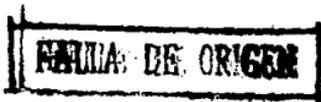


96251



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA



**"FABRICACION DE TABLETAS DE METRONIDAZOL
POR EL METODO DE COMPRESION DIRECTA"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Químico Farmacéutico Biólogo

P R E S E N T A :

MIGUEL ANGEL MORENO ALCANTARA



MEXICO, D. F.

1990



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.

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION	1
CAPITULO I	
1.- GENERALIDADES	3
1.1 PERSPECTIVA HISTORICA	3
1.2 ENSAYOS PARA POLVOS Y COMPRIMIDOS	21
CAPITULO II	
2.- MONOGRAFIAS DE EXCIPIENTES ESTUDIADOS	35
CAPITULO III	
3.- PARTE EXPERIMENTAL	47
3.1 PROPIEDADES DE LOS EXCIPIENTES	47
3.2 FABRICACION DE TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO	53
CAPITULO IV	
4.- ANALISIS DE RESULTADOS	77
CAPITULO V	
5.- CONCLUSIONES	83
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	86

I N T R O D U C C I O N

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

En los últimos años la forma farmacéutica "tabletas" ha adquirido gran importancia; tanto para el paciente, como para el farmacéutico, por ser una de las formas farmacéuticas más prácticas para su administración.

Las tabletas son consideradas como una forma farmacéutica versátil, de dosificación exacta, tamaño reducido, una forma elegante y aceptada por todos los niveles sociales.

Para la manufactura de las tabletas existen varios métodos; el más usual es el método por Vía Humeda, que requiere de varios pasos, así como de equipo y personal, que puede incurrir en el error humano

Recientemente se ha destacado la importancia de un método interesante y atractivo, dado que presenta grandes ventajas en relación a los procesos ya existentes, este método es el de fabricación de comprimidos por Compresión Directa, que por sus características se perfila como el proceso de elección.

Existen aún dificultades que privan a la Industria Farmacéutica a aplicar ampliamente éste método.

En el presente trabajo se pretende demostrar las cualidades de un método fácil y rápido, por medio del cual es factible reducir costos. Para lo cual se realiza un estudio comparativo de excipientes para compresión directa evaluando las características de cada uno de ellos, enmarcado por una perspectiva histórica que muestra el perfeccionamiento tecnológico en la fabricación de comprimidos.

Se describen también las normas y ensayos de polvos y comprimidos, que servirán para evaluar sus propiedades.

Están incluidas las monografías de los excipientes y del principio activo estudiados en éste trabajo.

Se fabrican comprimidos utilizando el Método de Compresión Directa, empleando Metronidazol como principio activo y son sometidas a reto con los parámetros de tabletas fabricadas por Vía Humeda, por último se analizan los resultados de los comprimidos fabricados.

C A P I T U L O I

1. GENERALIDADES.

1.1 PERSPECTIVA HISTORICA.

La búsqueda y la preparación de sustancias que sirvan para curar las enfermedades son antiguas como el hombre. Generalmente las sustancias naturales eran pulverizadas para facilitar su administración, de los polvos nacen diferentes formas farmacéuticas en la actualidad; como cápsulas y tabletas, entre otros.

Las tabletas tienen sus orígenes en la llamada "terra sigillata" que entre los Griegos era muy empleada unos 500 años A.C., se trataba del caolín amasado en un medallón el cual era sellado, de ahí el nombre de tierra sellada (1).

En un manuscrito Arabe escrito por al-Zahrawi a mitad del siglo X, describe tabletas moldeadas, formadas por grabados en dos piezas adornados de ébano, madera, marfil o piedra molida. A finales del siglo X el peso de las tabletas fué controlado. al-Zaharawi recomendaba que en la preparación de las tabletas se cuidara el peso, una pequeña cantidad del material se amasaba y se colocaba en el interior del molde mientras se llegaba al peso requerido, para lograrlo se agrandaban hasta lograr el peso adecuado. Los moldes fueron embarrados con un material aceitoso que probablemente servía como lubricante para prevenir que las tabletas se pegaran a los moldes (2).

En el transcurso del siglo XIX surge la tecnología adecuada para que las primeras tabletas fueran elaboradas comercialmente, desde entonces se ha seguido elaborando las tabletas bajo los mismos procedimientos, sólo se ha perfeccionado el método de fabricación, pero los principios básicos son los mismos. Los primeros equipos se idearon para la fabricación de ladrillos (Molleart, 1810) y briquetas, la técnica de prensado para la fabricación de lápices fué fácilmente aplicable para la producción de comprimidos. Por ende, no podemos decir que las tabletas cuentan con una tecnología propia, las tabletas surgen como una consecuencia lógica de esta técnica adoptada.

Se le acredita a Brockedon de Inglaterra la adaptación del equipo para fabricar los primeros comprimidos con principio activo, además de ser el primero en realizar la patente para fabricar tabletas en 1843 (1,2 y 3).

En 1872 John Wyeth y su hermano en unión con Henry Bowe, introducen una máquina que materialmente reduce los costos de compresión.

Las tabletas comprimidas con ésta máquina fueron comercialmente disponibles(2).

En Estados Unidos es usado por primera vez el término de "Tableta Comprimida" en 1877 por John Wyeth (2). Alrededor de 1894 las tabletas eran vendidas en los mercados de Europa y América para casi todas las enfermedades.

Fué en los Estados Unidos, en el año de 1895 cuando Joseph P. Remington basado en un máquina para fabricar pastillas ideó la prime ra máquina para fabricar tabletas. Es interesante describir esta máquina dado que representa la base de las que hoy en día se utilizan.

La máquina esta construida en acero, tiene en su base dos ave- llanadores de presión, con un poste corto en el centro de cada uno, un lenticular de depresión fué colocado en la parte superior de cada poste. Un cilindro de acero con una abertura central del mismo diáme tro del poste se coloca sobre este, y la pieza clave, con su corres- pondiente lenticular sobre la superficie inferior, el polvo se colo- ca y es puesto en funcionamiento el equipo rápidamente con un mazo. El polvo es comprimido de esta manera, y la tableta adherida a el ci lindro es liberada levantando el poste inferior (2).

De ésta manera se marca un paso en la tecnología de los compri- midos, que poco a poco irían tomando auge, dado sus grandes ventajas y esto hizo que muchos científicos se interesaran por esta forma far macéutica dedicando su tiempo a crear parámetros para controlar sus características químicas y físicas.

PRUEBA DE DESINTEGRACION. La desintegración del comprimido es el proceso por el cual se deshace en unidades menores cuando entra en contacto con un líquido.

La prueba de desintegración no es , por tanto, apropiada para la exacta evaluación de un medicamento, sin embargo, es apropiada para tabletas que tienen fármacos no absorbibles, como es el caso de aquellos utilizados en infecciones y/o enfermedades gastrointestina- les, en donde no se requiere la absorción del fármaco y este solamen te se mezcle con el contenido intestinal. Por otro lado, la prueba

de desintegración no tiene sentido en tabletas de acción prolongada basadas en el principio de la matriz, en este caso, la matriz se mantiene intacta a través de todo el tracto intestinal y se excreta con las heces en la forma original, pero el ingrediente activo ha sido liberado poco a poco. (1-4)

Nair y Bhatia hicieron un cambio en el aparato de la U.S.P., cambiando de diez canastillas a veinte, y de esta manera poder observar con mayor facilidad el tiempo de desintegración.

Vliet en Abril de 1949 en el Commite Contac, propone un tiempo limite para la desintegración de las tabletas.

Chapman propone una modificación en la U.S.P. XIV a la prueba de desintegración, la modificación consiste en adaptación de discos colocados en el tubo de la canastilla, además usar jugo gástrico simulado a un pH de 1.6 durante la primera hora, para ser pasados después a un medio de jugo intestinal simulado de un pH de 8.0

En los años sesenta Hance define la solubilidad en tabletas como el paso del fármaco a la solución después de ser liberada por los gránulos comprimidos, más adelante Speradio dice que el hecho de que se desintegre la tableta no indica de ninguna manera que el fármaco se a disuelto en la solución, ya que si un principio activo se mezcla con un aglutinante suficientemente fuerte, se granula por vía húmeda, se seca y se comprime, la tableta desintegrará en gránulos y pasará la prueba oficial de desintegración, pero nada o muy poco del fármaco podrá estar disponible para la absorción desde estos gránulos especialmente duros, ya que será muy difícil que se disuelva el principio activo. (1-4)

PRUEBA DE DISOLUCION. Durante mucho tiempo se tuvo la idea de que la prueba de desintegración era suficiente para la evaluación "in vitro" de las formas de dosificación sólidas, pensándose que si una tableta se desintegraba en un tiempo adecuado, el principio activo sería biodisponible. Después de los estudios de Edwards, Higuchi, Wagner y otros, la prueba de disolución fué tomando cada vez más importancia en los libros oficiales.

Se han descrito un gran número de diferentes técnicas para pruebas de disolución, variando desde agitación extremadamente lenta, procesos de agitación suave, hasta mezclado activo y turbulento, pero hay que tener en cuenta que para el caso específico de la formulación bajo estudio, cada proceso debe tener su correlación con estudios "in vivo" antes de que la prueba puede ser utilizada como criterio para la liberación del fármaco. (5)

Klein en 1932 fué el primer investigador que trabajó sobre el tema de velocidad de disolución de una tableta, a partir de ese año se han desarrollado los siguientes aparatos:

En 1937 King y Brodie utilizaron un aparato llamado del cilindro giratorio.

En 1946 Gershberg - SStoll utilizó el solvómetro, el método del tubo oscilador, que es un aparato muy parecido al utilizado en la prueba de desintegración.

En 1958 Souder y Ellenbogen utilizan el método de las botellas giratorias incluido en el formulario nacional XII (segundo suplemento), para ser usada en la determinación de la disolución de medicamentos de acción sostenida en tabletas y cápsulas.

En 1960 Meyer utilizó un aparato con flujo a través de un cilindro con tanque de reserva.

Givaldi y Weintraub en 1960 utilizaron el método del matraz giratorio, las principales ventajas de este aparato son las bajas velocidades con que se puede trabajar, pues así puede distinguir diferencias entre varias formulaciones.

En el transcurso de 1960, Levy y Hayer diseñan un aparato de disolución cuya velocidad de agitación se regula a 30 o 60 r.p.m., suficiente para obtener una solución homogénea. Este método se ha empleado como estándar para comparar otros métodos, ya que muestra excelente correlación "in vitro - in vivo"

En 1961 Lewis demostró que la disolución de aspirina en el tracto gastrointestinal era un factor que limitaba la absorción de dicho fármaco, desde entonces muchos investigadores encaminaron sus esfuerzos al diseño de aparatos que pudieran ayudar a predecir "in vitro" la absorción de un fármaco, actualmente se cuenta con aparatos, sencillos unos y complicados otros con los cuales se prueba la disolución de los medicamentos.

La desintegración del comprimido en sus gránulos originales es sólo el comienzo fundamental de la disolución del fármaco, para que posteriormente tenga una buena eficacia clínica.

Se indicó que la velocidad de agitación es variable para cada fármaco, el fluido de disolución también es variable, así como los tiempos de toma de muestra

En 1963 Levy modificó su método montando la tableta en un receptor de tal forma que sólo una superficie quede expuesta al fluido de disolución.

Cook en 1966 diseña un método utilizando un aparato de canasta fija, muy parecido al de Levy de 1963.

El aparato de la canastilla rotatoria fué diseñado por Searl y Pernarowski en 1967, se basa en el método del vaso comúnmente conocido, la forma farmacéutica sólida se deposita en una canastilla de malla # 10, que gira a diferentes r.p.m., este aparato cuenta con un sistema de flujo continuo,

En 1969 Macdonald diseña el aparato oscilador vertical, en el cual utiliza como cámara de disolución un cilindro en forma de "V", hecho de plástico transparente, que se coloca dentro de un baño de agua a la temperatura requerida. En el mismo año Chiaramonti - Giani utilizan el Diffutest, este aparato es esencialmente una cámara termostática controlada a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y conteniendo 8 botellas en un sistema rotatorio de 30 r.p.m., su principal uso es en micro-cápsulas. (1 - 4)

PRUEBA DE DUREZA. Una de las propiedades físicas de los comprimidos, es la medición a la resistencia de ruptura por la carga radial mínima necesaria para partir el comprimido.

Diversos aparatos se han utilizado para realizar esta prueba, el primer aparato fué introducido por Monsanto en los años 30's, la

tableta es colocada en el espacio del yunque y se hace girar la manija hasta que el comprimido se detenga tomando esta lectura como cero, de ahí se gira hasta la ruptura. El Monsanto-Stokes da una precisión de un Kg/cm^{-2} y tiene un máximo de 20 Kg, dando como mínimo una lectura de 0,5 Kg.

Otro aparato introducido por los años cincuentas por Robert Albrecht y distribuido por la casa Strong Cobb, Hosler describió el aparato indicando que el ajuste es automático y trabaja por medio de aire comprimido hasta llegar a la lectura de ruptura. Las lecturas pueden tener divisiones hasta de 0.73 Kg/cm^{-2} .

Un aparato poco difundido es el Pfizer que tiene una lectura mínima de 0.5 lb o 0.2 Kg y una capacidad máxima de 35 lb.

Uno de los aparatos más automatizados es el Erweka con una escala de 0.25 Kg. (1 y 6).

PRUEBA DE FRIABILIDAD. La capacidad que tengan los comprimidos de resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de sustancia es una cualidad de los comprimidos muy importante de considerar.

Fue Spengler quien realizó los primeros estudios de la prueba de friabilidad, Smith introdujo el primer ensayo agitando los comprimidos en un recipiente. Más recientes son los aparatos Erweka TAP y el introducido por Shafer, el friabilizador Roche en 1956 (6).

EQUIPO.

Molienda y Mezclado. Cuando se procede a realizar el mezclado de los polvos para su posterior granulación, utilizamos mezcladores

enérgicos, con intensa acción convectiva, de cinta o de doble sigma, existen en el mercado toda una variedad de mezcladores de este tipo.

Una vez formado el gránulo, deberá mezclarse con los lubricantes, en forma de polvo. Se plantea el problema que si utilizamos los mezcladores anteriores, las acciones violentas del mezclador destruirá muchos gránulos no necesariamente frágiles y se engendrará una gran cantidad de finos inconvenientes. Es por lo tanto conveniente en este segundo tipo de mezclado, emplear equipo que no tenga agitador interior y son de preferir los mezcladores tipo doble cono, inclinados o los de tambor rueda.

Humectación. Para realizar la operación, se utiliza una mezcladora doble sigma y se agrega el agua o la solución aglutinante a la mezcla de polvos, se puede realizar en forma manual o automática.

Tamizado en Humedo. Una vez producida la granulación debe imponerse un limiye controlado a la agregación, ello se logra forzando los compactos através de una malla de acero inoxidable. El equipo más frecuente es el llamado granulador oscilante. Un doble juego de palas dispuestas en dos rotores gemelos de distribución radial-hexagonal, producen un barrido alternante del granulado húmedo contra la malla de acero inoxidable.

