y 90), y dextrato (EMDEX®).

4.4.1 Avicel ® (celulosa microcristalina) : Sus siglas son MCC (Microcrystalline cellulose), se obtiene por hidrólisis ácida a partir de la celulosa de madera, obteniéndose un producto purificado y blanqueado. La molécula está formada por varias unidades de δ -glucosa, dando lugar a una molécula filamentosa.⁽⁸⁾

Descripción : Polvo fino blanco. Partículas no fibrosas que fluyen libremente. Se encuentra comercialmente en diferentes tamaños y aplicaciones según se requiera.

TABLA 4.⁽⁹⁾ Tipos de Avicel ® disponibles.

Nombre comercial	Tamaño de partícula (μm)
Avicel ® PH 101	50
Avicel ® PH 102	100

Avicel ® PH 103	50
Avicel ® PH 105	20
Avicel ® PH 112	100
Avicel ® PH 200	180

Características :

- No adsorbe
- No se degrada
- No se disuelve en los fluidos del organismo
- No es hidrosoluble
- Es un compuesto en el cual difícilmente se desarrollan microorganismos, debido a que carece de los nutrientes requeridos por ellos.
- Tiene un alto grado de pureza

Principales usos :

Se usa como diluyente en tabletas y cápsulas, desintegrante para tabletas y agente de compresión directa. La MCC o CMC sirve como ligante, permitiendo la obtención de tabletas resistentes a la rotura y abrasión. También ayuda en el mejoramiento del flujo de los polvos.

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

4.4.1.1 Avicel ® PH 200 . Su tamaño de partícula (180 µm) es el más grande dentro del grupo de los tipos de Avicel, lo cual proporciona un buen flujo, ayudando a tener la mínima variación de peso y una excelente uniformidad de contenido.⁽⁸⁾

4.4.2 PROSOLV™ . Es la mezcla innovadora de celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal, la cual mejora la compactibilidad y el flujo de las formulaciones.⁽⁴⁾

Ventajas en la formulación y producción :

- Tecnología patentada que hace que excipientes estables trabajen de manera sinérgica.
- Mejora el contenido de las formulaciones y su manufactura, ahorrando tiempo y dinero.

4.4.2.1 PROSOLV™ 50 . Es el mejor ligante existente en el mercado, con alta compresibilidad. Es celulosa microcristalina silificada, la cual tiene mayor compresibilidad que el PROSOLV™ 90. Este agente de compresión directa no es empleado en tabletas sublinguales o masticables debido a su mal sabor. Tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 micrones.⁽⁴⁾

- Ajusta fármacos de baja compactibilidad, facilitando su compresión.
- Aumenta la dureza de las tabletas.
- Reduce variación de peso como resultado de la mejora en el flujo de la mezcla.
- Tamaño de partícula de 60 µm.

4.4.2.2 PROSOLV™ 90 . Es uno de los mejores ligantes en el mercado, con una capacidad de fluidez excepcional, la cual es mejor que la que tiene el PROSOLV™ 50. Su tamaño de partícula es de aproximadamente 90 micrones.⁽⁴⁾

- Mejora el movimiento del fármaco en estudio, es decir, su flujo mejora.
- Ajusta activos difíciles, haciendo su compresión más fácil.
- Elimina o reduce el uso de aglutinante.
- Produce consolidación.
- Mejora uniformidad de contenido de fármaco.
- Tamaño de partícula de 110 µm.

4.4.3 Dextrato (EMDEX ®). Forma hidratada de dextratos (dextrosa cristalizada spray conteniendo pequeñas cantidades de almidón). Es un producto altamente refinado compuesto por esferas macro porosas cristalizadas blancas, de buen flujo, de tamaño de partícula de 190~220 µm.⁽⁵⁾

Aplicaciones y usos : El buen flujo y compresibilidad de este producto, lo hacen un buen vehículo para la compresión directa en la fabricación de tabletas. Se pueden eliminar problemas de disolución y de uniformidad de contenido, los cuales están asociados a fármacos hidrofóbicos de baja solubilidad. Con una elevada cantidad del producto, se vuelve innecesario el uso de aglutinantes.⁽⁵⁾

Ofrece mejores características de flujo, compresibilidad, tamaño de partícula controlado, disolución rápida, una ligera sensación de frescura en la boca.⁽⁵⁾

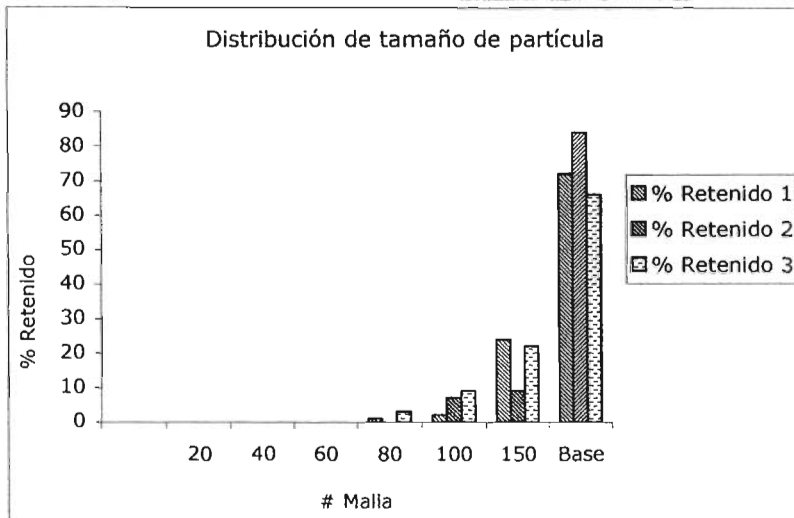
*V. DESARROLLO
EXPERIMENTAL*

V. DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1 PERFIL REOLÓGICO DEL IBUPROFENO

5.1.1 Distribución de tamaño de partícula. Se emplea el método de tamizado, con el cual se separa de manera física a las partículas que componen al polvo, por efecto mecánico. Con esta determinación se pretende conocer la distribución del tamaño de las partículas⁽³⁾.

