

24.31



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"**

**"ESTUDIOS DE COMPRESION
EN ALFA - METILDOPA"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A N :

MARIA ANTONIETA ROMAN AGUILAR

SILVIA VARGAS ESQUIVEL



MEXICO, D. F.,

1987



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 está 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.

1. INTRODUCCION
2. FUNDAMENTOS DEL TEMA
 - 2.1 ANTECEDENTES
 - 2.2 COMPRESION DIRECTA
 - 2.2.1 Introducción
 - 2.2.2 Método de compresión directa
 - 2.2.2.1 Flujo
 - 2.2.2.2 Compresibilidad
 - 2.2.2.3 Compactabilidad
 - 2.3 EXCIPIENTES EMPLEADOS EN COMPRESION DIRECTA
 - 2.3.1 Diluentes
 - 2.3.1.1 Avicel PH 102
 - 2.3.1.2 Fosfato dibásico de calcio
 - 2.3.2 Lubricantes
 - 2.3.3 Desintegrantes.
 - 2.4 DISOLUCION Y ABSORCION DE PRINCIPIOS ACTIVOS
3. OBJETIVO
4. HIPOTESIS
5. DESARROLLO EXPERIMENTAL
 - 5.1 SELECCION PRELIMINAR DE EXCIPIENTES
 - 5.2 FORMULACIONES PLACEBO
 - 5.2.1 Fabricación de placebos
 - 5.2.1.1 Velocidad de flujo
 - 5.2.1.2 Angulo de reposo
 - 5.2.1.3 Dureza
 - 5.2.1.4 Grosor
 - 5.2.1.5 Peso
 - 5.2.1.6 Friabilidad
 - 5.2.1.7 Tiempo de desintegración
6. RESULTADOS EXPERIMENTALES DE LAS FORMULACIONES PLACEBO
7. EVALUACION DE LOS RESULTADOS DE LAS FORMULACIONES PLACEBO: METODO SIMPLEX
8. TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO
 - 8.1 FABRICACION DE TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO Y DETERMINACION DE SUS PARAMETROS FISICOS.

9. OPTIMIZACION DE FORMULACIONES CON PRINCIPIO ACTIVO

9.1. ANALISIS GRAFICO

9.2. METODO SIMPLEX

10. METODO ANALITICO: SELECCION Y VALIDACION

10.1. SELECCION DEL METODO ANALITICO

10.2. VALIDACION DEL METODO ANALITICO

10.2.1. Linealidad

10.2.2. Exactitud

10.2.3. Repetibilidad

10.2.4. Reproducibilidad

10.2.5. Especificidad

10.2.6. Mínima cantidad detectable

1. INTRODUCCION

En la industria farmacéutica los medicamentos lanzados al mercado son el resultado de una cuidadosa investigación que se realiza tanto en los principios activos como en los excipientes utilizados en la formulación. Los medicamentos obtenidos deberán ser sometidos a un control de calidad que aporte los elementos necesarios para garantizar su identidad, pureza y efectividad terapéutica: esto es, su efectividad para el tratamiento, alivio prevención o diagnóstico de una enfermedad.

Los laboratorios farmacéuticos, especialmente los que abastecen al Sector Público, se interesan en la formulación de aquellos productos que estén incluidos en el Cuadro Básico de Medicamentos ya que la experiencia ha demostrado que la adquisición y el empleo sistematizado de este tipo de medicamentos ofrece ventajas en cuanto a economía y eficacia.

Para formular adecuadamente un medicamento es necesario conocer las propiedades físicas o químicas tanto del principio activo como de los excipientes con objeto de estar en condiciones de realizar una selección apropiada que garantice un medicamento biodisponible y estable tanto física como químicamente evitando las interacciones principio activo-excipiente o excipiente-excipiente. Para el caso de formulaciones orales, estas pueden ser descritas como el proceso en el cual se asegura que la cantidad correcta de fármaco en la forma adecuada es liberada en el tiempo justo, a la velocidad necesaria y en el lugar adecuado del interior del tracto gastrointestinal donde se lleve a cabo la máxima función o absorción.

2. FUNDAMENTOS DEL TEMA

2.1 ANTECEDENTES

La lista de medicamentos esenciales de la OMS está compuesta por grupos de medicamentos que tienen una acción efectiva sobre alguna enfermedad o padecimiento, disponiéndolos en una lista principal y otra complementaria. Algunos de estos grupos son: analgésicos, anestésicos, antiinflamatorios, hormonas,

medicamentos del aparato cardiovascular, productos de diagnóstico, vitaminas y veintiún grupos más (véase OMS, 1979, p.11).

El grupo de medicamentos del grupo del aparato cardiovascular, que es el que interesa en el presente trabajo, está formado por antianginosos, antiaritmicos, glucósidos cardíacos y antihipertensivos. La lista principal de medicamentos de este último grupo está formada por únicamente cuatro fármacos los cuales son: la hidralazina, hidroclorotiazida, nitroprusiato sódico y propranolol. No obstante que estas sustancias son las más económicas, se incluyen dos fármacos complementarios cuyos efectos adversos reducen la relación entre beneficio y riesgo. Estos son la reserpina y la metildopa.

Es precisamente, el α -metildopa, el principio activo en el cual se centrará la atención por ser uno de los agentes más eficaces en el control de la hipertensión arterial. Claro está, por ser un fármaco complementario, su empleo sólo es recomendable cuando no se puede disponer de los medicamentos de la lista principal o cuando se sabe que uno de estos medicamentos resulta ineficaz o inapropiado para un individuo en particular.

2.2 COMPRESION DIRECTA

2.2.1 Introducción

Las tabletas son formas de dosificación sólida que contienen sustancias medicinales y que contienen diluentes apropiados. Son las más populares de todas las formas de dosificación y son bien aceptadas por el paciente en la administración oral de fármacos, razón por la cual cuentan con la mayor proporción dentro de la línea de producción de los laboratorios farmacéuticos. Algunas de sus ventajas sobre otros tipos de medicamentos son:

- a. Facilidad de administración.
- b. Precisión en la dosificación.
- c. Mayor estabilidad física, química y microbiológica en sistemas heterogéneos sólidos que en sistemas líquidos (Lachman, 1965).

Las tabletas pueden ser preparadas por dos vías ya sea:

- a. Vía húmeda: Granulación húmeda.
Compresión directa

- b. Vía seca
Doble compresión

Las características generales de estos métodos se ilustran en la fig.1.

La técnica de granulación húmeda es el método más antiguo de elaboración de

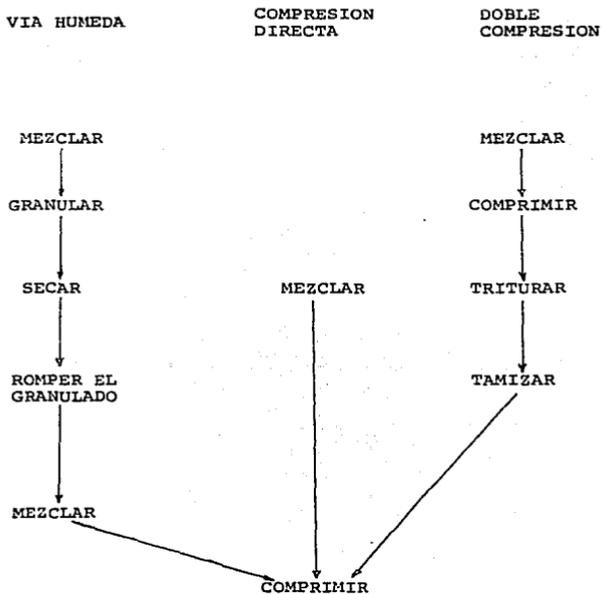


FIGURA 1. Comparación de los procesos involucrados en los distintos métodos de compresión.

tabletas. El método consiste en humedecer la mezcla de polvos de la tableta con un agente granulante líquido-adhesivo para obtener finalmente una forma granular de la mezcla que tenga mejores características de flujo y compresión (Shangraw, et al., 1981; Cartensen, J., 1973; Dittert, ed., 1974).

2.2.2 Método de Compresión Directa

Debido a la aparición de nuevos excipientes se han desarrollado métodos de elaboración de tabletas que simplifican su elaboración y disminuyen costos. Uno de estos métodos es el de compresión directa por medio del cual las tabletas se comprimen directamente a partir de mezclas de polvos, no granuladas previamente que contienen el principio activo y los excipientes. Este método se emplea preferentemente cuando los fármacos son sensibles a la humedad.

El método de compresión directa es cada día más factible debido al desarrollo y a la incorporación al mercado de un número considerable de excipientes que permiten mejorar las condiciones de flujo y compresibilidad. Sin embargo, en función del principio activo no siempre es posible cumplir con las especificaciones de una tableta como friabilidad, dureza, desintegración y disolución, donde además debe buscarse la utilización de la menor cantidad posible de excipiente con objeto de disminuir los costos primarios.

No todas las sustancias pueden comprimirse directamente en virtud de sus características reológicas de compresibilidad y compactabilidad; por ello, para que un excipiente sea adecuado en la producción de tabletas por compresión directa debe de poseer características de flujo, compresión y compactación aceptables :

2.2.2.1 Flujo. Es un parámetro importante no solo por su efecto directo en la uniformidad de peso, sino también en el mezclado sólido-sólido y la homogeneidad del pulverizado (Lachman, et al., 1976).

Un incremento en la variedad de formas de las partículas es un factor que conduce a un descenso en el flujo ya que tanto las partículas regulares como las irregulares tienen una capacidad de empaquetamiento que puede ser alterada por partículas de diferentes clases (Ridway y Morland, 1977).

Cuando se incrementa el material fino, la fricción entre la tolva y el lecho de polvos es el factor predominante en el control de flujo ya que el material fino reduce el espacio disponible dentro del lecho para el movimiento de partículas grandes y de esta manera forman un lecho más rígido y por tanto presentan un área de contacto mayor con la superficie de la tolva aumentando la

fricción (Landavazo, 1983).

En un estudio realizado por López y colaboradores se vió que la velocidad de flujo de algunos excipientes empleados en compresión directa como el STA-Rx-1500 (*) y el Vanpress fórmula 1 (**) es inadecuado por lo que para un llenado consistente y uniforme deben añadirse lubricantes a la formulación.

2.2.2.2 Compresibilidad. Es la capacidad del material a reducir su volumen por la acción de la presión (Jetzer, et al., 1983). López y colaboradores (op. cit.) llegaron a la conclusión de que el Avicel PH 102 (***) presenta una compresibilidad excelente; el Elcema G-250 (****) y el Di-Pac (*****) tiene compresibilidad aceptable y el STA-Rx-1500 y Vanpress fórmula 1 presentan pobre compresibilidad (tabla I).

2.2.2.3 Compactabilidad. Es la capacidad del material para producir un producto de textura apretada y poco poroso con una resistencia adecuada a la deformación cuando es comprimido (Jetzer, et al., 1983). Al respecto, López y colaboradores (op. cit.) indicaron que el Avicel PH 102 y el Elcema G-250 son los excipientes más compactables cuando se comparan con Vanpress fórmula uno, STA-Rx-1500 y Di-Pac (Tabla I).

En décadas recientes la compactación de polvos ha sido intensamente estudiada. Actualmente es bien conocido que las propiedades físicas de las partículas primarias como tamaño y forma pueden influenciar la interacción de partículas bajo consideración, alterando entre otras, las propiedades adherentes de un material y, consecuentemente la resistencia de la tableta (Alderborn y Nystrom, 1982).

Las características antes mencionadas se pueden mejorar induciendo algunos cambios por medio de tres procesos generales:

- Modificación de la forma física. Por ejemplo, el tamizado puede ser usado para reducir la distribución de tamaño de las partículas (Wallace, 1983).
- Modificación simultánea de forma física y química (almidón pregelatinizado o celulosa microcristalina) (Shangraw, et al., 1981).

* . . Almidón pregelatinizado, Staley I. P.

** Poliacaríidos de amilosa y amilopectina y sales de ácido silícico, Varzone S.A. de C.V.

*** Celulosa microcristalina P&C Co.

**** Celulosa micronizada Degusa S.A.

***** Sacarosa; Maltodextrina Amstar Co.

- Adición de impurezas de estructura similar (dextratos o azúcar compresible) (Shangraw, et al., 1981).

Tabla I. Resumen de las propiedades de los excipientes más comúnmente utilizados en compresión directa (Tomada de López y Colaboradores, 1984)).

Excipientes	Veloc. de flujo (g/seg) *	Densidad Aparente (g/cm ³)	Compresibilidad	Compac-tabilidad (cm ³) **	Costo Relativo
Elcema G-250	23.88	0.34	Aceptable	40	—
Vanpress F-1	1.63	0.86	Pobre	41	Bajo
Di-Pac	63.28	0.76	Aceptable	45	—
Avicel PH 102	4.64	0.40	Muy elevada	38	Alto
STA-Rx-1500	1.93	0.68	Pobre	43	Bajo

* Todos los excipientes contienen 1.0% de estearato de magnesio.

** Evaluada a los 60 segundos partiendo de un volumen de 50 cm³.

2.3 EXCIPIENTES EMPLEADOS EN COMPRESION DIRECTA

Las tabletas consisten de varios materiales además del principio activo, que tienen diferentes funciones y que son por lo regular un diluyente, un desintegrante y un lubricante; además pueden incluir algún saborizante, colorante o edulcorante.

2.3.1 Diluentes

La primera función de estas sustancias es darle volumen a la tableta, por lo cual forman la mayor parte de ella teniendo gran influencia en las propiedades físicas del comprimido resultante.

