

89
21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

OPTIMIZACION DEL PROCESO DE MANUFACTURA
DE NUCLEOS DE RANITIDINA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :
LAURA REYNA AHUMADA



MEXICO, D. F.

.1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente : Profesor José Luis Ibarnea Avila

Vocal : Gabriel René Gúzman Martínez

Secretario : Ma. del Socorro Alpizar Ramos

1er. Suplente : José Manuel Cárdenas Gutiérrez

2do. Suplente : Pedro Alfredo Gorgonio Hernández

Sitio donde se desarrolló el tema :

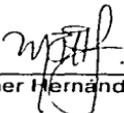
Corporación Farmacéutica S.A. de C.V.

Asesor del tema :



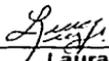
Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar Ramos.

Supervisor técnico :



Q.F.B Ma. Esther Hernández Jiménez.

Sustentante :



Laura Reyna Ahumada.

**DOY GRACIAS A DIOS POR PERMITIRME LLEGAR A ESTE MOMENTO DE MI
VIDA**

**DOY GRACIAS A MIS PADRES LUPITA Y JORGE POR HABERME
MOSTRADO EL CAMINO Y HABERME GUIADO DÍA TRAS DÍA Y ORIENTADO
HACÍA UN CAMINO EN ESTA VIDA.**

Dedico esta tesis a mis padres con todo mi amor ya que fueron mis primeros y más grandes maestros que me enriquecieron con sus enseñanzas, experiencia y su infinito amor, que formaron grandes y sólidos cimientos inquebrantables de valor, perseverancia, fe, confianza, optimismo y respeto hacia la vida.

Con agradecimiento y gran admiración que con su paciencia nutrieron mi persona día tras día, en aquellos momentos adversos y los más felices, en esas noches de desvelo en donde siempre estuvieron conmigo siempre apoyándome, siempre conmigo.

A mis hermanos Jorge y Mario, gracias por compartir conmigo día tras día esta vida por su comprensión amor, fe y gran apoyo.

A Socorro Alpizar, un agradecimiento muy especial por el apoyo y comprensión brindado en aquellos momentos difíciles, gracias por que su más grande enseñanza es el creer en cada persona y ayudarla cuando más lo necesitan sin pedir nada a cambio.

DOY GRACIAS

QFB Ma. Esther Hernández por sus enseñanzas y por facilitar la elaboración de esta tesis.

Al Laboratorio de Corporación Farmacéutica por las facilidades otorgadas para la elaboración de esta tesis.

A mis Amigos por aquellos momentos y gratas experiencias que juntos compartimos durante lo largo de la carrera y de la vida

Al honorable jurado por haber aceptado la revisión, de este trabajo y por sus acertadas correcciones.

A todos los maestros que con admiración respeto y agradecimiento por sus invaluable enseñanzas a lo largo de mi vida.

A la Facultad de Química y la UNAM ,por que me han dado la oportunidad de cursar una carrera para servir a la gente de mi país, con respeto y ética.

INDICE

<i>INTRODUCCIÓN</i>	1
<i>OBJETIVOS</i>	2
1 GENERALIDADES	
1.1 Tabletas.....	3
1.2 Clasificación.....	4
1.3 Métodos de fabricación.....	5
1.4 Excipientes para tabletas.....	16
1.5 Parámetros de evaluación de tabletas.....	19
2 RANITIDINA	
2.1 Monografía.....	23
2.2 Farmacología.....	39
3 DESARROLLO EXPERIMENTAL	
3.1 Introducción.....	44
3.2 Preformulación.....	46
3.3 Desarrollo de la formulación.....	49
3.4 Procedimiento de fabricación.....	51
4 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	
4.1 Degradación del principio activo.....	55
4.2 Compatibilidad del Principio activo-Excipiente.....	56
4.3 Caracterización reológica del Principio activo.....	59
4.4 Influencia de la concentración del aglutinante en las características reológicas del principio activo.....	61
4.5 Influencia del desintegrante y el lubricante.....	61
4.6 Efecto del aumento del aglutinante.....	61
4.7 Formulación y pruebas de ciclado.....	65

<i>CONCLUSIONES</i>	68
<i>APÉNDICE</i>	70
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	73

INTRODUCCIÓN.

En la actualidad se busca la optimización de formulaciones debido a la introducción de nuevos excipientes, disminución de costos, incremento en la estabilidad (física, química) de la forma farmacéutica, disolución in vitro, cambios de empaque.

La Ranitidina es un antagonista histamínico tipo 2 empleado extensamente en el tratamiento de la úlcera péptica, debido que sus efectos adverso son menores, por tal motivo su demanda es elevada.

En el presente trabajo se busca resolver los problemas que presenta este medicamento en su estabilidad química y física, a partir de este problema se realiza una búsqueda bibliográfica, para buscar los factores que afectan la estabilidad fisicoquímica del Clorhidrato de Ranitidina. Se reporta⁽¹⁷⁾ que en tabletas manufacturadas por compresión directa son más susceptibles a cambios físicos (dureza, peso, desintegración), alteraciones provocadas por la humedad que en las tabletas manufacturadas por granulación húmeda.

Por lo que este trabajo de tesis se enfoca a la reformulación de núcleos de Ranitidina, determinando y seleccionando los excipientes adecuados y concentraciones óptimas, para obtener una formulación que cumpla con las especificaciones fisicoquímicas requeridas para un núcleo, y obtener una formulación fisicoquímicamente estable.

Así como determinar el proceso de manufactura, el cual no provoque la degradación del principio activo por exposición a humedad y temperatura, así como su optimización a una escala piloto.

OBJETIVOS

- 1.- Determinar los excipientes apropiados para la reformulación de núcleos de Ranitidina para obtener una formulación fisicoquímicamente estable.
- 2.- Determinar los parámetros que afectan en el proceso de manufactura de núcleos de Ranitidina.
- 3.- Optimizar el proceso de manufactura de núcleos de Ranitidina en lotes piloto para obtener núcleos que cumplan con las especificaciones fisicoquímicas.

GENERALIDADES

1.1 TABLETAS.

1.1.1 DEFINICIÓN.

Las Tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas, de dosificación unitaria que contienen uno o más principios activos, con o sin excipientes que son obtenidas por compresión a partir de un granulado, cristales, o mezcla de polvos, seleccionados para ayudar a la manufactura y mejorar las propiedades del producto.

La FEUM define a las tabletas como preparados sólidos que contienen el o los principios activos y aditivos, que generalmente son de forma discoide y de tamaño variado, obtenidos por compresión de polvos o granulos. Existen una variedad de tabletas: Efervescentes, vaginales, sublinguales, liberación prolongada, de multicapa, masticables.(1)

1.1.2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS.

Ventajas : Las tabletas por sus múltiples ventajas que ofrecen tanto al paciente como para el fabricante entre las cuales se pueden mencionar:

Ventajas al paciente :

- Facilidad de administración y manejo.
- Enmascaramiento de olor y sabor.
- Exactitud de la dosis.

Ventajas al fabricante :

- Economía en la fabricación
- Presentan buena estabilidad química, microbiológica en la forma farmacéutica.
- Facilidad de envasar, transportar y almacenar.
- Permite la identificar el tipo del fármaco.

Desventajas : Las tabletas presentan ciertas limitaciones entre las que se encuentran :

- Dosis muy reducidas del principio activo presentan problemas en la uniformidad de contenido.
- Principios activos líquidos no pueden ser presentados en forma de tableta.
- Dosis muy elevadas del principio activo, dificultan la compresión del granulado.
- Principios activos higroscópicos presentan problemas en la manufactura de tabletas.
- Los pacientes en estado de coma y lactantes no pueden ingerir tabletas.
- La biodisponibilidad del principio activo en la tableta, es cuestionada debido

- que primero debe de desintegrarse, posteriormente disolverse para ser absorbido
- En algunos casos la manufactura es compleja, pese que se procura simplificar las operaciones de su fabricación
- Determinados fármacos no pueden ser comprimidos por su naturaleza.

1.2 CLASIFICACIÓN.

En la literatura existen diferentes criterios para clasificar a las tabletas sin embargo se clasifican de acuerdo a su aplicación y su diseño, ya que con ello puede derivarse diferentes factores para la selección de la tecnología y excipientes a emplear, por lo que pueden clasificarse de acuerdo a su vía de administración, en 5 grupos (2).

- A.- Tabletetas para uso oral.
- B.- Tabletetas para uso bucal y sublingual
- C.- Tabletetas vaginales
- D.- Tabletetas para implantación.
- E.- Tabletetas para preparar soluciones.

Otra clasificación más detallada en la que se relaciona la vía de administración, la forma de liberación del principio activo y el método de fabricación es la siguiente :

Tabletas para uso oral :

Son aquellas que se degluten o tragan intactas con excepción de las tabletas masticables. Estas son diseñadas para disolverse en el estómago, y las masticables tienen la finalidad de ser masticadas antes de ser deglutidas. Un poco más del 90% de las tabletas fabricadas se localizan en este grupo , comprende de los siguientes tipos :

- Tabletas comprimidas
- Tabletas multicomprimidas
- Tabletas de acción sostenida
- Tabletas de acción retardada y recubiertas con capa entérica
- Tabletas recubiertas de acción retardada
- Tabletas recubiertas con película fina

Tabletas empleadas en la cavidad bucal :

Són aquellas que se disuelven lentamente en la boca y los fármacos son absorbidos por la mucosa bucal.

- Tabletas bucales
- Tabletas sublinguales
- Trozos y pastillas

Tabletas para uso externo

Son aquellas que se administran al organismo por otra vía que no es la oral debido a la destrucción del fármaco, mala absorción o uso local.

- Tabletas para implantación
- Tabletas vaginales

Tabletas para preparar soluciones :

Son aquellas que están diseñadas para producir una solución rápida, estas deben de disolverse en una cantidad de agua prescrita para obtener la concentración del fármaco necesaria.

- Tabletas efervescentes
- Tabletas para disolver
- Tabletas hipodérmicas
- Tabletas moldeadas

1.3 MÉTODOS DE FABRICACIÓN.

Existen tres métodos de fabricación de tabletas comprimidas, cada método tiene sus aplicaciones específicas y sus limitaciones, la selección del método depende de varios factores, uno de los factores más importante son las propiedades fisicoquímicas del principio activo, la disponibilidad del equipo y materiales⁽¹⁾.

1.3.1 GRANULACIÓN SECA O DOBLE COMPRESIÓN.

La granulación seca o doble compresión es una alternativa de la compresión directa, como de la granulación húmeda. Es aplicada a principios activos que presentan problemas en compresión, poca fluidez, baja densidad, sensibilidad al calor y a la humedad.

El procedimiento básico es formar un comprimido del material y luego se procede a moler el comprimido para obtener el granulado, se emplean dos métodos para la granulación en seco.

Pre-compresión :- Los polvos son pre-comprimidos en una tableteadora, inicialmente se producen piezas comprimidas irregulares denominadas medallones o pre-comprimido, de elevada dureza y del mayor tamaño posible, por lo que la máquina se encuentra equipada con matrices de gran tamaño (medallones) y punzones planos. La velocidad de la máquina debe de ser baja y con la presión suficiente para poder comprimir, la presión debe de ser suficiente para poder comprimir, pero la presión no debe de ser excesiva debido que puede ser contraproducente.

La presión de la formación de los medallones deberá ser superior a la compresión final de las tabletas, de otra manera se destruiría el granulado

obtenido. Una vez obtenidos los medallones son molidos y granulados en seco. La reducción de gránulos es por molienda gruesa, por lo regular se emplean molinos de martillos tipo Mikropulverizer o Fitzpatrick, con malla que corresponda al tamaño del gránulo deseado, los finos resultantes son reciclados a compresión, este es uno de los métodos más empleados en la Industria Farmacéutica.

Compactación de polvos - Se comprime el polvo con rodillos giratorios en sentido inverso, algunos modelos son el compactador de Chilsonator o el de Hutt(1). Las superficies se encuentran labradas y en oposición por un sistema de empuje hidráulico, el polvo pasa entre los cilindros, transformándose en una placa con cierta dureza, la presión ejercida por el cilindro es regulada de acuerdo a la naturaleza del polvo. Las placas obtenidas son granuladas en seco como en el caso anterior.

Ventajas y desventajas del método de doble compresión :

Ventajas :

- Se emplea menos equipo, espacio que en la granulación húmeda.
- Es recomendable para materiales sensibles a la humedad y al calor.
- Mejora la desintegración, debido que las partículas no se encuentran aglomeradas por un aglutinante.
- Aumenta y mejora la solubilidad en materiales anhidros, que tienden a endurecerse cuando son humedecidos.
- Mejora el mezclado, debido que no hay emigración del principio activo como podría ocurrir durante el secado de una granulación húmeda
- Presentan elevado rendimiento.
- Permiten la automatización del proceso.

Desventajas

- Se requiere de equipo especializado.
- No se permite una distribución uniforme del color como se alcanza en la granulación húmeda.
- En la máquina de rodillos como la Chilsonator no se puede emplear en fármacos insolubles dado que podría retardar el grado de disolución.
- Una consecuencia de emplear una presión excesiva es que puede afectar el tiempo de desintegración de los gránulos compactados en forma de escamas de gran brillo en la superficie.

1.3.2 COMPRESIÓN DIRECTA.

La compresión directa es un término empleado para definir el proceso por el cual las tabletas, se obtienen al comprimir directamente sin tratamiento previo, mezclas de polvos con el principio activo y de excipientes adecuados, para

obtener un flujo uniforme en la cavidad o matriz y formar un comprimido con las características requeridas^(5,6).

En experimentos realizados a tabletas manufacturadas por compresión directa, en donde se emplearon 8 diferentes excipientes, se sometieron a diferentes condiciones de humedad relativa se observó que el manitol, y azúcar para compresión directa absorben menor cantidad de agua, que el fosfato dibásico de calcio, fosfato monobásico de calcio, lactosa anhidra, lactosa y dextrosa, en donde se absorbe una mayor cantidad de agua, teniendo como consecuencia un aumento en el volumen de la tableta y una disminución de la dureza.^(1,2)

Es posible distinguir 2 tipos de formulaciones en la compresión directa :

1) Aquellas en donde el mayor porcentaje del peso de la tableta es ocupado por el principio activo, por lo que es necesario que el principio activo posea características físicas requeridas para que la formulación pueda ser comprimida directamente. Por tal motivo en algunos casos se llega a modificar la estructura de la partícula del principio activo, para impartirle fluidez, compresibilidad y tamaño de partícula adecuado, pero se debe de tomar en cuenta que este proceso puede involucrar la estabilidad del fármaco.

2) En tabletas que contienen de un 10 a 25 % del principio activo en peso de la tableta, pueden formularse con excipientes apropiados que faciliten la compresión.

Los factores que influyen al desarrollo de la formulación por compresión directa depende de las propiedades de los excipientes y optimización en la compresibilidad, fluidez, y lubricación de la mezcla de polvos.

Compresibilidad . La formulación debe optimizar la dureza de la tableta sin aplicar una fuerza de compresión excesiva, mientras al mismo tiempo se asegura una desintegración rápida de la tableta y disolución del fármaco. En cuanto el fármaco es importante determinar el efecto de su forma cristalina o polimórfica, tamaño de partícula, para considerar la posible granulación del fármaco, para aumentar la compresibilidad e incrementar la densidad.