Malla No.	% Retenido		
	1	2	3
20	0.0	0.0	0.0
40	0.0	0.0	0.0
60	0.0	0.0	0.0
80	1.0	0.0	3.0
100	2.0	7.0	9.0
150	24.0	9.0	22.0
Base	72.0	84.0	66.0



5.1.2 Densidad aparente (DA), densidad compactada (DC) y el índice de compresibilidad (%C). La densidad aparente y la compactada nos permiten conocer el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios vacíos entre las partículas y la porosidad entre las mismas. Con el índice de compresibilidad se puede saber qué tipo de flujo tiene el polvo⁽³⁾.

Muestra	DA (g/mL)	DC (g/mL)	%C
1	0.296	0.451	34.36
2	0.283	0.436	35.09
3	0.275	0.475	42.11
Promedio	0.285	0.454	37.19

Criterio de interpretación del % de compresibilidad.⁽²⁾

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

5.1.3 Ángulo de reposo. Nos permite predecir el flujo del polvo y de esta forma seleccionar la forma farmacéutica y el método de fabricación acorde al fármaco, polvo o granulado⁽³⁾.

5.1.4 5.1.4 Velocidad de flujo. Nos permite conocer la capacidad de fluidez de polvos y granulados, la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas y/o entre las partículas y la tolva de alimentación de la dosificadora de polvos o tableteadora⁽³⁾.

- El ángulo de reposo y velocidad de flujo no se pudieron determinar debido al pésimo flujo del Ibuprofeno.

5.2 GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA. El perfil reológico del Ibuprofeno mostró que dicho fármaco no tiene las características apropiadas para ser comprimido mediante el método de compresión directa. El método ideal que se utiliza para comprimir polvos muy finos, como el Ibuprofeno, es el método de granulación vía húmeda, la cual mejora notablemente el flujo del compuesto, haciendo más fácil la compresión y brindándole buena dureza y baja friabilidad a las tabletas.

Siendo el método de granulación vía húmeda el ideal para llevar a cabo la fabricación de las tabletas de Ibuprofeno, por medio de éste se establecerán las características de calidad de las tabletas, las cuales servirán de referencia para las tabletas fabricadas por compresión directa.

El procedimiento que se sigue es el que se muestra a continuación:

- ♣ Se tamiza el fármaco en estudio, así como los excipientes a utilizar, por separado, con el fin de estandarizar lo más posible el tamaño de partícula de todos los excipientes de la mezcla.

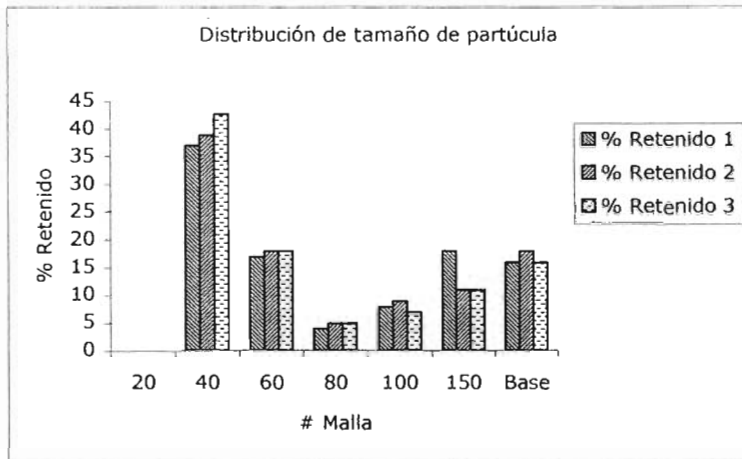
- ♣ Se mezcla el principio activo con el resto de los excipientes.
- ♣ Se adiciona la solución aglutinante poco a poco y amasar alrededor de 10 minutos hasta observar la aglomeración del polvo.
- ♣ Se tamiza la masa húmeda por malla número 20, con el fin de obtener un tamaño de partícula controlado.
- ♣ Se distribuye el granulado sobre una charola y se introduce a la estufa (30~40°C) hasta que se seque.

5.2.1 PERFIL REOLÓGICO DE LA MEZCLA. Después de haber preparado el granulado, se procede a determinar el perfil reológico de la mezcla, obteniéndose los siguientes resultados:

Distribución de tamaño de partícula.

Malla No.	% Retenido		
	1	2	3
20	0.0	0.0	0.0
40	36.9	38.8	42.7
60	16.9	17.9	17.9
80	3.9	4.9	4.9
100	7.8	8.9	6.9
150	17.9	10.9	10.9
Base	15.9	17.9	15.9

Gráfica de la distribución de tamaño de partícula del granulado.



Densidad aparente (DA), densidad compactada (DC) y % Compresibilidad (%C).

Muestra	DA (g/mL)	DC (g/mL)	%C
1	0.287	0.347	17.29
2	0.294	0.345	14.78
3	0.313	0.365	14.24
Promedio	0.298	0.352	15.44

Ángulo de reposo y velocidad de flujo

Muestra	Ángulo de reposo	Velocidad de flujo (g/s)
1	0.36	12.58
2	0.32	9.11
3	0.28	14.35
Promedio	0.32	12.01

5.2.2 FABRICACIÓN DE TABLETAS

♣ El granulado obtenido por vía húmeda, se comprime utilizando punzones del número 12.

5.2.2.1 Evaluación de las tabletas

Parámetro	Valor obtenido
Peso promedio	533.8 mg
Dureza	12.67 kP
% Friabilidad	0.33%
Tiempo de desintegración	4min 30seg

5.3 PLANTEAMIENTO DE FORMULACIONES

5.3.1 Avicel ® PH 200 . Formulaciones de tabletas de Ibuprofeno (400mg) con Avicel® PH 200.

Agente de Compresión Directa	FORMULACIÓN			
Avicel ® PH 200	A	Ibuprofeno 79.0% Avicel PH200 21.0%	C'	Ibuprofeno 72.72% Avicel PH200 21.0% Estearato de Mg 1.0% ACDISOL 0.5% Aerosil 200 1.0% Almidón 3.78% * Ésta es la mezcla C, pero con diferente tiempo de mezclado.
	B	Ibuprofeno 72.0% Avicel PH200 25.0% ACDISOL 2.0% Talco 1.0%	D	Ibuprofeno 72.72% Avicel PH200 20.0% Avicel PH101 5.0% Estearato de Mg 0.3% ACDISOL 0.1% Aerosil 200 0.5% Almidón 1.38%
	C	Ibuprofeno 72.72% Avicel PH200 21.0% Estearato de Mg 1.0% ACDISOL 0.5% Aerosil 200 1.0% Almidón 3.78%	E	Ibuprofeno 72.72% Avicel PH200 22.0% ACDISOL 1.0% Estearato de Mg 1.0% Aerosil 200 0.5% Lactosa Spray Dried 2.78%