Secado. En la vía húmeda debe eliminarse el líquido utilizado, generalmente agua por medio de la evaporación. Lo clásico es que los granulados se coloquen en charolas de acero inoxidable y someterse a una determinada temperatura que dependerá del material a secar. Un ejemplo de este equipo son los hornos Colton.

Tableteadoras. Existen dos tipos de máquinas para realizar la compresión del granulado, las cuales son:

Máquina excéntrica.

Entre sus partes principales destacan la matriz, bloque de acero cilíndrico perforado en el interior, en la cual se lleva a cabo la compresión de los polvos.

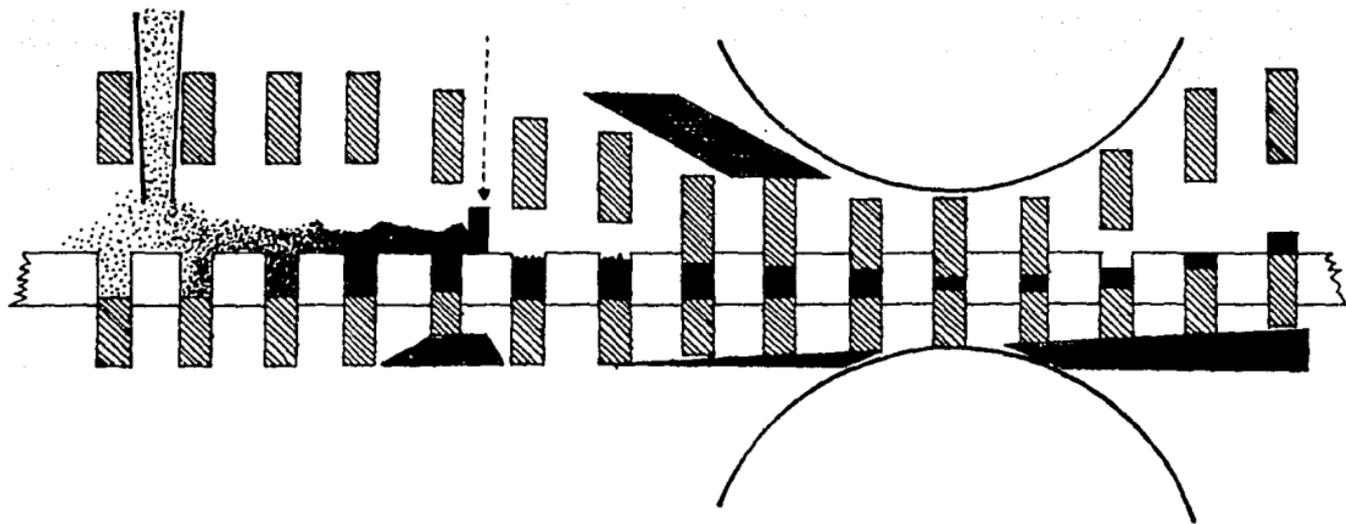
Los punzones móviles, superior e inferior, los movimientos verticales de ambos son regulables para su correcta operación, el del punzón superior por medio de una excéntrica que le da la denominación a la máquina. La platina de compresión, pieza fija donde se coloca la matriz y sobre la cual se mueve la zapata.

La zapata asentada sobre la platina, es móvil y al moverse sobre la platina pasa sobre la matriz depositando la cantidad de material a comprimir y al mismo tiempo empuja la tableta anteriormente formada hacia la línea de caída. La tolva colocada arriba de la zapata en donde se coloca el granulado o polvo para comprimir.

Máquina rotatoria.

La tolva-zapata de las tableteadoras excéntricas es móvil, en tanto que la matriz y la platina son fijas. En las rotatorias en cambio, la tolva es fija y la función de zapata de eyección del comprimido la hace el enrasador, la matriz y los punzones inferiores están acoplados a una platina circular y se desplazan con ésta en movimiento giratorio horizontal, esta pieza está unida a un cabezal que contiene los punzones superiores.

La alimentación del granulado se logra de la siguiente manera; la platina, en su marcha pasa bajo la tolva fija y se carga de granu



Esquema de una máquina rotativa de compresión

lado. La cantidad de carga es superior al peso requerido, al continuar la platina su carrera los punzones inferiores se encuentran con la zapata que regula el volumen final, quitando el excedente gracias a una pestaña.

La precompresión se caracteriza por cumplir un empaquetamiento suave, dos cuñas de acero cumplen la operación desde arriba y desde abajo, engendrando la deformación y reacomodo de los gránulos.

Al terminar la zona de cuñas de precompresión, los punzones se encuentran con las ruedas de presión que con un ligero toque terminan la compresión. El comprimido queda terminado.

Continuando su giro, la platina se encuentra con una pestaña de eyección que saca el comprimido hacia un canal de caída (12).

EXCIPIENTES. Todo comprimido con principio activo deberá constar de un número considerable de materiales inertes, los cuales deberán desempeñar una función específica. Podemos dividir éstos excipientes en dos grupos:

El primero imparte las características de compresión, a los que pertenecen los diluentes, aglutinantes y lubricantes.

Al segundo grupo esta compuesto por excipientes que dan al comprimido características físicas aceptables, a éste grupo pertenecen los desintegrantes y los colores.

Los diluentes. Los diluentes aumentan el volumen del comprimido y le otorgan forma y cuerpo, entre los excipientes más utilizados se encuentran el almidón, lactosa, sacarosa, carbonato de calcio. Estos excipientes deberán ser inertes, composición uniforme, químicamente

puros y de un sabor aceptable (1 y 2).

Aglutinantes. Los aglutinantes son utilizados en el proceso por vía húmeda. Los agentes aglutinantes son sustancias que le confieren cohesividad a los polvos, disminuyendo considerablemente la fuerza de compresión. Entre los excipientes aglutinantes destacan el almidón de maíz de 5 a 10%, solución de gelatina del 10 al 20%, goma arábiga del 10 al 20%, veegum, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, polietilenglicol 400 a 600. Su elección dependerá de las necesidades requeridas para la formulación (1, 2 y 12).

Desintegrantes. La compresión de los gránulos no puede ser definitiva para el caso de los comprimidos de uso medicinal, los comprimidos deberán disgregarse al ponerse en contacto con los líquidos que se esperan sean sus agentes de resolución farmacológicos.

Los desintegrantes tienen como función el provocar un rompimiento en el comprimido al ponerse en contacto en medio acuoso. Entre los más utilizados son el almidón, poliplasdone XL y el AC DI SOL.

Lubricantes. Los lubricantes son utilizados al final del proceso y es de particular interés determinar el tiempo adecuado de mezclado, dado que puede conferir efectos negativos a las propiedades físicas de los comprimidos, entre los que podemos mencionar la reducción de dureza, aumento en el tiempo de desintegración, variación de peso, problemas de biodisponibilidad. Por ende, es importante determinar la concentración y el tiempo de mezclado (7 y 8).

Se han realizado varios estudios de diferentes lubricantes, donde demuestran que presenta ventajas considerables el uso de mezclas

binarias para cubrir todas las propiedades de un lubricante (9 y 10)

Las características que presentan dentro de la formulación son:

Deslizantes. Facilitar el flujo del granulado a comprimir.

Lubricantes propiamente dichos. Evitar la fricción entre los punzones y la matriz.

Antiadherentes. Facilitar la eyección del comprimido, disminuyendo la fricción comprimido - matriz.

Los lubricantes son utilizados en bajas concentraciones debido a su carácter hidrofóbico, generalmente a una concentración de 1 a 2% .

Los lubricantes deben mezclarse con sumo cuidado y en concentraciones adecuadas, de tal forma de que sus propiedades beneficien al material por comprimir sin causar problemas de variación de peso, desintegración y disolución (7, 9 y 10).

En un estudio realizado por F. Poot y F. Gaisoain reportan que la combinación de 0.5% de Estearato de Magnesio y 0.5% de Aereosil 200, proporcionan una mezcla con excelentes propiedades de lubricación, antiadherencia y deslizamiento, evitando al máximo alterar sus propiedades físicas. (17).

Son varias las sustancias que pueden desempeñar una o varias propiedades, para facilitar su demostración se realizó un cuadro comparativo de las sustancias más utilizadas en la Industria Farmacéutica (ver cuadro No. 1).

PROCESOS DE FABRICACION.

A través de los años se han realizado diferentes procesos para la fabricación de comprimidos, entre los que destacan:

Material	Concentración	PROPIEDADES		
		Deslizante	Antiadherente	Lubricante
Aerosil 200	2%	Excelente	Excelente	Malo
Estearato Mg.	1%	Malo	Bueno	Excelente
Almidón Maíz	5 - 10%	Excelente	Excelente	Malo
Talco	1 - 10%	Bueno	Excelente	Excelente
Parafina		Malo	Bueno	Excelente
Ac. Estéarico	1 - 5%	Malo	Bueno	Excelente
Carbowax 4000		Excelente	Bueno	Excelente

Cuadro # 1 PROPIEDADES DE LOS LUBRICANTES (1, 2 y 15).

Proceso de Fabricación por Vía Húmeda. En el proceso por Vía Húmeda es utilizado un agente aglutinante para formar partículas de un tamaño determinado, con adhesividad propia.

Se han realizado estudios resaltando la importancia que representa el uso de un buen tamaño de partícula, ya que puede afectar las propiedades de los comprimidos, así como también puede afectar el tiempo de mezclado (13 y 14).

Los gránulos deberán presentar fluidez y disminuir considerablemente las fuerzas de compresión.

El proceso por Vía Húmeda tendrá las siguientes operaciones: pesar, tamizar, humectar, granular, secar, tamizar, mezclar y comprimir.

Proceso de Fabricación por Doble Compresión. En el proceso de Doble Compresión se utiliza una etapa de precompresión de los materiales a fabricar, otorgándole así el nombre a este proceso en seco.

El proceso de Doble Compresión tendrá las siguientes operaciones: pesar, tamizar, mezclar, precomprimir, triturar tamizar, mezclar y comprimir.

Proceso de Fabricación por Compresión Directa. Como alternativa a los procesos clásicos de granulación por Vía húmeda y Seca, podía seguirse por la ruta de la Compresión Directa.

El desarrollo de diluentes procesados especialmente para que tengan flujo libre a tamaños reducidos de partícula, han permitido la llamada Compresión Directa.

El método de Compresión Directa consiste en pesar, tamizar, mezclar y comprimir.

El método más usado es el proceso por Vía Húmeda, pero éste proceso representa mayor costo en comparación a los otros, permitiendo por medio de este proceso una mayor uniformidad en los ingredientes activos. Las desventajas que presentan es el de mayor tiempo de proceso, requiere para su fabricación de mayor número de excipientes, utiliza mayor número de equipo y material humano, también requiere de mayor número de pasos, lo cual puede incurrir en el error humano.

En éste proceso no se puede utilizar materias primas activas que son termolábiles o aquellos en los que son afectados por la humedad.

Los excipientes utilizados para Compresión Directa deberán poseer características tales como flujo propio, de tal suerte de agregar la mínima cantidad de lubricantes, también deberán promover una rápida desintegración y ser fácilmente compresibles, sin la necesidad de utilizar grandes fuerzas de compresión, ya que puede afectar y promover el rápido desgaste del equipo.

Según Galimberti (17), existen cuatro reglas fundamentales para lograr un buen comprimido:

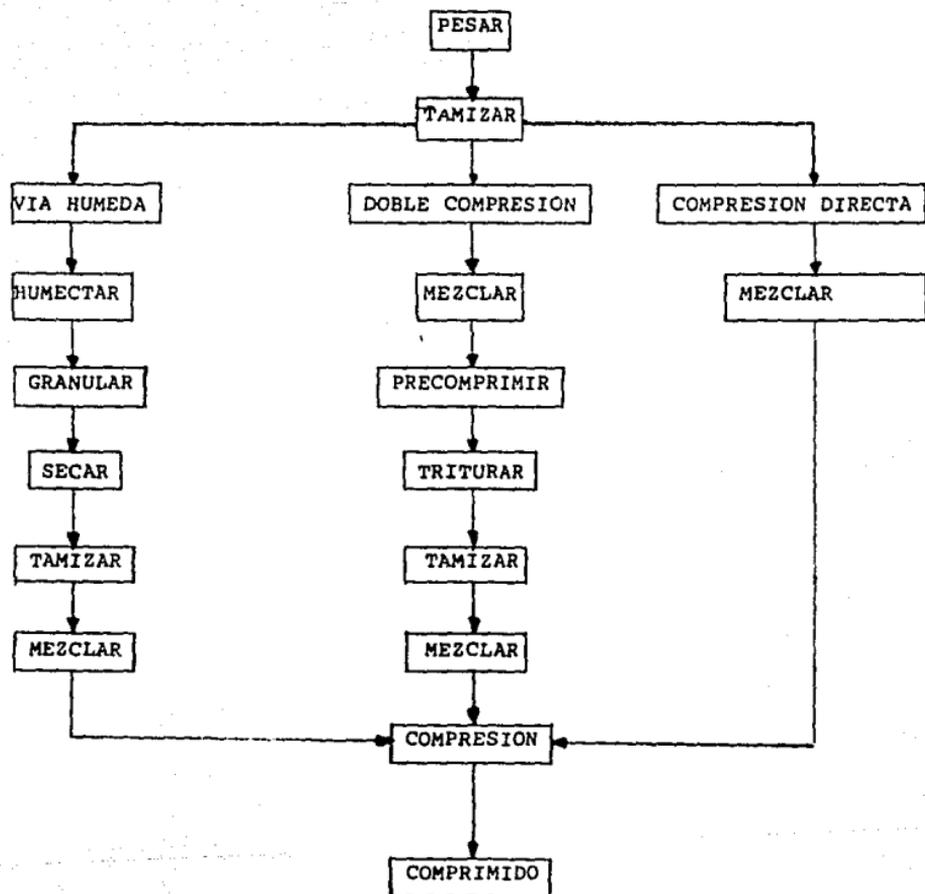
- 1.- Uniformidad de partícula.
- 2.- Buen flujo.
- 3.- Cohesión suficiente.
- 4.- Adhesión mínima.

Hay que hacer énfasis en los dos primeros principios, es decir, el flujo y la cohesión, se sabe que mientras más pequeñas son las partículas más resistente es el comprimido, y por otro lado, mientras más grande son las partículas mejores propiedades de flujo presenta, así llegamos al verdadero problema de la compresión, el lo-

grar gránulos de tamaño uniforme, suficientemente grandes para lograr buenas propiedades de flujo y suficientemente pequeños para que den una buena cohesión (14).

En el cuadro No 2, son evidentes las ventajas técnicas y económicas de la Compresión Directa, sobre los tradicionales procedimientos de granulación.

El proceso de fabricación por Compresión Directa presenta mejores garantías de uniformidad de dosificación y de estabilidad, ahorro en costo de mano de obra, instalaciones más sencillas y económicas, con la eliminación de hornos y granuladores. Se puede llegar a prever, con la Compresión Directa, la automatización del procedimiento continuo en la fabricación de un comprimido (14).



Cuadro # 2

1.2. ENSAYOS PARA POLVOS Y COMPRIMIDOS.

1.2.1. ENSAYOS PARA POLVOS (PROPIEDADES REOLOGICAS).

El estudio de las propiedades de los polvos, facilita el lograr una buena formulación para los comprimidos, mejorando sus características físicas. Es importante la determinación del tamaño de partícula, ángulo de reposo, densidad aparente y velocidad de flujo, como propiedades a analizar.