La selección de los diluentes debe cumplir con varios criterios básicos como su compatibilidad y no reactividad con el principio activo, estabilidad física y química, además de que debe ser inerte fisiológicamente y no tener efectos adversos sobre la biodisponibilidad del fármaco (Dittert, 1974).

Entre los principales excipientes empleados en compresión directa como diluentes se encuentran: celulosa microcristalina, lactosa secada por aspersión, lactosa anhidra, almidón pregelatinizado, fosfato dibásico de calcio y manitol granular, entre otros.

Algunos diluentes pueden tener al mismo tiempo propiedades aglutinantes como es el caso del almidón pregelatinizado, avicel PH 102, celulosa pulverizada, lactosa hidratada, azúcar compresible y fosfato dibásico de calcio (Wallace, 1983).

La mayoría de los diluentes tienen buenas propiedades de flujo, pero su empleo en compresión directa presenta dificultades en cuanto a su adhesión y fricción en los punzones y matriz. Este problema puede corregirse mediante la adición de lubricantes o agentes antiadherentes pero estos tienen el efecto de disminuir la fluidez de la mezcla. A continuación se presentan algunas de las propiedades de los excipientes empleados en este trabajo:

2.3.1.1 Avicel PH 102. Es el más compresible de todos los excipientes empleados comúnmente como diluentes en la producción de tabletas por compresión directa (Wallace, 1983). Produce tabletas duras con bajas presiones y puede ser secado hasta niveles muy bajos de humedad. Debido a su menor densidad total (0.314 g/cm^3) en comparación con otros excipientes como el fosfato dibásico de calcio (0.933 g/cm^3), la cantidad de avicel requerida para producir tabletas de volumen y friabilidad equivalente es menor (Wallace, op. cit.).

El avicel se presenta comercialmente en dos formas: PH 101 y PH 102, de las cuales la segunda presenta una forma más aglomerada por lo que se emplea preferentemente en compresión directa. Su gran compresibilidad se atribuye a la deformación plástica que pueden adquirir las partículas en los agregados (distribuidas originalmente al azar), debida a la presencia de planos de deslizamiento y dislocaciones microscópicas. Los planos de deslizamiento surgen de la deformación o traslación a lo largo de ciertas direcciones de la celosía cristalina que dan por resultado zonas de debilidad a lo largo de las cuales se producen los movimientos de las partículas. Estos desplazamientos, observados en su conjunto, se revelan como deformaciones a nivel de la macroescala, que en definitiva vienen a mejorar el flujo de la sustancia (Shangraw, et al., 1981; Wallace, 1983).

En experimentos con tabletas de avicel PH 102 Wallace (op. cit.) observó que a una misma fuerza de compresión, la dureza y la fuerza de eyección se incrementan en proporción directa al grosor de la tableta, también se vio que la friabilidad disminuye con el incremento de la dureza. Además, el avicel ha probado ser un excelente desintegrante en concentraciones del 25% o más (Mendell, 1972) aunque por su alto costo no se emplea en tan altas concentraciones.

El proceso de desintegración en tabletas con avicel ha sido estudiado por varios autores. Por ejemplo, Lerk, et al. (1979) prepararon tabletas con y sin estearato de magnesio y encontraron que en ambos casos se presentaba una rápida penetración uniforme de agua a bajas porosidades, causada por el rompimiento de los enlaces de hidrógeno y el subsecuente ensanchamiento de los poros. Este autor también observó buenas propiedades de desintegración en mezclas de avicel con un vehículo insoluble como el fosfato dibásico de calcio dihidratado. Las mezclas de estos excipientes evaluadas por Wells y Landgride (1981) determinaron que las mejores tabletas se obtienen con proporciones de 66-90% de avicel y 10-33% de fosfato dibásico de calcio dihidratado (Panaggio, 1984).

El comportamiento de desintegración del avicel puede atribuirse a la entrada de agua al interior de la matriz de la tableta por el fenómeno de capilaridad, ocasionando la subsecuente ruptura de enlaces de hidrógeno entre paquetes adyacentes de avicel (Fox, et al., 1963).

2.3.1.2 Fosfato dibásico de calcio. Este excipiente tiene buenas propiedades de aglutinante y gran capacidad de dilución. Para la elaboración de tabletas requiere de presiones moderadamente altas produciendo tabletas densas. Para su utilización es necesario mejorar la lubricación, pudiéndose aplicar diversos lubricantes para tal efecto (FMC, 1977). Sin embargo, cuando se le mezcla con estearato de magnesio aparecen algunas fracturas bajo compresión; esto se ha visto en estudios de inhibición de la penetración acuosa (Lerck, et al., 1979). La proporción de penetración se incrementa cuando se agrega avicel al fosfato dibásico de calcio; esta mezcla proporciona tiempos de desintegración extremadamente cortos. Pero en el caso del calcio se forma la sal respectiva, que junto con la humedad constituyen dos puntos en contra para su aplicación con fármacos sensibles a estos componentes (FMC 1977).

2.3.2 Lubricantes

Tres de los problemas asociados con la manufactura de tabletas son el flujo del granulado, la adhesión de material a los punzones y a la matriz, y la expulsión de la tableta completa. Las sustancias que resuelven estos problemas son conocidas como lubricantes y actualmente tienen tres funciones que no están del todo separadas y que confieren:

- propiedades de deslizamiento
- propiedades antiadherentes
- propiedades lubricantes.

Estas propiedades se ilustran en la tabla II en la que se han resumido para diferentes compuestos. En ella puede observarse, por ejemplo, que mientras los estearatos metálicos y las ceras de elevado punto de fusión presentan excelentes propiedades lubricantes, no lo son tanto en las deslizantes. Por el contrario, el almidón de maíz es un buen deslizante pero un mal lubricante

Tabla II. Propiedades lubricantes de algunos excipientes

LUBRICANTE	CONCENTRACION USUAL (%)	PROPIEDADES DESIZANTES	PROPIEDADES ANTIADHER.	PROPIEDADES LUBRICANTES
Estearatos metálicos	1 ó menos	+	+++	+++
Acido estearico	1-5	+++	+++	+
Talco libre de asbestos	1-5	-	-	+++
Ceras de elevado punto de fusión	3-5	-	+	+++
Almidón de maíz	5-10	+++	+++	+

- + Propiedad baja
- ++ Propiedad moderada
- +++ Propiedad alta
- ++++ Propiedad muy alta
- Propiedad baja o carece de ella.

A causa de que el tamaño de partícula de formulaciones para compresión directa es usualmente más pequeño que en granulación húmeda, la fluidez es a menudo baja, por lo cual se necesitan deslizantes para mejorar la fluidez de polvos durante el mezclado, en la tolva alimentadora y en la matriz (Shangraw, et al., 1981).

Uno de los aspectos por los cuales son importantes los lubricantes es que facilitan la producción de un flujo uniforme, factor que influye en la obtención de una dosis homogénea (Sadek, et al., 1982).

El efecto de un deslizante sobre el flujo de un pulverizado depende de la naturaleza química del primero sobre el segundo, de la naturaleza de la atracción inter-partícula y de otros factores como forma, tamaño, humedad, temperatura y carga electrostática (Sadek, op. cit.).

Los deslizantes se agregan preferentemente a la mezcla poco antes del tableteo. Los más efectivos pertenecen al grupo de los silicatos finamente pulverizados como el Cab-O-Sil y los Syloids. Se utilizan además talco (libre de asbestos), almidón de maíz, estearatos metálicos, e inclusive, celulosa microcristalina (FMC, 1977). Estas sustancias también funcionan como antiadherentes, previniendo que las tabletas se peguen en los punzones, en las matrices o entre ellas mismas.

En sentido práctico el papel de los lubricantes consiste en reducir la fricción entre la matriz y la mezcla de polvos de la tableta durante las etapas de compresión y eyección, prevenir la aglomeración de tabletas y su adhesión a los punzones y matrices, y facilitar el flujo del polvo desde la tolva hacia el interior de la matriz.

El lubricante se añade a la mezcla final como un polvo fino o microfino que se ha tamizado previamente. La adición de un exceso de este componente puede reducir la dureza de la tableta y ocasionar una pobre desintegración además de incrementar la variación de peso de las tabletas (FMC, 1977).

Los lubricantes más utilizados son los estearatos alcalinos, y el dióxido de sílica coloidal (Syloids y Cab-O-Sil), los cuales se emplean en proporciones bajas (0.1 a 3.0%). Otros como el talco, almidón de maíz, polietilenglicoles, benzoato de sodio y acetato de sodio se emplean en proporciones mayores (5-10%).

La acción lubricante del estearato de magnesio se origina al formar una película alrededor de las partículas, tal como lo demostraron Bolhuis y colaboradores (1975). Estos materiales son más efectivos en tanto estén finamente divididos, por cuya razón se criban por malla 60 USP antes de su incorporación a la mezcla de polvos. Además, se ha visto que añadiendo el lubricante disminuye la cohesión, siendo ventajoso utilizar un mínimo de excipiente (Cartensen, 1973).

La adición de lubricantes tiene efectos en algunas propiedades de la tableta, entre ellas la del tiempo de desintegración. Así, por ejemplo, en tabletas preparadas con almidón de maíz, almidón de glicolato de sodio y estearato de magnesio, el tiempo de desintegración depende de las propiedades de hinchamiento de los desintegrantes y del consecuente rompimiento de la película lubricante que los rodea. Lo anterior se explica porque la pequeña cantidad de agua presente en el almidón de glicolato de sodio, que tiene fuertes propiedades de hinchamiento, estropea la película lubricante provocando una reacción en cadena que fomenta el hinchamiento del desintegrante e incrementa la penetración del agua, resultando en la desintegración de la tableta. En el caso del almidón de maíz sus propiedades de hinchamiento son insuficientes para eliminar el efecto perjudicial del estearato. Como consecuencia, las tabletas que contienen este desintegrante exhiben un tiempo de desintegración prolongado (Bolhuis, et al., 1981). Los mismos resultados han sido obtenidos por otros investigadores (Chowhan y Li-Hua, 1985) quienes sugirieron que el mezclado prolongado de fármacos y excipientes con estearato de magnesio afecta adversamente tanto el tiempo de desintegración como el grado de disolución; esto es, incrementa el primero y disminuye el último. En cambio, cuando se utiliza el almidón pregelatinizado con estearato de magnesio los parámetros mencionados no se ven afectados (Chowhan y Li-Hua op. cit.). Esto ocurre porque no existen interacciones partícula-partícula, razón por la cual no se presenta cohesión entre el almidón pregelatinizado y el estearato.

2.3.3 Desintegrantes

Son agentes añadidos a las tabletas con objeto de causar en ellas la ruptura cuando se colocan en un medio ambiente acuoso. Los más empleados en compresión directa son: almidones, celulosas microcristalinas, derivados de celulosa solubles en agua, alginato de sodio, gomas, ácido algínico, polivinilpirrolidona y resinas de intercambio iónico.

La desintegración rápida y total es un factor de suma importancia ya que de lograrse, el principio activo del medicamento podrá disolverse en el medio y absorberse.

La desintegración se expresa comunmente como el tiempo necesario para que ningún residuo de la tableta, excepto fragmentos de capas insolubles, permanezcan sobre la malla del desintegrador. Los factores que afectan mayormente al tiempo de desintegración son:

- dureza de las tabletas
- velocidad de compresión
- naturaleza del lubricante y aglutinante
- proceso de granulación
- por ciento de humedad y sequedad de agentes desintegrantes. (Lowenthal, 1972).

El efecto de la fuerza de compresión en la desintegración depende del tipo de desintegrante y diluyente utilizado. Khan y Rhodes (1975) observaron que en formulaciones que contenían desintegrantes insolubles como almidones, el tiempo de desintegración inicialmente disminuía drásticamente y después de esto, un mayor incremento en la fuerza compresiva pareció no afectar al tiempo de desintegración. En el caso de desintegrantes insolubles la variación de la fuerza de compresión tiene poco efecto en el tiempo de desintegración.

Por su parte, Chilamkurti, et al., (1983) llegaron a la conclusión de que los tiempos de desintegración son independientes de la composición de la matriz para formulaciones con fármacos relativamente insolubles en agua, y que para este tipo de fármaco el grado de disolución es independiente del tiempo de desintegración.

El desintegrante utilizado en el presente trabajo fue el almidón pregelatinizado el cual al estar parcialmente hidrolizado es mucho más fluido que el almidón ordinario, aunque no lo suficiente en tableteo a altas velocidades, a menos que se agreguen lubricantes adicionales. Su compresibilidad es elevada a causa de la deformación plástica de la masa de sus gránulos (Shangraw, 1981 y Manudhane, et al., 1969).

Según Levy, et al. (1963) el incremento en el contenido de almidón hace que las tabletas se desintegren más rápidamente. En el caso del almidón pregelatinizado el tiempo de desintegración será mayor debido a que la cinética de hidratación es menor por las características adquiridas durante su proceso de fabricación (Gutiérrez, 1982).

El efecto desintegrante del almidón pregelatinizado puede explicarse directamente por el efecto del hinchamiento de éste en presencia de humedad, o por la formación de capilares y subsecuente absorción de humedad por la tableta. En este último caso el hinchamiento no sería el mecanismo fundamental de acción del almidón.

2.4 DISOLUCION Y ABSORCION DE PRINCIPIOS ACTIVOS

La absorción es el proceso por el cual un fármaco se incorpora a la circulación cruzando membranas biológicas. Cuando un medicamento es administrado oralmente en forma sólida, la velocidad de absorción está limitada por la rapidez con la que el medicamento se disuelve en los fluidos o sitios de absorción (Lachman, et al., 1976). por tanto la prueba de disolución es mucho más indicativa de la utilidad o aprovechamiento del principio activo que la prueba de desintegración. La prueba de disolución se efectúa para conocer si el principio activo está en condiciones de absorberse, simulando las condiciones "in vivo" efectuándolas "in vitro" pero es imposible tratar de reproducir las condiciones psicológicas y físicas del individuo (Mondragón, 1980).