Fluidez . La fluidez es importante debido al efecto directo en la uniformidad de llenado de la matriz, y por lo tanto en la uniformidad de peso de la tableta también en el mezclado y en la homogeneidad del polvo. Existen dos formas de incrementar la eficiencia de la alimentación de la matriz de la tableteadora :

(a) forzando al material para que fluya a la cavidad de la matriz; (b) mejorando las propiedades de flujo de material adicionando deslizantes.

Lubricación . En problemas asociados con la lubricación de mezclas para compresión directa puede ser dividida en : (a) tipo y cantidad necesaria para tener una lubricación conveniente; (b) los efectos de ablandamiento, resultado de

una lubricación inadecuada debido que durante la compresión se forma una superficie que no se halla lubricada en la tableta.

Los excipientes para compresión directa poseen excelentes características de fluidez, compresibilidad. Estas propiedades se les imparten con un paso previo como granulación, baleado, secado por rocío, esferonización, cristalización, ect. Estos excipientes comprenden formas modificadas o procesadas de excipientes comunes, como fosfato dicálcico, lactosa, almidón pregelatinizado, azúcar compresible, manitol, ect. Los excipientes pueden contener pequeñas cantidades de otros constituyentes para favorecer el procesado

El excipiente estudiado más ampliamente como vehículo para la compresión directa es la celulosa microcristalina o Avicel (FMC Corp), encontrándose varios grados PH 101, 102, 112, 113. No es soluble al agua pero atrae el líquido hacia el interior de la tableta, por capilaridad, se hincha al mojarse por lo tanto actúa como agente desintegrante y pese ciertas cualidades autolubrificantes, de modo que requiere de menos lubricante en la compresión que con otros excipientes.

Ventajas y limitaciones del método de compresión directa.

Ventajas :

- La eliminación de las etapas de proceso se traducen en menor número de áreas empleadas, reducción del tiempo de proceso que se ve reflejado en la disminución de costos.
- Eliminación de la exposición del principio activo a la humedad y calor que pueden traer consigo problemas de estabilidad. Por lo tanto se puede incrementar o eliminar problemas de estabilidad fisicoquímica.
- Optimización en la desintegración debido a los excipientes empleados, se mejora la desintegración de la tableta, liberando partículas del fármaco quedando disponibles a la disolución en la mayoría de los casos.
- Los perfiles de disolución no presentan cambios bruscos en tabletas obtenidas por compresión directa, que en las tabletas obtenidas por granulación húmeda.

Limitaciones :

- Una de las principales limitaciones en el uso de la compresión directa, son las características del fármaco (como densidad, flujo, ect.).
- Los fármacos presentes en dosis elevadas generalmente presentan problemas de poca compresibilidad y fluidez pobre.
- Los fármacos presentes en dosis bajas presentan problemas en su uniformidad de contenido.
- El color no es homogéneo en la tableta, pero puede solucionarse con el empleo de lacas que son pulverizadas, para obtener tabletas de colores tenues.
- Se observa una mayor absorción de agua en tabletas manufacturadas por compresión directa, que por compresión vía húmeda afectando así las

características de las tabletas, a su vez llega a afectar la estabilidad de un fármaco que es inestable a la presencia de agua.

1.3.3 GRANULACIÓN HÚMEDA.

La granulación húmeda es un proceso ampliamente conocido, tradicional que es todavía empleado para la manufactura de tabletas. Es un proceso laborioso debido que involucra una serie de etapas, materiales y equipo, por consecuencia eleva sus costos. Este proceso aún es vigente y sigue empleándose, extensamente y no ha sido remplazado totalmente por la compresión directa o granulación seca.

El propósito de la granulación es el aumentar, homogeneizar el tamaño de partícula de un fármaco o mezcla de polvos para transformarlos en gránulos, confinando un tamaño de partícula, propiedades de flujo cohesividad a los materiales con el fin de comprimir. Este método involucra una serie de operaciones. (7, 8, 9)

En tabletas manufacturadas por granulación húmeda y que son sometidas a condiciones de temperaturas elevadas, no presentan problemas de disminución de volumen de las tabletas o disminución de dureza, en algunos casos (en particular Ranitidina), se tiene una mayor estabilidad química y física por granulación húmeda que por compresión directa. (12, 17)

Pesada de los principios activos y excipientes. Es una operación en donde se requieren de dos personas, donde una persona ejecuta la operación, la otra verifica la identidad y la cantidad requerida, el área debe estar limpia, identificada y debe de contar con un sistema de extracción de polvos y solo el material que se este pesando debe de encontrarse en esta área para evitar una contaminación cruzada.

Tamizado. La realización del tamizado cumple dos funciones : (a) para remover materiales extraños, los cuales pueden estar presentes en los excipientes; (b) para homogeneizar el tamaño de partícula, tanto excipientes como principios activos, debido que se generan aglomeraciones de polvos debido que en el almacenamiento son generados. Es común emplear un granulador oscilante o triturador tipo Fitzpatric. El número de malla empleado para este fin depende de los excipientes y principios activos, la malla empleada comúnmente es la malla 20, o cercana a ésta.

Previo al tamizado puede haber una molienda, sobre todo de ciertos principios activos que ya sea por sus dosis tan pequeña o por incrementar la disolución por ejemplo, puede recurrirse a esta medida. En el mercado se ofrecen materiales de diferentes tamaños de partículas, por lo que puede prescindirse de esta operación.

Mezclado. Este proceso se mezclan los polvos a granular, es decir, los principios activos y excipientes, excepto el lubricante. Es común que en esta etapa se adicione la mitad del desintegrante en el granulado y la última parte, se reserva para la última etapa de mezclado junto con los lubricantes, esto se realiza para favorecer la disolución. Esta parte de desintegrante se refiere intragranular.

Se emplean mezcladores enérgicos, con intensa acción conectiva, debido a que los polvos a mezclar presentan mucha cohesividad y escasa fluidez. Se procura que el tipo de mezclador sirva tanto para mezclar polvos secos, como para el amasado en la granulación.

En la actualidad se tiene una gran demanda por mezcladoras de alta velocidad y de alto corte como la Lodge/Littleford, la Diosna, la Fielder y la Baker Perkins. Existe toda una gama de tamaños de estas mezcladoras.

Solución aglutinante. Generalmente se realizan soluciones de macromoléculas que pueden ser acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas. Para la preparación se emplean recipientes de acero inoxidable y accesorios para agitación. En esta etapa es importante que el material aglutinante no forme aglomerados debido que se dificulta la disolución de estos.

Granulación. En esta etapa es donde se produce la aglomeración de polvos en gránulos, técnicamente la granulación corresponde al tamizado de la mezcla húmeda aglomerada.

Las soluciones del agente aglutinante se agrega a la mezcla de polvos bajo una agitación controlada. La mezcla de polvos se humedece con la solución del aglutinante hasta que se adquiere una consistencia de azúcar húmeda, o cuando es presionada con la mano, o dedos y queda de forma compactada, y al presionarla con los dedos se desmorona en fragmentos, no debe presentarse polvos durante el mezclado. Si la mezcla de polvos se humedece demasiado los gránulos serán duros, y se requerirá de gran presión para la formación de las tabletas y éstas presentarán un aspecto moteado. Si la mezcla de polvos no se humedece lo suficiente los gránulos resultantes serán bastantes blandos, se disgregarán durante la lubricación y causarán problemas durante la compresión; el tiempo de mezclado con la solución aglutinante es de 10 a 15 minutos.

La aglomeración de polvos por vía húmeda se logra por dos métodos:

a) Humectación. Este método emplea un solvente o mezcla de solventes y no una solución aglutinante, dándose una unión de partículas al humedecer la mezcla de polvos, el líquido humectante reúne por tensión superficial varias partículas entre sí, eliminando por remplazo la película de aire, y en el secado se elimina el líquido de humectación, y las partículas quedarán unidas por adhesión.

Cuando el material es soluble en el líquido de humectación, la película superficial del líquido produce una solución saturada, que al secar induce a la

unión de las partículas. Este método tiene la ventaja de no introducir otros materiales a la fórmula del producto.



b) Aglutinación ligante . Este método se utilizan soluciones aglutinantes, las cuales son cohesivas y por medio de estas se logra la unión de las partículas en la mezcla de polvos. Dichas soluciones tienen la capacidad de formar una película sólida y elástica, que con un buen mezclado o amasado, es posible recubrir las partículas que forman aglomerados, de tal forma que al secarse no sólo queden consolidadas por adhesión, como en el caso de humectación, sino por una cubierta más firme con cierta elasticidad. Este método es el más empleado para granular por vía húmeda, debido que se forman aglomerados más firmes.

- Los factores que determinan la adhesión entre las partículas son (13)
- Naturaleza y concentración del aglutinante.
 - Grado de humectación de las partículas individuales.
 - Distribución del aglutinante a través de la mezcla de polvos.

Los mecanismos de la unión de las partículas con solución aglutinante se dividen en tres etapas : Formación del núcleo, etapa de transición, etapa de crecimiento.

Cuando se adiciona la solución aglutinante observándose una esferonización, llenándose de forma parcial los espacios vacíos de las partículas con la solución, formándose una esfera seca en la superficie, mojada en su interior mostrando el estado pendular. Al continuar con la adición de la solución aglutinante y el mezclado, los gránulos se unen por atracción capilar formándose los núcleos.

La etapa de transición, los núcleos aumentan de tamaño por dos mecanismos : por unión pendular entre el núcleo y la partícula aislada o bien los núcleos chocan y se fusionan en un núcleo más grande, observándose gránulos humedecidos de diferentes tamaños .

La etapa de crecimiento presenta tres mecanismos : los gránulos más grandes se fracturan en unidades menores, los gránulos pequeños se unen formándose nuevos gránulos mayores, o bien captan partículas de polvo libre formando gránulos mayores. Esto es cuando la adición de solución aglutinante es progresiva y se hace bajo mezclado o fludización. Al continuar con la adición y el mezclado se promueve la formación del estado funicular y finalmente, con el

líquido disponible, se forma el estado de adhesión capilar, el cual se considera el estado ideal de un granulado.

En cualquiera de los métodos debe de evitarse adicionar el líquido aglutinante en exceso, ya que produce fácilmente la disolución de los materiales hidrosolubles que luego de prolongarse el mezclado y el tiempo de secado, se producen consolidados de cristales que producirán gránulos excesivamente duros y frágiles. Cuando ocurre esto se forma el estado de suspensión o gota, el granulado húmedo se torna en forma de una pasta la cual dificulta su manejo en este proceso.



El estado pendular se caracteriza por la formación de puentes del líquido (solución aglutinante), entre partículas adyacentes en los puntos de contacto. El grado de contacto establecidos entre dos partículas esta en función del tamaño, forma y superficie de las partículas, pero al ir incrementando gradualmente el líquido en el sistema se alcanza el estado funicular, este estado es reconocido por localizarse áreas completamente vacías de la saturación del líquido, conforme se adiciona más líquido se alcanza el estado capilar, esto se define cuando los poros intersticiales son completamente ocupados por el líquido y se tiene una formación de meniscos cóncavos alrededor de la superficie del granulado.



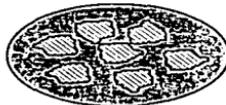
Estado pendular



Estado funicular



Estado capilar

Estado de suspensión
en superficie

Estados de aglomeración.

Tamizado. Una vez producida la aglomeración de las partículas por la granulación, se fragmenta la mezcla húmeda obtenida para obtener un tamaño de gránulo determinado, la formación de los gránulos puede lograrse por cuatro procedimientos:^(3,9)

- Granulado por disco perforado
- Granulado por sacudimiento
- Granulado por tamizado
- Granulado en lecho fluido.

En los tres primeros se obliga a pasar la masa húmeda a través de tamices o placas perforadas, aplicando procedimientos mecánicos o manuales.

En el granulado por disco perforado, la mezcla de granulación húmeda se hace pasar a través de un disco de metal perforado con orificios circulares, o elipsoides de diámetro definido, este disco puede ser estático o lo que es más común giratorio, la longitud de los gránulos obtenidos puede ser controlados por medio, de una cuchilla rasadora que se encuentra colocada en la parte inferior del disco, obteniéndose gránulos más compactos, con una menor porosidad, y el tamaño que presentan los gránulos es uniforme.

Los gránulos obtenidos por sacudimiento son obtenidos pasando la mezcla del granulado húmedo a través de tamices de acero inoxidable de malla cuadrada, que se sacude enérgicamente o por vibración. En este caso se obtienen gránulos más finos, de forma esférica o elipsoidea, de superficie y tamaño más homogéneo, que presentan escasas grietas en el gránulo, presentan fluidez, por lo que se puede garantizar y una mayor exactitud en la dosificación en la matriz.

En los granulados por tamizado se comprime la masa húmeda contra el tamiz de malla cuadrada, la compresión puede ser mecánica por medio de un granulador oscilante tipo Stokes, o granulador rotativo Colton, o la compresión puede ser manual. El tamaño de la apertura de la malla se elige fundamentalmente en función del material y de la humedad requerida, las mezclas más húmedas del granulado requieren de tamices de mayor amplitud de malla. Estos granulados se caracterizan por su aspecto largo, en forma de bastones, exhibiendo una superficie muy dentada con profundas hendiduras y valles, este tipo de gránulo presenta una mayor porosidad y volumen aparente, y con respecto a su tamaño es más homogéneo.

Secado del granulado. En esta operación se elimina, por evaporación el líquido empleado en la humectación o en la aglutinación por ligante.

La temperatura y la velocidad del secado son muy importantes, debido que en ocasiones por acelerar este proceso se recurre a temperaturas elevadas, lo cual puede afectar la estabilidad química del fármaco. La temperatura recomendable debe ser del rango de 30° a 40°C, sin embargo pueden existir casos en los que se requiera una temperatura mayor, la humedad residual debe de estar

en un rango del 1 a 5 %, debido que esta humedad es necesaria para mantener hidratados los diversos constituyentes de la granulación como gomas, además la humedad reduce las cargas eléctricas estáticas de las partículas

Un granulado muy seco puede provocar un exceso de finos, gránulos muy duros, producen tabletas de baja dureza, alta friabilidad, o laminación. Una humedad residual elevada puede provocar un moteado por la emigración de los colorantes hidrosolubles o de fármacos durante la compresión, se puede provocar un moteado o bien una deficiente uniformidad de contenido del fármaco en la tableta.

Los equipos más empleados son Lecho fluido que es un método 15 veces más rápido que el método convencional de secado en bandejas, debido que se tiene un control de la temperatura de secado más eficiente y el tiempo invertido en esta operación es menor, teniendo granulaciones continuas en estos equipos además de conseguir una mayor uniformidad de la humedad residual, entre otros equipos se encuentra el secado por radio frecuencia, secado por infrarrojo y el sistema de secado Rovac desarrollado en CIBA, este sistema presenta vacío por lo que las temperaturas bajas de secado y se excluye el oxígeno, reduciéndose las posibilidades de degradación de los componentes

Reducción del tamaño del granulado (Tamizado). Durante el secado del granulado este puede aglomerarse, sobre todo durante el secado en bandejas (Método convencional), por tal motivo se reduce el tamaño del gránulo para obtener un gránulo de tamaño mas uniforme, el equipo de mayor empleo para esta operación es el granulador oscilante.

El tamaño del tamiz que se elige para esta operación se elige dependiendo del diámetro del punzón a emplear, a continuación se sugieren los siguientes tamaños:

- Tabletas hasta 0.47 cm. de diámetro, malla 20.
- Tabletas hasta 0.55 a 0.8 cm. de diámetro, malla 16.
- Tabletas hasta 0.87 a 1.03 cm. de diámetro, malla 14.
- Tabletas hasta 1.11 cm. y más de diámetro, malla 12.