Scott - Blair destaca la importancia que presenta la reología en farmacia y sugiere su aplicación para la formulación y el análisis de ciertos productos farmacéuticos.

1.2.1.1 DENSIDAD APARENTE.

Resulta difícil encontrar polvos que consten de partículas de forma esférica y mucho menos, encontrar un polvo con un tamaño uniforme. Esto hace pensar que al ser colocados en un recipiente, pueden adoptar cualquier disposición intermedia entre los dos tipos ideales de empaquetamiento, que son: romboédrico y cúbico.

Si el tamaño de las partículas es muy diferente, las más pequeñas pueden filtrarse y colocarse entre las más grandes, obteniéndose entonces porosidades bajas. Pero si los polvos contienen partículas floculadas o agregados que den lugar a la formación de puentes y arcos en el empaquetamiento, la porosidad puede ser muy grande.(9)

La densidad se puede definir como: la relación que existe entre el peso del polvo y el volumen que ocupa.

El término ligero cuando se aplica a los polvos de interés farmacéutico, significa que tiene una densidad referida al volumen to-

tal pequeño, o sea un gran volumen total, mientras que el término pesado indica que el polvo posee la citada densidad grande a un volumen total pequeña.

La prueba de Densidad Aparente consiste en introducir a un recipiente una determinada cantidad del material a ensayar, la probeta se deja caer 10 veces sobre un paño, desde una altura de 10 centímetros. La densidad se obtiene en gramos por centímetro cúbico.

1.2.1.2. ANGULO DE REPOSO.

El ángulo de reposo se puede definir como el máximo ángulo posible que puede formar la superficie de un polvo acumulado en forma de cono con la superficie sobre la cual se apoya.

Las fuerzas de rozamiento de un polvo suelto pueden medirse por medio de ángulo de reposo, las partículas del polvo se deslizarán por sus costados, hasta que las fuerzas de rozamiento partícula-partícula, que forman la superficie con un ángulo θ , se equilibren con las fuerzas de gravedad.

La tangente del ángulo de reposo es igual al coeficiente de rozamiento entre las partículas (6).

El ángulo de reposo se puede determinar por medio de la siguiente ecuación:

$$\tan \theta = h/r$$

en donde:

θ = ángulo de reposo

h = altura del cono

r = radio de la base del cono

Diversos autores (2, 4, 5, 6 y 8) han destacado varias cualidades que presenta el estudio del ángulo de reposo. En general podemos decir que el ángulo de reposo es mayor cuando más toscas y más irregulares son las superficies de las partículas.

Se ha demostrado que la adherencia de los polvos está directamente relacionada con el ángulo de reposo.

El ángulo de reposo es mayor cuando es más pequeño el tamaño de partícula, también se sabe que al agregar pequeñas cantidades de un lubricante el ángulo de reposo desciende, pero cuando la adición se incrementa, lo hace el ángulo de reposo. Con un incremento en la fricción, hay un incremento en el ángulo de reposo.

El ángulo de reposo depende de la mutua fricción entre las partículas, con un incremento en fricción, hay un incremento en el ángulo de reposo. Un pequeño valor en el ángulo indica que el polvo tiene fácil flujo.

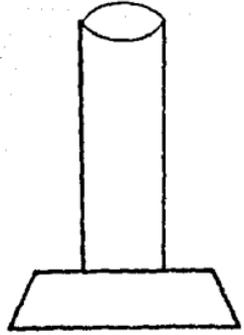
Existen varios métodos para medir el ángulo de reposo de los polvos y granulados, entre los más importantes se encuentran:

1.- El método del cilindro, descrito por Orr, en el cual, el ángulo de reposo es obtenido al levantar un cilindro conteniendo una cantidad de polvo, sobre una base de diámetro conocido (fig. 1).

2.- El método del embudo, es obtenido al dejar caer el material desde una determinada altura, formando de esta manera un montón de polvo en forma de cono (fig. 2).

3.- Método de la caja, la medición del ángulo de reposo se logra al drenar una cierta cantidad de polvo contenida en una caja sobre una base de diámetro conocido (fig. 3).

A)



B)

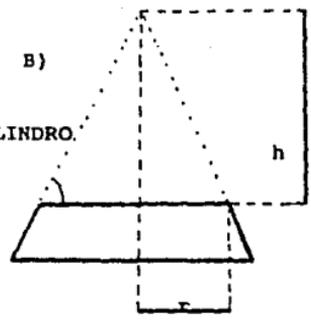
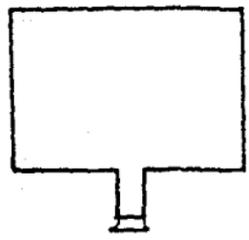


fig.1 METODO DEL CILINDRO.

A)



B)

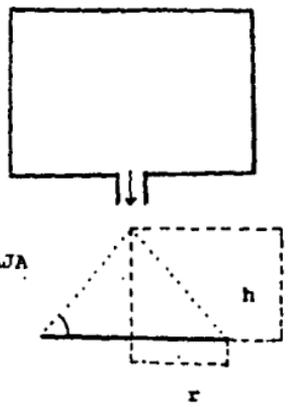
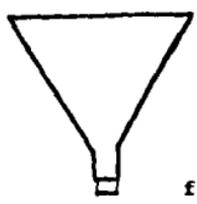


fig. 3 METODO DE LA CAJA

A)



B)

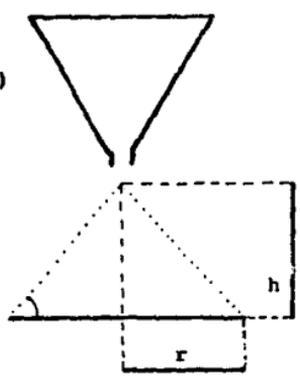


fig.2 METODO DEL EMBUDO

Existe una relación entre el ángulo de reposo y la velocidad de flujo, lo cual queda determinado por: i) las partículas mayores de 200 micras, tienen un valor de ángulo de reposo bajo y estupendas propiedades de flujo. ii) Las partículas entre 100 y 200 micras constituyen una región de transición donde la cohesión y la fricción son importantes, el ángulo de reposo tiene un valor alto y el flujo es pobre. iii) Partículas menores de 100 micras, el ángulo de reposo es aproximadamente de 90° y el flujo es malo.

Según Parrott, los polvos farmacéuticos deben de estar comprendidos en un rango de 34 a 48° para que presenten buenas características de flujo, y para Lewis el rango es de 20 a 40° (8).

1.2.1.3. VELOCIDAD DE FLUJO.

La velocidad de flujo es un parámetro importante de determinar para las formas sólidas, existe una relación entre el ángulo de reposo, tamaño de partícula y la velocidad de flujo. Se sabe que mientras más grande sean las partículas, el polvo presenta mejor flujo.

También sabemos que existe una relación inversa entre el ángulo de reposo y la velocidad de flujo, es decir, que mientras más pequeño es el ángulo de reposo, más grande es la velocidad de flujo.

Con una buena velocidad de flujo se puede evitar el problema de variación de peso, tan frecuente en las máquinas rotativas de alta velocidad, es de suponer que la velocidad de flujo se ve afectada por la cantidad de polvos finos presentes, así como de la cantidad de lubricante usado.

Para la determinación de la velocidad de flujo se puede usar un

un cono, el material del equipo a utilizar pueden dar diferencias considerables en el resultado, así como la altura del equipo puede variar la velocidad de flujo (8).

El flujo es independiente de la forma del orificio y es directamente proporcional al tamaño del orificio (6).

La velocidad de flujo puede definirse como: la cantidad de polvo que fluye a través de un orificio dado, por unidad de tiempo. Generalmente es expresada en gramos por minuto (5).

En 1965 McDougall y Evans encontraron una ecuación para la determinación de la velocidad de flujo (8):

$$W = k \left[\frac{1}{2} (1 + 3)^{\theta} \right]^{0.5} \rho D_o^{2.5}$$

Donde:

W = Velocidad de flujo

p = densidad del material

Do = Diámetro del orificio

θ = Angulo de reposo.

k = Constante de la gravedad.

La velocidad de flujo puede ser usada para evaluar la efectividad de un lubricante.

1.2.2. ENSAYOS PARA COMPRIMIDOS.

La determinación de las propiedades físicas de los comprimidos, indican el buen control de sus características. En diversos Laboratorios sus normas son más estrechas, derivando comprimidos de mejor calidad.

El tamaño y forma de las tabletas dependerá de la elección del juego de punzones, existen diferentes formas; triangular, circular, cuadrada, oval, rectangular, etc.

Los ensayos a los comprimidos se realizan para comprobar la calidad de la producción; uniformidad, estabilidad y biodisponibilidad del producto.

Los parámetros que están incluidos son: dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, velocidad de disolución, uniformidad de contenido y variación de peso.

1.2.2.1. DUREZA.

Generalmente éste parámetro es determinado por las especificaciones de cada Laboratorio.

La dureza mide la resistencia a la ruptura, para ello se han diseñado diferentes aparatos como; el Stokes-Monsato, Strong-Cobb, Pfizer y el Erweka.

Diversos autores al realizar estudios sobre dureza de los comprimidos, resaltan que la dureza es directamente proporcional a la desintegración, influyendo también el tamaño de partícula, la fuerza de compresión y los materiales que forman parte de la formulación.

1.2.2.2. FRIABILIDAD.

Se puede definir la friabilidad como la resistencia de los com-

primidos a la abrasión o pérdida de sustancia.

Para la realización de ésta prueba, son colocados cierto número de comprimidos (aproximadamente 6 gr.) en el tambor previamente pesados, se coloca la tapa y se pone en funcionamiento el aparato por cuatro minutos a 25 r.p.m., en este lapso de tiempo los comprimidos son sometidos a rodamiento y a una caída libre de 15 cm. en cada vuelta. Al finalizar la prueba se pesan nuevamente los comprimidos, el porcentaje de la diferencia del peso inicial y final determina la pérdida de sustancia, la cual es considerada como aceptable cuando el porcentaje es igual o menor al 0.8%. Si durante la prueba existe decapeado, la prueba de friabilidad es declarada como negativa.

$$f = 100 (1 - W_o / W)$$

Donde:

f = friabilidad

W_o = Peso inicial

W = Peso final.

Los valores entre 0.8 a 1.0% en la friabilidad de las tabletas son consideradas como límites superiores de aceptabilidad.

1.2.2.3. TIEMPO DE DESINTEGRACION.

El tiempo de desintegración es definida como el tiempo necesario para que los comprimidos muestra se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave sin núcleo palpablemente duro (3).

La F.N.E.U.M. describe el siguiente aparato: se requiere un dispositivo cesta-canastilla, un vaso de precipitados de 1 lt. de capa-

cidad, o bien un recipiente adecuado similar, donde se deposita el líquido de inmersión; un baño maria, que es un depósito rectangular con doble fondo para agua, la que se calienta aléctricamente a $37^{\circ} \pm 1^{\circ} C$ cuya temperatura se regula por medio de un termostato o bien otro dispositivo adecuado para calentamiento; un motor eléctrico provisto de un regulador de velocidad apropiado y de otros mecanismos, que se utilizan para subir y bajar la cesta-gradilla dentro del líquido de inmersión contenido en el vaso, a lo largo de una distancia entre 5 y 6 cm., a una frecuencia constante entre 28 y 32 ciclos por minuto. El volumen del líquido de inmersión contenido en el vaso debe ser tal, que cuando la cesta-gradilla ascienda, la malla colocada en su parte inferior, quede por lo menos 2.5 cm. bajo la superficie del líquido y, cuando descienda, a 2.5 cm. de distancia del fondo del recipiente.

La cesta-gradilla está equipada con dos discos de plástico de cerca de 9 cm. de diámetro y 6 mm. de espesor cada uno y con 6 perforaciones de 24 mm. de diámetro aproximadamente, dispuestos a igual distancia del centro de la placa y equidistantes una de la otra. Los discos están separados y sostenidos verticalmente por tubos de vidrio de cerca de 23.5 mm. de diámetro externo, 21.5 mm. de diámetro interno y $7.75 \text{ cm} \pm 0.25 \text{ cm.}$ de longitud, cuyos extremos están abiertos. El disco superior está provisto de una placa de acero inoxidable de cerca de 9 cm. de diámetro y 1 mm. de espesor, con seis perforaciones, cada una de 20 mm. de diámetro aproximadamente, que deben coincidir con las perforaciones del disco superior de plástico y con el extremo superior de los tubos de vidrio. El disco de plástico in-

ferior tiene en su superficie inferior un tamiz de alambre de acero inoxidable (malla 10), fijo mediante tornillos; un eje central de acero inoxidable (flecha), de cerca de 8 cm. de longitud, unido a la placa superior de acero inoxidable. Su extremo superior termina en un orificio a través del cual pasa un alambre o resorte de acero inoxidable. Los discos de plástico, placa de acero inoxidable y malla de acero inoxidable se mantiene unidos y rígidos mediante tres pernos.

El procedimiento indica que en cada uno de los 6 tubos de la cesta-gradilla, se deposita una tableta muestra, se coloca un disco y el aparato se pone en movimiento, usando como líquido de inmersión agua a $37 \pm 2^\circ \text{C}$, o bien el líquido especificado en la monografía respectiva. Cuando ha transcurrido el tiempo especificado, la cesta-gradilla se eleva para separarla del líquido de inmersión y los comprimidos se observan. Todos deben haberse desintegrado completamente y si no sucede así con una tableta o dos muestra, la prueba se repite con otras doce, de un total de 18 comprimidos ensayados, cuando menos 16 deben desintegrarse completamente (23).

Un tiempo corto de desintegración, indica que el principio activo podrá ser liberado más fácilmente, y así lograr una disolución aceptable.

El tiempo de desintegración puede ser afectado por diferentes parámetros, como la fuerza de compresión, la cantidad de lubricante utilizado, el tamaño de partícula, entre otras.

1.2.2.4. VELOCIDAD DE DISOLUCION.

Para que un comprimido libere al principio activo y se incorpo-

re al torrente sanguíneo, es necesario que se efectuen satisfactoriamente los siguientes sucesos; liberación del principio activo y su posterior disolución, difusión del principio activo, distribución hasta la circulación o biodisponibilidad.

Diversos factores pueden afectar la disolución, entre ellos se encuentran la temperatura, agitación, viscosidad, aditivos de la formulación, adsorción, polimorfismo, ingredientes tensoactivos, cantidad de medio de disolución, etc.

El aparato que describe la F.N.E.U.M. es el siguiente:

Está formado de cuatro partes; un baño de agua apropiado, un recipiente de 1 lt. de vidrio o de otro material inerte transparente y provisto de una cubierta; un motor de velocidad variable y una canastilla cilíndrica de acero inoxidable.