5.3.2 EMDEX ® . Formulación de tabletas de Ibuprofeno (400mg) con EMDEX ® .

Agente de compresión directa	FORMULACIÓN	
EMDEX ®	F	Ibuprofeno 72.72%
		EMDEX ® 22.0%
		ACDISOL 1,0%
		Estearato de Mg 1.0%
		Aerosil 200 0.5%
		Lactosa Spray Died 2.78%

5.3.3 PROSOLV™ 50 . Formulaciones de tabletas de Ibuprofeno (400 mg) con PROSOLV™ 50 .

Agente de compresión directa	FORMULACIÓN	
PROSOLV™ 50	G	Ibuprofeno 72.72%
		PROSOLV™ 50 22.0%
		ACDISOL 1.0%
		Estearato de Mg 1.0%
		Aerosil 200 0.5%
		Lactosa Spray Died 2.78%
	I	Ibuprofeno 72.72%
		PROSOLV™ 50 27.28%

5.3.4 PROSOLV™ 90 . Formulaciones de tabletas de Ibuprofeno (400 mg) con PROSOLV™ 90 .

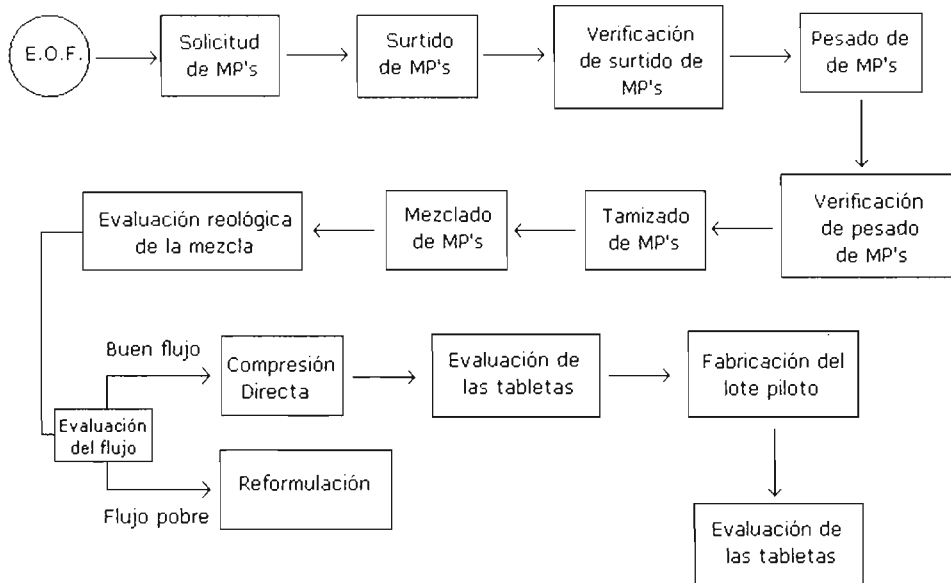
Agente de compresión directa	FORMULACIÓN	
PROSOLV™ 90	H	Ibuprofeno 72.72%
		PROSOLV™ 90 22.0%
		ACDISOL 1.0%
		Estearato de Mg 1.0%
		Aerosil 200 0.5%
		Lactosa Spray Died 2.78%
	J	Ibuprofeno 72.72%
		PROSOLV™ 90 27.28%
	K	Ibuprofeno 72.72%
		Alginato de Na 20.0%
		PROSOLV™ 90 5.78%
		Estearato de Mg 1.0%
		Aerosil 200 0.5%
	L	Ibuprofeno 72.72%
		PROSOLV™ 90 22.0%
		Estearato de Mg 0.5%
Aerosil 200 0.5%		
Sorbitol 4.28%		

Función de cada uno de los componentes.

COMPONENTE	FUNCIÓN
Ibuprofeno	Fármaco o principio activo
Avicel ® PH 200	Agente de compresión directa
Avicel ® PH 101	Agente de compresión directa
EMDEX ®	Agente de compresión directa
PROSOLV™ 50	Agente de compresión directa
PROSOLV™ 90	Agente de compresión directa
Alginato de Na	Agente de liberación sostenida
ACDISOL	Desintegrante
Estearato de Magnesio	Lubricante
Talco	Lubricante
Aerosil 200	Deslizante
Sorbitol	Agente de compresión directa y diluyente
Almidón	Diluyente
Lactosa Spray Dried	Diluyente

5.4 METODOLOGÍA

E.O.F. = Emisión de Orden de Fabricación



5.4.1 PREPARACIÓN DE LA MEZCLA.

♣ Tamizar el principio activo por malla #28 .

♣ Mezclar el principio activo con el agente de compresión directa de elección :

- Se mezcla la mitad del principio activo con la mitad de agente de compresión directa durante 10 minutos.
- Se le adiciona el resto del principio activo y se mezcla durante 10 minutos.
- La mitad restante del agente de compresión directa es añadida a la mezcla anterior y se mezcla durante otros 10 minutos. ⇒ Mezcla 1 .

♣ A la Mezcla 1 se le adiciona el diluyente y se mezcla durante 10 minutos. ⇒ Mezcla 2 .

♣ Tamizar el lubricante y deslizante por malla #28. Se mezclan durante 5 minutos. ⇒ Mezcla 3.

- ✦ Se mezclan las 2 últimas mezclas (2 y 3) durante 1 minuto.
- ✦ Se determina el perfil reológico del granulado : Velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente, densidad compactada, % de compresibilidad y distribución de tamaño de partícula.

5.4.2 FABRICACIÓN DE LAS TABLETAS POR COMPRESIÓN DIRECTA .

- ✦ Se colocan los punzones de 12 mm y se ajusta la máquina con las siguientes especificaciones:

Parámetro	Especificación
Peso promedio	495 mg - 605 mg
Dureza	7.0 kP - 11.0 kP
% Friabilidad	< 1%
Tiempo de desintegración	< 5 minutos

- ✦ Se toma un muestra al azar del lote fabricado y se les determina⁽³⁾ :
 - Descripción. Es la apariencia física o aspecto de las tabletas.
 - Peso promedio. Es el peso medio de determinado número de tabletas.