Cabe mencionar que en esta operación debe evitarse la formación excesiva de finos. Debido que no es conveniente que exista demasiado polvo fino, debido que no entra en la matriz de forma pareja y esto acarrearía variaciones de peso y densidad, pero la presencia de algunos finos son requeridos para que se dosifique la cavidad de la matriz correctamente, la cantidad de los finos que pueda contener una formulación depende y se debe determinar para cada formulación.

Lubricación. La lubricación es una operación de mezclado del granulado con el lubricante, desintegrante u otros excipientes requeridos en la formulación. Los excipientes, se tamizan previamente y de preferencia por la misma malla de la etapa anterior, mientras que el lubricante y el deslizante por una malla más fina

con el objetivo de incrementar el recubrimiento al granulado y obtener una lubricación más uniforme.

En esta etapa de mezclado se emplean equipos que no poseen agitador interior para evitar moler el granulado (Ejemplo mezcladora gemelar Patterson-Kelley y la mezcladora de doble cono), esto es debido que un exceso de finos contrarresta el efecto del lubricante, del desintegrante y dificulta la compresión. El tiempo de mezclado es muy crítico en esta etapa, es recomendable un tiempo no mayor de 10 minutos, debido que un sobre mezclado produce efectos negativos en la desintegración y disolución de las tabletas principalmente.

Compresión. La unidad mecánica básica de la compresión de tabletas consiste en dos punzones de acero inoxidable, formándose la tableta mediante la presión de los punzones dentro de la cavidad de la matriz o celda, adquiriendo la forma y el tamaño de los punzones y de la matriz.

Hay dos tipos de máquinas que realizan la compresión de los gránulos: Las de impacto o excéntricas y las rotativas. En las excéntricas la presión de compactación se realiza desde el punzón superior, debido que punzón inferior soporta conjuntamente con el gránulo la presión, una vez realizada la compresión el punzón inferior expulsa la tableta formada.

En las máquinas rotativas el esfuerzo de la compresión es compartido por ambos punzones. Las máquinas rotativas son ampliamente utilizadas en las industrias debido a su alto rendimiento que ofrecen.

Ventajas y desventajas de la granulación vía húmeda.

Ventajas:

-La adición de aglutinantes los cuales tienen por objetivo cubrir las partículas, provocando la adherencia de unas con otras partículas formando aglomerados denominados gránulos, que poseen un tamaño de partícula más definida y aumenta la cohesividad y compresibilidad del fármaco.

-En fármacos que no poseen flujo o propiedades de compresión y que son empleados en dosis elevadas se recurre a la granulación vía húmeda para mejorar sus propiedades de compresión y flujo.

-Los problemas del grado de disolución de fármacos hidrófobos pueden solucionarse por medio de la granulación vía húmeda a partir de una solución adecuada de aglutinante y del solvente.

-En algunos fármacos se presenta una mayor estabilidad química por granulación vía húmeda que por compresión directa.

-Permite la incorporación de algunos componentes líquidos.

-Evita problemas de laminación, capping y friabilidad.

Desventajas:

-La desventaja más grande de la granulación húmeda es su costo debido al tiempo requerido principalmente, este proceso eleva su costo por el número de etapas, equipo, energía, espacio y tiempo requerido.

-Se tienen mermas elevadas; pero estas pueden reducirse al igual que el tiempo por medio de la introducción de equipos sofisticados como granuladores de lecho fluido.

-Falta de uniformidad de lote a lote.

-Algunos fármacos son sensibles al calor y a la humedad.

-Restricción del uso de solventes.

-Un manejo inadecuado de la mezcla húmeda puede dificultar el proceso debido que se producirán un exceso de finos al tamizar.

1.4 EXCIPIENTES PARA TABLETAS.

Las tabletas contienen además del principio activo o fármaco, materiales inertes conocidos como aditivos o excipientes, y se les puede clasificar de acuerdo a la función que cumple en la tableta.

El primer grupo comprende los excipientes, que contribuyen a impartir las características de procesamiento y compresión satisfactoria a al formulación. Estos excipientes son 1) diluentes, 2) aglutinantes, 3) lubricantes y deslizantes. El segundo grupo son excipientes que contribuyen a impartir características físicas deseables a la tabletas, comprenden 1) desintegrantes, 2) colorantes , 3) saborizantes y 4) agentes edulcorantes.

Los estudios de preformulación revelan como los excipientes influyen sobre la estabilidad, biodisponibilidad del fármaco, por tal motivo debe someterse a un estudio de compatibilidad de excipientes - fármaco, costos, facilidad de adquisición, no debe de reaccionar con el fármaco, debe ser fisiológicamente inerte, no debe de afectar la estabilidad física y química , al elegir los posibles excipientes en la formulación.

1.4.1 Diluentes. (3,5)

Los diluentes son empleados para incrementar el volumen de la tableta así como para dar las características adecuadas para la compresión, por tal motivo el material debe de poseer alta fluidez y comprensibilidad, y tener la capacidad en caso que se tenga que reprocesar y no perder sus características de fluidez y compresión.

Cuando los fármacos son poco solubles en agua, se recomienda usar diluentes hidrosolubles para evitar posibles problemas de biodisponibilidad (Ejemplo fármacos que se emplean en pequeñas dosis como alcaloides y glucósidos cardiacos, hay que evitar emplear diluentes muy absorbentes como la bentonita y caolín por que estos fármacos pueden absorberse al extremo que no estén del todo disponibles después de administrarlas).

Diluentes. (granulación húmeda) Insolubles.	Diluentes. (granulación húmeda). Solubles.	Diluentes Compresión directa.
Sulfato de calcio NF	Lactosa	Lactosa Spray - dried
Fosfato dibásico de calcio NF	Sucrosa	Lactosa Fast Flo
Almidones modificados.	Manitol	Dextrosa (Emdex)
Almidón	Sorbitol	Di - Pac
Carbonato de calcio	Dextrosa	Lactosa Anhidra
Celulosa microcristalina		Avicel
		PH 101, 102, 112, 113.

1.4.2 Aglutinantes.(3.5.9)

Los aglutinantes imparten a la formulación de la tableta una cohesividad, mediante la formación de gránulos de un determinado tamaño, de una dureza requerida e imparte una fluidez necesaria para comprimir el granulado y mejorar la calidad general de las tabletas

La cantidad de cohesivo que se emplea influye sobre las características de las tabletas comprimidas debido que si se usa demasiado o si este es muy potente producirá tabletas duras que no se desintegrarán y desgasta demasiado los punzones.

Los cohesivos se emplean en forma seca y en solución, de acuerdo a la formulación. Cada partícula de una mezcla de polvos tiene una cubierta de aire absorbido en su superficie, y es necesario penetrar esta película para poder humectar estas partículas, por tal motivo es preferible adicionar el aglutinante en solución que en forma seca. Un ejemplo de aglutinantes secos son los almidones pregelatinizados destinados a añadirse en forma seca, para que se pueda usar solo agua como solución aglutinante.

Los aglutinantes son azúcares o materiales poliméricos los cuales se dividen en dos clases. 1) Polímeros naturales como almidones y gomas, 2) Polímeros sintéticos como polivinilpirrolidona (PVP), etilcelulosa, y metilcelulosa.

Aglutinante	Forma que se emplea y concentraciones
Almidón	Pasta acuosa 5 - 20 % w/v
Almidón pregelatinizado	Adición en seco mezcla de polvos del 5% - 10 %
Gelatina	Solución acuosa 5 - 20 %
Polivinilpirrolidona (K-30, K-90)	Solución acuosa, alcohólica, hidroalcohólica 2 - 20 %
Metilcelulosa (Varios grados de viscosidad)	Solución acuosa 2 - 10 %
Carboximetilcelulosa sódica (de bajo grado de viscosidad)	Solución acuosa 2 - 10 %
Etilcelulosa (Varios grados de viscosidad)	Solución acuosa 2 - 10 %
Glucosa	Solución del 25 - 50 %

1.4.3 Lubricantes.(3.5.9)

Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de manufactura de las tabletas, como el impedir que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación de las tabletas.

El método correcto de adicionar un lubricante a una granulación, es pasándolo a través de una malla 60 a 100 hacia la granulación, en producción se denomina cernido del lubricante, después de adicionar el lubricante al granulado se mezcla con suavidad para distribuir el lubricante sin revestir las partículas demasiado y para no romper las partículas.

Hidrofóbicos	Hidrofílicos
Estearato de Magnesio	Polietilenglicol 4000 y 600
Estearato de Zinc	Benzoato de Sodio
Aceites hidrogenados vegetales	Leucina
Acido estéarico	Laurilsulfato de sodio
Talco	Aceto mineral ligero

1.4.4 Deslizantes.(3.5.9)

Los deslizantes son sustancias que mejoran las características de fluidez por reducción de la fricción interparticular de una mezcla de polvos. Los efectos producidos por los diferentes deslizantes dependen de . 1) su naturaleza química en relación a la mezcla de polvos o granulado, ejem. presencia de insaturaciones,

enlaces iónicos, o puentes de hidrógeno en las superficies con las cuales pueden interactuar químicamente; y 2) factores físicos, como tamaño de partícula, forma de partícula, y contenido de humedad. Los deslizantes hidrofílicos en general tienden a ser más efectivos en polvos hidrofílicos que en los hidrofóbicos, sucediendo lo contrario con los deslizantes hidrofóbicos. Existe una concentración óptima para un buen funcionamiento del deslizante cuando se sobre pasa de esta concentración comienza actuar como antideslizante.

Deslizantes	Concentración óptima (% w/w)
Almidón	2.0 - 10
Talco	0.3 - 10
Estearato de Magnesio	0.2 - 2.0
Fosfato dibásico de Calcio	1.0 - 3.0
Carbonato de Magnesio	0.5 - 1.0
Oxido de Magnesio	0.5 - 1.0
Silicato de calcio	0.5 - 1.0
Celulosa microcristalina (Avicel PH-102, 101)	5.0 - 15.0
Silica coloidal (Aerosil, Cab-O-Sil)	0.1 - 0.5

1.4.5 Desintegrantes.(3.5.9)

Los desintegrantes Son sustancias que se adicionan en la formulación de las tabletas con el propósito de facilitar su disgregación o desintegración en un medio acuoso, para que el principio activo se libere de la matriz de la tableta con la mayor eficacia posible para permitir su rápida disolución, existen dos métodos de integración del los desintegrantes en la tableta estos son : 1) adición externa, esta se realiza adicionando el desintegrante antes de la compresión y de la lubricación siendo este el método más común; 2) adición interna o intragranular, esta se realiza en la mezcla de polvos antes de humectar o aglutinar, la adición del desintegrante puede ser de un 50 % intragranular y adicionarse el otro 50 % en adición externa, cabe señalar que en algunos casos se llega a adicionar un 100% intragranular, dependiendo de la formulación en particular.

Un nuevo grupo de materiales conocidos como superdesintegrantes, su nombre se debe a la escasa concentración con la que llevan a cabo su propósito. Se ha demostrado que un desintegrante eficaz es el lauril sulfato de sodio en combinación de almidón.

En algunos casos se emplean tensoactivos para mejorar la desintegración de las tabletas debido a la formación de pequeñas micelas en la superficie que permiten que la tableta se moje más pronto.

Desintegrante	Concentración óptima (% w/w)
Almidón	5 - 20
Avicel (pH-101, 102 y RC-591)	5 - 15
Carboximetilcelulosa	5 - 10
Veegum HV	5 - 10
Ácido alginico	5 - 10
Bentoita	5 - 10
Superdesintegrantes	
Crocaramelosa sódica (Ac-Di-Sol)	0.25 - 5
Glicolato sódico de almidón (Explotab)	1 - 8
Resinas de intercambio iónico (Amberlite)	1 - 5

1.5 PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DE TABLETAS(1.5.13).

Las tabletas pueden caracterizarse o describirse con un número de determinaciones, como diámetro, dureza, peso, tiempo de desintegración y disolución. El diámetro y forma de la tableta dependerán de la matriz y punzones empleados para comprimir la tableta. Las especificaciones deben de cumplir las

tabletas para asegurar la calidad requerida y además para que no varien de un lote a otro lote de producción a otro.

Aspecto . En esta prueba se evalúa la elegancia de las tabletas por examen visual del aspecto, forma, tamaño, color y en algunos casos el olor y el sabor, en esta evaluación es importante revisar la presencia de moteado y partículas extrañas.

Dureza . La resistencia a la abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso dependen de su dureza. Los Equipos empleados como en Stokes, mide la fuerza para romper la tableta al aplicar una fuerza diametralmente generada por un resorte. La fuerza se mide en kilogramos en la industria en producción, una fuerza mínima de 4 kg. es la satisfactoria, se tiene también el equipo Strong - Cobb su fundamento es similar al de Stokes solo que la fuerza proviene de una bomba neumática que es accionada a mano, cabe mencionar que estas determinaciones no son oficiales. Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad.

Friabilidad. Esta prueba está diseñada con el propósito de evaluar la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte. Esta prueba no es oficial y se emplea un aparato denominado fragilizador, esta prueba consiste en colocar veinte tabletas despolvoreadas y pesadas dentro del fragilizador, y accionar el aparato por 5 minutos o el tiempo que corresponda a 100 r.p.m., se despolvorean nuevamente las tabletas y se determina su peso, el desgaste o friabilidad se expresa en % y este debe de ser menor al 1 % para considerarse satisfactorio.

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

Uniformidad de contenido. El peso de la tableta se encuentra determinado por el lleno de la matriz determina el peso de la tableta comprimida, al calibrar la máquina tableteadora se ajusta el llenado para obtener el peso de la tableta que se desea. La prueba de uniformidad de contenido es una prueba oficial, que se encuentra incluida en las farmacopeas de varios países. En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, se realiza la uniformidad de dosis que se demuestra por: 1) Variación de masa, 2) Uniformidad de contenido. De acuerdo al criterio establecido se realizará una u otra prueba el criterio establecido es cuando una tableta contiene 50 mg. o más del principio activo el cual representa el 50 % o más de peso de la tableta se realizará el punto 1 y cuando el principio activo es menor de 50 mg o 50 %, en peso de la tableta se realiza el punto 1. Los procedimientos son los siguientes:

1) **Variación de masa.** Se pesan individualmente 10 tabletas y con el resultado del principio activo se calcula el contenido de este en las 10 tabletas, se obtiene la desviación estándar relativa.

2) **Uniformidad de contenido.** Se analizan de acuerdo a su valoración correspondiente del principio activo individualmente cada una de las 10 tabletas y se determina la cantidad del principio activo en cada tableta y la desviación estándar relativa.

Los criterios de aceptación son que el contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas, están dentro del rango de 85.0 a 115.0 % de su contenido teórico y si su desviación estándar relativa es menor o igual al 6.0 %, si una tableta está fuera del rango establecido pero si ninguna está fuera del 75.0 a 125.0 %, se prueban 20 tabletas más, y no más de 1 tableta de las 30 se encuentra fuera del rango de 85.0 a 115.0 % y ninguna fuera del 75.0 a 125 % y la desviación estándar relativa no es mayor a 7.8 %.

Desintegración. La prueba de desintegración *in vitro* no guarda necesariamente relación con la acción *in vivo* de una forma farmacéutica sólida.