El baño de agua debe ser de tamaño conveniente, para que durante la prueba, el agua se mantenga en constante movimiento, a temperatura de $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$. El recipiente es cilíndrico con el fondo ligeramente cóncavo, de 16 cm de alto y de 10 cm. de diámetro interior y con capacidad nominal de 1 lt. La boca del recipiente está bordeada y lleva adaptada una cubierta que tiene cuatro orificios, uno de los cuatro está en el centro. La flecha del motor está provisto de un regulador de velocidad para variarla entre 25 y 150 r.p.m. y mantenerla durante la prueba a la velocidad especificada en la monografía respectiva, con una variación de $\pm 5\%$. El motor se suspende arriba del recipiente, de tal manera que se pueda bajar y subir. La flecha es de 6 mm. de diámetro y de cerca de 30 cm. de largo. Debe girar sobre el eje del motor para que la canastilla gire suave y uniformemente. La canastilla consta de dos partes, la superior ensamblada a la

flecha, es de un material sólido y tiene una abertura de 2 mm.; está provista con tres resortes que permiten retirar la parte baja, o la propia canastilla para recibir la muestra por ensayar. La parte móvil de la canastilla es un cilindro de alambre de acero inoxidable trenzado, de 3.6 cm. de alto y de 2.5 cm. de diámetro, bordeada de una hoja metálica estrecha.

Como medio de disolución se usa el especificado en la monografía respectiva. A menos que se indique otra cosa, el volumen del recipiente se mantiene constante agregando un volumen del medio de disolución, equivalente al que se toma para analizarlo.

A menos que se indique otra cosa en la monografía respectiva, en el recipiente, previamente mantenido a temperatura constante mediante inmersión en un baño de agua, se depositan 900 ml. del medio de disolución y se deja que su temperatura sea de $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$. En la canastilla se coloca un comprimido. El aparato se ensambla y la canastilla se sumerge hasta una distancia de 2 ± 0.2 cm. del fondo del vaso. La canastilla se hace girar a la velocidad especificada en la monografía respectiva, las muestras se retiran a los tiempos indicados y se analizan, siguiendo los procedimientos generales descritos en la monografía respectiva.

La prueba se repite empleando otras cinco unidades de dosificación. Las seis unidades de dosificación deben de satisfacer las especificaciones indicadas en la monografía respectiva. Si una o dos unidades de dosificación están fuera de éstas, la prueba se repite utilizando seis unidades más de dosificación, por lo menos 10 de las 12 unidades deben satisfacer las especificaciones de la prueba.

1.2.2.5. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

La prueba de uniformidad de contenido es de suma importancia, es una manera de corroborar la presencia indicada de principio activo, además de la variación de éste.

Para la realización de esta prueba se seleccionan una muestra compuesta de 30 unidades de dosificación y, a menos que se indique otra cantidad, se valoran 10 individualmente, como se indica en la monografía respectiva. Si la cantidad de ingredientes activos en cada unidad es menor del requerido para la valoración, el grado de la solución y/o el volumen de las alícuotas, se ajusta de manera que la concentración final sea la especificada en la valoración anotada en la monografía.

Las especificaciones de la prueba son satisfactorias si el contenido de cada una de nueve comprimidos queda dentro de los límites comprendidos entre el 85 y el 115% de promedio de las tolerancias especificadas en la declaración de contenido de la monografía respectiva, y si el contenido de ninguna de las tabletas queda fuera de los límites comprendidos entre el 75 y el 125% de ese promedio. Si el contenido de no más de dos comprimidos queda fuera de los límites comprendidos entre el 85 y el 115%, se valora cada una de los 20 comprimidos restantes.

Las especificaciones de la prueba son satisfactorias si el contenido de cada una de esos 20 comprimidos queda dentro de los límites comprendidos entre el 85 y el 115% del promedio de tolerancias especificado en la declaración de potencia de la monografía respectiva (1,3 y 23).

1.2.2.6. VARIACION DE PESO.

Uno de los factores que afectan considerablemente la calidad de los comprimidos es la variación de peso.

Se debe verificar constantemente el peso de los comprimidos.

Generalmente se lleva un control constante a un determinado tiempo, utilizando una gráfica para observar las variaciones durante la compresión.

La F.N.E.U.M. indica el siguiente procedimiento para la determinación de la variación de peso: Se pesan individualmente 20 tabletas enteras y se calcula el peso promedio; los pesos de cuando más de 2 de ellas, pueden diferir del peso promedio en mayor cantidad del porcentaje indicado en la tabla No. 3 y ninguna debe diferir de dicho peso promedio en más del doble del por ciento respectivo (3 y 3).

Peso promedio de tabletas en mg.	Por ciento de diferencia
de 130 o menos	10
de 131 a 324	7.5
de 324 o más	5.0

tabla # 3

C A P I T U L O II

2. MONOGRAFÍAS DE LOS EXCIPIENTES ESTUDIADOS.

2.1. AVICEL PH-102

La celulosa microcristalina Avicel PH, es una alfa celulosa dipolimerizada y purificada, obtenida de las plantas fibrosas.

Las cualidades más importantes de la celulosa microcristalina, que hacen que sea de utilidad para el proceso de compresión directa son: la pureza, el potencial de dilución, la baja presión para la compresión, las escasas necesidades de lubricante y la rápida desintegración (18).

El método de fabricación mediante la hidrólisis ácida resulta esencial para la obtención de un producto con un alto nivel de cualidades como las citadas anteriormente.

La hidrólisis ácida en caliente, seguida de un secado aplicando elevadas temperaturas, le confieren un alto grado de pureza.

La segunda cualidad, el potencial de dilución, se define como la capacidad de una determinada cantidad de excipiente para combinar con una dosis de principio activo dada, componiendo una tableta aceptable. Existen dos factores de suma importancia para favorecer el potencial de dilución; uno es la baja densidad aparente y el otro, la amplia distribución en tamaño. La densidad aparente es baja debido al escaso peso específico de la celulosa (1.5 g/c.c.) y a la formación de las partículas porosas y de forma irregular.

La tercera cualidad importante es la baja presión de compresión ya que al consumirse menor cantidad de energía para fabricar las ta-

bletas, se desgasta menos el equipo.

La celulosa microcristalina presenta estupendas cualidades de autolubricación, precisando menores cantidades de lubricante.

La celulosa microcristalina posee buena desintegración, es debida a la ruptura instantánea de las cadenas hidroxílicas una vez puestas en agua. La estructura de los microcristales permite el rápido paso del agua al interior de la tableta.

En el método de fabricación de la celulosa microcristalina, la materia prima es la pasta de madera tipo disolvente, la cual se calienta con ácido mineral diluido, con ello se destruye la estructura fibrosa característica de la celulosa vegetal, obteniéndose celulosa en forma de partículas. Dicha pasta acuosa es seguidamente triturada purificada y secada por atomización, formándose el polvo celulósico microcristalino. El tamaño de partícula y la distribución del polvo se modifican mediante la regulación de las condiciones de pulverización y secado.

Los procedimientos analíticos para el Avicel PH son los siguientes: (19)

IDENTIFICACION:

Mezclar 30 gr. de celulosa microcristalina con 270 ml. de agua en un mezclador potente (180 r.p.m.) por 5 minutos.

Transfiera 100 ml. de esta mezcla a una probeta graduada de 100 ml. y déjela reposar por 3 hr. Se obtiene una dispersión blanca, opaca y libre de burbujas, la cual no debe

formar un líquido supernadante en la superficie.

PERDIDA AL SECADO:

Seque el Avicel PH durante 3 hr. a 105°C
Siga el procedimiento señalado en N.F.
XIV, pag. 906

METALES PESADOS:

Siga el procedimiento señalado en el N.F.
XIV pag. 898, para metales pesados, úse
el método II.

RESIDUO DE IGNICION:

Siga el procedimiento señalado en el NF
XIV, pag. 955

SUBSTANCIAS SOLUBLES EN

Mezcle 5 gr. de Avicel PH con 80 ml. de
agua destilada y agite durante 10 min.

AGUA:

Filtre la dispersión a través de un pa-
pel filtro Whatman # 42, dentro de un
vaso de precipitados tarado. Evapore el
filtrado hasta sequedad en un baño de
vapor y seque a 105° C durante 1 hr.

pH:

Agite cerca de 5 gr. de celulosa micro-
cristalina con 40 ml. de agua durante 20
min. y centrifuge, el pH del líquido su-
pernadante esta entre 5.0 y 7.0

2.2. ELCEMA G-250

La celulosa microfina Elcema G-250, es una alfa celulosa, al
igual que el Avicel PH-102.

El Elcema G-250 también presenta estupendas características de
auto lubricación, pero se ha demostrado (15) por Lerk y Bolhuis que

la resistencia de la tableta de celulosa microcristalina queda escasamente afectada por la adición de un 0.5% de Estearato de Magnesio, mientras que la celulosa microfina se ve su resistencia a la compresión radicalmente afectada (20').

- COMPOSICION QUIMICA:** La celulosa micronizada esta compuesta celulosa natural de alta concentración, d-celulosa consistente en d-glucosa cuyas moléculas forman glucósidos mediante ligaduras 1,4-B.
- DESCRIPCION:** La celulosa micronizada es un polvo blanco granulado, inodoro e insípido.
- SOLUBILIDAD:** La celulosa es insoluble en agua, en ácidos diluidos y en solventes orgánicos.
- TAMAÑO DE PARTICULA:** El tamaño de partícula promedio es de 90 a 250 micras.
- PERDIDA AL SECADO:** Pesar una cantidad de Elcema G-250 durante 2 hr. a 105° C, pierde menos del 6%.
- pH:** Pesar cerca de 5 gr. de Elcema G-250 en 100 ml. de agua, agitar y determinar el pH. El pH esta entre 6.5 a 7.5
- IDENTIFICACION:** Mezclar 30 gr. con 270 ml. de agua, agitar durante 5 min. Transferir 100 ml. de la mezcla a un matraz de 100 ml. y dejar reposar durante 3 hr. Se produce una dispersión de color blanco opaco, no debe formarse liquido sobrenadante en la superficie.

2.3. MEGGLE-TABLETTOSE.

La Meggle-Tablettose es una alfa lactosa pura de fórmula $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ y no contiene aditivos.

La calidad de la Meggle-Tablettose esta conforme a los requerimiento farmacéuticos. La humedad libre contenida es aproximadamente del 0,15%

La estructura física de la Meggle-Tablettose esta especialmente desarrollada para comprimirse directamente.

Las propiedades de la Meggle-Tablettose son: buenas propiedades de aglutinante, fácil mezclado, buen flujo, estabilidad de color y estabilidad de humedad.

La Meggle-Tablettose puede presentar grandes ventajas en relación a sus propiedades, como poder ser usada como excipiente para compresión directa sin la necesidad de un aglutinante, y puede ser comprimida a bajas presiones lo cual reduce el trabajo y el desgaste del equipo.

Las tabletas hechas a base de Meggle-Tablettose tienen dureza elevada, baja friabilidad, bajos tiempos de desintegración y no tienden a capearse o laminarse.

Los requerimientos analíticos para la Meggle-Tablettose son los siguientes: (21)

FORMULA QUIMICA: $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$

PESO MOLECULAR: 360

ASPECTO: Blanco, polvo cristalino.

ASPECTO DE LA SOLUCION: Siguiendo el método B EP vol. I, es una solución clara e incolora y sin olor.

IMPUREZAS CON REACCION ACIDA O ALCALINA:	Siguiendo el método EP vol. II, no más de 1.1 ml.
ROTACION ESPECIFICA:	Según EP vol. I es de 52.5°
PLOMO:	Siguiendo el EP vol. II es menor de 0.5ppm
CENIZAS DE SULFATO:	Siguiendo el EP vol. II a 850° tiene como máximo el 0.1%
HUMEDAD:	La humedad a 4 hr. a 88° C ± 2° es de aproximadamente 0.15%

2.4. VANPRES FORMULA UNO.

Las especificaciones analíticas para el Vanpres F-1 son las siguientes: (22)

ASPECTO:	Cristales de color blanco grisáceo, sin olor y sin sabor.
SOLUBILIDAD:	Prácticamente insoluble en agua y en la mayoría de los solventes orgánicos, parcialmente soluble en ácidos y álcalis dil.
pH:	En suspensión acuosa al 10% es de 7.0 ± 1
DENSIDAD APARENTE:	Pesar 10 gr. y ponerlos en una probeta graduada de 25 ml. compactar dejando caer libremente el cilindro sobre una base 10 veces de una altura de aproximadamente 1 cm. y leer el volumen Va. $D.A. = 10/Va = 0.750\text{gr/ml} \pm 20\%$
PERDIDA AL SECADO:	A 105°C a peso constante, no es mayor de 12%

- OXIDANTES:** Tratar 5 gr. con 5 ml. de agua y 1 ml. de ácido acético, agitando hasta obtener una suspensión homogénea, agregar 0.5 ml. de solución saturada de yoduro de potasio, mezclar y dejar reposar 5 min. No se observa coloración azul, café o violeta.
- CARBONATOS:** Mezclar 1 gr. con 5 ml. de agua y agregar 2 ml. de ácido clorhídrico. No se produce efervescencia.
- CLORUROS:** Tratar 1 gr. con 10 ml. de agua y 2 ml. de ácido nítrico agitar mecánicamente 30 min. agregar 10 ml. de agua y filtrar. Agregar al filtrado 1 ml. de nitrato de plata S.R.: La turbidez producida no es mayor de la que se obtiene con 1 ml. de solución 0.02 N de ácido clorhídrico (0.25%).
- FIERRO:** Pesar 500 mg. y mezclar con 10 ml. de agua, agregar 0.5 ml. de HCl, agitar durante 15 min filtrar y añadir 3 gotas de solución acuosa al 1% de ferrocianuro de potasio. En 30 seg. la mezcla no debe tomar color azul.
- METALES PESADOS:** Pesar y mezclar 1 gr. con 3 ml. de HCl dil. y 20 ml. de agua, agitar mecánicamente 30 min. diluir a 50 ml. y filtrar. En uno de dos tubos de Nessler de 50 ml., tomar el equivalente a 20 ppm de solución estándar de plomo y

diluir a 25 ml. En el otro tubo de Nessler, medir 25 ml. de la solución de ensayo, ajustar el pH de ambas soluciones entre 3 y 4. Diluir a 40 ml. y mezclar. Agregar a cada tubo 10 ml. de solución reciente de H_2S . Mezclar y comparar las soluciones a los 5 min. La solución de ensayo no debe ser más oscura que la solución estándar.

IDENTIFICACION:

Tratar 1 gr. con 20 ml. de agua y agitar hasta obtener una suspensión homogénea. Calentar a ebullición, hervir 2 min. y dejar enfriar. A una porción de la jalea obtenida agregar yodo S.R.: se obtiene una coloración de azul violeta a azul intenso.

2.5. METRONIDAZOL.

Las especificaciones analíticas para el Metronidazol son las siguientes:

DESCRIPCION:

Polvo cristalino o cristales de color blanco o amarillo pálido, inodoros. Es estable al aire pero se oscurece al exponerlo a la luz.

SOLUBILIDAD:

Poco soluble en agua, alcohol y cloroformo, ligeramente soluble en éter.

ENSAYOS DE IDENTIDAD:

En B.M. se calientan, durante cinco min. aprox 10 mg. de Metronidazol con una mezcla de 1 ml. de agua, 0.25 ml. de ácido clorhídrico y 10 mg

de polvo de zinc. Se filtra, se enfría, se agrega 1 ml. de una solución 1:100, recientemente preparada, de nitrito de sodio y se destruye el exceso de nitrito, agregando una solución 1:20, recientemente preparada, de ácido sulfámico. A 1 ml. de esta solución se agrega 1 ml. de S.R. de 2-naftol: se produce coloración roja intensa.