Las pruebas de disolución "in vitro" no garantizan la permeabilidad intrínseca de la membrana intestinal, factor muy importante ya que hay compuestos que tienen una velocidad de disolución muy alta debido a su baja permeabilidad, y otros que se absorben muy lentamente a pesar de su alta permeabilidad intrínseca (Jolow y Brodie, 1972).

Los factores de porosidad y estructura interna de las tabletas influyen en la velocidad de disolución y absorción de los principios activos incluidos. La porosidad disminuye con el aumento de tamaño de las partículas que se comprimen, por lo cual un aumento en la presión de compresión conlleva una disminución del volumen de la tableta y por tanto de la porosidad (Cerezo, 1983).

Con respecto al flujo en los poros, éste está afectado por factores como la tensión interfacial, por el ángulo de contacto y por la geometría de las superficies de los sólidos. Cuando el flujo de los líquidos es en los capilares, los factores que lo afectan en mayor grado son, además, la viscosidad y las cargas electrostáticas (Lowenthal, 1972).

La solubilidad de un diluyente-aglutinante puede jugar un papel muy importante en la disolución de fármacos de baja solubilidad en agua en formulaciones donde predominan los excipientes. Las tabletas compuestas de fármacos insolubles y diluentes-aglutinantes también insolubles, con frecuencia se desintegran fácilmente, existiendo siempre el riesgo del entrapamiento físico o adsorción del fármaco sobre la superficie de las partículas del excipiente (Shangraw, et al., 1981).

3. OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es realizar estudios de compresibilidad con metildopa por el método de compresión directa que permitan obtener una formulación de tabletas que cumpla con las especificaciones farmacopéicas y cuya dosificación sea de 250 miligramos.

4. HIPOTESIS

El método de compresión directa para la fabricación de tabletas está adquiriendo cada día mayor popularidad gracias al beneficio que representa su elección tanto por sus bajos costos como porque se disminuye el riesgo de descomposición de fármacos pues no se les somete a humedad ni a elevadas temperaturas que pudieran afectar su estabilidad.

Considerando que el α -metildopa es una materia prima que se degrada por oxidación en solución, el método de compresión directa es el más adecuado para la fabricación de tabletas.

El almidón pregelatinizado no tiene las propiedades de flujo y compresibilidad necesarias para ser compactado directamente, pero empleándolo en mezcla conjunta con Avicel PH-102 y fosfato dibásico de calcio en determinadas proporciones se obtiene una formulación adecuada para la compresión directa (Gutiérrez, 1982).

El α -metildopa no tiene las características de flujo y tamaño de partícula adecuadas para ser comprimido directamente pero se espera que al mezclarlo con los excipientes mencionados en proporciones adecuadas mejoren tales propiedades y de esta manera sea factible comprimirlo.

5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

De manera general un estudio de compresibilidad incluye varias etapas entre las cuales se incluyen: (fig. 2)

- Selección preliminar de excipientes en base a sus propiedades de compresibilidad, fluidez, resultados de pruebas de confrontación y costos.
- Proposición de formulaciones placebo tentativas, elaboración de pequeños lotes de tabletas y evaluación de sus propiedades físicas y características de flujo.
- Evaluación de los resultados y selección de las mejores formulaciones placebo (Método Simplex) a las cuales se les añadirá el principio activo.
- Selección inicial de los métodos analíticos a utilizarse con objeto de detectar posibles interferencias del principio activo con alguno de los excipientes. En caso de no ocurrir esto se procede a la validación del método.
- Realización de lotes piloto de tabletas que contengan principio activo y evaluación de sus propiedades físicoquímicas.
- Optimización de las mejores formulaciones de tabletas de α -metildopa ya sea por:
 - + Programación lineal (Método Simplex)
 - + Método Gráfico.
- Proposición de una formulación final que cumpla con las especificaciones farmacopéicas y cuya dosificación sea de 250 mg.

Cada una de las etapas citadas se desarrollará a continuación.

5.1 SELECCION PRELIMINAR DE EXCIPIENTES

Los excipientes utilizados en formulaciones farmacéuticas son en ocasiones bastante complejos en lo que a estructura química se refiere. Esto aunado a que una formulación consta de varios de ellos son factores que favorecen las interacciones.

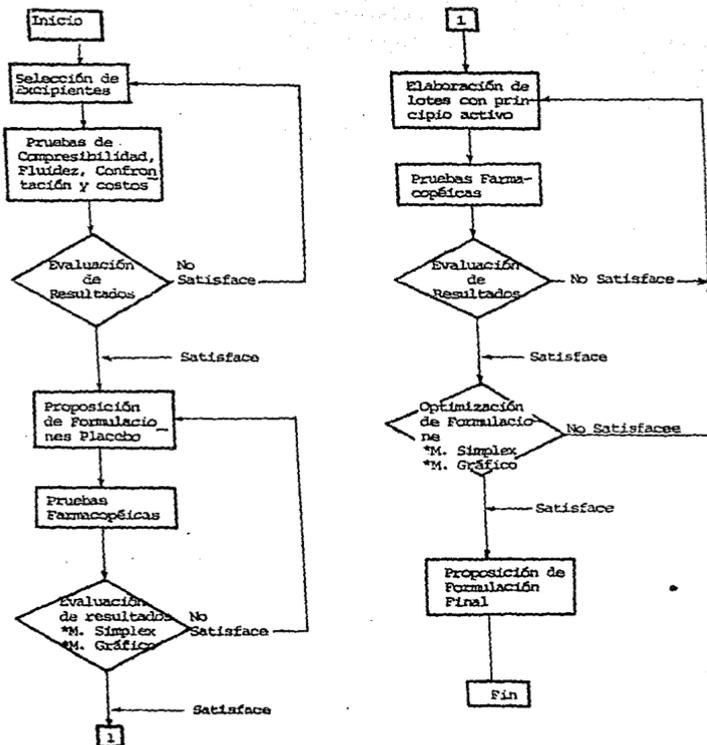


FIGURA 2. Diagrama de flujo que muestra la secuencia seguida en el desarrollo experimental para la proposición de una formulación de α -metildopa.

En el caso específico de las tabletas las interacciones potencian la degradación química del activo, causan cambios en el tiempo de desintegración y en el grado de disolución, cambios en el color, afectan la friabilidad y dureza y tienen influencia sobre su efectividad terapéutica por modificar sus características de absorción (Lachman, 1965).

Los estudios que se realizan con objeto de detectar interacciones entre las partículas de activo y excipiente son conocidos como pruebas de confrontación que permiten seleccionar apropiadamente los excipientes a emplearse en la formulación. Para la realización de estas pruebas se hacen mezclas principio activo-excipientes y se someten a condiciones extremas de temperatura y humedad (tanto residual, como atmosférica) con objeto de acelerar los posibles procesos de degradación.

Antes de realizar las pruebas mencionadas es necesario contar con un método de detección de productos de degradación que separe adecuadamente estos y que tenga la sensibilidad suficiente. La técnica más aceptada es la cromatografía en todas sus variantes debido a la especificidad que se puede conseguir. En el caso de α -metildopa se eligió a la cromatografía en capa fina por las razones expuestas, por la disponibilidad de material y reactivos y por su bajo costo con respecto a otras técnicas.

Para saber en qué sistema se detectaban mejor los productos de degradación se hicieron pruebas oxidando el principio activo con H_2O_2 al 30%, y de los varios sistemas probados el que dio mejores resultados fue n-butanol-ácido acético-agua en una proporción 65:15:25 tanto por los RF obtenidos como porque se evitó el barrido de la muestra.

Dispuesto ya el método cromatográfico se prepararon mezclas conteniendo principio activo-lubricante en una relación 20:1, y principio activo-otros excipientes en una relación 1:5. Se homogenizaron estas mezclas y se procedió a colocar un gramo de cada una en frascos de vidrio color ámbar con capacidad de 42 ml, tapa redonda de polietileno de alta densidad con borde estriado fino y empaque de cartón. Las muestras se distribuyeron de la manera siguiente:

2 muestras a temperatura ambiente.

2 muestras para guardar en el refrigerador a 5°C.

2 muestras para guardar en estufa a 60°C.

2 muestras con 5% de agua para guardar en estufa a 60°C.

Las muestras se guardaron durante 15 días bajo las condiciones especificadas al término de los cuales se procedió a una observación organoléptica inicial del contenido de los frascos.

Los excipientes utilizados en este estudio fueron: almidón, lactosa hidratada, talco, goma acacia, lactosa anhidra, ácido alginico, fosfato dibásico de potasio, fosfato dibásico de calcio, estearato de magnesio, Avicel PH-102, Plasdone y Ac-di-sol. De todos los excipientes estudiados en el único que se observó un cambio de coloración fué en el frasco que contenía el fosfato dibásico de potasio que cambió de blanco a rosa, razón por la cual se descartó.

Al término de la observación organoléptica se procedió a la detección de posibles productos de degradación por cromatografía en capa fina. Para esto se disolvieron 0.005 g de cada mezcla en metanol, después de aforar a 50 ml se filtró la solución. Al mismo tiempo se preparó un estandar de referencia con α -metildopa a la misma concentración que las mezclas. En cromatofolios de sílica gel 60F254 de 0.25 mm de espesor se marcaron sobre la línea base los puntos de partida. Las muestras se aplicaron en banda colocando en la parte izquierda 25 μ l de la solución estándar, medida con microjeringa, y en las bandas de la derecha 25 μ l de cada uno de los filtrados obtenidos. Se dejaron secar y se colocaron en las cámaras cromatográficas (previamente saturadas) donde se eluvieron durante cuatro horas y media. al término de las cuales se secaron perfectamente antes de ser observadas bajo luz ultravioleta de onda corta en busca de manchas cuyos Rf fueran diferentes al del α -metildopa de referencia. Los resultados de estas observaciones no revelaron ninguna interacción principio activo-excipientes. No obstante, se eliminó al fosfato dibásico de potasio por la razón antes mencionada y se aceptaron en principio todos los demás excipientes.

Por otra parte, tomando en cuenta que el estudio de compresibilidad se realizará utilizando el método de compresión directa, la lista de excipientes se redujo a aquellos que pudieran comprimirse directamente o que al mezclarse con otros mejoraran sus características indeseables. Estos fueron: Avicel PH-102, almidón, lactosa anhidra, fosfato dibásico de calcio, Plasdone y Ac-disol.

Otro factor tomado en cuenta fue el costo. De todos los excipientes anteriores

el más barato es el almidón que es de fabricación nacional por lo que se incluirá en la formulación, mezclado con otros excipientes que mejoren sus características de flujo y compresibilidad.

5.2 FORMULACIONES PLACEBO

En la realización de las primeras pruebas de compresibilidad se trabajó con placebos con objeto de ver cómo funcionaban las formulaciones con los excipientes seleccionados. Todos los excipientes tuvieron el nivel de calidad especificado para los mismos en las normas oficiales. La selección y proporción preliminar de los excipientes se basó en los estudios realizados por Gutiérrez (1982), que se muestran en la tabla III y figura 3.

Tabla III. Rangos composicionales del sistema Avicel PH 102, fosfato dibásico de calcio y almidón pregelatinizado que caen dentro del área de mezcla recomendada por Gutiérrez, 1982.

EXCIPIENTE	PORCIENTO MINIMO	PORCIENTO MAXIMO
Avicel PH 102	29.5	46.53
Fosfato dibásico de calcio	29.5	46.53
Almidón pregela- tinizado	5.8	40.00

El primer bloque de formulaciones (1 a 6) se propuso siguiendo los rangos composicionales recomendados por Gutiérrez (op. cit.), las cuales se muestran en la tabla IV y se grafican en la figura 3.

Un segundo bloque de formulaciones placebo se propuso posteriormente, en base a los resultados obtenidos al aplicar el Método Simplex de optimización, el cual se discutirá posteriormente. Las formulaciones propuestas se muestran en la tabla V.

Tabla IV. Primer bloque de formulaciones placebo propuestas.

EXCIPIENTE	FORM. 1. (%)	FORM. 2. (%)	FORM. 3. (%)	FORM. 4. (%)	FORM. 5. (%)	FORM. 6 (%)
Avicel PH 102	42.00	36.63	32.96	42.42	46.53	29.50
Fosfato dib. de Ca	42.00	36.63	32.96	42.42	46.53	29.50
Almidón pregelat.	15.00	25.74	33.06	14.13	5.84	40.00
Estearato de Mg	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

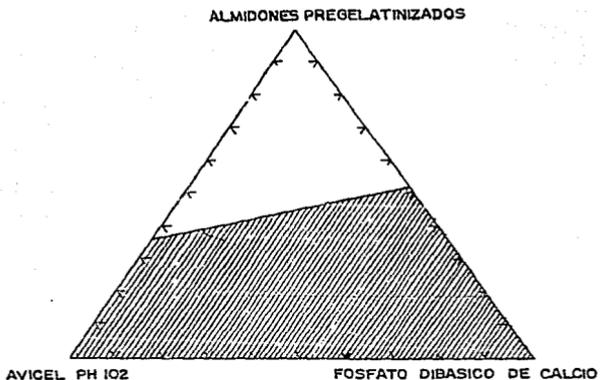


Figura 3. Diagrama de tres componentes que muestra la zona en que es posible mezclar almidón pregelatinizado, Avicel PH 102 y fosfato dibásico de calcio (zona sombreada), con el fin de elaborar tabletas con las propiedades físicas requeridas y friabilidad menor al 1%. (Torada de Gutiérrez, 1962).