- Dureza. Es la estabilidad mecánica de las tabletas mediante el conocimiento de la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente, capaz de romperlas.
- Porcentaje de Friabilidad: Se mide la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material.
- Tiempo de desintegración: Es el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en gránulos o partículas de polvo, cuando se sumergen en un líquido de ensayo.

VI. RESULTADOS



6.1 CUADRO COMPARATIVO GENERAL. Perfil reológico de cada una de las mezclas y características de las tabletas.

Agente de Compresión Directa	FORMULA	EVALUACIÓN REOLÓGICA							COMPRESIÓN DIRECTA				
		Distribución de tamaño de partícula			Ángulo de Reposo	Vf (g/s)	D.A. (g/mL)	D.C. (g/mL)	% C	Peso promedio (mg)	Dureza (kP)	% F	Tiempo de desintegración
		Malla	%Ret										
Avicel® PH 200	A	150	31.8		-	-	0.30	0.43	30.47	-	-	-	-
		Base	38.7										
	B	150	16.0	15.0	-	-	0.36	0.50	27.83	-	-	-	-
		Base	45.0	57.0									
	C	60	6.0	8.0	0.26	20.65	0.41	0.57	27.26	552.4	8.61	-	<4 min
		Base	11.0	10.0									
C'	60	8.0	6.5	0.23	13.73	0.44	0.59	24.96	566.2	8.41	-	<4 min	
	Base	78.9	78.6										
D	60	5.8	5.9	0.29	13.72	0.41	0.59	31.0	-	-	-	-	
	Base	78.4	78.8										
E	60	7.1	6.5	0.29	15.90	0.44	0.57	23.16	544.7	8.92	0.71 0.68	52.5s	
	Base	75.0	75.5										

Continuación...

Agente de Compresión Directa		EVALUACIÓN REOLÓGICA								COMPRESIÓN DIRECTA				
		FORMULA	Distribución de tamaño de partícula			Ángulo de Reposo	Vf (g/s)	D.A. (g/mL)	D.C. (g/mL)	% C	Peso promedio (mg)	Dureza (kP)	% F	Tiempo de desintegración
			Malla	%Ret										
EMDEX ®	F	60	9.4	9.4	0.38	15.98	0.48	0.63	22.33	558.9	5.2	-	2 minutos 30 segundos	
		Base	72.1	72.6										
PROSOLV™ 50	G	60	0.5	0.4	0.30	11.84	0.40	0.56	28.21	523.5	8.87	* 0.38 0.33	< 25 s	
		150	5.4	5.2										
		Base	88.9	90.0										
	I	Base	67.3	63.4	-	-	0.33	0.48	30.74	-	-	-	-	
PROSOLV™ 90	H	80	2.7	2.7	0.29	13.29	0.42	0.57	26.36	539.6	9.36	* 0.49 0.63	< 25 s	
		150	9.3	9.0										
		Base	80.1	81.3										
	J	80	23.9	26.4	-	-	0.34	0.49	30.60	-	-	-	-	
		150	43.3	47.7										
K	Base	91.8	91.9	0.13	15.48	0.39	0.52	25.72	543.7	3.3~5.3	-	> 12 minutos		
L	80	3.19	3.23	0.32	15.38	0.38	0.54	29.66	531.7	11.55	0.36 0.33	~ 5 minutos		
	150	11.0	11.0											
	Base	81.9	80.5											

C' : Mezcla C pero con diferente tiempo de mezclado.

* Algunas de las tabletas se decaparon al determinarles el % de friabilidad, así que estos valores son de tabletas que no sufrieron decapación o laminación.

Nota : Los guiones (-) indican que el parámetro no pudo determinarse.

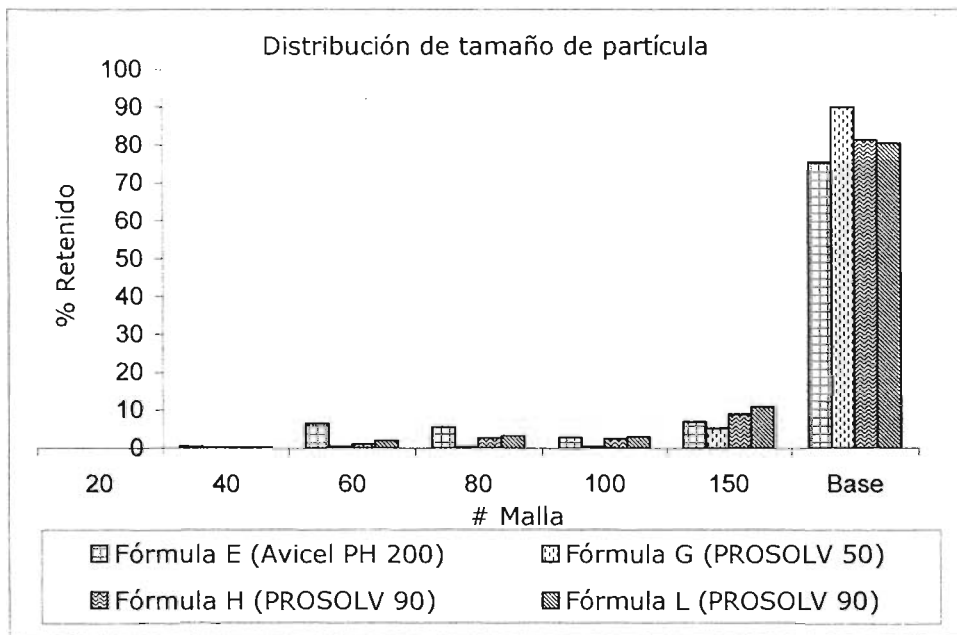
Los resultados de la formulación L, señalados en la tabla, se refieren a los tres lotes piloto finales fabricados.

Cada uno de los lotes piloto estuvo constituido de 200 gramos de mezcla.