Se disuelve aproximadamente 30 mg. de Metronidazol, en 2 ml. de S.R. de hidróxido de sodio, calentando suavemente: se produce coloración roja-violeta intensa, que cambia a amarillo al agregarle un exceso de ácido clorhídrico diluido y nuevamente cambia a rojo violeta al agregarle un exceso de S.R. de hidróxido de sodio. Se disuelven aproximadamente 150 mg. de la muestra en 10 ml. de ácido sulfúrico diluido 1:350, se agregan 10 ml. de S.R. de trinitrofenol y se deja reposar durante 30 min. El precipitado así obtenido se lava con varias porciones pequeñas de agua fría con ayuda de succión y se deseca a 105° durante una hora: funde entre 148° y 152°

PRECAUCION: Los picratos pueden explotar.

TEMPERATURA DE FUSION: Entre 159° y 163°

PERDIDA AL SECADO: La muestra desecada a 105° durante 2 hr. pierde cuando más, el 0.5% de peso.

- RESIDUO DE IGNICION:** No más del 0.1%
- METALES PESADOS:** El residuo obtenido en la prueba anterior se disuelve en 1 ml. de ácido clorhídrico, se evapora a sequedad y se disuelve en 25 ml. de agua: no más de 50 p.p.m.
- PRESENCIA DE SUBSTANCIAS NO BASICAS:** La solución de 1 gr. de muestra en 10 ml. de ácido clorhídrico diluido 1:2, es completa y clara.
- VALORACION:** Se disuelve aproximadamente 100 mg. de Metronidazol, en 20 ml. de anhídrido acético y se calienta muy ligeramente hasta completa disolución. Se enfría, se agrega una gota de S.I. de verde de malaquita y se titula empleando una microbureta de 10 ml. con solución 0.1 de ácido perclórico, hasta la aparición de coloración verde amarillenta que es el punto final. Se efectúa una prueba en blanco para hacer las correcciones necesarias. Cada ml. de solución 0.1 N de ácido perclórico equivale a 17.12 mg. de $C_6H_9N_3O_3$
- INDICACION:** Tricomocida.
- DOSIS:** Por vía oral, 250 mg. 3 veces al día en la mujer o dos veces al día en el hombre, durante 10 días.
- CONSERVACION:** En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

2.6 TABLETAS DE METRONIDAZOL.

Contiene no menos del 95.0% y no más del 105.0 % de la cantidad

de $C_6H_9N_3O_3$ indicada en el marbete.

ENSAYOS DE IDENTIDAD: Moler finamente no menos de 10 tabletas, pasar una cantidad de polvo equivalente a 100 mg. de Metronidazol, agitar con 40 ml. de cloroformo por 15 min., filtrar y evaporar el filtrado a sequedad con corriente de nitrógeno o aire seco. El espectro de absorción infrarroja de la muestra, debe exhibir máximos a las mismas longitudes de onda que una preparación de Sref. de Metronidazol, tratada en las mismas condiciones.

VARIACION DE PESO: Cumple los requisitos.

DISOLUCION: Q=85%. Emplear el aparato No. 1 a 100 r.p.m., durante 60 min. y 900 ml. de solución 0.1 N de ácido clorhídrico como medio de disolución. Determinar la cantidad de $C_6H_9N_3O_3$ disuelta, a partir de las absorbancias obtenidas, a una longitud de onda de 274 nm, en porciones filtradas de la solución bajo prueba, adecuadamente diluida con solución 0.1 N de ácido clorhídrico y comparada con una solución de Sref de Metronidazol de concentración conocida, disueltas en el mismo medio.

VALORACION: Pesar 20 tabletas, determinar su peso promedio y molerlas hasta polvo fino. Pesar una porción del polvo equivalente a 100 mg. de Metronida-

zol, pasar a un filtro de vidrio de porosidad media y extraer con 4 porciones de 10 ml. cada una de acetona caliente. Evaporar los extractos combinados sobre una parrilla de calentamiento y disolver el residuo en 60 ml. aproximadamente de ácido acético glacial. Titular con solución 0,1 N de ácido perclórico, determinar el punto final potenciométricamente, usando electrodos de vidrio-calomel. Correr un blanco de reactivos y hacer las correcciones necesarias. Calcular considerando que cada ml. de solución 0,1 N de ácido perclórico es equivalente a 17.12 mg. de Metronidazol.

C A P I T U L O I I I

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 PROPIEDADES DE LOS EXCIPIENTES.

Los excipientes utilizados son Avicel PH-102 (FMC de México), Elcema G-250 (Degusa, S.A.), Vanpress F-1 (Vanzone S.A.) y Meggle-Tablettose (Meggle Milchindustrie GMBH & COKG).

Se puede observar la selección de dos excipientes relativamente novedosos: Vanpress F-1 y Meggle-Tablettose, que tienen poco tiempo de haber incurcionado en la Industria Farmacéutica como excipientes para compresión directa. Son utilizados en éste trabajo también, excipientes para compresión directa a base de celulosa.

3.1.1. EQUIPO.

El equipo para evaluar las diferentes propiedades estudiadas en este trabajo, se detalla a continuación:

3.1.1.1 TAMAÑO DE PARTICULA.

Para la determinación del tamaño de partícula se utilizó un clasificador vibratorio Tyler, un cronómetro y una báscula de 5 kg. de capacidad Toledo Scale modelo 3710

3.1.1.2. ANGULO DE REPOSO.

Para su determinación se usó un tubo de acero inoxidable con las siguientes características: altura 7.5 cm. y un diámetro externo de 5.8 cm., también es utilizado un tapón de hule con una altura igual a 2.0 cm. y un diámetro de 6.18 cm., un soporte universal con una regla fija al tubo y un vaso de precipitados de 250 ml.

3.1.1.3. DENSIDAD APARENTE.

Para la determinación de éste parámetro se recurrió a una probeta de plástico de 50 c.c., un vaso de precipitados de 250 c.c. y una báscula Toledo Scale de 5 Kg. de capacidad modelo 3710.

3.1.1.4. VELOCIDAD DE FLUJO.

Para evaluar la velocidad de flujo se utilizó un embudo de acero inoxidable de 13 mm. de diámetro interno en la salida, fijo a dos soportes, el embudo esta provisto de una placa con resorte, para disponer la salida del excipiente, una báscula de 5 kg. de capacidad Toledo Scale modelo 3710, un cronómetro y bolsas de polietileno.

3.1.2. PROCEDIMIENTO.

3.1.2.1. TAMAÑO DE PARTICULA.

Este parámetro se desarrolló de la siguiente manera; se determinó el peso de cada malla Tyler, para después adicionar 100 gr. perfectamente pesados en la malla más ancha de una serie de tamices situados uno encima de otro, el de abajo es el de la malla más fina.

Se acciona el vibrador Tyler por espacio de 5 min., terminando el cual, nuevamente es pesada cada malla y restando la tara de ésta, se obtiene el peso retenido en cada una de las mallas.

Se realiza una tabla indicando gramos por ciento en cada malla y para la determinación del tamaño de partícula se usa el promedio entre la malla anterior por la que pasa el excipiente y la malla en la cual se retiene, expresandolo en milímetros.

3.1.2.2. ANGULO DE REPOSO.

En esta determinación se usa una cantidad determinada de excipiente, contenido en un vaso de precipitados, se coloca el tapón de

piente, contenido en un vaso de precipitados, se coloca el tapón de hule en la base del soporte y posteriormente el cilindro metálico en el tapón, se vierte el contenido del vaso al cilindro, cuidando de que el excipiente no se derrame. Se levanta el cilindro con un movimiento rápido y uniforme, y al cono formado se mide la altura desde la superficie de la base, se resta la altura del tapón, y después se divide por el radio del tapón.

De esta manera se obtiene la tangente de θ , se realizan 10 determinaciones para cada prueba, se promedian para obtener el ángulo de reposo.

Se prueba también el excipiente para compresión directa mezclados con lubricantes; se utiliza 1% de Estearato de Magnesio, 1% de Aereosil 200 y una mezcla de 0.5% de Estearato de Magnesio y 0.5% de Aereosil 200, se realiza el mezclado por 3 min. y se efectúa el procedimiento antes descrito.

3.1.2.3. DENSIDAD APARENTE.

El excipiente a prueba se vierte en una probeta de 50 c.c., previamente pesada y se tapa con un tapón de hule, se deja caer la probeta diez veces sobre un paño desde una altura aproximada de cinco centímetros y anotar el volumen final ocupado por el excipiente dentro de la probeta, por último se obtiene el peso del polvo restando la tara de la probeta. el valor obtenido se expresa en gramos por centímetro cúbico.

3.1.2.4. VELOCIDAD DE FLUJO.

Se vierte una cantidad determinada de excipiente a la tolva, se coloca una bolsa de polietileno de peso conocido en la salida de la

tolva de acero inoxidable, se acciona un resorte al mismo tiempo que un cronómetro, para dejar fluir el excipiente, en un tiempo determinado se cierra el orificio de la tolva con el resorte y se detiene el cronómetro al mismo tiempo, se pesa la bolsa de polietileno con el excipiente, se resta el peso de la bolsa y se obtiene el peso del excipiente el cual es dividido entre el tiempo que tarda en fluir, obteniéndose así la velocidad de flujo expresada en gramos por segundo. Las determinaciones se realizan diez veces a diferentes tiempos.

3.1.3. GRAFICAS Y RESULTADOS.

3.1.3.1. TAMAÑO DE PARTICULA.

Los resultados obtenidos en ésta prueba se describen a continuación:

NUM. TAMIZ	AVICEL PH-102	ELCEMA G-250	TABLETTOSE	VANPRES F-1
20	1 gr%	1 gr%	1 gr%	7 gr%
40	96.5 gr%	35.0 gr%	86.0 gr%	22.0 gr%
60	2.0 gr%	56.0 gr%	11.5 gr%	13.0 gr%
80	0.5 gr%	7.0 gr%	2.0 gr%	19.0 gr%
100	0.0 gr%	1.0 gr%	0.0 gr%	34.0 gr%

Cuadro # 1 Tamaño de partícula para excipientes

NUM TAMIZ	METRONIDAZOL
20	78.0 gr%
40	20.0 gr%
60	0.5 gr%
80	0.1 gr%
100	0.0 gr%

Cuadro # 2 Tamaño de partícula principio activo

MATERIALES	ABERTURA	
	m.m.	μ
AVICEL PH-102	0.420	420
ELCEMA G-250	0.250	250
TABLETTOSE	0.420	420
VANPRESS F-1	-	-
METRONIDAZOL	0.840	840

Cuadro # 3 Tamaño de partícula en mm y micras

Como se pudo observar en los cuadros anteriores, existe un tamiz por donde pasa la mayor parte del excipiente, mientras que en el Vanpress F-1 hay una distribución uniforme en todas las mallas por lo cual no se le designó ningún tamaño específico.

3.1.3.2. ANGULO DE REPOSO.

Las determinaciones efectuadas para el ángulo de reposo se realizaron gracias a la siguiente fórmula:

$$\text{Tang. } \theta = h / r.$$

Donde $r = 3.09$ cm. y h se determina en cm.

Los resultados del promedio de 10 determinaciones se detallan a continuación:

MATERIAL	SIN LUBRICANTE	1% ESTEARATO DE MAGNESIO	1% AEREOSIL 200	0.5% ESTEARATO 0.5% AEREOSIL
AVICEL	59.19°	54.91°	53.89°	53.31°
ELCEMA	47.66°	51.12°	41.34°	39.42°
TABLETTOSE	54.56°	46.52°	38.86°	38.96°
VANPRESS	67.55°	47.43°	48.95°	48.03°

Cuadro # 4 Ángulo de Reposo

3.1.3.3. DENSIDAD APARENTE.

El promedio de diez determinaciones es expresada en seguida:

MATERIALES	DENSIDAD APARENTE
AVICEL PH-102	0.363
ELCEMA G-250	0.500
TABLETTOSE	0.680
VANPRESS F-1	0.833

Cuadro # 5 Densidad Aparente en gr / ml

3.1.3.4. VELOCIDAD DE FLUJO.

Los resultados obtenidos en la prueba de velocidad de flujo se indica en la tabla siguiente, es de mencionar que éstos son los promedios de diez determinaciones:

MATERIAL	SIN LUBRICANTE	1% ESTEARATO DE MAGNESIO	1% AEREOSIL 200	0.5% ESTEARATO 0.5% AEREOSIL
AVICEL PH-102	0.841	2.298	2.308	3.028
ELCEMA G-250	12.698	13.854	14.708	15.858
TABLETTOSE	9.358	11.896	15.564	20.924
VANPRESS F-1	1.444	2.133	1.548	1.585

Cuadro # 6 Velocidad de Flujo en gr / seg

3.2. FABRICACION DE TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO.

El principio activo utilizado en el presente trabajo es el Metronidazol, a una concentración de 250 mg. El peso de las tabletas será de 500 mg., la dureza será de 7 kg., la desintegración deberá ser menor a 15 min., cumplirá satisfactoriamente con los ensayos de uniformidad de contenido, así como de la variación de peso y deberá satisfacer la prueba de disolución empleando el aparato No. 1 a 100 r.p.m., durante 60 min y 900 ml de solución 0.1 N de ácido clorhídrico como medio de disolución.

Se establecen éstos límites en base a los resultados obtenidos por tabletas fabricadas por el método de Vía Húmeda, sometiendo a reto las formulaciones por Compresión Directa para la fabricación de tabletas de Metronidazol, teniendo como objetivo cumplir los parámetros establecidos.

3.2.1. FORMULAS.

Fórmula I: Metronidazol 250 mg., Avicel PH-102 245 mg., Estearato de Magnesio 2.5 mg. y Aereosil 200 2.5 mg.

Fórmula II: Metronidazol 250 mg., Elcema G-250 245 mg., Estearato de Magnesio 2.5 mg. y Aereosil 200 2.5 mg.

Fórmula III: Metronidazol 250 mg., Tablettose 245 mg., Estearato de Magnesio 2.5 mg. y Aereosil 200 2.5 mg.

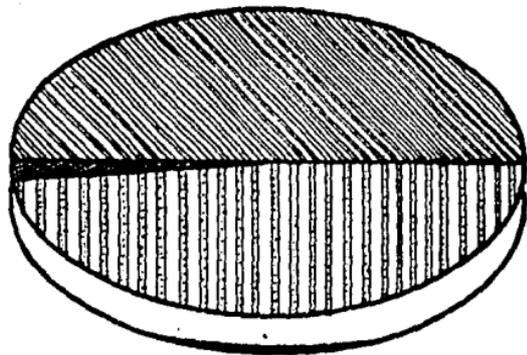
Fórmula IV: Metronidazol 250 mg., Vanpress F-1 245 mg., Estearato de Magnesio 2.5 mg. y Aereosil 200 2.5 mg.

Se fabrican tres lotes de cada fórmula por una cantidad de 4 kg por lote, produciendo 8000 tabletas en cada lote.