Para absorberse un fármaco este deberá estar en solución, la prueba de desintegración solo mide el tiempo requerido y las condiciones para que las tabletas se desintegren en gránulos o agregados, la prueba de desintegración se emplea para controlar tabletas que se administran de forma oral, excepto aquellas que se han de masticar antes de deglutirlas, esta es una prueba oficial que se encuentra descrita en diferentes farmacopeas. El aparato consiste en un bastidor que contiene seis tubos de plástico abiertos de arriba y el fondo del tubo está ocluido por un tamiz malla 10, y el bastidor se sumerge en el baño de un líquido apropiado que se mantiene a 37 °C. Para llevar a cabo la prueba se emplean 6 tabletas y un medio líquido especificado ya sea agua, fluido gástrico simulado o fluido gástrico simulado a una temperatura de $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, manteniendo la temperatura con baño de agua, se colocan cada una de las tabletas en los tubos y se coloca un disco de plástico encima de la tableta a menos que la monografía indique otro modo.

Disolución. Esta es una prueba oficial que para ciertas tabletas las monografías se dispone el cumplimiento de los límites de disolución y no de desintegración, debido que la prueba de disolución se determina el porcentaje de un fármaco que tarda en un determinado tiempo en entrar en solución, es una prueba *in vitro*, tiene el fin de evaluar la disponibilidad fisiológica del fármaco, y no para medir la inocuidad y la eficacia de la tableta ensayada, debido que tanto la inocuidad y la biodisponibilidad del fármaco deberán ser evaluadas por estudios apropiados *in vivo* y evaluaciones clínicas.

Existen tres tipos de aparatos para realizar esta prueba cuya diferencia radica en el sistema de agitación en el de paletas y en el de canastillas, mientras que el de liberación sostenida varía la agitación, alimentación del medio de disolución y la toma de muestra.

La prueba se realiza con 6 tabletas y ninguna de los resultados individuales será menor de $Q + 5\%$, si una o dos tabletas no cumplen, se repetirá con otras seis más y el promedio de las doce resultados debe de ser igual o mayor que Q y ninguno de los resultados será menor de $Q - 15\%$. Si esto no se cumple se deberá probar con otras doce más y el promedio de las 24 determinaciones debe ser igual o mayor que Q y no más de 2 muestras serán menores de $Q - 15\%$.

RANITIDINA.

2.1 MONOGRAFÍA.(14)

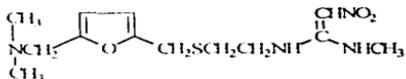
2.1.1 DESCRIPCIÓN.

Nombre Químico : N - [2 - [[5 - [(dimetilamino) metil] - 2 - furanil] tio] etil] - N' - metil - 2 - nitro - 1, 1 - etanodiamina. Otro nombre es 2 - [[5 - (dimetilamino) - metil - 2 - furanil] - metil] tio] - etilamino - 2 - metilamino - 1 - nitroetano.

Nombre genérico : Ranitidina.

Nombre registrado : Zantac

Formula :



.HCl



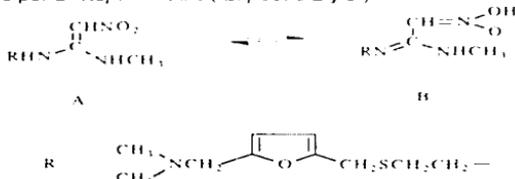
Peso molecular : 350.869

Apariencia, color, olor : Se presenta como clorhidrato. Esta sal es de color blanco a amarillo, de olor característico, se presenta en forma sólida y en algunas ocasiones se presenta en forma de granulado o partículas muy finas. Un olor muy ligero de sulfuro de mercaptano puede estar presente.

2.1.2 PROPIEDADES FÍSICAS.

Espectro ultravioleta : El espectro ultravioleta del Clorhidrato de Ranitidina presenta en una solución acuosa a una concentración de 10^{-2} g/l, presenta dos puntos de máxima absorción a 228 nm ($\epsilon = 23,485$), y a 313 nm ($\epsilon = 16,030$). La absorción a 313 nm se emplea para determinación cuantitativa del Clorhidrato de Ranitidina, de sus intermediarios empleados en su síntesis. (Véase espectro 1)

Espectro infrarrojo : El espectro infrarrojo se corre por pastilla de KBr en un espectro infrarrojo, presentando las bandas características del grupo nitro en el carbón saturado a 1554 y 1382 cm^{-1} , y en el rango de 1505 - 1540 cm^{-1} , el grupo nitro sustituido por el grupo etero. Se observa una fuerte banda a 1620 cm^{-1} , que corresponde a la vibración de la doble ligadura de C=N en el grupo carcomida, una fuerte banda aparece a 2640 cm^{-1} , que es característico del grupo N⁺-H cuando existe una protonación en la amina terciaria del grupo H-N⁺ R3 en el Clorhidrato de Ranitidina. Los datos proporcionados por espectro infrarrojo sugieren que el Clorhidrato de Ranitidina existe un tautomerismo (A y B), otro dato del espectro sugiere la predominancia de B en el Clorhidrato de Ranitidina, esto se llega a concluir y confirmar por estudios de difracción de rayos X, reportados por B. Kojic - Prodic (Espectro 2 y 3)

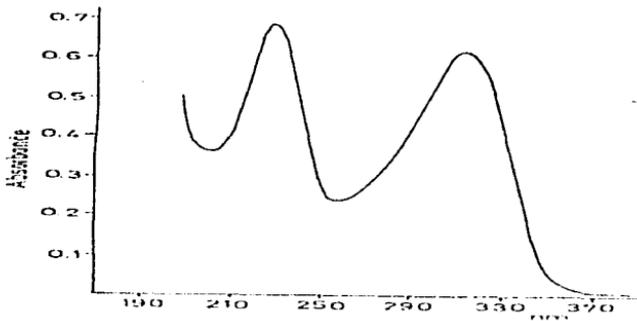


Punto de fusión : La Ranitidina base difícilmente cristaliza, sin embargo cristaliza en isopropanol. El rango de fusión del Clorhidrato de Ranitidina depende de la forma polimorfa en que cristaliza. La forma 1 cristaliza de una solución de Clorhidrato de Ranitidina en etanol cuando se la adiciona acetato de etilo, teniendo un punto de fusión de 135° a 136°C. La forma 2 cristaliza de a partir de una solución de isopropanol-HCl, con un punto de fusión de 141° a 144°C.

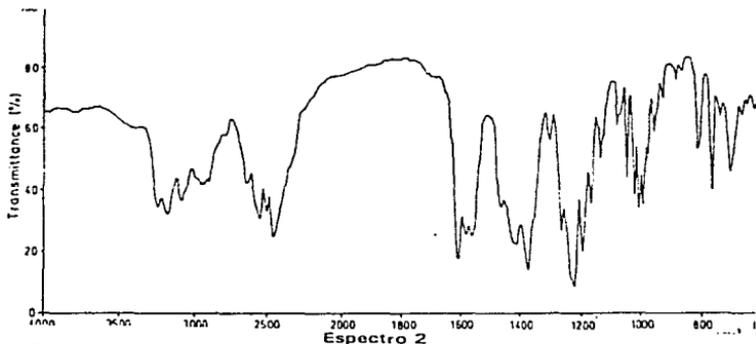
Solubilidad : En la tabla siguiente se presenta la solubilidad del Clorhidrato de Ranitidina en diferentes solventes a temperatura ambiente

Solvente	Solubilidad
Acido acético	Fácilmente soluble
Agua	Muy fácilmente soluble
Metanol	Soluble
Etanol	Ligeramente soluble
Isopropanol	Muy fácilmente soluble
Dioxano	Insoluble
Cloroformo	Insoluble

TABLA I



Espectro 1
Espectro Ultravioleta de Clorhidrato de Ranitidina en solución acuosa.



Espectro 2
Espectro infrarrojo de Clorhidrato de Ranitidina forma 1 en pastilla de KBr.



Espectro 3

Espectro infrarrojo de Clorhidrato de Ranitidina forma 2 en pastilla de KBr.

pKa : La determinación del pKa se evaluó por el espectrofotométrico, obteniendo un valor de 2.19 +/- 0.04

Polimorfismo⁽¹⁴⁾ : El Clorhidrato de Ranitidina presenta cuatro formas cristalinas (originadas por solventes denominándose pseudopolimorfos) y una forma no cristalina, que es preparada por liofilización y secado por rocío

Formas cristalinas

Solvente	Forma cristalina	Densidad en acetón (mg/ml)
Etanol	Forma I	0.830
Isopropanol	Forma II	1.546
Metanol	Forma III	1.315
Agua	Forma IV	1.165

TABLA II

El contenido de agua en sus formas polimorfas muestra un mayor incremento de contenido en la forma no cristalina, mientras que la forma cristalina II tiene un mínimo cantidad. Las formas cristalinas muestran un incremento en el siguiente orden de higroscopicidad :

Forma II < Forma I < Forma IV < Forma III < No cristalina

En la figura 1 muestra el incremento del contenido de humedad a 25°C \pm 0.5°C, a diferentes humedades relativas y datos de higroscopicidad se tabulan en la tabla II.

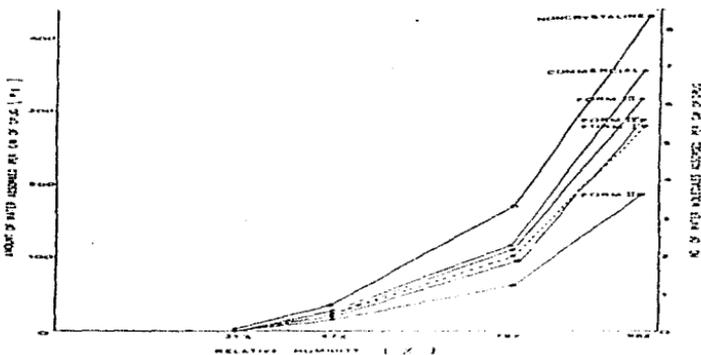


Figura 1
Incremento en el contenido de humedad en las diferentes formas polimórficas a diferentes humedades relativas.

Tabla III
Higroscopicidad

Forma	Cantidad de humedad absorbida (mg/g)	No. de moléculas de agua / moléculas de la forma.
Comercial	353.0	6.90
No cristalina	428.0	8.39
Forma I	279.0	5.47
Forma II	184.0	3.60
Forma III	313.0	6.13
Forma IV	285.0	5.58

Se caracterizan las formas cristalinas por Rayos X, por Espectroscopia Infrarroja y análisis térmico en donde se presentan picos característicos de cada

forma cristalina (Véase fig. 2, 3, 4), en las siguientes tablas se muestran las características de cada estructura cristalina.

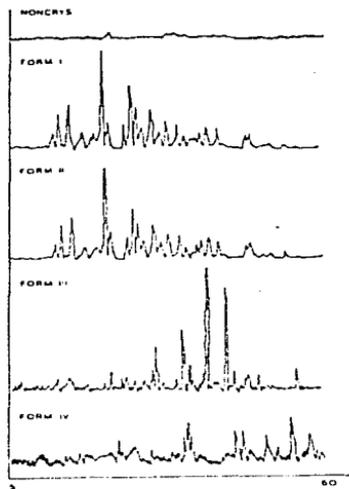


Figura 2
Difracción de Rayos X en diferentes formas
polimorfas del Clorhidrato de Ranitidina

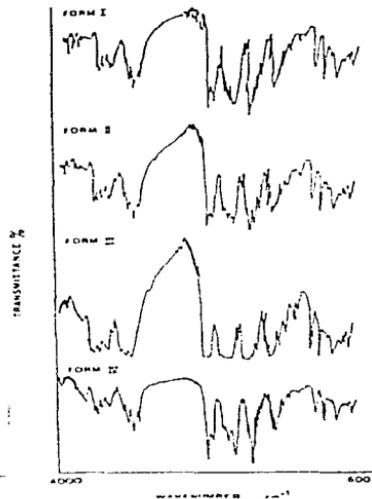


Figura 3
Espectro Infrarrojo de las diferentes
formas polimorfas del Clorhidrato de
Ranitidina

Tabla IV
Datos de espectro infrarrojo

Rango cm ⁻¹	Forma I	Forma II	Forma III	Forma IV
	%T	%T	%T	%T
3415	61.20	19.50	38.20	51.40
3272	60.00	6.30	20.40	33.70
3116	55.20	6.30	21.60	36.10
2635	50.21	6.10	15.60	29.60
2586	46.78	6.00	13.20	26.00
1618	31.16	5.83	7.90	16.90
1384	35.56	5.83	7.90	18.70
1228	29.21	5.83	6.70	13.90
1032	46.50	6.30	14.40	32.10
748	57.60	7.33	22.80	42.90
719	50.21	6.08	18.00	35.70
676	52.80	6.30	19.20	38.10

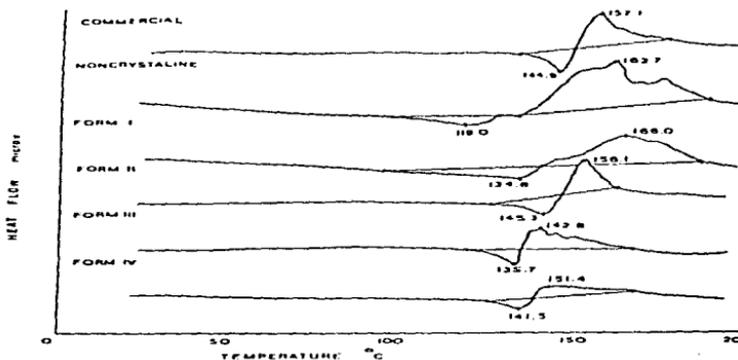


Figura 4
Análisis Termal (D.T.A. & T.G.A.), en diferentes formas polimórficas del Clorhidrato de Ranitidina

Tabla V
Análisis Termal

Forma	Pt. de fusión °C	Δ Hf	Pt. de descom. °C	% de Pérdida de peso
Comercial	144.9	1188.72	157.1	14.275
No cristalina	119.0	0459.10	162.7	11.764
Forma I	134.8	0473.10	166.0	11.327
Forma II	145.3	0740.50	156.7	13.317
Forma III	135.7	0536.45	142.8	15.649
Forma IV	141.5	0620.74	151.4	29.539

2.1.3 MÉTODOS DE ANÁLISIS.⁽¹⁴⁾

Cromatografía en capa fina : La pureza del Clorhidrato de Ranitidina puede ser evaluado por cromatografía en capa fina o TLC, sobre sílica gel. En la siguiente tabla se encuentran los R_f encontrados en los diferentes sistemas de elución. Los puntos correspondientes a los diferentes compuestos, son localizados bajo luz UV, o por exposición a vapores de yodo. Este método de análisis sirve para la identificación y cuantificación del Clorhidrato de Ranitidina, al aplicar en la placa de sílica gel diferentes concentraciones conocidas, se aplica un problema y se determina la concentración del problema por medio de la intensidad del punto con las concentraciones conocidas aplicadas cabe señalar que este método no es muy exacto ya que no cuantifica pequeñas cantidades de la sustancia a determinar.

Valores de R_f en sistemas de elución.

A	B	C	D	E	F
0.50	0.44	0.36	0.64	0.73	0.39

A.- EtOAc/MeOH/Et₂NH (3:3:1) B.- CHCl₃/-PrOH/Et₂NH (4:3:2)
 C.- Dioxano/MeOH/DMF (6:3:2) D.- MeCN/MeOH/25% NH₄OH (5:2:1)
 E.- EtOAc/MeOH/25% NH₄OH (1:5:1) F.- EtOAc/-PrOH/25% NH₄OH (4:3:1)

Determinación espectrofotométrica : Para la determinación del Clorhidrato de Ranitidina por el método espectrofotométrico U.V., es la siguiente se pesan exactamente alrededor de 10 mg. de Clorhidrato de Ranitidina problema, y se transfieren a un matraz volumétrico de 100 ml, y se lleva a aforo con agua, se toma una alícuota de 10 ml y se transfiere a un matraz de 100 ml y se lleva a aforo con agua, se toma una muestra de la dilución final y se lee a 313 nm teniendo como blanco agua. Se prepara de igual forma un estándar.

$$C_{13}H_{23}ClN_4O_3S \% = \frac{Ap.Ms.P.}{As.Mp} \times 100$$

A.- Absorbancia

M.- Peso de la muestra (g)

p.- Problema

s.- Estándar

P.- % de pureza del estandar.