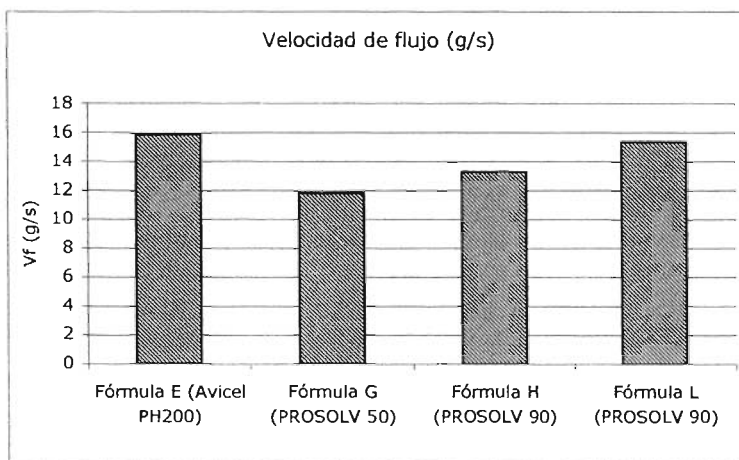
Lote	Peso promedio (mg)	Dureza (kP)	%Friabilidad		Tiempo de desintegración
1	536.1	11.85	0.33	0.34	< 5 minutos
2	529.5	11.17	0.38	0.33	< 6 minutos
3	529.5	11.64	0.38	0.33	< 4 minutos
Promedio	531.7	11.55	0.36	0.33	~ 5 minutos

6.2 COMPARACIÓN DE RESULTADOS . Se comparan los resultados de las formulaciones que cumplen con las características de calidad preestablecidas.

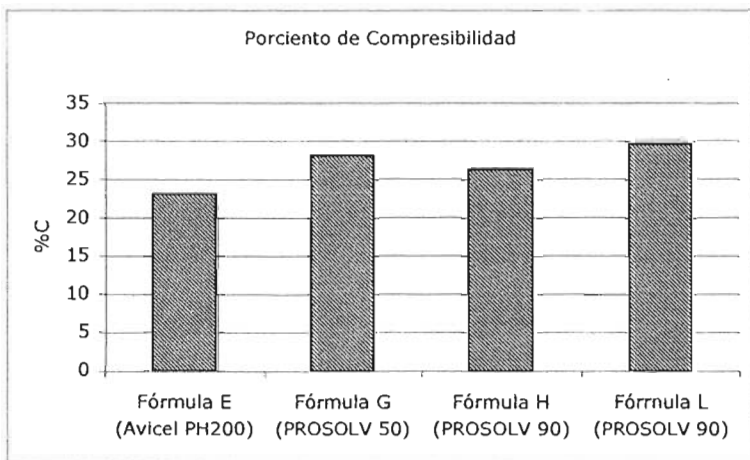
6.2.1 Distribución de tamaño de partícula de las formulaciones E, G, H y L.



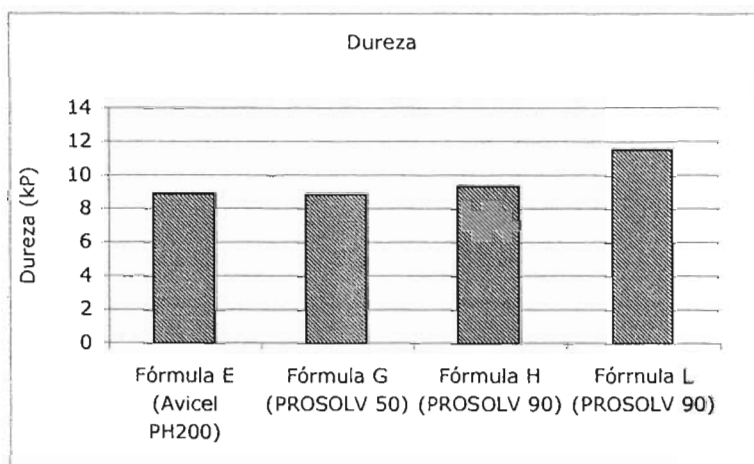
6.2.2 Velocidad de flujo de las formulaciones E, G, H y L.



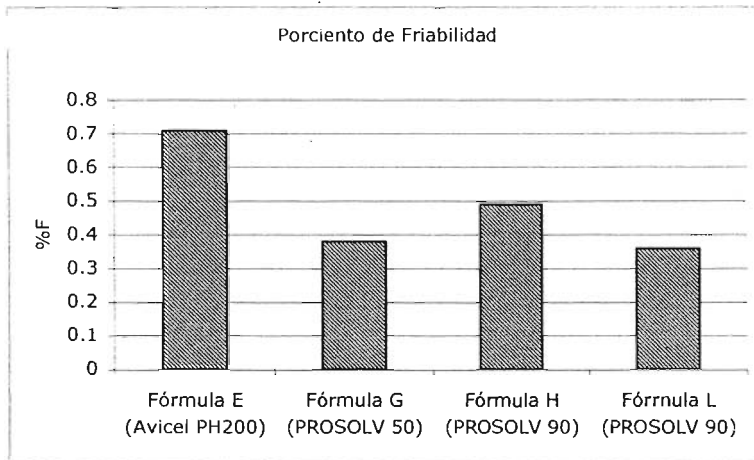
6.2.3 Porcentaje de compresibilidad de las tabletas fabricadas a partir de las formulaciones E, G, H y L.



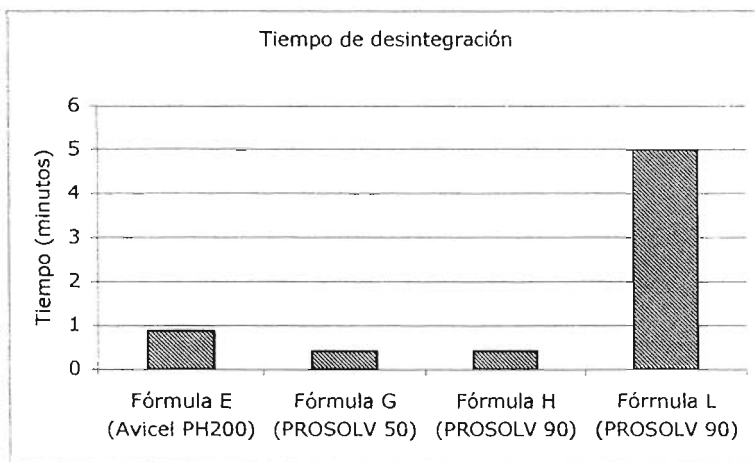
6.2.4 Dureza de las tabletas fabricadas a partir de las formulaciones E, G, H y L.