Tabla V. Segundo bloque de formulaciones placebo propuestas, después de aplicar el Método Simplex de optimización.

EXCIPIENTE	FORM. 7 (%)	FOR. 8 (%)	FORM. 9 (%)	FORM. 10 (%)	FORM. 11 (%)	FORM. 12 (%)	FORM. 13 (%)	FORM. 14 (%)
Avicel PH 102	59.40	19.80	63.90	14.85	21.60	21.60	21.60	21.60
Fosf. dib. de Ca	29.70	59.40	9.90	44.55	12.00	12.00	12.00	12.00
Almidón pregelat.	9.90	19.80	19.80	39.60	62.40	62.40	62.40	62.40
Estearato de Mg	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Talco	-	-	-	-	3.00	3.00	3.00	3.00

5.2.1 Fabricación de Placebos

Después de verificar la limpieza del área y del equipo a utilizar se pasaron por malla USP No. 30 los excipientes Avicel PH-102, fosfato dibásico de calcio y almidón pregelatinizado y por malla USP No. 60 el estearato de magnesio.

A continuación se pesaron los materiales según las proporciones indicadas en las tablas IV y V y se mezclaron los excipientes de cada una de las formulaciones excepto el estearato de magnesio. Se agitó en una bolsa plástica durante diez minutos simulando el movimiento de un mezclador planetario; posteriormente se añadió el estearato de magnesio y se agitó la mezcla otros cuatro minutos. A cada una de las mezclas obtenidas se les hizo determinaciones de velocidad de flujo y ángulo de reposo.

5.2.1.1 Velocidad de flujo. En un embudo de plástico con tallo de 0.5 cm con una capacidad de 145 ml y orificio de salida de un cm de diámetro que se tapa antes de iniciar la prueba, se coloca una cantidad suficiente de muestra para llenar el embudo, se nivela al raz empleando una espátula, se quita el tapón y se deja fluir la muestra accionando al mismo tiempo un cronómetro. Se mide el tiempo que tarda en deslizarse toda la muestra contenida en el embudo la cual se recibe en un vaso de precipitado previamente tarado. La velocidad de flujo se expresa en g/seg.

5.2.1.2 Angulo de reposo. Sobre una hoja de papel se coloca un tapón de hule número con el diámetro mayor hacia arriba; encima se coloca un tubo de plás-

tico de cm en cuyo interior contiene el material en estudio; se pone a raz con ayuda de la espátula, se levanta el tubo con un movimiento rápido, vertical y uniforme y se mide la altura del montículo formado desde la base del tapón hasta la cima. El ángulo de reposo se calcula mediante la fórmula:

$$\text{Angulo de reposo } \theta = \text{arc tang} \frac{h}{r}$$

donde, h= altura promedio, y r= radio del tapón (cm).

Una vez obtenidos los valores de velocidad de flujo y ángulo de reposo se procedió a tabletear cada una de las formulaciones con una tableteadora monopunzónica Stokes F y punzones planos de 13 mm de diámetro, tratando de ajustar la dureza entre 5 y 9 Kg/cm² y el peso a 450 mg.

A cada una de las formulaciones se les determinó dureza, grosor, peso, friabilidad y tiempo de desintegración por los siguientes procedimientos:

5.2.1.3 Dureza. Fué determinada con el probador de dureza Monsanto. Los valores reportados son el promedio de diez determinaciones.

5.2.1.4 Grosor. Se determinó con ayuda de un Vernier. Los valores reportados son el promedio de diez determinaciones.

5.2.1.5 Peso. Se pesaron 20 tabletas y se comprobó que ningún peso estuviera fuera de la tolerancia permitida (250 mg + 7.5%) y que hubiera poca variación entre los pesos de las tabletas.

5.2.1.6 Friabilidad. Se pesaron con exactitud 20 tabletas que se colocaron en un friabilador Elecsa FE 30A durante 3 minutos a 25 rpm. A continuación se limpió el polvo que tuvieron las tabletas, y se volvieron a pesar. El cálculo de friabilidad se obtvo mediante la fórmula:

$$\% \text{ Friabilidad} = \left(1 - \frac{\text{Peso Final}}{\text{Peso Inicial}} \right) \cdot 100$$

5.2.1.7 Tiempo de desintegración. El método empleado fue el de la USP XX, p. 518.

6. RESULTADOS EXPERIMENTALES DE LAS FORMULACIONES PLACEBO

Siguiendo los métodos expuestos en el inciso precedente se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla VI. Las formulaciones placebo consideradas fueron las numeradas del 1 al 14. Los parámetros evaluados fueron: dureza, peso, grosor, friabilidad, tiempo de desintegración, velocidad de flujo, ángulo de reposo y humedad de la mezcla.

Tabla VI. Parámetros físicos obtenidos experimentalmente para 14 formulaciones placebo propuestas.

	FORM. 1	FORM. 2	FORM. 3	FORM. 4	FORM. 5	FORM. 6	FORM. 7	FORM. 8
Avicel PH 102 (%)	42.00	36.63	32.96	42.42	46.53	29.50	59.40	19.80
Fosf. dib. de Ca (%)	42.00	36.63	32.96	42.42	46.53	29.50	29.70	59.40
Almidón pregelat. (%)	15.00	25.74	33.06	14.13	5.84	40.00	9.90	19.80
Estearato de Mg (%)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Talco (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
X Dureza (Kg/cm ²)	4.8	6.6	6.5	7.6	6.25	4.7	5.6	5.4
σ Dureza	0.421	0.316	0.47	0.84	0.63	0.421	0.316	0.567
X Peso (g)	0.479	0.486	0.43	0.46	0.45	0.453	0.462	0.462
σ Peso	0.017	0.009	0.00	0.01	0.00	0.006	0.007	0.014
X Grosor (cm)	0.402	0.306	0.27	0.27	0.27	0.401	0.316	0.251
σ Grosor	0.022	0.002	0.00	0.00	0.00	0.002	0.001	0.004
Friabilidad (%)	0.8	1.55	0.76	0.81	1.31	0.847	1.180	1.140
Tpo. de desintegración	1 min							
Vel. de flujo (g/cm)	0.224	0.216	0.165	0.260	0.33	0.165	-	-
Ang. de reposo (°)	43.83	40.00	43.22	40.03	49.71	41.97	43.22	43.83
Humedad mezcla (%)	2.9	3.32	3.05	2.5	2.28	-	-	-

	FORM. 9	FORM. 10	Form. 11	FORM. 12	FORM. 13	FORM. 14
Avicel PH 102 (%)	63.90	14.85	21.60	21.60	21.60	21.60
Fosf. dib. de Ca (%)	9.90	44.55	12.00	12.00	12.00	12.00
Almidón pregelat. (%)	19.80	39.60	62.40	62.40	62.40	62.40
Estearato de Mg (%)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Talco (%)	-	-	3.00	3.00	3.00	3.00
X Dureza (Kg/cm ²)	5.65	6.35	9.05	5.35	6.15	7.00
σ Dureza	0.337	0.474	0.158	0.242	0.474	0.408
X Peso (g)	0.451	0.457	0.458	0.456	0.454	0.453
σ Peso	0.001	0.004	0.002	0.004	0.076	0.041
X Grosor (cm)	0.336	0.271	0.295	0.323	-	-
σ Grosor	0.001	0.001	0.001	0.001	-	-
Friabilidad (%)	1.235	0.66	0.328	1.65	0.907	0.626
Tpo. desintegración	1 min	1 min	14 min	12 min	8 min	13 min
Angulo reposo (°)	40.86	38.24	40.0	40.00	40.00	40.00

7. EVALUACION DE LOS RESULTADOS DE LAS FORMULACIONES PACEBO: METODO SIMPLEX

La evaluación de las formulaciones se realizó utilizando el Método Simplex el cual es un método de programación lineal que encuentra la solución óptima de un sistema de ecuaciones determinando unicamente algunos de los puntos factibles del sistema en forma selectiva.

La aplicación del método puede realizarse en forma manual resolviendo por álgebra lineal un buen número de sistemas de ecuaciones factibles, o automáticamente mediante programas de cómputo que permiten una mayor combinación de variables y restricciones. Este último fué el utilizado en este trabajo.

Durante la primera etapa de fabricación de placebos se propusieron formulaciones tentativas que cayeran dentro del trapecioide propuesto por Gutiérrez (op. cit.). No obstante que los valores escogidos no tenían suficiente variación de una fórmula a otra (formulaciones 1 a 6, tabla IV) la aplicación del Método Simplex orientó inmediatamente sobre los rangos más recomendables para continuar la experimentación con nuevas formulaciones placebo. Así, por ejemplo de formulaciones que contenían más del 32.9% de Avicel, el Método Simplex señaló que era una proporción demasiado alta, recomendando proporciones más bajas para este excipiente (menos del 12%) e incremento de otros como el almidón (tabla VII).

Tabla VII. Aplicación del Método Simplex para el primer bloque de formulaciones placebo.

FORMULACIONES PROPUESTAS	RANGOS COMPOSICIONALES ORIGINALES (%)			RESTRICCIONES PROPUESTAS (%)			RANGOS OBTENIDOS POR METODO SIMPLEX (%)			(*) CORRIDA PROGRAMADA
	AVICEL	FOSFATO	ALMIDON	AVICEL	FOSFATO	ALMIDON	AVICEL	FOSFATO	ALMIDON	
1,2,3,6	33-47	32-47	5-33	45	80	100	12	47	67	1
1,2,3,6	33-47	32-47	5-33	37	58	80	4	25	47	2
1,2,3,5	33-47	32-47	5-33	45	80	100	12	47	67	3

* Las corridas del programa aparecen en el apéndice 2.

Con los resultados obtenidos fue posible proponer modificaciones dentro de las formulaciones placebo. Las más importantes fueron:

- Reducir el porcentaje de avicel, que es el más costoso.
- Reducir en menor proporción la cantidad de fosfato dibásico de calcio.
- Incrementar hasta en un 67.0% la cantidad de almidón.

Estos intervalos composicionales garantizan un mínimo de friabilidad en las tabletas obtenidas.

Siguiendo estos criterios se propusieron las formulaciones placebo 8, 10, 11, 12, 13 y 14 así como las 7 y 9 que se incluyeron con proporciones distintas de las recomendadas a fin de conocer su comportamiento y su efecto sobre la optimización de las formulaciones finales.

Al conjunto de formulaciones experimentadas hasta el momento se les aplicó nuevamente el método Simplex, obteniéndose los resultados que se ilustran en la tabla VIII.

Tabla VIII. Aplicación del Método Simplex para el segundo bloque de formulaciones placebo.

FORMULACIONES PROBADAS	RANGOS COMPOSICIONALES ORIGINALES (%)			RESTRICCIONES PROPUESTAS (%)			RANGOS OBTENIDOS POR METODO SIMPLEX (%)			CORRI-DA PRO GRAMA
	AVICEL	FOSFATO	ALMIDON	AVICEL	FOSFATO	ALMIDON	AVICEL	FOSFATO	ALMIDON	
5,6,7,8	19-59	29-59	6-40	45	80	100	15	50	60	4
7,8,9,11	14-59	10-59	10-62	45	80	100	23	68	35	5

Finalmente, reuniendo los resultados de todas las formulaciones placebo se llega a un cuadro composicional cuyos intervalos recomendados por la solución óptima son los siguientes: (tabla IX)

Tabla IX. Intervalos de composición óptima de tabletas placebo, obtenidos por medio del Método Simplex.

EXCIPIENTE	% MÍNIMO	% MÁXIMO
AVICEL	2.0	12.5
FOSFATO	12.50	34.0
ALMIDON	17.50	33.5

8. TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO

La proposición de formulaciones con principio activo se realizó tomando como base los datos de intervalo de composición óptima obtenidos por el Método Simplex, resumidos en la tabla IX. Las formulaciones propuestas son las siguientes: (tabla X)

Tabla X. Formulaciones propuestas con principio activo

	FORM. 1	FORM. 2	FORM. 3	FORM. 4	FORM. 5	FORM. 6	FORM. 7	FORM. 8
Avicel PH 102 (%)	14.652	14.20	6.400	6.46	6.46	7.20	7.20	7.20
Fosf. dib. de Ca (%)	14.652	14.20	19.20	19.40	19.40	21.60	21.60	21.60
Almidón pregelat. (%)	14.696	14.25	17.06	17.24	17.24	19.20	19.20	19.20
Estearato de Mg (%)	0.44	0.44	0.44	0.44	0.50	0.50	0.50	0.50
Talco (%)	-	1.33	1.33	1.33	1.77	1.50	1.50	1.50
-metildopa (%)	55.55	55.55	55.55	55.55	55.55	50.00	50.00	50.00

	FORM. 9	FORM 10	FORM 11	FORM 12	FORM 13	FORM 14	FORM 15	FORM 16
Avicel PH 102 (%)	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	10.80	10.80	10.80
Fosf. dib. de Ca (%)	21.60	21.60	21.60	21.60	21.60	6.00	6.00	6.00
Almidón pregelat. (%)	19.20	19.20	19.20	19.20	19.20	31.20	31.20	31.20
Estearato de Mg (%)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
Talco (%)	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
-metildopa (%)	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00

8.1 FABRICACION DE TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO Y DETERMINACION DE SUS PARAMETROS FISICOS

Para la elaboración de tabletas conteniendo principio activo se pasaron por malla USP No. 30 el α -metildopa y los excipientes Avicel PH-102, fosfato di-

básico de calcio y almidón pregelatinizado y por malla USP No. 60 el talco y el estearato de magnesio. El tableteado se realizó siguiendo el mismo procedimiento empleado con los placebos, determinando previamente el contenido de humedad de cada mezcla así como la humedad relativa.