Cromatografía de alta resolución de líquidos : El análisis del Clorhidrato de Rantidina por HPLC, con detector de UV, se emplea como eluyente una mezcla de acetonitrilo, metanol, agua, o hidróxido de amonio (250 20 6:0 5), a un pH de 7.4 , una presión de 13 78, 17 22 MPa (20000 a 25000 psi), y se mantiene un flujo de $1 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$, el efuyente se examina a 217 nm

2.1.4 ESTABILIDAD.^(12,15,17)

Productos de degradación: El Clorhidrato de Rantidina en tabletas se examinaron en dos ensayos: 1) bajo condiciones de 40 °C y 50-60 % de humedad relativa durante un periodo de 5 días, 2) Bajo condiciones de 60 °C y 100 % de humedad relativa por 5 días. De acuerdo a la determinación espectrofotométrica se determinó una degradación del 5 % (bajo las primeras condiciones), y 11.5 % respectivamente.

Por cromatografía en placa de sílica gel se mostraron cinco productos diferentes de degradación en cada caso.

En determinaciones experimentales se someten a diferentes condiciones el Clorhidrato de Rantidina para determinar por medio de cromatografía en capa fina los diferentes productos de degradación cuando no se cuenta con estándares de referencia, las diferentes condiciones son : ácidas, alcalinas, fotólisis, humedad relativa, oxidación.

Estabilidad : En estudios de estabilidad realizados a las diferentes formas polimórficas se tiene que a 47 % R.H. por rayos X (fig. 5), se muestra una baja absorción de humedad, por lo que las formas cristalinas presentan el siguiente orden de incremento de la estabilidad :

Forma III<Forma IV<Forma I<Forma II

En cuanto a la estabilidad de las formas polimórficas a temperaturas de 20°, 40° y 65°C (+/- 0.5°C), se obtienen los siguientes datos (tabla V), y se tienen un incremento de la estabilidad en la siguiente secuencia:

Forma III<Forma IV<Forma I<Forma II

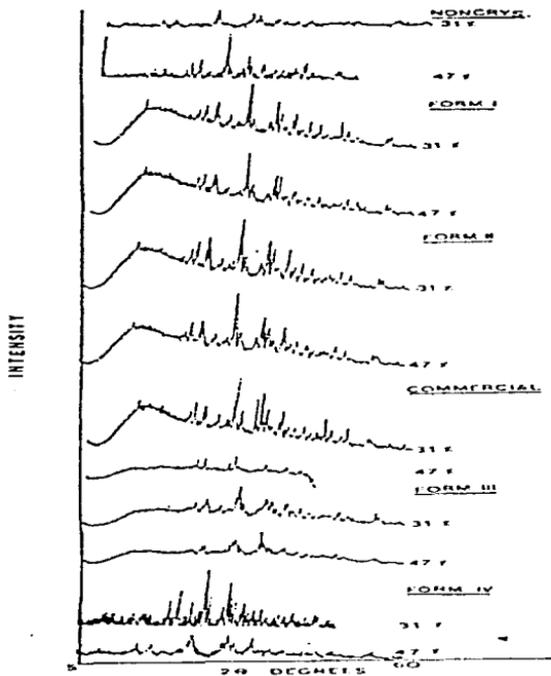


Figura 5
Espectros de difracción de Rayos X en las diferentes formas polimórficas del Clorhidrato de Ranitidina a diferentes humedades relativas.

Tabla VI
Estabilidad a diferentes temperaturas
(Análisis termal)

Forma	Inicial		25°C		40°C		65°C	
	PF °C	% de Pérdida de peso	PF °C	% de Pérdida de peso	PF °C	% de Pérdida de peso	PF °C	% de Pérdida de peso
No comercial	144.9	14.275	145.7	12.028	147.3	9.875	132.4	11.756
No cristalina	119.0	11.764	139.7	11.364	146.1	15.728	136.0	5.662
Forma I	134.8	11.327	135.2	12.609	141.6	9.762	140.1	13.870
Forma II	145.3	13.317	144.9	13.068	144.8	9.710	137.60	9.828
Forma III	135.7	15.644	136.3	15.662	144.2	11.023	142.00	14.072
Forma IV	141.5	29.536	143.9	21.787	146.1	15.829	140.7	10.001

Las forma polimórfica IV es un monohidrato, la forma II es la más estable que las demás formas polimórficas y se convierte en la forma II cuando se almacena a temperatura ambiente.

Efecto de la temperatura y humedad relativa en el estado sólido y la estabilidad química del Clorhidrato de Ranitidina.⁽¹⁷⁾

Se observa en la figura 6 que la descomposición del Clorhidrato de Ranitidina en estado sólido es independiente a la temperatura (esto se observa en diferentes temperaturas), tan solo se ve afectado por la humedad relativa, afectando al estado sólido con un incremento en el contenido de agua, debido que al almacenarse bajo diferentes condiciones de humedad relativa, se adsorbe un mayor contenido de agua al incrementar de humedad relativa (figura 7)

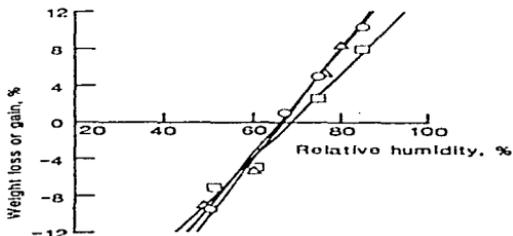


Figura 6
Relación entre la pérdida o ganancia de peso del Clorhidrato de Ranitidina, a varias temperaturas y humedades relativas. (O) 45°C; (Δ) 55°C; (\square) 65°C

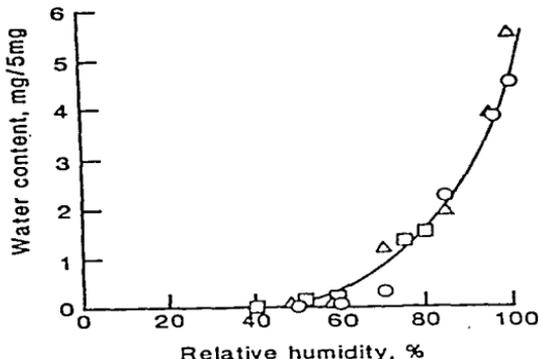


Figura 7

Efecto de la temperatura en el contenido de agua en HCl-Ranitidina, después de ser almacenada por 2 hrs. a varias humedades relativas. (O) 45°C; (Δ) 55°C; (□) 65°C

El efecto de la humedad en la degradación química del Clorhidrato de Ranitidina a 45 °C se muestra en la figura 8, que después de 49 días (960 hrs.) a un 50 % de humedad relativa no muestra degradación, mientras que a los 36 días se tiene un 93% de degradación aun 60% de humedad relativa (RH), mientras que a humedades relativas arriba del 70 % muestran una adsorción y disolución en agua de la muestra, esto tiene como efecto una disminución en la degradación química debido que se tiene un 54 % de degradación a 70 % RH, 41% de degradación a 85 % RH, y un 2 % de degradación a 100 %RH. Esto nos sugiere que el HCl-Ranitidina es más estable a un 50 % RH y a 45 °C, y las condiciones en donde es más susceptible a la degradación es a un 60 % a 70 % RH, y a una temperatura mayor a los 55 °C, (Fig.9).

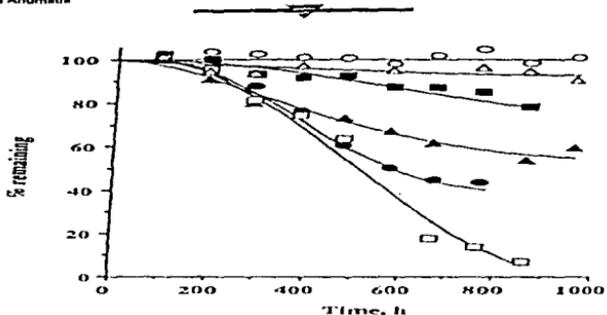


Figura 8

Efecto de RH en la degradación del HCl Ranitidina a una temperatura de 45 °C.
 (O) 50 % RH; (□) 60 % RH; (●) 70 % RH; (△) 85 % RH; (■) 96 % RH; (▲) 100%.

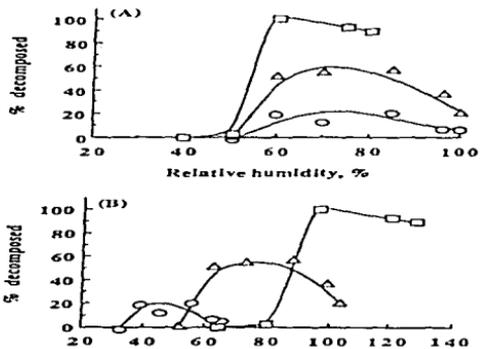


Figura 9

Porcentaje de degradación del HCl Ranitidina, después de almacenarse por 288 hrs. (O) 45 °C; (△) 55°C; (o) 65°C

Efecto en los parámetros de evaluación en las tabletas de Ranitidina manufacturadas por compresión directa y por granulación vía húmeda.^(1,2)

Se realizaron tabletas de Ranitidina a partir de las siguientes formulaciones:

Tabla VII

Sustancia	Formulación (mg)	
	Formulación I	Formulación II
Clorhidrato de Ranitidina	150	150
Avicel pH 101	75	75
Almidón de Maíz	48	48
Polivinilpirrolidona*	--	q.s.
Estearato de Magnesio (1:9)	2.9	16.8

* Solución alcohólica de PVP al 5 %
q.s. Cuanto sea suficiente

Las tabletas se almacenaron en cajas Petri a 30, 50, 75 % RH y a temperatura ambiente, se monitorean por un lapso de 120 días, realizándose pruebas de contenido de humedad, dureza, tiempo de desintegración y % de contenido (% de disolución) los resultados se muestran en la tabla VIII.

Se tiene un mayor contenido de humedad en las tabletas de la formulación II, debido que este efecto está atribuido a la naturaleza higroscópica del PVP, debido que la cantidad de humedad absorbida depende del tipo de excipiente empleado.

La dureza en las tabletas disminuye por la humedad existente en el estado sólido debido que se encuentra el contenido de agua en dos estados, el estado pendular (cuando ocurre la formación de puentes líquidos entre las partículas individuales), y el estado capilar (cuando los poros del sólido son alcanzados con el líquido), por lo que puede explicarse que se tiene una mayor capilaridad del agua (proveniente de las condiciones que se han expuesto las tabletas), en las tabletas de la formulación I debido que los poros existentes tienden a ser más grandes que en la formulación II, donde se granula y al estar realizando este proceso los poros se reducen más y la capilaridad del agua se reduce.

El tiempo de desintegración es menor en la formulación I que en la formulación II esto se puede atribuir a la disolución de los puentes existentes de los sólidos dentro de la estructura de la tableta, que se encuentran con una mayor estructuración y fuerza en formulaciones por granulaciones húmedas.

En cuanto al % de contenido del principio activo en la formulación II, debido al PVP aglomeradora el principio activo se tiene un menor contenido que en la formulación I.

Efecto en los parámetros de Evaluación en Tabletas de Clorhidrato de Ranitidina.

Tabla VIII

Tiempo días	% de Humedad en la Tableta.						Dureza (Newtons +/- SD)					
	F-1			F-2			F-1			F-2		
	30%	50%	75%	30%	50%	75%	30%	50%	Amb.	30%	50%	Amb.
0	-0.196	0.112	0.950	-0.027	0.585	2.070	84.20 98.12	84.20 98.12	84.20 98.12	130.69 145.97	130.69 145.97	130.69 145.97
30	-0.221	0.166	1.299	-0.142	0.649	4.450	79.05 92.94	65.28 78.52	62.29 68.31	133.3 142.3	117.27 131.73	120.35 131.04
45	-0.224	0.164	1.304	-0.151	0.657	4.446	80.31 88.60	69.16 72.74	-	116.42 129.32	119.53 139.96	-
60	0.23	0.169	1.309	-0.148	0.644	4.450	79.85 99.65	59.72 80.02	32.45 47.55	121.94 139.25	136.2 150.2	149.45 150.55
90	-0.255	0.167	1.301	0.144	0.651	4.45	46.75 92.25	52.92 62.82	30.06 40.74	121.25 139.26	125.24 146.56	119.42 132.57
120	-0.228	0.166	1.296	-0.146	0.650	4.441	79.82 85.84	52.35 59.59	11.31 19.41	128.90 142.18	134.23 141.96	58.74 64.85

Efecto en los parámetros de Evaluación en Tabletas de Clorhidrato de Ranitidina.
Tabla VIII

Tiempo días	Tiempo de desintegración (min. +/- SD)						% de contenido (disolución).					
	F-1			F-2			F-1			F-2		
	30%	75%	Amb	30%	75%	Amb	30%	75%	Amb	30%	75%	Amb
0	5.20	5.20	5.20	12.31	12.31	12.31	95.83	95.83	95.83	94.47	94.47	94.47
	5.55	5.55	5.55	14.21	14.21	14.21	100.09	100.09	100.09	96.61	96.61	96.61
30	4.65	1.51	3.09	11.36	10.72	11.62	90.71	89.91	91.62	90.25	93.90	89.31
	6.144	2.39	3.91	13.93	11.5	13.26	100.43	100.91	100.39	103.77	96.11	99.41
60	4.66	0.203	2.95	11.78	10.23	11.92	94.23	89.19	93.599	90.50	94.08	92.91
	5.94	0.857	4.75	13.72	11.93	13.24	96.90	97.98	96.68	96.26	97.38	94.05
90	3.85	0.241	3.28	11.80	10.60	11.78	93.74	91.63	97.97	89.63	92.74	92.91
	4.81	0.930	4.47	12.70	11.57	12.88	99.05	99.21	98.99	100.03	93.26	94.05
120	4.91	0.978	1.59	11.60	10.28	10.72	89.75	88.95	89.95	91.47	90.04	91.03
	5.45	2.282	3.02	13.68	12.46	12.99	97.13	95.37	95.37	101.87	96.77	95.45

2.2 FARMACOLOGÍA. ^(16,18)

2.2.1 QUÍMICA.

Los antagonistas de H_2 en uso clínico son análogos de la histamina que contiene una cadena lateral voluminosa, en lugar de la porción Etilamina, la Cimetidina que fue el primer compuesto autorizado para uso general, retiene su anillo Imidazol de la histamina. En los compuestos más actuales el anillo Imidazol es reemplazado por el furano (Ranitidina que fue sintetizada en 1976 en los laboratorios Allen & Hanbury), o por un anillo Tiazol (Famotimida, Nizatidina).

2.2.2 ENTIDAD CLÍNICA

La dispepsia, en sus muchas formas ha sido la compañera de la humanidad debido a su mala alimentación, excesos y ansiedad. La secreción gástrica ha dominado la fisiopatología de la enfermedad ulcerosa péptica.