6.2.5 Porcentaje de friabilidad de las tabletas fabricadas a partir de las formulaciones E, G, H y L.



6.2.6 Tiempo de desintegraci6n de las tabletas fabricadas a partir de las formulaciones E, G, H y L.



*VII. ANÁLISIS DE
RESULTADOS*

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El perfil reológico del Ibuprofeno, nos indica que éste es un fármaco muy fino, con un flujo muy pobre, lo cual dificulta la compresión del material. Para favorecer este proceso, es necesario tratar al polvo previamente o adicionarle una serie de excipientes.

Debido a las características del fármaco, se decidió llevar a cabo la fabricación de tabletas por granulación vía húmeda, siendo este método el ideal para polvos con características del tipo del Ibuprofeno. En base a los resultados obtenidos por este método, se establecieron las características de calidad con las que deberían cumplir las tabletas fabricadas por compresión directa, es decir, las tabletas fabricadas por vía húmeda fueron la base de comparación con las demás tabletas.

7.1 FORMULACIONES CON Avicel ® PH 200

Se probaron 6 formulaciones empleando este agente de compresión directa, donde en las 2 primeras, A y B, no se pudieron determinar algunos de los parámetros reológicos, debido a que el flujo de la mezcla era muy pobre, por lo mismo, no se pudo comprimir.

En cuanto a la mezcla C, el flujo mejoró notablemente, lo cual ayudó a la compresión, sin embargo se presentó el problema de la laminación a la hora de determinar el % de friabilidad de las tabletas. Este problema, se debe a una o varias de las siguientes causas:

- Exceso de finos
- Falta de cohesión de las partículas
- Mezclado deficiente
- Excesiva fuerza de compresión

Analizando la forma en la que las tabletas se laminaron, se llegó a la conclusión de que en este caso, la causa había sido el mezclado deficiente, ya que se pudo apreciar una superficie heterogénea en las tabletas laminadas. Por tal motivo, se modificó el tiempo de mezclado que había sido empleado en la fabricación de la formulación C, procediéndose a fabricar la formulación C' , con un tiempo de mezclado mayor que en el caso de la fórmula original.

No se presentaron problemas al momento de determinar el perfil reológico de la mezcla, sin embargo, las tabletas fabricadas sufrieron decapación, esto es que alguna de las caras de la tableta se desprende del resto del cuerpo de la tableta. La superficie de las tabletas, en este caso, se observaron más homogéneas a comparación de las tabletas obtenidas con la formulación C, comprobándose así, que el mezclado sí había sido deficiente. Aún así, las tabletas seguían teniendo problemas en la compresión.

Considerando que los problemas de compresión se debieron a la débil unión entre las partículas de la mezcla, esto corroborado por el alto índice de compresibilidad (%C), se decidió adicionarle a la formulación un excipiente que ayudara a que la unión entre las partículas se fortaleciera. El excipiente de elección fue el Avicel PH 101 (Formulación D), el cual es reconocido por brindar a las partículas una mayor fuerza de unión. Se comprimió la mezcla, pero esta vez, las tabletas salieron laminadas desde el momento de la compresión.

Se decidió cambiar el almidón por la lactosa spray dried (Formulación E), ya que en la bibliografía se mencionaba que el almidón era una causa de baja dureza, además de que la lactosa spray dried es muy recomendada en la fabricación de tabletas por compresión directa, ya que ayuda al a unión de las partículas. Se llevó a cabo la compresión de la mezcla, obteniéndose tabletas con características similares a las establecidas por el método de granulación vía húmeda, y sin haberse presentado decapación ni laminación.

7.2 FORMULACIONES CON EMDEX ®

En esta formulación se hizo uso del agente de compresión directa EMDEX ® (Formulación F). En cuanto al perfil reológico de la mezcla, se obtuvieron resultados satisfactorios, no obstante, la dureza estuvo muy baja, obteniéndose como un valor máximo 5.2 kP, lo cual ocasionó que se laminaran las tabletas.

7.3 FORMULACIONES CON PROSOLV™ 50

Con la formulación G se logró fabricar tabletas que cumplen con las características de calidad preestablecidas, pero hubo algunas que se decaparon, lo cual hace que se tenga que descalificar esta formulación, sin embargo, se tomaron en cuenta las que no sufrieron decapación para poder compararlas con las demás tabletas que cumplieron con dichas características de calidad.

Lo ideal de una compresión directa es que la formulación esté compuesta únicamente por el fármaco en estudio y el agente de compresión directa, así que se probó mezclando el fármaco Ibuprofeno y el agente de compresión directa, en este caso, PROSOLV™ 50 (Formulación I).

Los resultados no fueron satisfactorios, pues el flujo de la mezcla final fue muy pobre, lo que dificultó la compresión de la misma.

7.4 FORMULACIONES CON PROSOLV™ 90

Al mezclar este agente de compresión directa con el principio activo (Formulación J), se obtuvo un flujo muy pobre, imposibilitando la compresión de la mezcla.

La formulación H, donde se establecieron las proporciones de los excipientes en base a la formulación E, se obtuvieron tabletas de características dentro de lo establecido, pero al igual que en el caso de la formulación G, sólo algunas de las tabletas se decaparon. Los resultados que aparecen en la tabla, se refieren a las tabletas que no sufrieron decapación.

En cuanto a la formulación K, se modificó la composición de la mezcla, siendo esta vez, el Alginato de sodio, uno de sus componentes. Este compuesto es muy utilizado en las tabletas de liberación sostenida. La reología mostró buenas características de la mezcla, sin embargo, al momento de la compresión, la dureza resultó muy baja, provocando la laminación de las tabletas y el tiempo de desintegración muy alto.

Si analizamos los resultados de las formulaciones G y H, podemos observar que en ambos casos, las características de las tabletas son muy buenas, sin embargo se eligió al PROSOLV™ 90, en lugar del PROSOLV™ 50, ya que con el PROSOLV™ 90 aumentó un poco el tamaño de partícula, la velocidad de flujo es mayor y además se obtuvo mayor dureza con éste.