Una vez obtenidas las tabletas a cada una de las formulaciones se le determinó dureza, grosor, peso, friabilidad y tiempo de desintegración por los métodos ya descritos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla XI .

Tabla XI. Parámetros físicos obtenidos experimentalmente en formulaciones con principio activo.

	FORM. 1	FORM. 2	FORM. 3	FORM. 4	FORM. 5	FORM. 6	FORM. 7	FORM. 8
Avicel PH 102 (%)	14.652	14.20	6.40	6.46	6.46	7.20	7.20	7.20
Fosf. dib. de Ca (%)	14.652	14.20	19.20	19.40	19.40	21.60	21.60	21.60
Almidón pr.-galt. (%)	14.696	14.25	17.06	17.24	17.24	19.20	19.20	19.20
Estearato de Mg (%)	0.44	0.44	0.44	0.44	0.50	0.50	0.50	0.50
Talco (%)		1.33	1.33	1.33	1.77	1.50	1.50	1.50
α -metilolopa (%)	55.55	55.55	55.55	55.55	55.55	50.00	50.00	50.00
X Dureza (KG/cm ²)	5.9	4.4	5.2	4.5	4.1	4.8	4.6	8.1
σ Dureza	0.516	0.567	0.258	0.66	0.653	0.349	0.390	0.516
X Peso (g)	0.449	0.436	0.444	0.463	0.466	0.510	0.520	0.496
σ Peso	0.004	0.005	0.004	0.005	0.018	0.005	0.003	0.005
X Grosor (cm)	-	-	-	-	-	-	-	0.320
σ Grosor	-	-	-	-	-	-	-	0.001
Friabilidad (%)	1.56	2.60	2.59	2.90	5.49	3.99	4.500	1.150
Tipo de desintegración	1 min							
Angulo reposo (°)	-	-	40.68	-	-	43.22	-	-
Humedad mezcla (%)	-	-	5.25	5.92	5.92	8.57	7.87	7.87
Humedad relativa (%)	-	-	-	-	-	-	40.00	40.00

Tabla XI. Parámetros físicos obtenidos experimentalmente en formulaciones con principio activo.
(Continuación)

	FORM. 9	FORM 10	FORM 11	FORM 12	FORM 13	FORM 14	FORM 15	FORM 16
Avicel PH 102 (%)	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	10.80	10.80	10.80
Fosf. dib. de Ca (%)	21.60	21.60	21.60	21.60	21.60	6.00	6.00	6.00
Almidón pregelad. (%)	19.20	19.20	19.20	19.20	19.20	31.20	31.20	31.20
Estearato de Mg (%)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
Talco (%)	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
α -metildopa (%)	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
\bar{X} Densidad (Kg/cm ³)	6.1	8.0	9.05	8.75	7.55	8.70	7.25	5.40
σ Dureza	0.459	0.707	0.369	0.857	0.55	0.349	0.353	0.210
\bar{X} Peso (g)	0.499	0.499	0.504	0.494	0.508	0.509	0.506	0.506
σ Peso	0.005	0.004	0.005	0.005	0.005	0.002	0.003	0.002
\bar{X} Grosor (cm)	0.258	0.258	0.258	-	-	0.315	0.316	0.326
σ Grosor	0.002	0.002	0.000	0.000	-	0.001	0.001	0.002
Friabilidad (%)	1.660	1.210	0.869	0.774	1.470	1.190	1.380	2.550
Tpo. de desintegración	1 min	2.5 min	3.0 min	2.5 min				
Angulo reposo (°)	-	-	-	-	43.22	49.71	49.71	49.71
Humedad mezcla (%)	7.87	7.87	7.58	-	7.89	-	-	-
Humedad relativa (%)	40.00	40.00	65.00	55.00	-	50.00	50.00	50.00

9. OPTIMIZACION DE FORMULACIONES CON PRINCIPIO ACTIVO

La evaluación de formulaciones con principio activo puede realizarse siguiendo dos metodologías: el análisis gráfico y el Método Simplex.

9.1 ANALISIS GRAFICO

Consiste en elaborar diagramas que muestren la variación de dos propiedades del sistema con respecto a la variación de uno de los componentes, pudiéndose observar por simple inspección el comportamiento de todos los puntos grafica-

dos. De este análisis se destacan rápidamente las formulaciones que cumplan mejor los requerimientos exigidos para una tableta. Las gráficas se elaboraron para el Avicel, fosfato dibásico de calcio y almidón pregelatinizado. Las propiedades de las tabletas que se consideraron fueron la friabilidad y la dureza.

De acuerdo a la composición de las formulaciones, éstas pueden incluirse dentro de cuatro grupos, los cuales tienen las siguientes características:

- Grupo I: integrado por las formulaciones 1 y 2 que presentan los mayores porcentajes de Avicel y los mínimos de almidón pregelatinizado.
- Grupo II: integrado por las formulaciones 14, 15 y 16 que presentan el máximo porcentaje de almidón pregelatinizado, el mínimo de fosfato dibásico de calcio y contenidos moderados de Avicel.
- Grupo III: integrado por las formulaciones 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 que presentan el máximo contenido de fosfato dibásico de calcio y contenidos bajos de almidón y Avicel.
- Grupo IV: integrado por las formulaciones 3, 4 y 5 que presentan el contenido mínimo de Avicel y porcentajes variables de almidón y fosfato dibásico de calcio.

En la figura 4 se han graficado los cuatro grupos de formulaciones definidos en el párrafo anterior, dentro de la que se han incluido los parámetros Avicel PH-102, dureza y friabilidad. Puede observarse que el incremento de la dureza en las formulaciones produce curvas similares en cada una de ellas, las cuales

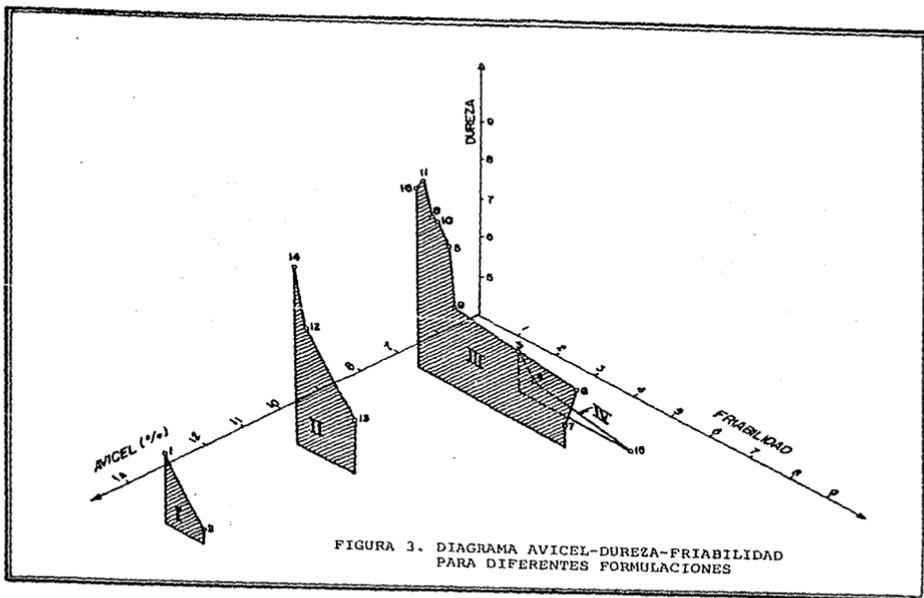
presentan un máximo de dureza con mínima friabilidad (formulaciones 11 y 12). Si analizamos cada uno de los grupos, en el grupo III se observa que para durezas entre 6.1 y 9 no existe un cambio significativo en la friabilidad, por lo tanto las formulaciones correspondientes a estas durezas se consideran buenas (8, 9, 10, 11, 12 y 13). Por su parte, las que presentan durezas menores a 6.1 presentan cambios importantes en la friabilidad lo cual las hace inseguras (6 y 7).

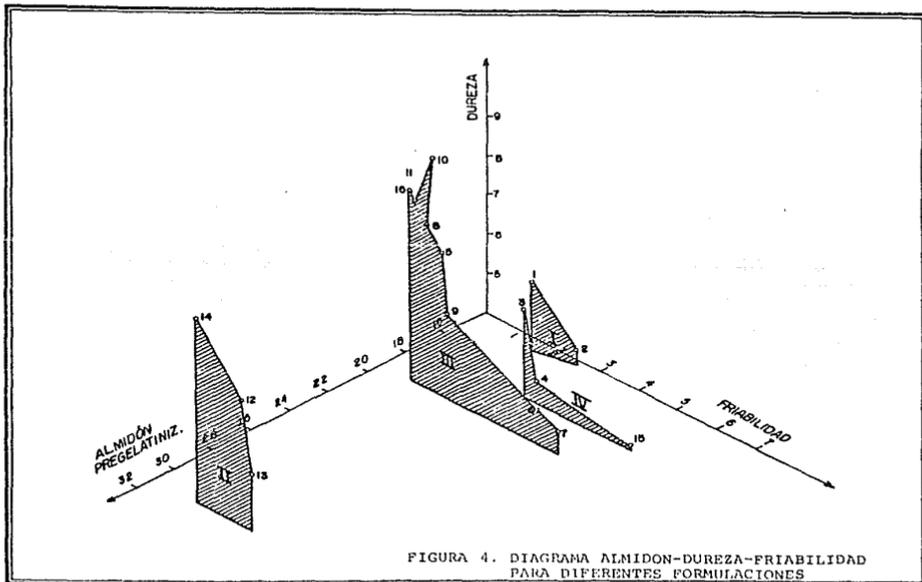
En el grupo II las mejores formulaciones tienen durezas entre 7.2 y 8.7 (formulaciones 14 y 15) mientras que la 16 presenta una dureza muy baja. Por último conforme se incrementa el porcentaje de Avicel se reduce la zona de seguridad de las formulaciones como puede observarse en el grupo I (formulaciones 1 y 2).

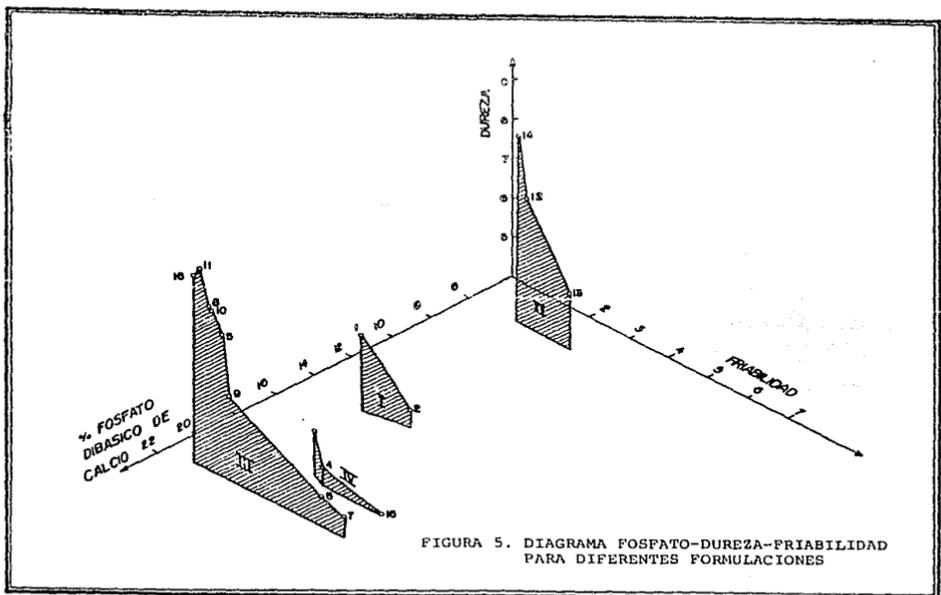
Ahora, si observamos los datos en conjunto se aprecia que a medida que se incrementa el Avicel para una misma dureza, la friabilidad no presenta incrementos significativos hasta un porcentaje aproximado de 7% de Avicel, después del cual la friabilidad se incrementa abruptamente. El grupo que presenta este porcentaje es el III, dentro del cual las formulaciones que tienen las mejores propiedades físicas son la 8, 10, 11 y 12. Por esta razón se les puede considerar como las mejores en cuanto a porcentaje de Avicel se refiere.

Respecto al porcentaje de almidón en la figura 5 se ha graficado este parámetro para los mismos grupos, observándose un comportamiento similar. Así, las mejores propiedades de las tabletas corresponden a las formulaciones 8, 10, 11 y 12 (Grupo III) y 14 del grupo II. Las demás formulaciones se rechazan por tener valores no recomendados de friabilidad y dureza lo cual las hace inseguras. De las formulaciones mencionadas las mejores son la 8, 11 y 12 que corresponden nuevamente al grupo III que contiene un 19.2% de almidón pregelatinizado. De la tendencia de las curvas puede verse que las propiedades de friabilidad y dureza se mantienen dentro de las especificaciones inclusive para porcentajes mayores al indicado. Es decir, la cantidad mínima de almidón recomendable es de 19.2%.

El efecto sobre la friabilidad y la dureza ocasionado por variaciones en el contenido de fosfato dibásico de calcio se ilustra en la figura 6. El comportamiento de este excipiente es un poco distinto al de los excipientes anteriores ya que presenta dos grupos (II y III) con propiedades físicas aceptables.