La histamina es responsable de la estimulación de la secreción ácida esta es secretada por células endocrinas o paracrinas en las glándulas oxínticas; estas células expresan receptores para agonistas colinérgicos, muscarínicos y gástrina secretando por la activación histamina. La secreción de gástrina (principalmente del antro) es estimulada por el alimento, en forma directa o indirecta (mediante la elevación del pH gástrico y de reflejos mediados por el vago), la histamina transmite y facilita la secreción ácida por la gástrina.

La gástrina juega un papel dual en la secreción ácida provocada por la estimulación del vago, pero las relaciones anatómicas están definidas con menos claridad, la estimulación vagal provoca un aumento en la secreción de histamina y ácido gástrico, que puede ser bloqueado por antagonistas nicotínicos o M_1 -muscarínicos. Los agonistas colinérgicos pueden ejercer poderosos efectos estimuladores sobre la secreción ácida en presencia de antagonistas de H_2 .

2.2.3 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

Los antagonistas de H_2 inhiben la secreción gástrica ácida estimulada por la histamina y los agonistas de H_2 , en forma de dosis dependiente y competitiva; el grado de inhibición es paralelo a la concentración plasmática del fármaco. Los antagonistas de H_2 , inhiben la secreción gástrica ácida producida por la gástrina y en menor grado por los antagonistas muscarínicos, inhiben la secreción ácida basal (por ayuno), nocturna y la estimulada por el alimento, comida simulada, distensión fúndica y la provocada por ciertos agentes farmacológicos. Los antagonistas de H_2 reducen el volumen del jugo gástrico secretado y por su concentración de H^+ , el volumen de pepsina, secretado por las células principales de las glándulas gástricas (principalmente bajo control colinérgico), cae en forma paralela a la reducción del volumen del jugo gástrico. La concentración plasmática de gástrina no se modifica en forma significativa en condiciones de ayuno.

Los antagonistas de H_2 protegen a los animales de experimentación de la ulceración gástrica inducida por el estrés, ligadura pilórica, aspirina, agonistas de H_2 o colinomiméticos, no tienen efectos en el vaciado gástrico, la presión del esfínter esofágico inferior o la secreción pancreática.

Vías de administración y dosis : El Clorhidrato de Ranitidina se presenta en comprimidos (150 o 300 mg), suspensión oral (15 mg/ml), solución inyectable (5 o 25 mg/ml). El esquema terapéutico usual es de 300 mg vía oral antes de dormir, las soluciones inyectables se administran 50 mg por vía intramuscular, o por infusión intravenosa cada 6 o 8 horas.

Usos terapéuticos de la Ranitidina :

Úlcera duodenal : Produce una disminución de la secreción ácida basal, nocturna y la estimulada por comida, estrés u otros factores, reduce el dolor de la úlcera. Las úlceras duodenales suelen curarse en 4 o 6 semanas de tratamiento se presentan dos tipos de tratamientos uno activo y otro de mantenimiento.

Úlcera gástrica : Acelera la curación de las úlceras gástricas benignas, un tratamiento durante 8 semanas es suficiente para que un 50 a 80 % de los pacientes sanen, el otro porcentaje su tratamiento se prolonga de dos a tres semanas más.

Síndrome de Zollinger-Ellison : Esta enfermedad, es provocada por un tumor de las células no beta de los islotes pancreáticos ocasionando una secreción elevada de gastrina suficiente para estimular la secreción gástrica ácida en niveles que comprometen la vida, no obstante se necesita de dosis elevadas de Ranitidina para alcanzar la supresión adecuada, sin embargo los inhibidores de H^+ , K^+ y ATPasa de desarrollo más reciente son empleados en dosis menores y se tienen mejores resultados en el tratamiento para esta enfermedad.

Tabla de usos terapéuticos de antagonistas H_2

Usos terapéuticos	Cimetidina	Nizatidina	Ranitidina
Tratamiento de úlcera duodenal			
Tratamiento activo	+	+	+
Tratamiento de mantenimiento	+	-	+
Úlcera gástrica	+	-	+
Secreción ácida gástrica	+	+	+
Esofagitis	-	-	+
Condiciones hipersecretoras (patología Síndrome de Zollinger-Ellison.)	+	-	+
Desordenes de reflujo gastroesofágico (GERD)	+	-	+

2.2.4 FARMACOCINÉTICA .

La absorción oral de Ranitidina no es afectada si se administra con alimentos, la coadministración con antiácidos reduce significativamente la absorción de la Ranitidina, al igual que los agentes que inhiben la secreción gástrica ácida pueden alterar la biodisponibilidad y la proporción de absorción de la Ranitidina. No obstante, la vida media de la Ranitidina está prolongada en los pacientes con disfunción hepática, debido que es metabolizada por el hígado dando como resultado la formación de tres metabolitos. Se mantiene una concentración plasmática necesaria para inhibir el 50 % de la secreción gástrica ácida (36, 94 ng/ml)

Propiedades farmacocinéticas de antagonistas H₂^{17B)}

Fármaco	Biodisponibilidad %	Concentración plasmática máxim (Tiempo hrs)	Concentración plasmática máxima (mcg/ml)	Tiempo de vida media (hrs)	Unión a proteína (%)
Cimetidina	60 - 70	0.75 - 1.5	0.7 - 3.2	2 ²⁾	13 - 25
Ranitidina	Oral 50 - 60 ¹⁾ IM 90 - 100	1 - 3 0.25	0.44 - 0.55 0.58	2 - 3 ³⁾	15
Famotidimid	40 - 45	1 - 3	0.076 - 0.1	2.5 - 3.5 ³⁾	15 - 20
Nizatidina	>90	3.5 - 3	0.7 - 1.8	1 - 2 ³⁾	35

Fármaco	Volumen de distribución (L/Kg)	% de eliminació en orina Via Oral	% de eliminación en orina Via I.V.	% de eliminación en orina Metabolizado
Cimetidina	0.8 - 1.2	48	75	30 - 40
Ranitidina	1.2 - 1.9	30 - 35	68 - 79	<10
Famotidina	1.1 - 1.4	25 - 30	65 - 70	30 - 35
Nizatidina	0.8 - 1.5	60	na	<18

2) Incrementa por daño hepático, renal o en pacientes geriátricos

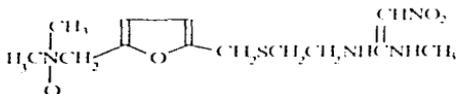
3) Incrementa por daño renal

n) no aplicable

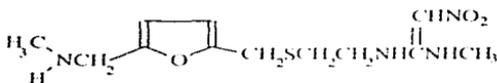
METABOLISMO Y BIODISPONIBILIDAD

Estudios metabólicos de Ranitidina (C¹⁴) en ratas y perros mostraron que se metaboliza por oxidación en N-óxidos (I), S-óxidos (II), y desmetilación de la Ranitidina (III). En análisis por cromatografía en orina recolectada por voluntarios que se les administró por vía oral y por vía intravenosa, dosis de Ranitidina mostraron en la orina que la Ranitidina es el componente mayoritario presente, el compuesto I es el metabolito mayoritario y en pequeñas cantidades se encuentran los metabolitos II y III.

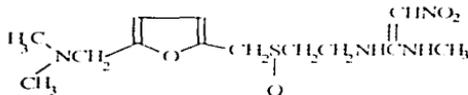
La Ranitidina es un potente inhibido de la secreción gástrica después de la administración oral, esta es siete veces más potente que la Cimetidina. En dosis de 20, 40, y 80 mg, la Ranitidina reduce la concentración de H⁺ y mostró una reducción del 30 % a 170 % y el volumen de la secreción gástrica se reduce de un 20 % a un 50 %. Se reduce la actividad de la pepsina de un 8 % a un 50 %, la concentración plásmatica máxima es de 0.08 mg/ml de Ranitidina reduce un 50 % de ácido gástrico.



Metabolito I



Metabolito II



Metabolito III

2.2.5 TOXICOLOGÍA.

Efectos Adversos : La Ranitidina tiene una baja incidencia en reacciones indeseables, esta es debida a la función limitada a los receptores H₂ en otros órganos distintos del estómago y a la mala absorción a través de la barrera hematoencefálica normal. El estómago es hipoclorhídrico lo cual favorece la formación de bezoares y la existencia de microorganismos; esto último puede explicar los raros casos de peritonitis candidiásica. La reducción de la acidez gástrica por los antagonistas de H₂ también puede alterar la absorción del hierro no hemo de la dieta, pero esta acción no suele ser significativa.

Toxicidad moderada : Provoca náusea, vértigo, diarrea o constipación, somnolencia, desvanecimiento, erupciones en la piel, disminución en el deseo sexual, y visión borrosa.

Toxicidad aguda : Provoca confusión o delirio, fiebre, dolor de garganta raras veces de sangrado de garganta, presión torácica, y taquicardias irregulares.

Toxicidad crónica : Provoca principalmente en pacientes femeninos sensibilidad en los senos, hinchazón, y en algunos casos tumores en senos, en pacientes femeninos y masculinos presentan una coloración amarilla en la piel y ojos.

Contraindicaciones : No debe de administrarse a pacientes que presentan reacciones alérgicas a Ranitidina y otros antagonistas de receptores de H_2 , como cimetidina, Famotidina y Nizatidina.

DESARROLLO EXPERIMENTAL.

3.1 INTRODUCCIÓN.

Las propiedades físicas, químicas y biológicas de un principio activo deben ser consideradas para la selección de los excipientes y tipo de proceso para desarrollar una forma farmacéutica, para que el producto final cumpla con los requerimientos como : reproducibilidad en proceso, reproducibilidad en el producto, biodisponibilidad, y estabilidad.

Para el desarrollo de un medicamento a partir de un principio activo ya empleado previamente con el mismo objetivo (generalmente fuera de patente), es conveniente realizar una investigación de toda la información disponible, por lo que podemos proponer las siguientes etapas en el desarrollo de un medicamento.

- Revisión bibliográfica.
- Estudios de prefórmula.
- Fórmula y diseño de proceso.
- Optimización del proceso de manufactura.

La revisión bibliográfica incluye fuentes oficiales, libros, artículos científicos y técnicos relacionados a la forma farmacéutica, principio activo y excipientes, en la prefórmula es complementaria en aquellos aspectos que no fueron posibles encontrar en la revisión bibliográfica, hay que poner una mayor atención en los posibles formas polimórficas debido que estas afectan la estabilidad, y la biodisponibilidad del principio activo, en esta parte se realizan estudios de compatibilidad del principio activo con los posibles excipientes, caracterización del principio activo, en el desarrollo de la fórmula se debe poner una atención en los aspectos críticos de la fórmula tanto del proceso tales como :

Concentración del aglutinante, desintegrante, lubricante, temperatura de secado, temperatura y humedad relativa en el proceso de manufactura, tiempos de mezclado y secado, buscando todos los parámetros que pueden ser críticos, en esta etapa las evaluaciones reológicas de la fórmulas propuestas son indispensables debido que nos indica que nuestro proceso es repetible. Se tienen como variable de respuesta principal el % de disolución.

La optimización nos permite establecer los componentes de la fórmula, su concentración, el proceso y condiciones ideales de acuerdo con el producto deseado.

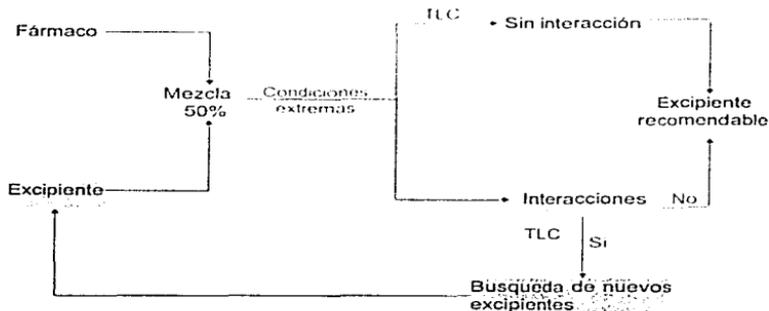
3.1.1 COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.

El éxito en el desarrollo de una formulación de una forma sólida depende de una selección cuidadosa de excipientes los cuales no interfieran con la biodisponibilidad del principio activo, y que protejan a este de la degradación.

El análisis térmico y la cromatografía en capa fina pueden ser empleados en la investigación de las interacciones entre los componentes de la formulación para establecer la compatibilidad química de los excipientes.

En esta etapa se coloca el principio activo con el posible excipiente y se mezclan usualmente por partes iguales o 1:10 (o dependiendo de la concentración a emplear), y se monitorea y se analiza por análisis térmico o cromatografía en placa fina después de ser sometido a condiciones aceleradas de temperatura, y humedad.

Esquema de identificación de compatibilidad química con excipientes empleando cromatografía en capa fina (TLC).



Generalmente se someten muestras de principio activo con excipiente a condiciones de temperatura a 50 °C y a humedad por tres semanas, que equivalen a 12 semanas a temperatura ambiente⁽¹⁸⁾.

Las interacciones de incompatibilidad química pueden ocurrir por los siguientes mecanismos:

(1) Degradación del principio activo por reacciones químicas con el excipiente (Descarboxilación, pirólisis, formación de Amidas.)

(2) Degradación por hidrólisis (Está mediada por la presencia de agua.)

(3) Oxidación (La oxidación es una ruta importante de inestabilidad del fármaco, ya que puede ser mediada la reacción del fármaco con el oxígeno atmosférico denominándose autooxidación. Los mecanismos de reacciones de oxidación, son generalmente complejas que siguen múltiples rutas de iniciación, propagación, ramificación, y obtención de radicales libres.)

(4) Fotólisis (La luz normal puede provocar una degradación de las moléculas del fármaco, la fotólisis está asociada generalmente con la oxidación debido que la oxidación puede estar iniciada por la luz, no siempre está asociada la fotólisis con la oxidación.)

3.2 PREFÓRMULACIÓN.

3.2.1 DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Se somete el Clorhidrato de Ranitidina (principio activo) a una degradación ácida, básica y una fotólisis, para observar la formación de productos de degradación del principio activo y así detectar a estos productos en pruebas de compatibilidad del principio activo con posibles excipientes. Esta etapa pertenece a la prefórmula de la forma farmacéutica.

Material y equipo

- Frascos viales de vidrio de 10 ml color ámbar y transparentes.
- Balanza analítica.
- Pipetas graduadas de 1, 5, 10 ml.
- Probeta graduada de 50 ml
- Espátula de Cr/Ni.
- Cámara cromatográfica
- Lámpara de luz ultra-violeta.
- Estufa Blue M, Stabil-Therm.
- Cromatofolios de sílica gel 60 F254.

Reactivos.

- NaOH 1M
- HCl 1M
- Agua purificada
- Acetato de etilo
- Metanol
- Hidróxido de Amonio al 25 %

El principio activo es sometido a las siguientes condiciones :

Vial # 1 : 250 mg de HCl-Ranitidina + Agua

Vial # 2 : 250 mg de HCl-Ranitidina + HCl (1M)

Vial # 3 : 250 mg de HCl-Ranitidina + NaOH (1 M)

Condiciones: Temperatura 45°C, por un periodo de 12 días.

Vial # 4 : 250 mg de HCl-Ranitidina + Luz (Vial transparente)

Vial # 5 : 250 mg de HCl-Ranitidina + Luz (Vial color ámbar)

Condiciones: Temperatura ambiente, con exposición a la luz solar, por un periodo de 12 días.