Las fórmulas son expresadas en por ciento en el siguiente cuadro:

FORMULA I

(AVICEL PH-102)



Lubricantes
5.0gr.

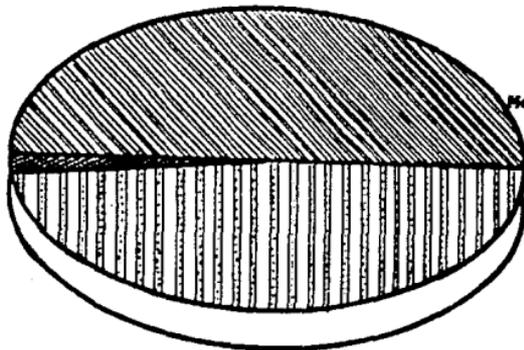
Metronidazol
250 mg.

Avicel PH-102
245 mg.

FORMULA II

(ELCEMA G-250)

Lubricantes
5.0 mg.

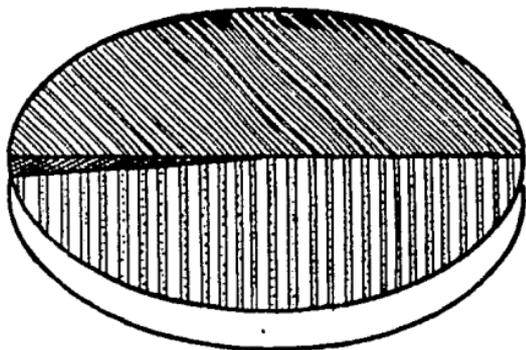


Metronidazol
250 mg.

Elcema G-250
245 mg.

FORMULA III

(TABLETTOSE)



Lubricantes
5.0 mg.

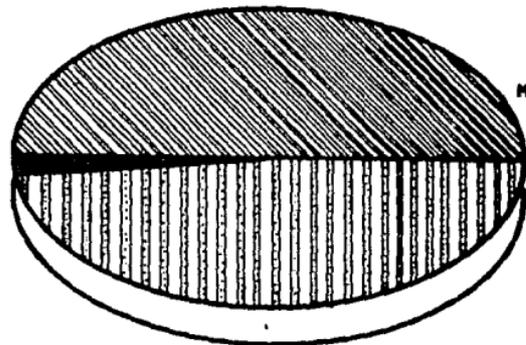
Metronidazol
250 mg.

Tablettose
245 mg.

FORMULA IV

(VANPRESS F-1)

Lubricantes
5.0 mg.



Metronidazol
250 mg.

Vanpress F-1
245 mg.

	FORMULA I	FORMULA II	FORMULA III	FORMULA IV
METRONIDAZOL	50%	50%	50%	50%
AVICEL PH-102	49%	-	-	-
ELCEMA G-250	-	49%	-	-
TABLETTOSE	-	-	49%	-
VANPRESS F-1	-	-	-	49%
ESTEARATO Mg	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
AEREOSIL 200	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%

Cuadro # 1 FORMULAS EN POR CIENTO

3.2.2. EQUIPO.

El equipo utilizado para evaluar las propiedades de las tabletas producidas es el siguiente:

Aparato para desintegración USP

Aparato para determinar la dureza Schleuniger

Aparato para prueba de disolución No.1

Pérdida por abrasión marca Roche

Tableteadora marca Unión (tipo Stokes).

Espectrofotometro marca Beckman.

Juego de mallas

Báscula Toledo modelo 3710 y balanza analítica

Mezclador de pantalón de 5 kg. cap.

3.2.3. PROCEDIMIENTO.

A continuación se describe el procedimiento de fabricación de tabletas de Metronidazol utilizando excipientes para compresión directa, se fabrican lotes de 4 kg. (8,000 tab.):

- 1.- Revisar que el equipo y el area de fabricación esten limpios.
- 2.- Pesar cada uno de los materiales en una báscula.
- 3.- Tamizar por malla # 20 el ingrediente activo y el excipiente pa

ra compresión directa.

- 4.- Tamizar el lubricante por mall # 60
- 5.- Agregar a la mezcladora de pantalón la mitad del excipiente para compresión directa, incorporar el total del principio activo y agregar el resto del excipiente para compresión directa. Cerrar la mezcladora y accionar por espacio de diez minutos.
- 6.- Mezclar previamente en una bolsa de plástico el Estearato de Magnesio y el Aereosil 200.
- 7.- Agregar al mezclador de pantalón la mezcla de lubricantes en tres partes, de tal forma de agregar toda la mezcla de lubricantes en tres minutos.
- 8.- Guardar el polvo mezclado en tambores e identificarlos.
- 9.- Documentar el rendimiento de la operación.
- 10.- Tomar muestras para el análisis.
- 11.- Tabletear según instrucciones de acuerdo a los límites establecidos previamente.

3.2.4. GRAFICAS Y RESULTADOS.

Se realizaron las pruebas experimentales en base a los parámetros establecidos previamente.

Las especificaciones que se pretenden tener para todas las formulaciones son: dureza 6 - 7 kg., tiempo de desintegración 15 min., friabilidad de 0.5 - 0.8% y debe satisfacer la prueba de disolución.

Estos datos son los establecidos en las normas internas del laboratorio donde se elaboraron las pruebas.

Los resultados obtenidos se presentan a continuación.

3.2.4.1. FORMULA I (UTILIZANDO AVICEL PH-102).

3.2.4.1.1. PRUEBA DE DESINTEGRACION.

Los resultados obtenidos en esta prueba se describen a continuación: (Se tiene como promedio general de los tres lotes un tiempo de 2.91 min.).

PRUEBA #	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
1	3.0 min.	3.1 min.	2.9 min.
2	2.8 min.	2.7 min.	2.8 min.
3	3.1 min.	2.9 min.	2.8 min.
4	3.0 min.	3.1 min.	3.0 min.
5	2.5 min.	2.9 min.	3.0 min.
6	3.0 min.	3.0 min.	2.8 min.
PROMEDIO	2.9 min.	2.9 min	2.8 min

3.2.4.1.2. PRUEBA DE DUREZA.

Las determinaciones efectuadas para la prueba de dureza se detallan a continuación:

PRUEBA #	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
1	7.4 kg	7.6 kg	7.2 kg
2	7.2 kg	6.7 kg	7.0 kg
3	7.2 kg	7.2 kg	7.2 kg
PROMEDIO	7.2 kg	7.1 kg	7.1 kg.

Se tiene una dureza promedio en los tres lotes de 7.15 kg.

3.2.4.1.3. PRUEBA DE FRIABILIDAD.

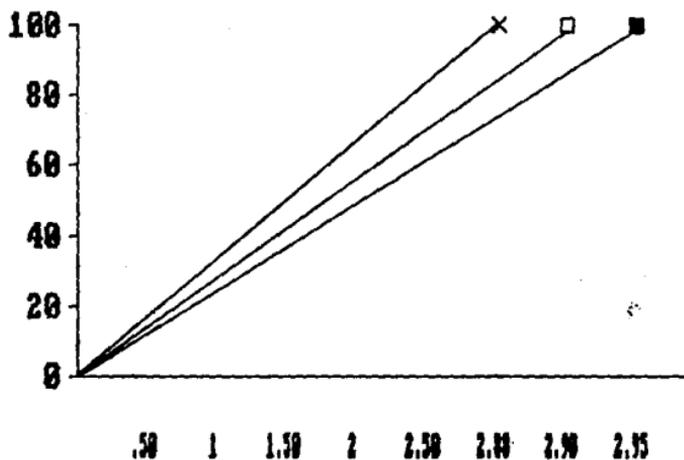
Se realizan tres pruebas, una por cada lote fabricado, los resultados son los siguientes:

PRUEBA #	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
1	0.75 %	0.65%	0.63 %

FORMULA I

(AVICEL PH-102)

DESINTEGRACION %



□
LOTE #1

■
LOTE #2

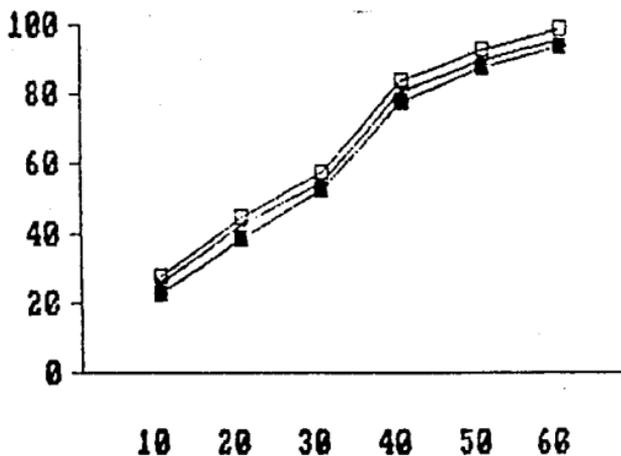
×
LOTE #3

MINUTOS

FORMULA I

(AVICEL PH-102)

DISOLUCION %



□
LOTE #1
■
LOTE #2
×
LOTE #3

MINUTOS

El promedio de la prueba de friabilidad de los tres lotes es de 0.67%

3.2.4.1.4. PRUEBA DE DISOLUCION.

Los resultados de la prueba de disolución se indican en el siguiente cuadro:

TIEMPO	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
10 min.	28 %	23 %	26 %
20 min.	45 %	39 %	43 %
30 min.	58 %	53 %	55 %
40 min.	84 %	78 %	81 %
50 min.	93 %	88 %	90 %
60 min.	99 %	94 %	96 %

Como se puede observar los tres lotes cumplen con la prueba de disolución.

3.2.4.2. FORMULA II (UTILIZANDO ELCEMA G-250).

3.2.4.2.1. PRUEBA DE DESINTEGRACION.

Los resultados de las tabletas sometidas a la prueba de desintegración se indican a continuación:

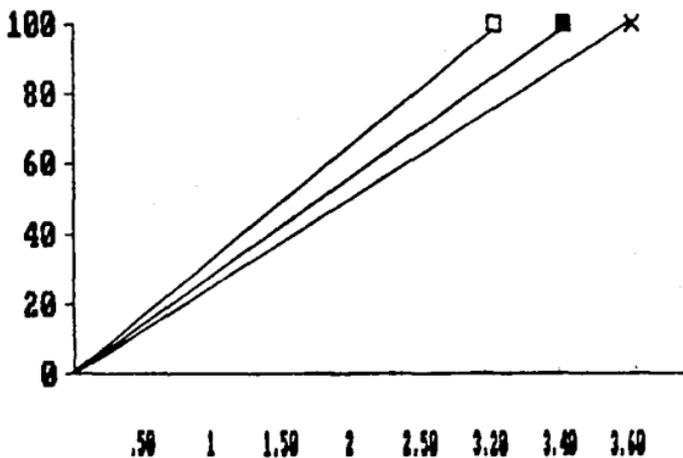
PRUEBA #	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
1	3.1 min.	3.0 min.	3.6 min.
2	3.0 min.	3.8 min.	3.1 min.
3	3.0 min.	3.9 min.	3.8 min.
4	3.2 min.	3.0 min.	3.9 min.
5	3.9 min.	3.1 min.	3.6 min.
6	3.0 min.	3.9 min.	3.4 min.
PROMEDIO	3.2 min.	3.4 min.	3.6 min.

El promedio del tiempo de desintegración de los tres lotes es 3.4 min.

FORMULA II

(ELCEMA G-250)

DESINTEGRACION %



□
LOTE #1
■
LOTE #2
×
LOTE #3

MINUTOS

3.2.4.2.2. PRUEBA DE DUREZA.

Los resultados de la prueba de dureza son los siguientes:

PRUEBA #	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
1	6.0 kg.	6.0 kg.	5.7 kg.
2	6.2 kg.	6.2 kg.	6.0 kg.
3	5.7 kg.	6.2 kg.	6.2 kg.
PROMEDIO	5.9 kg.	6.1 kg.	5.9 kg.

Se tiene un promedio general de los tres lotes para la prueba de dureza de 6.0 kg.

3.2.4.2.3. PRUEBA DE FRIABILIDAD.

Los resultados encontrados en la prueba de friabilidad son:

PRUEBA #	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
1	0.78 %	0.80 %	0.75 %

Se tiene un promedio en la prueba de friabilidad de 0.77 %

3.2.4.2.4. PRUEBA DE DISOLUCION.

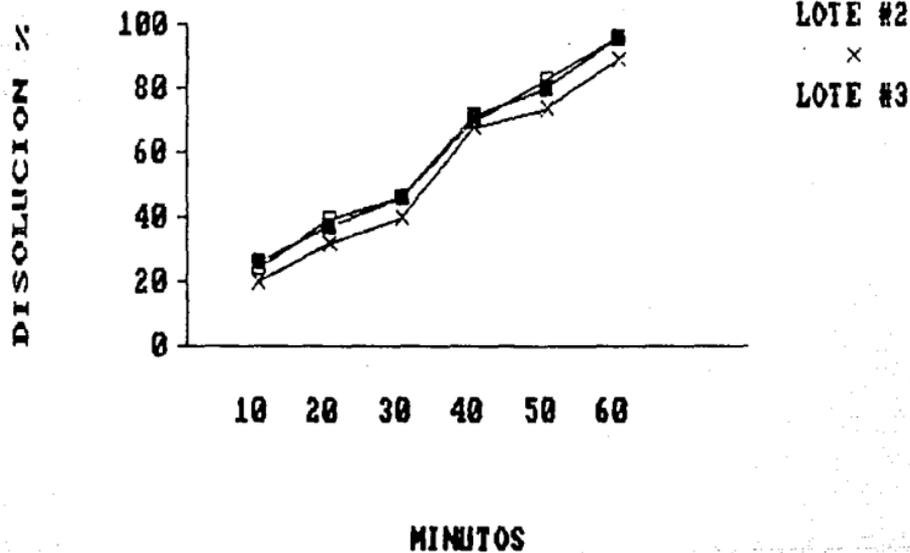
Los resultados de la prueba de disolución son los siguientes:

TIEMPO	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
10 min.	24 %	26 %	20 %
20 min.	39 %	37 %	32 %
30 min.	46 %	46 %	40 %
40 min.	70 %	72 %	68 %
50 min.	83 %	80 %	74 %
60 min.	96 %	96 %	89 %

Satisface la prueba de disolución las tabletas hechas con Elce-
ma G-250

FORMULA II

(ELCEMA G-250)



3.2.4.3. FORMULA III (UTILIZANDO TABLETTOSE).

3.2.4.3.1. PRUEBA DE DESINTEGRACION.

Los resultados obtenidos en los tres lotes para la prueba de desintegración de las tabletas fabricadas con Tabletose se indican en el siguiente cuadro:

PRUEBA #	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
1	3.7 min.	4.0 min.	3.4 min.
2	3.8 min.	3.9 min.	3.6 min.
3	3.9 min.	3.8 min.	4.0 min.
4	3.8 min.	3.8 min.	4.1 min.
5	3.7 min.	3.7 min.	3.9 min.
6	3.8 min.	3.9 min.	3.6 min.
PROMEDIO	3.7 min.	3.8 min.	3.7 min.

El promedio de los resultados encontrados en la prueba de desintegración para los tres lotes es de 3.8 min.