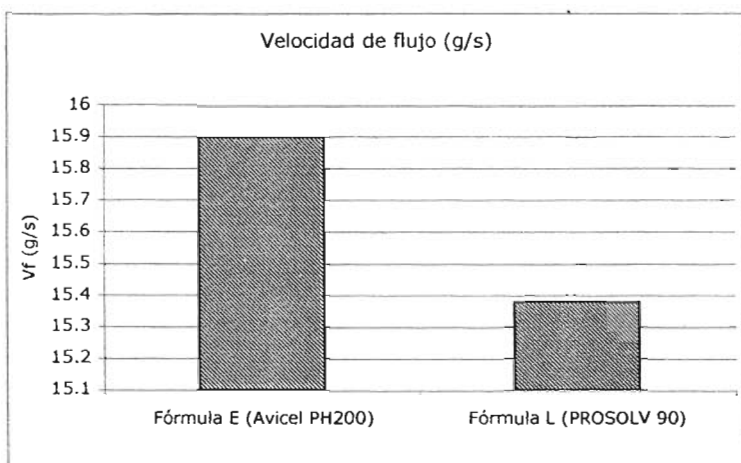
Se modificó la formulación H, cambiando la lactosa spray dried por sorbitol (Formulación L) . Con esta formulación, se obtuvieron muy buenos resultados, así que se procedió a la fabricación de tres lotes piloto, cada uno de 200 gramos.

Los resultados de la reología y características de las tabletas fabricadas a partir de la formulación L son mostrados en el cuadro comparativo general de la página 40, indicado como formulación "L", y posteriormente, en la página 41 se pueden observar los resultados de los tres lotes piloto fabricados.

Teniendo estos resultados, podemos decir que las formulaciones G y H, a pesar de que se obtuvieron tabletas de buenas características, quedan descartadas, ya que, algunas de las tabletas, aunque fueron mínimas, se decaparon.

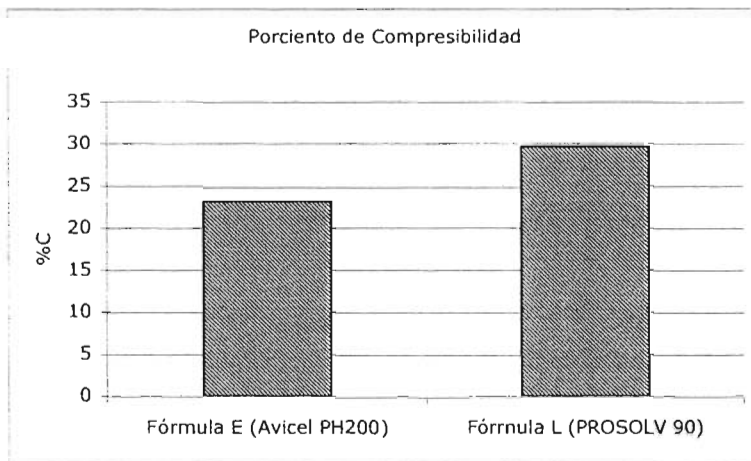
7.5 Análisis de formulaciones E y L Tomando en cuenta que algunas de las tabletas obtenidas de las formulaciones G y H se decaparon y/o laminaron, solamente las formulaciones E y L cumplen, realmente, con las características de calidad establecidas mediante el método de granulación vía húmeda.

7.5.1 Velocidad de flujo de las mezclas E y L.



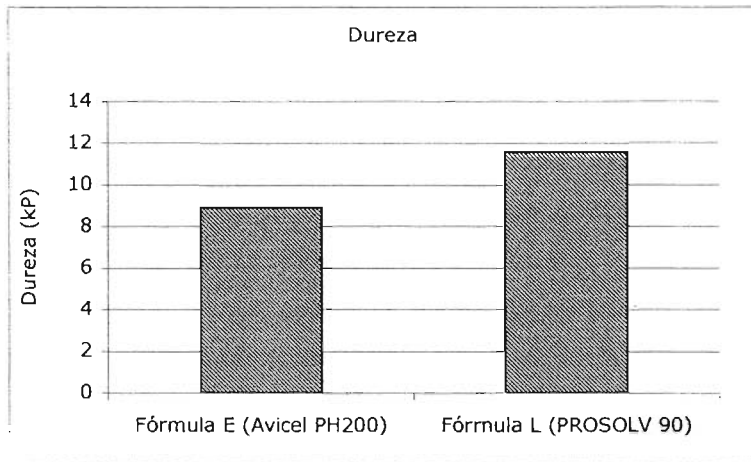
La velocidad de flujo es un poco mayor empleando el agente de compresión directa Avicel® PH 200, casi por 0.5 gramos por segundo, aún así, en ambos casos el flujo se considera excelente.

7.5.2 Porcentaje de Compresibilidad de las mezclas E y L.



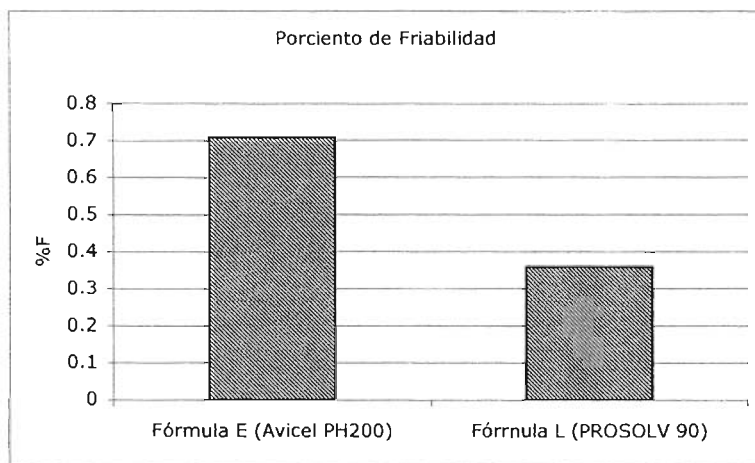
Se sabe que mientras se tenga un menor porcentaje de compresibilidad, se tiene mejor flujo. En ambos casos, se tiene un % de compresibilidad muy elevado, indicándonos que el flujo es pobre, sin embargo, las pruebas de velocidad de flujo o ángulo de reposo, nos indican todo lo contrario. Entonces, el hecho de que el porcentaje de compresibilidad sea muy elevado, se puede deber a que el tamaño de partícula es muy fino.