Nota : Las muestras sufrieron una degradación completa a 65°C en 24 hrs, por lo que se sometieron nuevas muestras a las mismas condiciones, variándose la temperatura a 45°C

Se realiza cromatografía en capa fina para detectar los productos de degradación presentes en la muestra empleando:

-Fase estacionaria : Placas de sílica gel 60F254, de 0.2 mm. de espesor

-Fase móvil : EtOAc/MeOH/NH₄OH 25% (1:5:1)

-Sustancia de Referencia : Clorhidrato de Ranitidina

-Periodos de monitoreo de muestra : 3er. día, 7mo día, 12vo. día.

3.2.2 Compatibilidad del principio activo-excipiente.

Se realizan pruebas de compatibilidad del principio activo con posibles excipientes de acuerdo a la siguiente tabla :

Principio activo	Excipiente	Condiciones	Proporción
Clorhidrato de Ranitidina			
Clorhidrato de Ranitidina	Ac - Disol		(1 : 10)
Clorhidrato de Ranitidina	Avicel PH 101		(1 : 1)
Clorhidrato de Ranitidina	PVP K-30		(1 : 10)
Clorhidrato de Ranitidina	PVP K-90		(1 : 10)
Clorhidrato de Ranitidina	Estearato de Magnesio		(1 : 10)
Clorhidrato de Ranitidina	Ac - Disol	+ humedad	(1 : 10)
Clorhidrato de Ranitidina	Avicel PH 101	+ humedad	(1 : 1)
Clorhidrato de Ranitidina	PVP K-30	+ humedad	(1 : 10)
Clorhidrato de Ranitidina	PVP K-90	+ humedad	(1 : 10)
Clorhidrato de Ranitidina	Estearato de Magnesio	+ humedad	(1 : 10)

-Se colocan en frascos ámbar y se someten a una temperatura de 45°C, y se monitorean muestras al 3er. día, 7mo día y al 12vo. Día.

-Se emplea la cromatografía en capa fina para evaluar la degradación química de las muestras empleando:

- Fase estacionaria : Placas de sílica gel 60F254, de 0.2 mm de espesor
- Fase móvil : EtOAc/MeOH/NH₄OH 25% (1:5:1)
- Sustancia de Referencia : Clorhidrato de Ranitidina

3.2.3 Caracterización reológica del Clorhidrato de Ranitidina

La caracterización reológica del principio activo tiene el fin de conocer el comportamiento del Clorhidrato de Ranitidina, que nos servirá como una útil herramienta para determinar que tipo de proceso de manufactura a realizar para obtener núcleos de Clorhidrato de Ranitidina que cumplan con las características físicas requeridas

Determinaciones a realizar:

A.- Tamaño de partícula

Método : Mallas

Material y equipo:

- Balanza granataria Ohaus
- Cronometro
- Brocha o cepillo de cerdas de nylon
- Soporte para mallas Tyler (Rotap)
- Juego de malla de acero inoxidable : 20, 40, 60, 80, 150, 200 y base.
- Espátula de mango de madera

Procedimiento:

- 1.- Verificar el orden y la limpieza del área de trabajo, así como de los tamices a emplear.
- 2.- Pesar individualmente cada tamiz y la base. Registrar los pesos.
- 3.- Colocar en forma ascendente base, tamices 200, 150, 80, 60, 40 y 20.
- 4.- Colocar la columna de los tamices en el Rotap.
- 5.- Pesar exactamente 25 g de la muestra.
- 6.- Colocar la muestra sobre el tamiz 20, tapar. Sujetar la torre de mallas.
- 7.- Conectar el Rotap, dejar funcionar el equipo por 10 min., apagar y desconectar el equipo.
- 8.- Retirar los tamices incluyendo la base y pesar individualmente cada tamiz incluyendo la base, determinar la cantidad de muestra depositada en cada tamiz.

B.- Determinación de densidad aparente y densidad compactada.

Ver apéndice.

C.- Determinación del ángulo de reposo y velocidad de flujo.

Ver apéndice.

3.3 DESARROLLO DE LA FÓRMULACIÓN.

Se propone como forma farmacéutica un núcleo debido que se presentó una degradación el Clorhidrato de Ranitidina a fotólisis y humedad, para que este núcleo se someta a diferentes pruebas de recubrimiento para incrementar su estabilidad, al igual que un empaque primario que proteja al principio activo de la degradación provocada por la humedad.

A partir de los resultados de la preformulación, y de la estabilidad que presenta el Clorhidrato de Ranitidina (Capítulo II y IV), se selecciona una granulación vía húmeda orgánica, empleando como excipientes al avicel PH 102, Ac-Disol, Estearato de Magnesio y Polivinilpirrolidona K-30, por lo que se propuso el desarrollo de una serie de matrices, para encontrar la concentración adecuada de Estearato de Magnesio, Ac-Disol y Polivinilpirrolidona.

3.3.1 Influencia de la concentración del aglutinante.

En esta etapa se realizaron las siguientes formulaciones, en donde se probaron diferentes porcentajes de aglutinante para determinar a que concentración, se tiene un mejor comportamiento reológico.

No. Formulación	Polivinilpirrolidona K - 30	Clorhidrato de Ranitidina
Formulación 1	2.5 %	55.8%
Formulación 2	5.0%	55.8%
Formulación 3	7.5%	55.8%

Se tiene como parámetros de respuesta densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, para la elección de la concentración del aglutinante a emplear en las posteriores formulaciones.

3.3.2 Influencia del desintegrante y lubricante.

En esta etapa se realiza una matriz de trabajo para determinar la influencia del desintegrante y del lubricante en la formulación.

Se realizaron lotes de cada formulación propuesta en la matriz para observar el efecto de la concentración del lubricante y desintegrante y determinar así que concentración es la óptima para emplear, así mismo la forma de incorporar el desintegrante en la manufactura, teniendo como parámetros de respuesta en el granulado, % de compresibilidad, velocidad de flujo, ángulo de reposo, mientras en las tabletas dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y en

los lotes que cumplen con las características deseadas se realiza la prueba de disolución para determinar a la formulación

Se comprime el granulado en Tableteadora rotativa y se ajusta el peso a 300 mg. \pm 5 % y a una dureza mayor a 6 kg, con punzones cóncavos.

Los parámetros establecidos de respuesta de cada formulación son :

Dureza :	6 a 9 Kg.
Friabilidad :	Menor a 0.5%
Tiempo de desintegración :	Menor a 10 min.
Disolución :	Mayor al 95 %
% de Compresibilidad :	15 a 30 %
Ángulo de reposo :	10° a 30°
Velocidad de flujo :	Mayor a 25 g/s

MATRIZ # 1.

Estearato de Magnesio	Ac-Disol			
	0.50 % Extragranular	0.75 % Extragranular	1.00 % Extragranular	1.00 % Intragranular
0.50 %	I			
0.75 %		II	V	VI
1.00 %			III	IV

3.3.3 Influencia a una concentración mayor de aglutinante

Se realizó un ajuste en la formulación tentativa debido que se presentaron problemas en las tabletas obtenidas de las formulaciones tentativas, en dureza y % de friabilidad en esta etapa se contemplo un aumento de la concentración del aglutinante, y se realizan las pruebas correspondientes incluyéndose además la prueba de disolución para comprobar el efecto de la concentración del aglutinante, y poder establecer la formulación para la manufactura de núcleos de Ranitidina que cumplan con los parámetros establecidos para núcleos

3.3.4 Formulación y pruebas de ciclado

Esta etapa comprendió el establecimiento de la formulación de los núcleos de Clorhidrato de Ranitidina que cumplen con las especificaciones físicas y

químicas requeridas para un núcleo (dureza, % de friabilidad, desintegración, disolución), una vez establecida se sometieron a pruebas de ciclado, bajo condiciones de 45°C, a temperatura ambiente, por 24 horas, las tabletas eran observadas cada 24 horas, y se analizaron por cromatografía en capa fina después de un periodo de 30 días de la formulación tentativa.

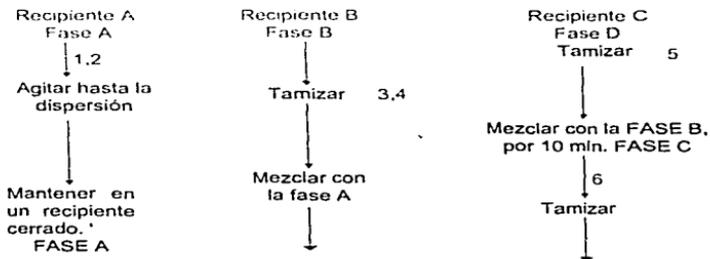
La finalidad de las pruebas de ciclado es el observar que tan estable es nuestra formulación fisicoquímica, para posteriormente realizar un estudio de estabilidad acelerada.

En este presente trabajo no se realizó el estudio de estabilidad, debido que la estabilidad se determina en el material de empaque, en el cual el producto saldrá al mercado, mismo que no se conto en el momento de la elaboración de la parte experimental de la tesis.

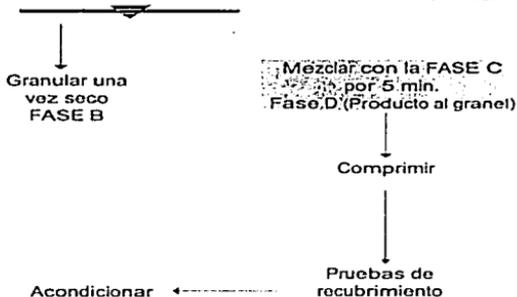
3.4 Procedimiento de fabricación.

A partir de los resultados obtenidos de la formulación y de las pruebas de ciclado (3.3.4), se establece la formulación de los núcleos de Clorhidrato de Ranitidina, se tienen en cuenta las condiciones de fabricación, en donde se establece que las condiciones de humedad relativa deberán ser menores al 50 %, debido que afecta al Clorhidrato de Ranitidina en un aumento en la absorción de agua, además de afectar a la estabilidad (Ver estabilidad capítulo 2), y una temperatura menor a los 35 C.

3.4.1 Diagrama de flujo de proceso :



- 1)Alcohol etílico.
- 2)PVP K-30.
- 3)Clorhidrato de Ranitidina.
- 4)Ac-Disol.
- 5)Avicel PH 101.
- 6)Estearato de Magnesio



3.4.2 Material y equipo

- Balanza granataria Ohaus Triple Beam Balance.
- Estufa Marca Blue M. Stabil-Therm Modelo M080-191.
- Tableteadora Stokes B-2 Serie 02-0141.
- Parrilla con agitación Thermolyne type 1000, Stir Plate
- Mezcladora planetaria.
- 1 vaso de precipitados de 400 ml.
- Mallas 18, 20 y 35.
- Probeta de 100 ml.
- Espátula.
- Cucharones de plástico.
- Termómetro

3.4.3 Materias primas.

- Clorhidrato de Ranitidina.
- PVP K - 30.
- Alcohol etílico
- Avicel PH 101
- Estearato de Magnesio
- Ac - Disol

3.4.4 Seguridad.

a) Para el personal

El personal involucrado debe de portar el uniforme limpio en buen estado, cofia, cubrebocas y guantes de hule látex en buen estado. No debe de portar ningún tipo de joyería y/o maquillaje

b) Para la manufactura.

No secar el producto a temperaturas mayores de 40 °C.

Mantener una extracción adecuada durante la manufactura como durante el secado debido que se trabaja con alcohol etílico que es altamente inflamable y tóxico

Realizar la manufactura a una humedad relativa menor del 50 %.
(Deshumidificando o secando el cubículo antes de iniciar la manufactura)

3.4.5 Procedimiento.

a) Surtido y pesado de las materias primas

- 1.- Verificar la limpieza de las balanzas.
- 2.- Verificar la existencia y la identificación de los contenedores de las materias primas requeridas.
- 3.- Verificar que las materias primas estén aprobadas por control de calidad.
- 4.- Verificar la pesada de cada una de las materias primas.
- 5.- Identificar cada una de las materias primas pesadas
- 6.- Trasladar las materias primas a la área de manufactura.

b) Manufactura del granul

- 1.- Verificar la limpieza y el orden del cubículo, material y equipo a utilizar.
- 2.- Verificar la humedad relativa presente, temperatura (registrar), y la extracción en el cubículo de manufactura
- 3.- Identificar el cubículo a utilizar
- 4.- En el recipiente A colocar el alcohol etílico y dispersar el PVP, agitar hasta la dispersión total del PVP. (FASE A)
- 5.- Tamizar por malla # 20 el Clorhidrato de Ranitidina y el Ac-Disol, colocarlos en el recipiente B, agregar la FASE A y mezclar por 10 min.
- 6.- Tamizar por malla # 18, el granulado húmedo.
- 7.- Secar a 35°C - 40°C, tamizar por malla 20. (FASE B)
- 8.- En el recipiente C colocar el avicel tamizado por malla # 20 y adicionar la FASE A, mezclar por 10 min (FASE C)
- 9.- Tamizar el Estearato de Magnesio por malla # 35 y a adicionar a la FASE C
- 10.- Caracterizar el granulado (ver apéndice).
- 11.- Comprimir el granulado con las siguientes características :

Tabletas redondas biconvexas:

Diámetro : 9.00 mm

Peso : 300 mg

Dureza : 7 - 10 kg

12.- Realizar pruebas de recubrimiento.

13.- Acondicionar las grageas con el material de empaque seleccionado.

Nota : En el presente trabajo no se realizaron los puntos 12, 13.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

4.1 DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

TABLA I

12 vo. Día			
Condiciones	Muestra	Productos observados ^a	RI
H ₂ O *	Clorhidrato de Ranitidina	3	0.57
			0.60
			0.72
HCl 0.1 N *	Clorhidrato de Ranitidina	3	0.57
			0.60
			0.72
NaOH 0.1 N **	Clorhidrato de Ranitidina	3	0.60
			0.57
			0.72
Con exposición a la luz**	Clorhidrato de Ranitidina	2	0.57
			0.72
Sin exposición a la luz**	Clorhidrato de Ranitidina	1	0.72
			45 °C
			Clorhidrato de Ranitidina
			1
65 °C	Clorhidrato de Ranitidina	1	0.80
---	Estándar de Clorhidrato de Ranitidina	1	0.72

^a En cromatografía en capa fina.

* Temperatura de 45°C.

** Temperatura ambiente.

Los productos de degradación no fueron identificados por falta de estándar de referencia, correspondiente.

A una temperatura de 65°C, el Clorhidrato de Ranitidina presentó una degradación total.

El Clorhidrato de Ranitidina presenta una degradación en condiciones ácidas, básicas, humedad, temperatura y por fotólisis, en la cromatografía en capa fina se observaron los productos de degradación y éstos se mostraron constantes en cada monitoreo que se le realizó a las muestras; los resultados se muestran en la tabla I.