3.2.4.3.2. PRUEBA DE DUREZA.

Se realizan pruebas de dureza en los tres lotes fabricados, encontrándose los siguientes resultados:

PRUEBA #	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
1	5.0 kg.	5.2 kg.	5.2 kg.
2	5.2 kg.	5.2 kg.	5.2 kg.
3	5.5 kg.	5.5 kg.	5.0 kg.
PROMEDIO	5.2 kg.	5.3 kg.	5.1 kg.

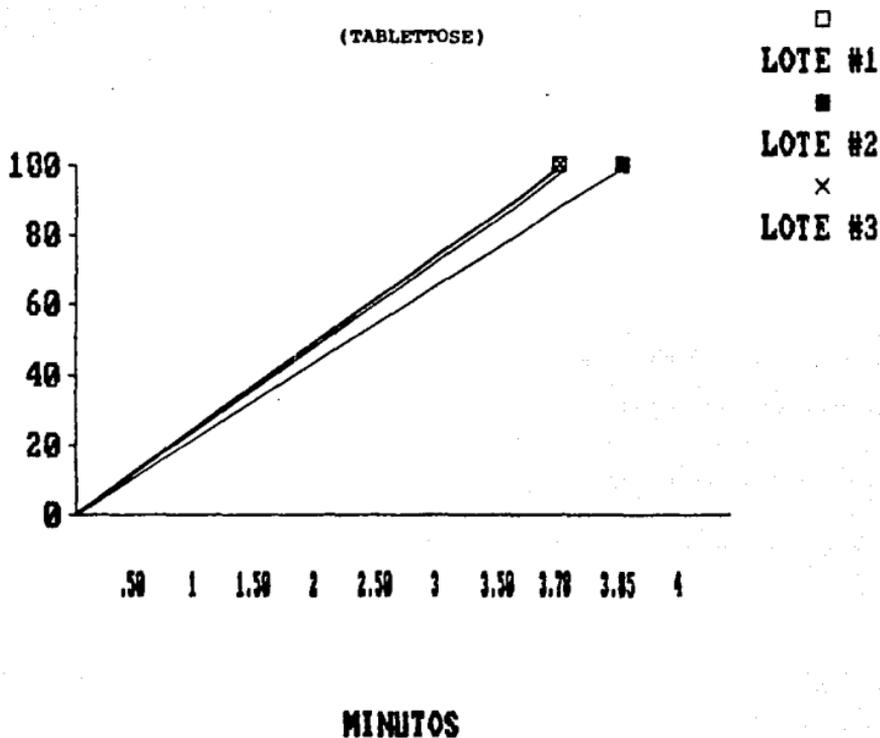
Con los resultados obtenidos en los tres lotes, encontramos un promedio para la prueba de dureza, el promedio es 5.1 kg.

3.2.4.3.3. PRUEBA DE FRIABILIDAD.

Se procede a la prueba de friabilidad con las tabletas fabrica-

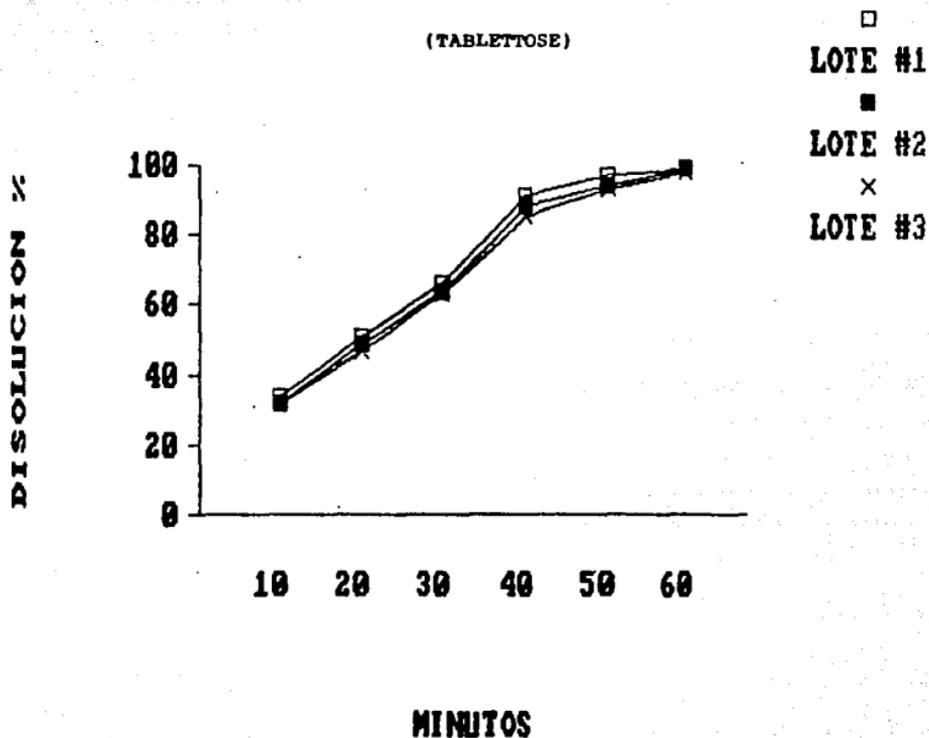
FORMULA III

(TABLETTOSE)



FORMULA III

(TABLETTOSE)



das con tabletose obteniendo los siguientes resultados:

PRUEBA #	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
1	1.1 %	1.6 %	1.4 %

De los resultados podemos obtener un promedio para la prueba de friabilidad de 1.36 %, lo cual indica que no satisface la prueba.

3.2.4.3.4. PRUEBA DE DISOLUCION.

Los resultados obtenidos en la prueba de disolución se indican en la siguiente tabla:

TIEMPO	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
10 min.	34 %	32 %	32 %
20 min.	51 %	49 %	47 %
30 min.	66 %	64 %	63 %
40 min.	91 %	88 %	85 %
50 min.	97 %	94 %	93 %
60 min.	99 %	99 %	98 %

La prueba de disolución en los tres lotes fabricados cumplen con este parámetro.

3.2.4.4. FORMULA IV (UTILIZANDO VANPRESS F-1).

3.2.4.4.1. PRUEBA DE DESINTEGRACION.

Los resultados obtenidos en la prueba de desintegración para las tabletas fabricadas con Vanpress F-1 se describen en el siguiente cuadro:

PRUEBA #	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
1	3.4 min.	3.9 min.	3.4 min.
2	3.5 min.	3.8 min.	3.6 min.
3	3.3 min.	4.0 min.	4.0 min.
4	3.9 min.	4.0 min.	3.8 min.
5	3.2 min.	3.8 min.	3.6 min.
6	3.4 min.	4.0 min.	3.4 min.
PROMEDIO	3.5 min.	3.9 min.	3.6 min.

De los resultados obtenidos en los tres lotes, se determina el promedio para la prueba de desintegración, que es de 3.6 min.

3.2.4.4.2. PRUEBA DE DUREZA

Se fabrican tres lotes utilizando Vanpress F-1 como excipiente y se determina la dureza en cada lote, los resultados son los siguientes:

PRUEBA #	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
1	3.7 kg.	3.7 kg.	3.5 kg.
2	4.0 kg.	3.7 kg.	3.5 kg.
3	3.7 kg.	3.5 kg.	3.7 kg.
PROMEDIO	3.8 kg.	3.6 kg.	3.6 kg.

Los resultados obtenidos indican una dureza baja, el promedio de los tres lotes es de 3.66 kg.

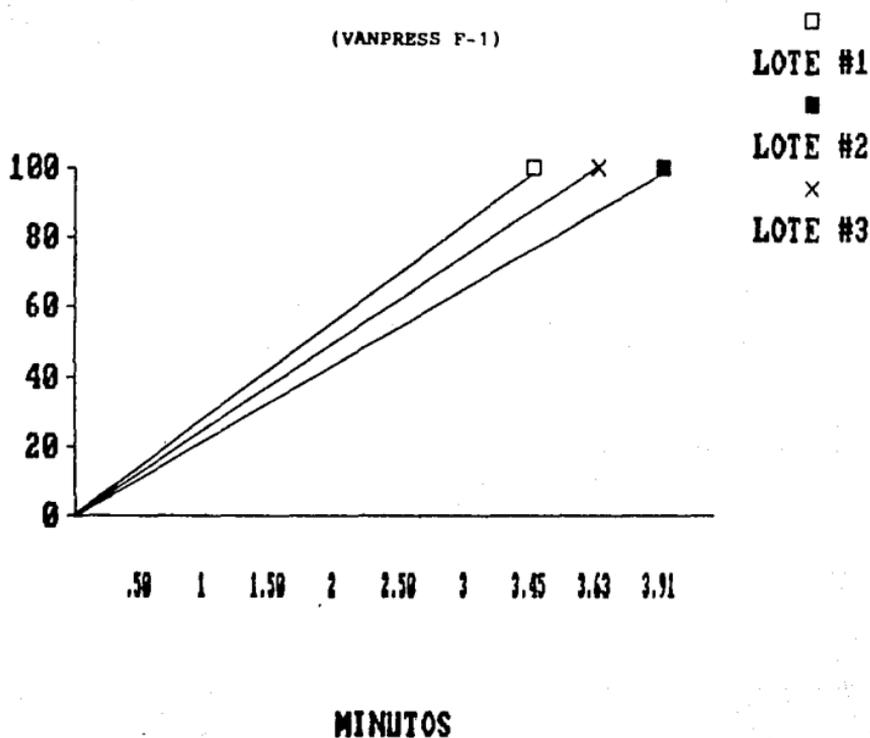
3.2.4.4.3. PRUEBA DE FRIABILIDAD.

Los resultados obtenidos en la prueba de friabilidad son los siguientes:

PRUEBA #	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
1	0.98 %	0.94 %	0.90 %

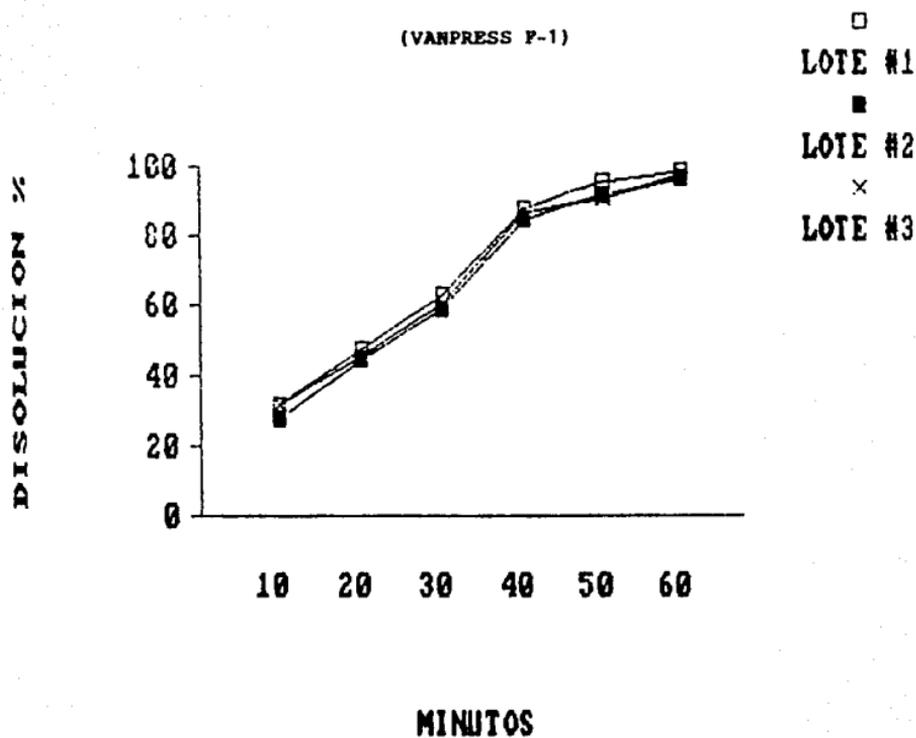
FORMULA IV

(VANPRESS F-1)



FORMULA IV

(VANPRESS P-1)



Los resultados obtenidos en los tres lotes demuestran que la friabilidad está en el límite superior, con un promedio de 0.94 %

3.2.4.4.4. PRUEBA DE DISOLUCION.

Los resultados de la prueba de disolución utilizando Vanpress son los siguientes:

TIEMPO	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3
10 min.	32 %	28 %	32 %
20 min.	48 %	45 %	46 %
30 min.	63 %	59 %	61 %
40 min.	88 %	85 %	87 %
50 min.	96 %	92 %	91 %
60 min.	99 %	97 %	98 %

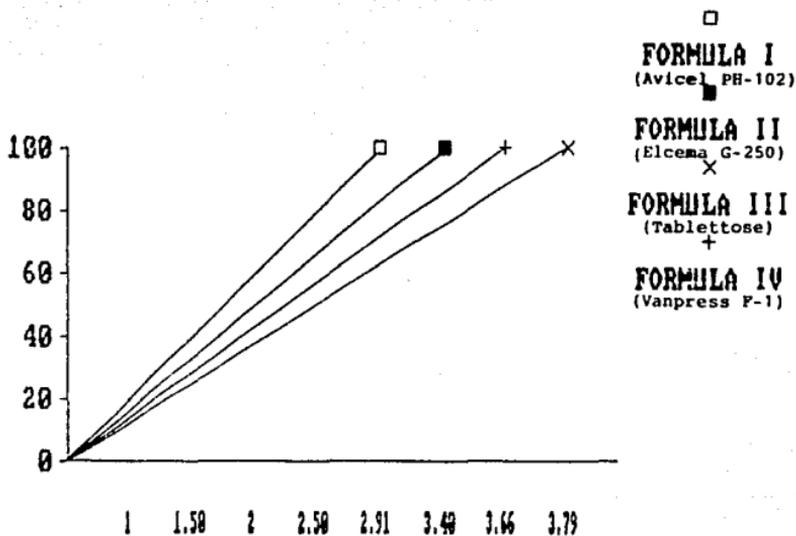
Se puede observar que los resultados en los tres lotes fabricados cumplen con los parámetros fijados para la prueba de disolución.

3.3. CUADRO COMPARATIVO DE RESULTADOS.

FORMULA	DESINTEGRACION	DUREZA	FRIABILIDAD	DISOLUCION
I Avicel PH-102	2.9 min.	7.1 kg.	0.67%	CONFORME
II Elcema G-250	3.4 min.	6.0 kg.	0.77%	CONFORME
III Tabletose	3.8 min.	5.1 kg.	1.36%	CONFORME
IV Vanpress F-1	3.6 min.	3.6 Kg.	0.94%	CONFORME

Los datos son el resultado del promedio de los tres lotes fabricados en cada formulación.