Las formulaciones correspondientes son la 8, 10, 11, 12 y 14 las cuales contienen porcentajes extremos del excipiente en cuestión (6 y 21.6%). Para porcentajes intermedios no se obtuvieron propiedades físicas adecuadas. Por lo tanto son dos los porcentajes recomendables de fosfato dibásico de calcio 6 y 21.6%.

Vistas en su conjunto las tres figuras anteriores se puede decir que las formulaciones que presentaron las mejores características físicas son la 8, 10, 11, 12 y 14 cuyos componentes participan en las siguientes proporciones óptimas:

Avicel PH 102	7.2 a 10.8%
Fosfato dibásico de calcio	21.6 ó 6.0%
Almidón pregelatinizado	19.2 a 31.0%

9.2 METODO SIMPLEX

Al igual que en las formulaciones placebo, el método simplex se aplicó en las formulaciones con principio activo, obteniéndose los resultados que se muestran en la tabla XII.

Tabla XII. Aplicación del Método Simplex para formulaciones con principio activo.

FORMULACIONES	RANGOS COMPOSICIONALES ORIGINALES (%)			RESTRICCIONES PROPUESTAS (%)			RANGOS OBTENIDOS POR EL METODO SIMPLEX (%)			CURRIDA PRO GRANA
	AVICEL	POSFATO	ALMIDON	AVICEL	POSFATO	ALMIDON	AVICEL	POSFATO	ALMIDON	
1,2,3,4	6.4-14.6	14.2-19	14.2-17	20.25	36	45	8.30	24.05	33.05	6
10.11.12.14	7.2-14.8	6.0-21	19.2-31	22.5	40	50	15.3	18.4	30.8	7

Comparando estos valores con los obtenidos por el método gráfico se puede afirmar que prácticamente son los mismos. Es decir, que la formulación óptima estará comprendida entre los rangos composicionales aquí obtenidos. Estos son: (Tabla XIII).

Tabla XIII. Comparación de los resultados obtenidos por los métodos Gráfico y Simplex.

COMPONENTE (%)	METODO GRAFICO	METODO SIMPLEX
Avicel PH 102	7.2 - 10.8	8.3 - 15.3
Fosfato dibásico de Ca	21.6 ó 6.0	18.4 - 24.05
Almidón pregelatinizado	19.2 - 31.0	30.8 - 33.05
α -metildopa	50.0 ó 55.0	50.0 ó 55.00

10. METODO ANALITICO: SELECCION Y VALIDACION

10.1 SELECCION DEL METODO ANALITICO

De los diversos métodos reportados en la bibliografía para el análisis de α -metildopa en preparaciones farmacéuticas se eligió en primer lugar el método que señala la USP el cual se basa en la intensidad del color producido cuando la α -metildopa es tratada con sales de hierro en presencia de solución reguladora con pH 8.5. Este método se descartó debido a que se detectaron interferencias en los resultados ocasionados por el fosfato dibásico de calcio. A pesar de filtrar varias veces antes de leer al espectrofotómetro el placebo siempre presentó respuesta.

Los demás métodos reportados no se pudieron aplicar ya que requerían reactivos y equipo con los que no se contaba en el laboratorio. Debido a esto se procedió a probar el método de la USP XXI para el grado de disolución. Consiste en disolver la muestra en HCl 0.1 N hasta obtener una concentración de 0.05 mg/ml la cual se demostró que presenta una absorbancia adecuada cuando se lee al espectrofotómetro a 280 nm como se puede observar en la tabla XIV.

Tabla XIV. Relación entre absorbancia y concentración de α -metildopa leídas a 280 nm.

ABSORBANCIA	CONCENTRACION (mg/ml)
0.171	0.015
0.337	0.03
0.579	0.05
0.657	0.06
1.291	0.12

El método de disolución dio buenos resultados puesto que no hubo interferencia con los excipientes, por lo que se procedió a su validación.

10.2 VALIDACION DEL METODO ANALITICO

Un método analítico como toda estimación está sujeto a error el cual puede ser de dos tipos:

Error determinado es todo aquel error debido a una falta de control de calidad de la técnica analítica (reactivos impuros, interferencias, etc.).

Error indeterminado es aquel error que permanece aún cuando se han hecho todos los esfuerzos para eliminar el error determinado.

La validación de un método analítico se refiere a la evaluación cuantitativa del error indeterminado. Puede describirse también como en conjunto de pruebas que constituyen la evaluación crítica de la confiabilidad y la efectividad de todo método, operación o proceso relacionado con la fabricación de medicamentos. (Couriel, 1982).

La validación se lleva a cabo al determinar la linealidad, exactitud, precisión, especificidad y sensibilidad.

10.2.1 Linealidad

Mide el grado en que la respuesta del método se aproxima a una función lineal del tipo $y = A + BX$ (donde $A = 0$ y $B = 1$) al trabajar a diferentes concentraciones de principio activo, en cuyo punto intermedio se encuentra el 100% de la cantidad a cuantificar por el método de análisis. Se analizan las muestras y se grafica la respuesta contra concentración. A la recta obtenida se le determina: pendiente, coeficiente de correlación y ordenada a origen, con objeto de conocer el grado en que los resultados se comportan como una función lineal (García, 1983).

En el caso estudiado se prepararon muestras por duplicado del estándar de metildopa a concentraciones de 40, 80, 100 y 160%. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: (Tabla XV)

Tabla IV. Relación entre la concentración de -metildopa y su absorbancia leída a 280 nm.

CONCENTRACION (%)	CONCENTRACION (mg/ml)	ABSORBANCIA
40	0.02	0.235
80	0.04	0.467
100	0.05	0.580
120	0.06	0.693
160	0.08	0.920

Al ajustar la curva de calibración contra respuesta por el método de mínimos cuadrados se obtuvo un valor de 0.9999 para el coeficiente de correlación; 11.405 para la pendiente y 0.0087 para la ordenada al origen, demostrándose así la linealidad de la respuesta en el intervalo probado.

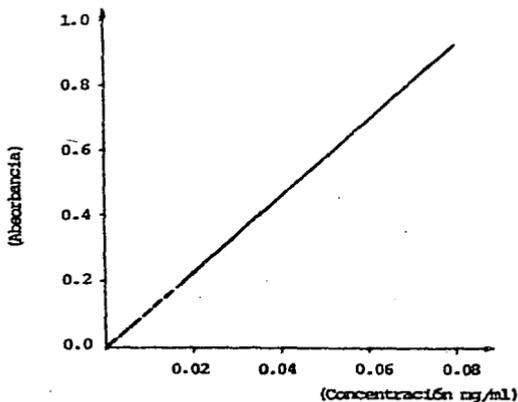


FIGURA 7. Gráfica que muestra la linealidad del método.

10.2.2 Exactitud

Es el grado de concordancia entre un resultado analítico y el que se presume como real. Para verificar esto se prepararon placebos para tres concentraciones con dos replicaciones para cada uno. A cada pareja se les añadió el 85, 100 y 115% de la cantidad teórica de activo que contendrán y se analizaron las muestras. Para evaluar la exactitud en función de los datos experimentales se efectuaron inferencias estadísticas respecto del valor real (cantidad adicionada) mediante:

- Prueba de hipótesis (estadígrafo "t")
- Intervalo de confianza

Los resultados obtenidos se ilustran en la tabla XVI.

Tabla XVI. Datos experimentales obtenidos en la evaluación de la exactitud como una función del porcentaje de recuperación de una cantidad conocida de α -metildopa.

NIVEL DE CONCENTRACION %	MILIGRAMOS ADICIONADOS	MILIGRAMOS RECUPERADOS	PORCIENTO RECUPERADO
85	21.4	21.22	99.18
85	21.3	21.39	100.45
100	25.2	25.17	99.88
100	25.2	24.78	98.33
115	28.7	28.6	99.80
115	28.8	29.08	100.80

$$\bar{x} = 99.74$$

Se establece un contraste de hipótesis entre:

contra Hipótesis nula: $H_0 : u = u_0$
 Hipótesis alternativa: $H_a : u \neq u_0$

$$T \text{ (tablas)} \quad 5\% \quad = \quad 2.571$$

$$T \text{ (experimental)} = \frac{\bar{X} - u_0}{S / \sqrt{n}} = \frac{99.74 - 100}{0.889 / \sqrt{6}}$$

$$= \underline{\underline{0.716}}$$

Como se puede observar la t experimental es menor que la t de tablas, por lo que no existen diferencias significativas entre las cantidades de α -metildopa agregadas y las recuperadas cuando las muestras a diferentes de concentración son tratadas por el método propuesto. Por esta razón el método se considera exacto aceptándose la hipótesis nula. El intervalo de confianza correspondiente se calcula:

$$IC_{0.05\%} = \bar{X} \pm T (\text{Tablas}) \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$IC_{0.05\%} = 99.74 \pm 2.571 \frac{0.88911}{\sqrt{6}}$$

$$IC_{0.05\%} = 98.806 \text{ a } 100.673\%$$

10.2.3. Repetibilidad.

Es el grado de concordancia entre los resultados de una serie de determinaciones en la misma muestra.

Con la repetibilidad se pretende demostrar que el método analítico es capaz de detectar siempre la misma cantidad de principio activo, con la mínima variación posible, cuando es analizado varias veces.

Esta parte de la validación se realizó por medio de siete análisis sucesivos de muestras que contenían estándar de α -metildopa al 100% encontrándose los siguientes datos: (tabla XVII).

Tabla XVII. Datos experimentales obtenidos al evaluar la repetibilidad en muestras que contenían el 100% de α -metildopa.

mg adicionados	mg recuperados	% de recuperación
50.2	50.48	100.56
50.1	50.2	100.2
49.9	49.51	99.22
50.0	50.7	101.4
49.9	49.85	99.9

50.0	49.59	99.18
50.1	50.2	100.2

Se encontró una media de 100.094; una desviación estándar de 0.7727 y un coeficiente de variación de 0.772% con lo que se demuestra la precisión del método.

10.2.4. Reproducibilidad.

Es la concordancia respecto a un valor real en un método pero bajo condiciones diferentes. El método en estudio fué aplicado por duplicado en dos muestras independientes, en dos días diferentes por dos analistas. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

	Día 1	Día 2
Analista 1	101.48%	100.0%
	100.78%	100.48%
Analista 2	100.0%	100.45%
	100.48%	100.62%

Con los datos obtenidos se realizó un análisis de varianza encontrándose que no existen diferencias significativas entre el análisis realizado por dos químicos en dos días diferentes (Ver Tabla XVIII).

Tabla XVIII Datos de análisis de varianza en la evaluación de la reproducibilidad

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F Calculada
Efecto por día	0.176	0.176	1.483
Efecto por químico	0.176	0.176	1.438
Interacción	0.701	0.701	5.71
Error experimental	0.491	0.122	

$$F_{\text{tablas}}(1,4) = 7.71$$

10.2.5. Especificidad.

Define el grado en que los resultados inferidos del método se deben sólo a la sustancia que se desea determinar y no a otras sustancias que pudieran estar presentes en el material que se analiza; es decir, nos indica si hay interferencias en los resultados debidas a excipientes (García, 1963). Para determinar la especificidad del método se analizaron muestras provenientes de tabletas de α -metildopa, de estándar de metildopa y de placebo. Se midió la respuesta espectrofotométrica a una longitud de onda de 280 nm encontrándose una absorbancia de 0.585 para el estándar, 0.576 para el problema y 0.000 para el placebo con lo cual se comprueba la especificidad del método.

10.2.6. Mínima cantidad detectable.

Es la menor cantidad detectable del compuesto en análisis y se evaluó analizando la muestra de tal forma que cada vez se fué disminuyendo la concentración, hasta el punto en que el método dejó de ser confiable (García, 1983). Esto se observó a una concentración de 0.0049 mg/ml de α -metildopa.

CONCLUSIONES

1. El α -metildopa puede comprimirse directamente mediante la adición de excipientes que mejoren sus propiedades de flujo y compresibilidad.
2. De los excipientes estudiados los que facilitan la compresión directa del α -metildopa son en las siguientes proporciones:

Avicel pH 110	7.2 a 15.3 %
Fosfato dibásico de calcio	6.0 ó 21.6 %
Almidón pregelatinizado	19.2 a 33.05%

3. El Método Simplex es un método de optimización efectivo, ya que orienta inmediatamente sobre la dirección de la solución más factible y a la vez óptima de un sistema del que previamente se conocen datos experimentales.

A P E N D I C E

EL METODO SIMPLEX

El Método Simplex es un método de programación lineal que optimiza funciones cuyo comportamiento sea lineal. El procedimiento consiste en determinar realmente las soluciones básicas de un conjunto de ecuaciones simultáneas que contienen las restricciones y los objetivos del problema a optimizar.

La solución óptima para un programa lineal general con m ecuaciones y n incógnitas puede obtenerse resolviendo

$$C_m^n = n! / [m!(n-m)!]$$

conjuntos de ecuaciones simultáneas. Por ejemplo, si $m = 5$ y $n = 15$ deben resolverse simultáneamente 3003 conjuntos de ecuaciones. Este procedimiento sería ineficiente porque muchas de las soluciones encontradas podrían ser infactibles o no existentes.

El Método Simplex garantiza generar una sucesión de soluciones básicas factibles (no redundantes) basado en dos condiciones fundamentales:

- i) La condición de optimidad que asegura que nunca se encontrará una solución inferior, y
- ii) La condición de factibilidad que garantiza que partiendo de una solución básica factible (conocida a priori o por experimentos previos), únicamente se encontrarán durante el cálculo soluciones básicas factibles.