7.5.3 Dureza de las tabletas fabricadas con las mezclas E y L.



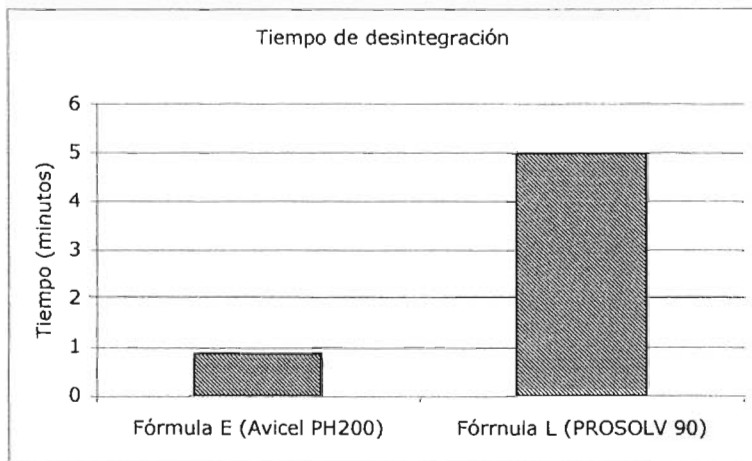
La dureza de las tabletas compuestas por Avicel ® PH 200, es menor que la obtenida en las tabletas formuladas con PROSOLV ™ 90.

7.5.4 Porcentaje de Friabilidad de las tabletas fabricadas a partir de las mezclas E y L.



Se puede apreciar que el porcentaje de friabilidad es mucho menor en las tabletas compuestas por PROSOLV™ 90 que con Avicel® PH 200.

7.5.5 Tiempo de desintegración de las tabletas fabricadas con las mezclas E y L.



El tiempo de desintegración es mucho mayor en el caso del PROSOLV[™] 90, pero aún así está dentro de especificaciones, además, cabe mencionar que el tiempo de desintegración empleando Avicel[®] PH 200, es muy corto, es decir, con ese tiempo de desintegración, la tableta se desintegraría demasiado rápido.

Analizando los agentes de compresión directa, Avicel[®] PH 200 y el PROSOLV[™] 90, observamos que el PROSOLV[™] 90 le proporciona una mayor dureza a las tabletas, haciendo que el porcentaje de friabilidad sea menor que en el caso del Avicel[®] PH 200.

VIII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Se logró cumplir con el objetivo de evaluar la influencia que tienen los diferentes agentes de compresión directa sobre el perfil reológico del Ibuprofeno, observándose que dichos agentes, mejoran de manera notable la reología del fármaco, sin embargo, no todos le brindan las propiedades adecuadas y necesarias para poder llevar a cabo la fabricación de tabletas por el método de compresión directa.
- En cuanto al procedimiento que se siguió en la fabricación de las tabletas por compresión directa, se pudo establecer un método adecuado para llevar a cabo la mezcla de los excipientes, de forma que fuera lo más homogénea posible, obteniéndose así, tabletas con características que cumplieran con las especificaciones.
- El Avicel ® PH 200 es un agente de compresión directa que ayuda a mejorar el flujo y aumenta el tamaño de partícula de la mezcla.
- El EMDEX ® le brinda buenas propiedades de flujo a la mezcla, sin embargo, la dureza obtenida es muy baja.
- El tiempo de mezclado es importante para la unión de las partículas de la mezcla.
- El PROSOLV ™ 50 resultó ser un buen agente de compresión directa, siempre y cuando se le adicione a la mezcla algún lubricante y deslizante, así como un diluyente apropiado. Uno de los inconvenientes de este agente, es que su tamaño de partícula es pequeño, lo que dificulta la compresión y la obtención de tabletas de adecuada dureza y friabilidad.

- Dos agentes de compresión directa brindaron las características de calidad deseadas. (Avicel ® PH 200 y el PROSOLV ™ 90).
- Se pudo elegir a un agente de compresión directa como el más conveniente en la fabricación de tabletas de Ibuprofeno, por el método de compresión directa, por medio de una comparación de los agentes evaluados.
- El PROSOLV ™ 90 brindó las mejores características de calidad, proporcionando a las tabletas fabricadas una buena dureza, un peso promedio dentro de especificaciones, tiempo de desintegración apropiado y bajo porcentaje de friabilidad.
- Las características de las tabletas fabricadas por granulación vía húmeda se establecen como las de calidad, debido a que este método es el ideal para fabricar tabletas a partir de polvos muy finos. Entonces, al obtenerse tabletas de adecuada dureza, bajo porcentaje de friabilidad y aceptable tiempo de desintegración por medio de dicho método, se trató de fabricar tabletas con características lo más similar y cercanas posible a éstos, haciendo uso del método de compresión directa.
- El proceso de compresión directa tiene un gran impacto sobre la productividad de tabletas, ya que se emplea menor cantidad de materia prima, así como menos tiempo y personal (mano de obra), reduciendo así los costos.

IX. BIBLIOGRAFÍA



IX. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Goodman and Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8ª edición, Editorial Médica Panamericana, México, 1991, pp. 647~649
- (2) Alpízar Ramos Ma. Del Socorro, Manual de Prácticas de Laboratorio de Tecnología Farmacéutica II (1747), Facultad de Química, UNAM, 1998, pp. 34~50.
- (3) Alpízar Ramos Ma. del Socorro, apuntes de Tecnología Farmacéutica II (1747), Facultad de Química, UNAM, Agosto 2003.
- (4) Penwest 9/01, The proven innovation in high functionality excipients, Prosolv, SMCC (Silicified Microcrystalline Cellulose), 2001. (nutrer S.A. de C.V.)
- (5) Penwest, EMDEX ®, Octubre 2002. (nutrer S.A. de C.V.)
- (6) American Pharmaceutical Association, Handbook of pharmaceutical excipients, USA, The Pharmaceutical Society of Great Britain, England.
- (7) Remington, Farmacia, Tomo 2, 19a edición, Editorial Médica Panamericana, 1998, Cap. 92, pp.2470~2478, 2481~2488.
- (8) FMC, Problem solver and reference manual, FMC Corporation, Pharmaceutical Division.
- (9) Baeza Castolo José Alfredo, Tesis. Guión experimental: Comparación de dos agentes de compresión directa en la fabricación de tabletas de Ibuprofeno, 2003.
- (10) <http://www.fmcbiopolymer.com/Biopolymer/V2/Product>
- (11) <http://www.tabletpress.net/tabletpress/tableting%20ingredients.html>
- (12) <http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi?idArticle=109>