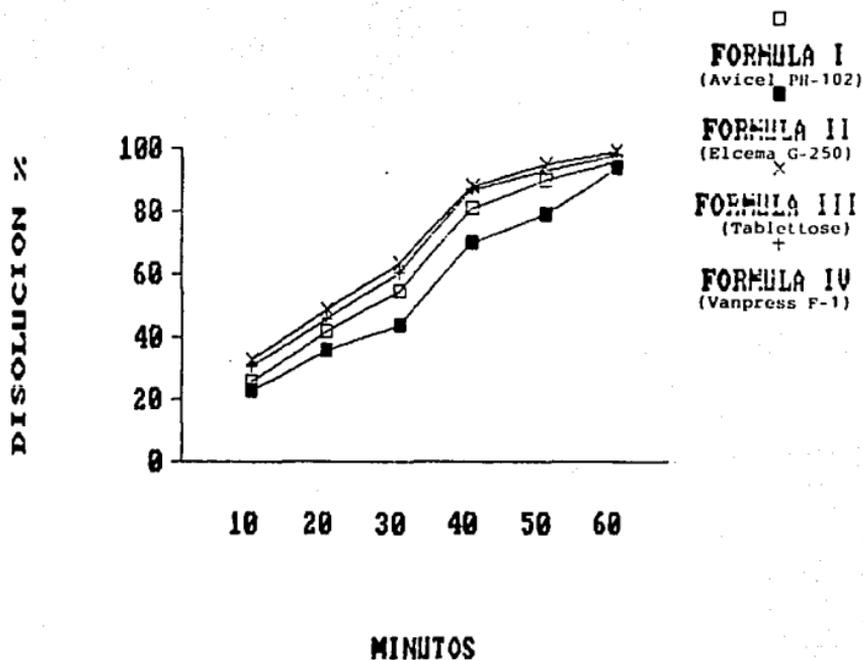
DESINTEGRACION %



MINUTOS

GRAFICA COMPARATIVA

(PRUEBA DE DESINTEGRACION)



GRAFICA COMPARATIVA
 (PRUEBA DE DISOLUCION)

C A P I T U L O IV

4. ANALISIS DE RESULTADOS.

4.1. PROPIEDADES DE LOS EXCIPIENTES.

4.1.1. TAMAÑO DE PARTICULA.

Los excipientes para compresión directa son sometidos a la determinación de tamaño de partícula, se encontró que el excipiente Vanpress F-1 tiene fracciones retenidas en todas las mallas utilizadas, en cuanto a los demás excipientes se tiene un tamaño definido de partícula, se puede observar que el Avicel PH-102 y el Tablettose tienen un tamaño de partícula similar, mientras que el excipiente Elcema G-250 tiene un tamaño de partícula de menor proporción.

4.1.2. ANGULO DE REPOSO.

Para la determinación del ángulo de reposo se obtuvieron resultados similares en los excipientes Avicel PH-102 y Tablettose, mientras en el primero fué de 59.19° , en el segundo es de 54.56° , hay que recordar que también tienen un tamaño de partícula muy parecido.

El excipiente Elcema g-250 tiene un ángulo de reposo menor, mientras en Vanpress F-1 tiene un ángulo mayor. Los resultados anteriores son encontrados sin utilizar lubricantes.

Los resultados utilizando el 1% de Estearato de Magnesio indica que el ángulo de reposo se ve modificado, encontrándose un descenso en todos los excipientes; el Vanpress F-1 tiene un notable descenso del ángulo de reposo de 67.55° a 47.43° , y el Tablettose de 54.56° a 46.56° , también podemos observar que el Elcema G-250 tiene un pequeño incremento que es de 47.66° a 51.121° , por último el Avicel tiene

un descenso poco marcado de 59.19° a 54.913°

Utilizando el 1% de Aereosil 200 como lubricante se tiene una disminución en todos los excipientes estudiados, de los cuales podemos destacar al Tablettose de 54.56° a 38.868° y nuevamente al Vanpress F-1 de 67.55° a 48.95°.

Por último se hizo una prueba utilizando una mezcla de lubricantes, 0.5% de Estearato de Magnesio y 0.5% de Aereosil 200, se ven resultados indicando un descenso en el ángulo de reposo, con valores similares en el Avicel PH-102, pero notables en el caso de Elcema G-250 y de Tablettose en relación de los otros lubricantes.

Se puede decir que existe una influencia del ángulo de reposo al incorporar un lubricante, utilizando la mezcla de 0.5% de Estearato de Magnesio y de 0.5% de Aereosil 200 se observa un marcado descenso en el ángulo de reposo en todos los excipientes estudiados.

4.1.3. DENSIDAD APARENTE.

Se realizó un estudio comparativo de densidad aparente con los excipientes para compresión directa, se tienen los datos de mayor a menor densidad aparente en los excipientes teniendo al Vanpress F-1 con 0.833g/ml., Tablettose con 0.680 g/ml., Elcema G-250 con 0.5g/ml y Avicel PH-102 con 0.363 g/ml. De los resultados podemos observar que los excipientes a base de polisacáridos tienen una densidad mayor en relación a los excipientes a base de celulosa.

4.1.4. VELOCIDAD DE FLUJO.

Se realiza un estudio para observar la velocidad de flujo de los excipientes para compresión directa sin y con lubricantes.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Los resultados de los excipientes sin lubricantes podemos indicar que el de mayor velocidad de flujo es el Elcema G-250 con 12.698 g/seg., y Tabletose con 9.358 g/seg., se observan flujos muy pobres en el Avicel PH-102 y el Vanpress F-1.

Al incorporar el 1% de Estearato de Magnesio se observan que los valores son incrementados en todos los casos, al adicionar el 1% de Aereosil 200 los valores de flujo son también incrementados, pero al incorporar una mezcla de lubricantes 0.5% de Estearato de Magnesio y 0.5% de Aereosil 200 se puede apreciar un notable incremento del valor de velocidad de flujo, que para el Avicel PH-102 es de 0.841 g/seg. a 3.028 g/seg., Elcema G-250 de 12.698 a 15.858 g/seg., Tabletose de 9.358 a 20.924 g/seg. y para el Vanpress F-1 de 1.444 a 1.585 g/seg. Hay que indicar que el valor de velocidad de flujo se incrementa para el Vanpress F-1 notablemente con el uso de 1% de Estearato de Magnesio que es de 1.444 a 2.133 g/seg.

Se puede observar claramente que existe una relación entre el ángulo de reposo y la velocidad de flujo, mientras mayor es el ángulo de reposo, menor es el flujo.

4.2. ANALISIS DE LA FABRICACION DE TABLETAS.

Se realiza un estudio comparativo en la fabricación de tabletas de Metronidazol con los excipientes para compresión directa analizados, se evaluaron las siguientes parámetros: desintegración, dureza, friabilidad y disolución.

4.2.1. DESINTEGRACION.

Las fórmulas utilizando los diferentes excipientes para compresión

sión directa presentan un tiempo de desintegración conforme al límite previamente establecido que fué de 15 min., los tiempos van de 2.5 min. para el Avicel PH-102 a 4.1 min. utilizando como excipiente Tablettose. Las cuatro fórmulas por tanto presentan tiempos de desintegración similares, no encontrando diferencias significativas entre ellas. El tiempo de desintegración es similar también en los diferentes lotes de cada fórmula, lo que indica una buena reproducibilidad de resultados utilizando los diferentes excipientes para compresión directa.

4.2.2. DUREZA.

Las tablas de resultados de la prueba de dureza muestran que existe una variación considerable en este parámetro es las tabletas de Metronidazol fabricados con los excipientes estudiados, mientras para la fórmula utilizando Avicel PH-102 se tienen valores cercanos a 7 kg., en las tabletas utilizando Vanpress F-1 es de 3.6 kg. se obtienen tabletas muy frágiles con poca dureza, los resultados obtenidos son los máximos, debido a que la tableteadora se forzaba y en momentos se trababa, tomándose por tanto los valores en los cuales el equipo trabajaba normalmente.

Recordemos que el límite establecido para esta prueba es de 7 kg de dureza.

Los resultados demuestran que el excipiente que ofrece mejores valores en el parámetro de dureza es el Avicel PH-102, después el Elcema G-250, para continuar con el Tablettose y por último el excipiente que confiere menor dureza a las tabletas fabricadas es el Vanpress F-1. Los excipientes a base de celulosa tienen los mejores re-

sultados de dureza, en relación a los excipientes a base de polisacáridos.

4.2.3. FRIABILIDAD.

De los resultados obtenidos en la fabricación de tabletas se puede observar que las tabletas con menor friabilidad son las fabricadas con el excipiente Avicel PH-102 con resultado en promedio de los tres lotes de 0.67%, para seguir con el Elcema G-250 con un valor promedio de 0.77%, continuando con Vanpress F-1 con un valor promedio de 0.94% que se encuentra alto para ser considerado aceptable, recordemos que una buena tableta debe tener valores de friabilidad menores al 0.8%. Las tabletas fabricadas con Tablettose tienen un valor en promedio de 1.36% y por tanto no pasan la prueba de friabilidad, recordemos que el límite propuesto es de 0.5%. Se puede observar en base a los resultados obtenidos, nuevamente los mejores resultados son con los excipientes a base de celulosa, sobresaliendo el Avicel PH-102.

Es importante mencionar que se esta trabajando con un principio activo bastante abrasivo y difícil de comprimir.

4.2.4. PRUEBA DE DISOLUCION.

Los resultados reportados indican que todas las formulaciones cumplen con la especificación de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, empleando el aparato No. 1 a 100 r.p.m., durante 60 min. y 900 ml. de solución 0.1 N. de ácido clorhídrico como medio de disolución.

Se encuentra también que los valores reportados en los tres lotes de cada fórmula son similares, esto indica que se reproducen los datos.

C A P I T U L O V

5. CONCLUSIONES.

Se determinó la importancia de conocer y hacer uso de las propiedades reológicas de los excipientes para fabricación de tabletas, así como de los granulados y/o polvos para compresión, ya que éstos parámetros son características de cada uno de ellos y permite predecir el comportamiento durante la compresión.

Se observó que al incorporar algunos lubricantes el ángulo de reposo de los excipientes para compresión directa se modifica con un descenso en éste parámetro, es decir, las partículas se deslizan entre sí más fácilmente y por tanto éstas tendrán un ángulo de reposo menor.

Se encontraron relaciones entre ángulos de reposo bajos y valores de velocidad de flujo altos, mientras más deslizamiento tienen las partículas, mayor será la velocidad de flujo y al incorporar lubricantes es más clara ésta relación. Se puede concluir que a valores menores del ángulo de reposo se tendrán mejores flujos.

De acuerdo con los resultados de la sección cuatro, se observa que los excipientes para compresión directa muestran propiedades que difieren ligeramente en los parámetros establecidos, únicamente el Avicel PH-102 y el Elcema 9-250, cumplen con todos. Se puede concluir que éstos dos excipientes satisfacen los límites previamente establecidos y por tanto, se pueden fabricar tabletas de Metronidazol, con las características similares a las fabricadas por el método de Vía Húmeda.

Se observan mejores resultados en los excipientes para compre-

sión directa a base de celulosa, destacando el Avicel PH-102, que tiene valores similares a la fórmula original. No obstante los datos obtenidos no puede hacerse una generalización para todos los principios activos, de manera que al quererlo utilizar con otras fórmulas se deberán llevar a cabo pruebas en el laboratorio para asegurar buenos resultados.

No todos los excipientes para compresión directa que fueron utilizados para la fabricación de tabletas de Metronidazol presentan resultados dentro de las especificaciones establecidas. Es importante señalar, que ninguno de ellos se puede considerar como el excipiente ideal para la compresión directa, y que mucho dependerá de la proporción que guarde el excipiente para compresión directa y el activo, así como de la cantidad y propiedades del fármaco.

La fabricación de tabletas por el método de compresión directa sigue siendo atractivo por las innumerables ventajas que presenta, pero hay que estar consciente que no existe el excipiente ideal para compresión directa, sería de gran ayuda que los principios activos tuvieran características adecuadas para su compresión, sufriendo tratamientos especiales, otorgandoles así propiedades adecuadas para poder realizar el método de compresión directa.

El método de compresión directa para la fabricación de tabletas es el procedimiento ideal para la Industria Farmacéutica, ya que los los procedimientos tradicionales implican la pérdida de tiempo, energía, equipo y dinero. Queda pues en las manos del profesional de la Industria Farmacéutica el poder hacer uso de éste método tratando de aprovechar todos los recursos con que cuente para encontrar la proporción adecuada entre excipientes y principios activos y el buscar

algunas alternativas para que este método se pueda llevar a cabo adecuadamente.

El objetivo propuesto en el presente trabajo se cumple, al obtener dos formulaciones con buenas características, utilizando el proceso de compresión directa en la fabricación de tabletas de Metronidazol, usando como excipientes Avicel PH-102 y Elcema G-250.

El proceso de compresión directa es una excelente alternativa para la fabricación de tabletas, es una decisión que debe tomar el Industrial Farmacéutico el optar en cambiar en las formulaciones que sea factible al proceso de compresión directa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- J. Helman. -Farmacotecnia Teórica y Práctica- Cap. 47
Ed. C.E.C.S.A. (1981).
- 2.- E. W. Martin. -Remington's Pharmaceutical Science- 14^a ed.
Mack Publishing Co. N.Y. (1970).
- 3.- Erik Sandell. -Pharmaceutical Galenical Pharmacy-
Stock Holm (1968).
- 4.- L. C. Schyoter. -J. Pharm. Sci.- 51 (9): 865 (1962).
- 5.- Louis C. Schroeter and J. G. Wagner. -J. Pharm. Sci.-
51 (10): 957-962 (1962).
- 6.- H. J. Fairchild and F. Michel. -J. Pharm. Sci.-
50 (11): 966-969 (1961).
- 7.- G. K. Bolhuis, A. Smallembrock and C. Lerk. -J. Pharm. Sci.-
70 (12) 1328-1330 (1981).
- 8.- A. C. Shah and A. Mlodozaniec. -J. Pharm. Sci.-
66 (10) 1377-1382 (1977).
- 9.- A. W. Holzar and J. SJogren. -Acta Pharm. Suec.-
18, 139-148 (1981).
- 10.- F. Garisoain y F. Poot. -Rev. Mex. de Ciencias Farm.-
7, 33-43 (1976).

- 11.- J. A. Seitz and G. M. Flessland. -J. Pharm. Sci.-
54 (9) 1353-1357 (1965).
- 12.- W. C. Gonsel and L. Lachman. -J. Pharm. Sci.-
50 (2) 178-182 (1963).
- 13.- K. T. Jaiyeoba and M. Spring. -J. Pharm. Pharmacol.-
33: 5-8 (1981).
- 14.- A. M. Marks and John J. Sciarra. -J. Pharm. Sci.-
57 (3): 497-504 (1968).
- 15.- L. Lachman, H. A. Lieberman and J. Kanig. -The Theory and
Practice of Industrial Pharmacy- Cap. 9 y 12
Lea & Febiger Phil. (1970).
- 16.- Eugene L. Parrott. -Pharmaceutical Technology-
3^a ed. Burgess Publishing, Co. USA (1971).
- 17.- G. Galimberti. -Rev. Soc. Quim. Méx.-
17 (5): 193-197 (1973).
- 18.- Boletín Informativo de Avicel FMC
- 19.- Boletín Informativo PH-6 Avicel (R) PH. CMC
- 20.- Boletín Técnico. DEGUSA (div. Pigmentos) Elcema Microcristalina
- 21.- Boletín Informativo. Meggle Milchindustrie GMBH & COHG
- 22.- Boletín Informativo. Vanpress Fórmula Uno. VANZONE S.A.
- 23.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. 4^a ed.