El Método Simplex consiste entonces en proponer un sistema de ecuaciones simultáneas que contengan relaciones de interés. Para nuestro caso, la optimización de una formulación farmacéutica, las relaciones de interés serán propiedades tales como la friabilidad, dureza, proporciones relativas de excipientes y principio activo, todas las cuales deben satisfacer simultáneamente ciertas condiciones mínimas propuestas de antemano. Dicho en otras palabras, deben proponerse ecuaciones cuyos coeficientes representarán el valor actual de una variable (restricción) y otras ecuaciones que definirán la función objetivo que se pretende satisfacer.

El problema consiste en pronosticar cuáles serán las proporciones relativas en que deberán utilizarse un número de excipientes para producir una formulación que sea del costo más bajo posible y que a la vez cumpla con los requerimientos farmacopeicos. En este caso se trata de que los excipientes más costosos (Avicel) se empleen en la menor proporción y que propiedades como la dureza y la friabilidad se mantengan dentro de los límites exigidos. De esta manera, el conjunto de restricciones incluye, entre otras:

- i) Que la suma de excipientes y principio activo sea el 100%.
- ii) Que la cantidad de cada excipiente sea inversamente proporcional a su costo.
- iii) Que la cantidad de principio activo sea constante.

Por su parte, la función objetivo del problema puede ser, por ejemplo, el valor de la friabilidad, de la dureza, o cualquier otra condición que desee alcanzarse.

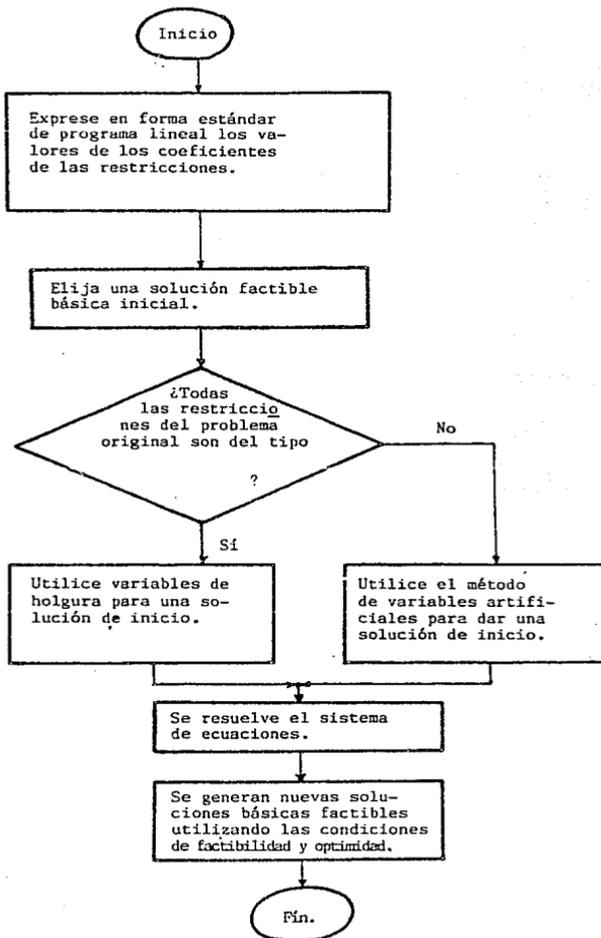
Lo expresado en los párrafos anteriores se escribe matricialmente para un caso particular (formulaciones 1,2,3 y 4):

Excipiente	Form. 1	Form. 2	Form. 3	Form. 4	Solución Factible
Avicel	0.146	0.142	0.06	0.064	20.25
Fosfato	0.146	0.142	0.192	0.194	36.00
Almidón	0.146	0.142	0.176	0.174	45.00
-Metil- dopa	0.55	0.55	0.55	0.55	= 55.00
Friabil.	1.56	2.60	2.59	2.90	?

Mediante pruebas experimentales de las formulaciones anteriores se obtuvo el valor de una de sus propiedades importantes, la friabilidad. La función objetivo será entonces lograr que la friabilidad tenga el menor valor posible. Además, deberán obedecerse las restricciones propuestas como solución factible en la que el Avicel cuyo costo es alto no deberá sobrepasar el 20.25%, el Fosfato (costo intermedio) deberá emplearse en menos del 36% y el Almidón (el más barato) podrá emplearse hasta en un 45% del peso de la tableta. Por su parte el porcentaje de α -metildopa deberá ser siempre el mismo (55% en peso) a fin de garantizar la dosis. Bajo estas condiciones el problema se reduce a resolver de manera óptima y factible el sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 0.146x_1 + 0.142x_2 + 0.06x_3 + 0.064x_4 &= 20.25 \\
 0.146x_1 + 0.142x_2 + 0.192x_3 + 0.194x_4 &= 36.00 \\
 0.146x_1 + 0.142x_2 + 0.176x_3 + 0.174x_4 &= 45.00 \\
 0.55x_1 + 0.55x_2 + 0.55x_3 + 0.55x_4 &= 55.00 \\
 1.56x_1 + 2.60x_2 + 2.59x_3 + 2.90x_4 &= Z \text{ (Mínimo)}
 \end{aligned}$$

La solución del problema se puede obtener algebraicamente o mediante un programa de cómputo que siga el diagrama de flujo adjunto. Para el caso concreto del ejemplo que se ha venido manejando, la solución numérica aparece en la Corrida 6 del programa adjunto.



```

10 CLS
20 REM
30 REM METODO SIMPLEX DE PROGRAMACION LINEAL
40 PRINT "PARA MAXIMIZAR TECLEE '1'; PARA MINIMIZAR TECLEE '-1'";
70 INPUT Z
80 Z=-Z
90 PRINT "INGRESE EL NUMERO DE RESTRICCIONES Y EL NUMERO DE VARIABLES";
100 INPUT M,N
101 LPRINT "NUMERO DE RESTRICCIONES= ";M
102 LPRINT "NUMERO DE VARIABLES= ";N
104 PRINT "CUALES SON LAS FORMULACIONES UTILIZADAS?";
105 FOR I=1 TO N
106 INPUT F(N)
107 LPRINT "FORMULACION No. " F(N);
108 NEXT I
110 PRINT "NUMERO DE RESTRICCIONES MENORES, IGUALES Y MAYORES"
120 INPUT L,E,G
121 LPRINT "RESTRICCIONES MENOR QUE= ";L
122 LPRINT "RESTRICCIONES IGUAL QUE= ";E
123 LPRINT "RESTRICCIONES MAYOR QUE= ";G
124 DIM A(M+2,M+N+G+1),B(M+2)
130 IF M=L+E+G THEN 160
140 PRINT "LOS DATOS DE LAS RESTRICCIONES SON INCONSISTENTES. TRATE DE NUEVO";
150 GOTO 110
159 REM INICIALIZACION DE RUTINA
160 C=M+M+G
170 C1=C+1
180 C2=M+L+G
190 M1=M+1
200 M2=M+2
220 FOR I=1 TO M2
230 FOR J=1 TO C1
250 A(I,J)=0
255 NEXT J
260 NEXT I
270 FOR I=1 TO M
280 B(I)=0
290 NEXT I
291 PRINT "INGRESE LOS COEFICIENTES DE LAS RESTRICCIONES, POR RENGLONES"
292 LPRINT "LOS COEFICIENTES DE LAS RESTRICCIONES SON:";
300 FOR I=1 TO M
310 FOR J=1 TO N
320 INPUT A(I,J)
321 LPRINT A(I,J);
330 IF I<=L THEN 350
340 A(M1,J)=A(M1,J)-A(I,J)
350 NEXT J
360 IF I>=L THEN 400
370 B(I)=N+I
380 A(I,N+I)=1
390 GOTO 460
400 B(I)=N+G+I
410 A(I,N+G+I)=1
420 IF I>=E THEN 440
430 GOTO 460
440 A(I,N+I-E)=-1
450 A(M1,N+I-E)=1
451 PRINT
460 NEXT I
461 PRINT "INGRESE LOS VALORES DE LA FUNCION SOLUCION DE CADA UNA DE LAS RESTRIC
CIONES";
469 LPRINT "LOS VALORES DE LAS SOLUCIONES DE LAS RESTRICCIONES SON:";
470 FOR I=1 TO M
480 INPUT A(I,C1)
483 LPRINT A(I,C1);

```

```

490 NEXT I
491 PRINT "INGRESE LOS COEFICIENTES DE LA FUNCION OBJETIVO"
492 LPRINT "LOS COEFICIENTES DE LA FUNCION OBJETIVO SON:"
500 FOR J=1 TO N
510 INPUT A(M2,J)
511 LPRINT A(M2,J);
520 A(M2,J)=Z*A(M2,J)
530 NEXT J
540 LPRINT "VARIABLES ORIGINALES DE LA 1 HASTA LA 'IN
570 IF L=0 THEN 590
580 LPRINT "VARIABLES DE HOLGURA DE LA 'IN+1;'HASTA LA 'N+1
590 IF G=0 THEN 610
600 LPRINT "VARIABLES SURPLUS;'N+L+1;'HASTA';C
610 IF L=M THEN 800
620 LPRINT "VARIABLES ARTIFICIALES';C2+1;'HASTA';C
630 M3=M1
640 GOSUB 1040
640 FOR I1=1 TO M
670 IF B(I1)<=C2 THEN 780
680 IF A(I1,C1)<=.00001 THEN 710
690 LPRINT "EL PROBLEMA NO TIENE SOLUCION FACTIBLE"
700 GOTO 3060
710 FOR J1=1 TO C2
720 IF ABS(A(I1,J1))<=.00001 THEN 770
730 R=I1
740 S=J1
750 GOSUB 1270
760 J1=C2
770 NEXT J1
780 NEXT I1
800 PRINT
810 M3=M2
820 GOSUB 1040
840 LPRINT "***** R E S P U E S T A S *****"
850 LPRINT "VARIABLES PRIMARIAS:"
860 LPRINT "VARIABLES","VALOR"
870 FOR J=1 TO C2
880 FOR I=1 TO M
890 IF B(I)<>J THEN 920
900 LPRINT J,A(I,C1)
910 I=M
920 NEXT I
930 NEXT J
935 IF L=0 THEN 1000
940 LPRINT "VARIABLES DOBLES:"
950 LPRINT "VARIABLE","VALOR"
970 FOR I=1 TO L
980 LPRINT I,-Z*A(M2,N+I)
990 NEXT I
1000 LPRINT "VALOR DE LA FUNCION OBJETIVO";-Z*A(M2,C1)
1030 GOTO 3060
1038 REM RUTINA DE OPTIMIZACION
1040 P=-.00001
1050 FOR J=1 TO C2
1060 IF A(M3,J)>=P THEN 1090
1070 S=J
1080 P=A(M3,J)
1090 NEXT J
1100 IF P=-.00001 THEN 1450
1110 GOSUB 1140
1120 GOSUB 1220
1130 GOTO 1040
1139 REM COMO ENCONTRAR LA(S) VARIABLES QUE SALEN
1140 D=9.999999E+37
1150 FOR I=1 TO M
1160 IF A(I,S)<=.00001 THEN 1200

```

```

1170 IF A(I,C1)7A(I,S)5=0 THEN 1200
1180 R=I
1190 Q=A(I,C1)/A(I,S)
1200 NEXT I
1210 RETURN
1220 IF Q=7.999999E+37 THEN 1250
1230 GOSUB 1270
1240 RETURN
1250 LPRINT 'LA SOLUCION ES INCONSISTENTE'
1260 GOTO 3060
1269 REM DISEÑO DEL PIVOTE
1270 P=A(R,S)
1280 FOR I=1 TO M2
1290 IF I=R THEN 1360
1300 FOR J=1 TO C1
1310 IF J=S THEN 1350
1320 A(I,J)=A(I,J)-A(I,S)*A(R,J)/P
1330 IF ABS(A(I,J))>=.00001 THEN 1350
1340 A(I,J)=0
1350 NEXT J
1360 NEXT I
1370 FOR J=1 TO C1
1380 A(R,J)=A(R,J)/P
1390 NEXT J
1400 FOR I=1 TO M2
1410 A(I,S)=0
1420 NEXT I
1430 A(R,S)=1
1440 S(I)=S
1450 RETURN
3060 END

```

CORRIDA 1

```

NUMERO DE RESTRICCIONES= 4
NUMERO DE VARIABLES= 4
FORMULACION No. 1 FORMULACION No. 2 FORMULACION No. 3 FORMULACION No. 4
RESTRICCIONES MENOR QUE= 3
RESTRICCIONES IGUAL QUE= 1
RESTRICCIONES MAYOR QUE= 0
LOS COEFICIENTES DE LAS RESTRICCIONES SON: .42 .37 .33 .3 .42 .37 .33 .3
.16 .26 .33 .4 1 1 1 1
LOS VALORES DE LAS SOLUCIONES DE LAS RESTRICCIONES SON: 45 80 100 100
LOS COEFICIENTES DE LA FUNCION OBJETIVO SON: .8 1.55 .76 .84
VARIABLES ORIGINALES DE LA 1 HASTA LA 4
VARIABLES DE MOLGURA DE LA 5 HASTA LA 7
VARIABLES ARTIFICIALES 8 HASTA 8
***** R E S P U E S T A S *****
VARIABLES PRIMARIAS:
VARIABLES VALOR
3 100
5 12 Avicel
6 47 Fosfato
7 67 Almidón
VARIABLES DOBLES:
VARIABLE VALOR
1 0
2 0
3 0
VALOR DE LA FUNCION OBJETIVO 76

```

CORRIDA 2

NUMERO DE RESTRICCIONES= 4
 NUMERO DE VARIABLES= 4
 FORMULACION No. 1 FORMULACION No. 2 FORMULACION No. 3 FORMULACION No. 4
 RESTRICCIONES MENOR QUE= 3
 RESTRICCIONES IGUAL QUE= 1
 RESTRICCIONES MAYOR QUE= 0
 LOS COEFICIENTES DE LAS RESTRICCIONES SON: .42 .37 .33 .3 .42 .37 .33 .3
 .16 .26 .33 .4 1 1 1 1
 LOS VALORES DE LAS SOLUCIONES DE LAS RESTRICCIONES SON: 37 58 80 100
 LOS COEFICIENTES DE LA FUNCION OBJETIVO SON: .8 1.55 .76 .84
 VARIABLES ORIGINALES DE LA 1 HASTA LA 4
 VARIABLES DE HOLGURA DE LA 5 HASTA LA 7
 VARIABLES ARTIFICIALES 8 HASTA 8
 ***** R E S P U E S T A B *****
 VARIABLES PRIMARIAS:
 VARIABLES VALOR
 3 100
 5 3.999998 Avicel
 6 25 Fosfato
 7 47 Almidón
 VARIABLES DOBLES:
 VARIABLE VALOR
 1 0
 2 0
 3 0
 VALOR DE LA FUNCION OBJETIVO 76

CORRIDA 3

NUMERO DE RESTRICCIONES= 4
 NUMERO DE VARIABLES= 4
 FORMULACION No. 1 FORMULACION No. 2 FORMULACION No. 3 FORMULACION No. 4
 RESTRICCIONES MENOR QUE= 3
 RESTRICCIONES IGUAL QUE= 1
 RESTRICCIONES MAYOR QUE= 0
 LOS COEFICIENTES DE LAS RESTRICCIONES SON: .424 .37 .33 .47 .424 .37 .33
 .47 .152 .26 .33 .06 1 1 1
 LOS VALORES DE LAS SOLUCIONES DE LAS RESTRICCIONES SON: 45 80 100 100
 LOS COEFICIENTES DE LA FUNCION OBJETIVO SON: .8 1.55 .76 .31
 VARIABLES ORIGINALES DE LA 1 HASTA LA 4
 VARIABLES DE HOLGURA DE LA 5 HASTA LA 7
 VARIABLES ARTIFICIALES 8 HASTA 8
 ***** R E S P U E S T A S *****
 VARIABLES PRIMARIAS:
 VARIABLES VALOR
 2 100
 5 8.000002 Avicel
 6 43 Fosfato
 7 74 Almidón
 VARIABLES DOBLES:
 VARIABLE VALOR
 1 0
 2 0
 3 0
 VALOR DE LA FUNCION OBJETIVO 155

CORRIDA 4

NUMERO DE RESTRICCIONES= 4
 NUMERO DE VARIABLES= 4
 FORMULACION No. 5 FORMULACION No. 6 FORMULACION No. 7 FORMULACION No. 8
 RESTRICCIONES MENOR QUE= 3
 RESTRICCIONES IGUAL QUE= 1
 RESTRICCIONES MAYOR QUE= 0
 LOS COEFICIENTES DE LAS RESTRICCIONES SON: .47 .3 .6 .2 .47 .3 .3 .6
 .06 .4 .1 .2 1 1 1 1
 LOS VALORES DE LAS SOLUCIONES DE LAS RESTRICCIONES SON: 45 80 100 100
 LOS COEFICIENTES DE LA FUNCION OBJETIVO SON: 1.31 .847 1.18 1.14
 VARIABLES ORIGINALES DE LA 1 HASTA LA 4
 VARIABLES DE HOLGURA DE LA 5 HASTA LA 7
 VARIABLES ARTIFICIALES 8 HASTA 8
 ***** R E S P U E S T A S *****
 VARIABLES PRIMARIAS:
 VARIABLES VALOR
 2 100
 5 15 Avicel
 6 50 Fosfato
 7 59.99999 Almidón
 VARIABLES DOBLES:
 VARIABLE VALOR
 1 0
 2 0
 3 0
 VALOR DE LA FUNCION OBJETIVO 84.7

CORRIDA 5.

NUMERO DE RESTRICCIONES= 4
 NUMERO DE VARIABLES= 4
 FORMULACION No. 7 FORMULACION No. 8 FORMULACION No. 9 FORMULACION No. 11
 RESTRICCIONES MENOR QUE= 3
 RESTRICCIONES IGUAL QUE= 1
 RESTRICCIONES MAYOR QUE= 0
 LOS COEFICIENTES DE LAS RESTRICCIONES SON: .6 .2 .68 .22 .3 .6 .1 .12
 .1 .2 .21 .65 1 1 1 1
 LOS VALORES DE LAS SOLUCIONES DE LAS RESTRICCIONES SON: 45 80 100 100
 LOS COEFICIENTES DE LA FUNCION OBJETIVO SON: 1.18 1.14 1.23 .32
 VARIABLES ORIGINALES DE LA 1 HASTA LA 4
 VARIABLES DE HOLGURA DE LA 5 HASTA LA 7
 VARIABLES ARTIFICIALES 8 HASTA 8
 ***** R E S P U E S T A S *****
 VARIABLES PRIMARIAS:
 VARIABLES VALOR
 4 99.99999
 5 23 Avicel
 6 68 Fosfato
 7 35.00001 Almidón
 VARIABLES DOBLES:
 VARIABLE VALOR
 1 0
 2 0
 3 0
 VALOR DE LA FUNCION OBJETIVO 32.00001

CORRIDA 6

NUMERO DE RESTRICCIONES= 4
 NUMERO DE VARIABLES= 4
 FORMULACION No. 1 FORMULACION No. 2 FORMULACION No. 3 FORMULACION No. 4
 RESTRICCIONES MENOR QUE= 3
 RESTRICCIONES IGUAL QUE= 1
 RESTRICCIONES MAYOR QUE= 0
 LOS COEFICIENTES DE LAS RESTRICCIONES SON: .146 .142 .06 .064 .146 .142
 .192 .194 .146 .142 .176 .174 .55 .55 .55 .55
 LOS VALORES DE LAS SOLUCIONES DE LAS RESTRICCIONES SON: 20.25 36 45 55
 LOS COEFICIENTES DE LA FUNCION OBJETIVO SON: 1.56 2.6 2.59 2.9
 VARIABLES ORIGINALES DE LA 1 HASTA LA 4
 VARIABLES DE HOLGURA DE LA 5 HASTA LA 7
 VARIABLES ARTIFICIALES B HASTA B
 ***** R E S P U E S T A S *****
 VARIABLES PRIMARIAS:
 VARIABLES VALOR
 1 100
 5 5.650001 Avicel
 6 21.4 Fosfato
 7 30.4 Almidón
 VARIABLES DOBLES:
 VARIABLE VALOR
 1 0
 2 0
 3 0
 VALOR DE LA FUNCION OBJETIVO 156

CORRIDA 7

NUMERO DE RESTRICCIONES= 4
 NUMERO DE VARIABLES= 4
 FORMULACION No. 10 FORMULACION No. 11 FORMULACION No. 14 FORMULACION No. 12
 RESTRICCIONES MENOR QUE= 3
 RESTRICCIONES IGUAL QUE= 1
 RESTRICCIONES MAYOR QUE= 0
 LOS COEFICIENTES DE LAS RESTRICCIONES SON: .072 .072 .108 .072 .216 .216
 .06 .216 .192 .192 .31 .192 .5 .5 .5 .5
 LOS VALORES DE LAS SOLUCIONES DE LAS RESTRICCIONES SON: 22.5 40 50 50
 LOS COEFICIENTES DE LA FUNCION OBJETIVO SON: 1.21 .89 1.19 .774
 VARIABLES ORIGINALES DE LA 1 HASTA LA 4
 VARIABLES DE HOLGURA DE LA 5 HASTA LA 7
 VARIABLES ARTIFICIALES B HASTA B
 ***** R E S P U E S T A S *****
 VARIABLES PRIMARIAS:
 VARIABLES VALOR
 4 100
 5 15.3 Avicel
 6 18.4 Fosfato
 7 30.8 Almidón
 VARIABLES DOBLES:
 VARIABLE VALOR
 1 0
 2 0
 3 0
 VALOR DE LA FUNCION OBJETIVO 77.4

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alderborn G. and Nyström C. Studies on direct compression of tablets: *Acta. Pharm. Suec.*, Vol. 19, 1982, p 381-390.
- 2.- Bolhuis, et. al. Film formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tableting: *Pharm. Weekblad*, Vol. 110, 1975, p 317-325.
- 3.- Cartensen, J. T. Theory of pharmaceutical systems, Vol. II, Academic Press, New York, 1973, Capítulo 4 p 221-292.
- 4.- Cerezo, A. Aportación al estudio de la porosidad en comprimidos: *Ciencia e Industria Farmacéutica*, Vol. 2, No. 1, 1983, p 3-12.
- 5.- Chilankurti R. N., Schwartz J. B. and Rhodes C.T. Effect of addition of a soluble and an insoluble drug on the disintegration of tablets made of microcrystalline cellulose and dicalcium phosphate dihydrate: *Pharm. Acta Helv.*, Vol. 58, No. 10, 1983, p 251-255.
- 6.- Chohan Z. T. and Li-Hua Chi. Drug-excipient interactions resulting from powder mixing, I: possible mechanism of interaction with starch and its effect on drug dissolution: *Pharm. Technol.*, Vol. 9, No. 3, 1985, p 84-93.
- 7.- Couriel, B. D., Editor. Validación de procesos farmacéuticos, Asociación Farmacéutica Mexicana A. C. CEMIFAR, A.C., México, 1982, p 13-15.
- 8.- Dittert, L. W. Ed. *American Pharmacy*. Ed. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1974, Capítulo 11, p 345-402.
- 9.- Fox D. Et. *Al. Drug Cosmet. Ind.*, Vol. 92, 1963, p 161.
- 10.- García, P. A. Estudio comparativo de dos métodos analíticos para la determinación de hidrocortisona en una formulación de hidrocortisona 1% + Vioformo 3% en crema: Tesis Profesional, ENEP Zaragoza, UNAM, 1982, 72 p.
- 11.- Gutiérrez, B. E. Aplicación de almidón y derivados del maíz en la elaboración de tabletas por compresión directa: Tesis profesional, ENEP Zaragoza, UNAM, 1982, 72 p.
- 12.- Jetzer W., Levenberg H. and Sucker H. Compresibility and compactability of powder mixtures: *Pharm. Technol.*, Vol. 7, No. 11, 1983, p 33-39.
- 13.- Jolow, D. J. and Brodie B.B. Proceedings of the conference on bioavailability of drugs: Mechanism of absorption of drugs and solution drugs: *Pharmacology*, Vol. 8, 1972, p 21-43.
- 14.- Khan K. A. and Rhodes C. T. Disintegration properties of calcium phosphate dibasic dihydrate tablets: *J. Pharm. Sci.*, Vol. 64, No. 1, 1975, p 166-167.

- 15.- Lachman, L. Physical and chemical stability testing of tablet dosage forms: J. Pharm. Sci., Vol. 54, No. 10, 1965, p 1519-1526.
- 16.- Lachman L., Lieberman H. A. and Kaning J. L. The theory and practice of industrial pharmacy, 2nd ed., Ed. Lea & Febiger, Phil., 1976, p 333-336.
- 17.- Landavazo, P. M. Revisión bibliográfica sobre sólidos de interés farmacéutico: Tesis profesional, IPN, 1983, 60 p.
- 18.- Lerch C. F., Bolhuis G. K. and de Boer A. H. Effect of microcrystalline cellulose and liquid penetration en and desintegration of directly compressed tablets: J. Pharm. Sci., Vol. 68, No. 2, 1979, p 205-209.
- 19.- López M. G., Román G. F. y Garzón A. Estudio comparativo de excipientes para fabricación de tabletas por compresión directa: Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 12, No. 1, 1981, p 21-27.
- 20.- Manudhane K. S., Contractor A. M., Kim H. Y. and Shangraw R. F. Tableting properties of a directly compressible starch: J. Pharm. Sci., Vol. 58, No. 14, 1969, p 616.
- 21.- Mendell E. J. Manuf Chem. Aerosol News, Vol. 43, 1972, p 31-
- 22.- Mondragón, O. P. Vanpress: Excipiente para compresión directa y su monografía para inclusión en la F.N.E.U.M. : Tesis profesional, Fac. de Química, UNAM, 1980, 72 p.
- 23.- Panaggio, A. Properties of mixture of two tablet matrices: Pharm. Acta Helv., Vol. 59, No. 2, 1984, p 37-39.
- 24.- Ridgway K. and Morland I. The bulk ... density of mixture of particles of different shapes: J. Pharm. Pharmacol. 29 suppl, 1977, p 58.
- 25.- Sadek, H. M.. Uso de lubricantes para optimizar el flujo de partículas en formulación: Pharm. Technol., Vol. 6, No. 2, 1982, p 43-62.
- 26.- Shangraw R. F., Wallace J. W. and Bowers F. M. Morfología y funcionalidad en excipientes de tabletas para compresión directa: Pharmaceutical Technology, Vol. 10, 1981, p 171-173.
- 27.- Taha H. Investigación de operaciones, 2^a ed., Ed. Representación y servicios de ingeniería, México, 1984, p 1-80.
- 28.- The United States Pharmacopeia, Twentieth Revision. United States Pharmacopeial Convention, Inc., Prepared by the Committee of Revision and published the board of trustees, USA, 1980.
- 29.- Wallace, J. W. Performance of pharmaceutical filler/binders as related to methods of powder characterization: Pharm. Technol. Vol. 7, No. 9, 1983, p 95-101.
- 30.- Wells J. I., Langridge J. R. Int. J. Pharm. Tech. & Prod. MFR. Vol. 2, 1981, p 1-7.