4.2 COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTE

TABLA II

3er Día			
Muestra	No. de Productos observados ^a	Rf	Intensidad
Estándar de Clorhidrato de Ranitidina	1	0.762	Estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Ac-Disol*	1	0.762	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Estearato de Magnesio*	1	0.762	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Polivinilpirrolinona K-30*	1	0.762	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Polivinilpirrolinona K-90*	1	0.762	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Avicel pH 102*	1	0.762	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Ac-Disol**	3	0.530 0.580 0.762	corresponde al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Estearato de Magnesio**	2	0.530 0.762	corresponde al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Polivinilpirrolinona K-30**	3	0.530 0.580 0.762	corresponde al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Polivinilpirrolinona K-90**	3	0.530 0.580 0.762	corresponde al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Avicel pH 102**	2	0.580 0.762	corresponde al estándar

^a En cromatografía en capa fina

* Temperatura de 45 °C

** Temperatura de 45 °C con humedad.

TABLA III
7mo Día

Muestra	No. de Productos observados ^a	Rf	Intensidad
Estándar de Clorhidrato de Ranitidina	1	0.725	Estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Ac-Disol*	1	0.725	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Estearato de Magnesio*	1	0.725	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Polivinilpirrolinona K-30*	1	0.725	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Polivinilpirrolinona K-90*	1	0.725	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Avicel pH 102*	1	0.725	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Ac-Disol**	3	0.570 0.601 0.725	corresponde al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Estearato de Magnesio**	2	0.601 0.725	corresponde al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Polivinilpirrolinona K-30**	3	0.570 0.601 0.725	corresponde al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Polivinilpirrolinona K-90**	3	0.570 0.601 0.725	corresponde al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Avicel pH 102**	2	0.601 0.725	corresponde al estándar

- * Temperatura de 45°C
- ** Temperatura de 45 °C con humedad.
- ^a En cromatografía en capa fina

TABLA IV

12vo Día

Muestra	No. de Productos observados ^a	RI	Intensidad
Estándar de Clorhidrato de Ranitidina	1	0.750	Estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Ac-Disol ^a	1	0.750	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Estearato de Magnesio ^a	1	0.750	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Polivinilpirrolinona K-30 ^a	1	0.750	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Polivinilpirrolinona K-90 ^a	1	0.750	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Avicel pH 102 ^a	1	0.750	Igual al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Ac-Disol ^a **	3	0.597 0.840 0.750	corresponde al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Estearato de Magnesio ^a **	2	0.597 0.750	corresponde al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Polivinilpirrolinona K-30 ^a **	3	0.597 0.840 0.750	corresponde al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Polivinilpirrolinona K-90 ^a **	3	0.597 0.840 0.750	corresponde al estándar
Clorhidrato de Ranitidina - Avicel pH 102 ^a **	3	0.597 0.840 0.750	corresponde al estándar

^a Temperatura de 45°C.

** Temperatura de 45 °C con humedad.

° En cromatografía en capa fina.

A partir de los resultados presentados en la tablas II, III y IV, se seleccionan como posibles excipientes : Avicel PH 102, Polivinilpirrolidona K-30, Ac-Disol y Estearato de Magnesio, y una manufactura por granulación húmeda empleando Alcohol etílico, a partir de este estudio y de lo reportado en la literatura⁽¹²⁾.

4.3 CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DEL PRINCIPIO ACTIVO.

4.3.1 TAMAÑO DE PARTÍCULA.

TABLA V

No. de malla atravesado/retenido	X apertura de malla (mm.)	Peso retenido (g)	% Retenido
20/40	0.6300	5.6	23.93
40/60	0.3350	9.0	38.46
60/80	0.2135	3.3	14.10
80/100	0.1630	1.6	6.83
100/150	0.1270	1.1	4.70
150/200	0.0895	1.2	5.12
200/base	0.0740	1.6	6.83

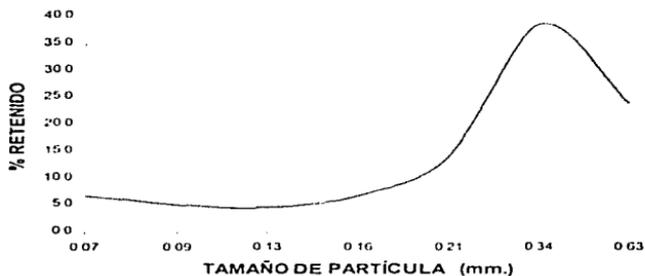
Ver gráfica de tamaño de partícula (gráfica 1).

A partir de los resultados obtenidos, (tabla V), podemos observar que se tiene un tamaño de partícula adecuado, para una compresión directa debido que presenta un tamaño de partícula no tan fino como se presenta en los principios activos comúnmente.

4.3.2 RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES REOLÓGICAS.

Determinación	Resultados
Densidad compactada	0.73 g/ml.
Densidad aparente	0.58 g/ml.
% de Compresibilidad	20.54 %
Velocidad de flujo	No se realizó debido que no fluye
Ángulo de reposo	No se realizó debido que no fluye

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL CLORHIDRATO DE RANITIDINA



Gráfica 1

A partir de los resultados obtenidos se tiene que el principio activo no posee fluidez, esto se comprueba con la velocidad de flujo y con el ángulo de reposo los cuales no pudieron realizarse debido que no fluyo la materia prima, esto puede ser por que las partículas poseen una elevada cohesividad y carga electrostática.

4.4 INFLUENCIA DE LA CONCENTRACIÓN DEL AGLUTINANTE EN LAS CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DEL CLORHIDRATO DE RANITIDINA

TABLA VI

DETERMINACIÓN	POLIVINILPIRROLIDONA k-30		
	2.5 %	5.0 %	7.5 %
Densidad aparente (g/ml)	0.46	0.37	0.42
Densidad compactada (g/ml)	0.51	0.43	0.49
% de Compresibilidad	10.25	13.88	13.84
Velocidad de flujo (g/ml)	28.53	44.0	54.0

A partir de los resultados presentados en la tabla VI, se selecciona emplear una concentración del agente aglutinante al 2.5 % debido que presente un % de compresibilidad excelente, además de que se emplea la concentración menor del agente aglutinante con el propósito de que este no afecte a la disolución que se realizara en posteriores lotes.

4.5 INFLUENCIA DEL DESINTEGRANTE Y EL LUBRICANTE.

INFLUENCIA EN LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS MATRIZ 1.
TABLA VII

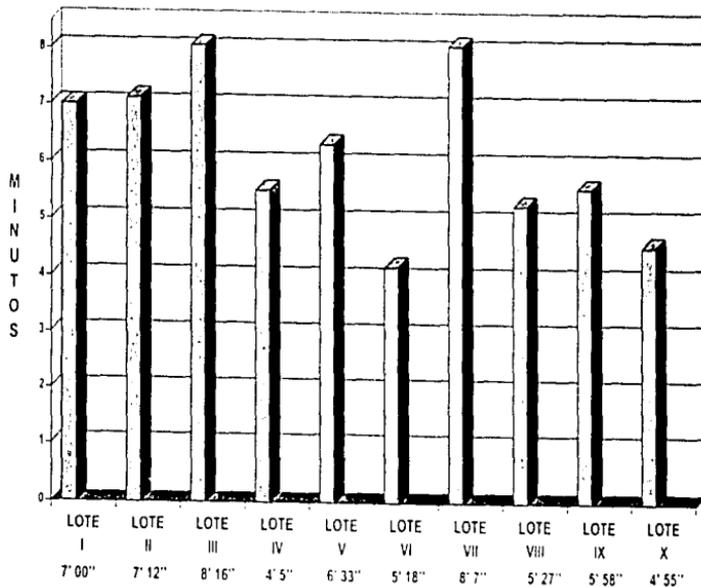
Estearato de Magnesio	Ac - Disol			
	Extragranular 0.50 %	Extragranular 0.75 %	Extragranular 1.00 %	Intragranular 1.00 %
0.50 %	I C= 20.96 % Vf= 31.13 g/s θ= 10.09°			
0.75 %		II C= 20.03 % Vf= 31.5 g/s θ= 15.37°	V C= 19.21 % Vf= 41.24 g/s θ= 10.65°	VI C= 20.00 % Vf= 51.00 g/s θ= 12.36°
1.00 %			III C= 22.66 % Vf= 37.3 g/s θ= 12.85°	IV C= 17.75 % Vf= 45.33 θ= 14.78°

Los resultados de dureza, friabilidad, y tiempo de desintegración se presentan en la tabla VII y se realiza además la prueba de disolución a los lotes V y VI debido que estos lotes no presentaron problemas en el ajuste de peso, y dureza que presentaron los lotes I, II, III, IV, pero presentan problemas de friabilidad por lo que se decidió aumentar la concentración del aglutinante 1% más.

4.6 EFECTO DEL AUMENTO DEL AGLUTINANTE.

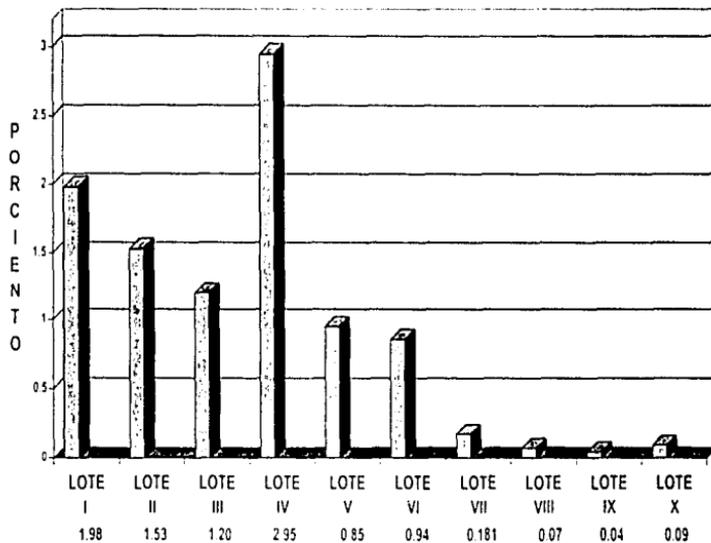
Los resultados obtenidos se muestran en la tabla VIII, en donde se compara el lote VII, con los lotes V, VI, con el fin de establecer la formulación de los núcleos de Ranitidina.

TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN EN NÚCLEOS DE CLORHIDRATO DE RANITIDINA



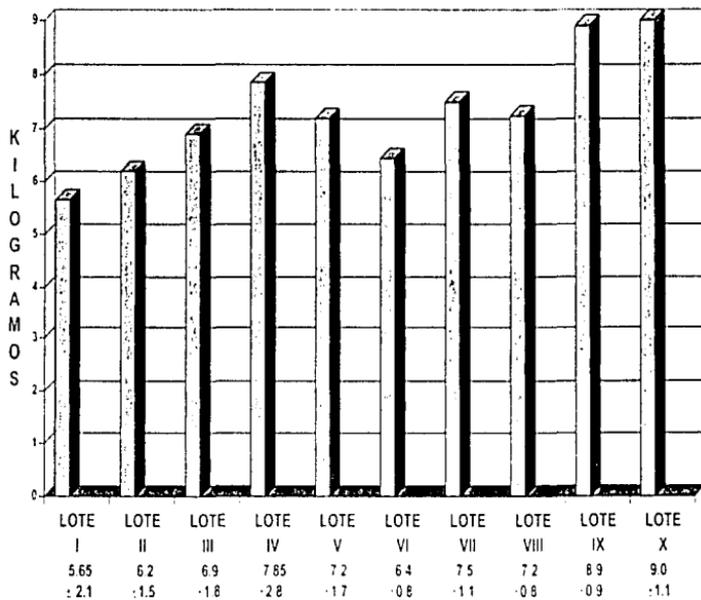
GRÁFICA 2

FRIABILIDAD EN NUCLEOS DE
CLORHIDRATO DE RANITIDINA



GRÁFICA 3

DUREZA EN NÚCLEOS DE
CLORHIDRATO DE RANITIDINA



GRÁFICA 4

Se observa que hay un incremento mínimo en % de Compresibilidad, y en el ángulo de reposo, mientras que la velocidad de flujo disminuye, al incrementar la concentración del aglutinante un 1 % más, los cambios no se muestran muy significativos y no se presentan problemas con el granulado al comprimir en la tableteadora rotativa, (tabla VIII).

TABLA VIII

DETERMINACIÓN	LOTE V	LOTE VI	LOTE VII
DUREZA	7.2 Kg (+ 1.78)	6.45 Kg (+ .858)	7.5 Kg (+ 1.1)
FRIABILIDAD	0.948 %	0.858 %	0.181 %
DESINTEGRACIÓN	6' 33"	5' 18"	8' 7"
DISOLUCIÓN	92.00 % (+ 5.85)	98.71 % (+ 1.86)	97.33 % (+ 1.351)

Se observa que el aumento de la concentración del 1 % del aglutinante (lote VII), repercute en una disminución considerable en el % de Friabilidad, y el ajuste de la dureza en la máquina tableteadora se realiza sin presentar problema, además de incrementar la dureza, en cuanto a la disolución se observa el efecto que presenta la incorporación del desintegrante debido que se tiene un menor % de Disolución cuando este es incorporado extragranular, mientras que cuando se incorpora intragranular se observa que el % de Disolución se incrementa, esto es de suma importancia debido que se esta prueba nos refleja la biodisponibilidad del fármaco de la forma farmacéutica in vitro, además de ser una prueba requerida por la Secretaría de Salud.

La importancia de que los núcleos cumplan con determinadas características tiene el objetivo de que cuando se recubran no presente problemas la forma farmacéutica por la manufactura de los núcleos.

4.7 FORMULACIÓN Y PRUEBAS DE CICLADO.

A partir de los resultados obtenidos en el punto 4.6 se procedió a realizar pruebas de ciclado a núcleos del lote VII, de donde se examinaron los núcleos sometidos por cromatografía en capa fina para detectar la degradación del principio activo, cada 7 días, además fueron observadas diariamente para verificar si se presentaba alguna alteración organoléptica mostrando los siguientes resultados en la tabla IX :

TABLA IX

Monitoreo	Cromatografía en capa fina.	Cambios físicos
7 días	No presento producto de degradación	No presenta
14 días	No presento producto de degradación	No presenta
21 días	No presento producto de degradación	No presenta
28 días	Presento 1 producto de degradación	No presenta

A partir estos resultados se propone la formulación, manufacturándose tres lotes pilotos para observar la reproducción de la formulación, así como de la manufactura en los lotes los cuales son propuestos para pruebas de recubrimiento y de empaque, que no se realizaron en el presente trabajo.

Se estableció el procedimiento de producción de acuerdo con los lotes piloto realizados, al granulado se le determino % de Compresibilidad, velocidad de flujo, ángulo de reposo, mientras que a los núcleos se les realizó dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, y disolución obteniéndose los siguientes resultados en la tabla X.

Estos lotes se realizaron bajo condiciones controladas de humedad relativa, con la finalidad que se realicen posteriormente estudios de estabilidad, pero principalmente para que no se manifieste un efecto en la estabilidad física y química del Clorhidrato de Ranitidina, en los núcleos manufacturados.

TABLA X

# de lote	% C	Vf q/s	0	Dureza Kg	Desintegración minutos	Friabilidad %	Disolución %
I	20.96	31.13	10.09*	5.65 ± 2.10	7' 0"	1.98	---
II	20.03	31.50	15.37*	6.20 ± 1.53	7' 12"	1.53	---
III	22.66	37.3	12.85*	6.90 ± 1.84	8' 16"	1.20	---
IV	17.75	45.33	14.78*	7.85 ± 2.85	7' 5"	2.95	---
V	19.21	41.24	10.65*	7.20 ± 1.78	6' 33"	0.94	92.00 ± 5.85
VI	20.00	51.00	12.36*	6.45 ± 0.85	5' 18"	0.858	98.71 ± 1.86
VII	20.85	50.00	13.35*	7.5 ± 1.10	8' 7"	0.181	97.33 ± 1.35
VIII*	23.16	50.0	14.91*	7.25 ± 0.85	5' 27"	0.071	98.38 ± 1.15
IX*	22.72	38.88	13.07*	8.9 ± 0.95	5' 58"	0.043	99.21 ± 1.63
X*	24.01	36.66	12.54*	9.0 ± 1.15	4' 55"	0.093	100.87 ± 0.45

* Lotes pilotos

CONCLUSIONES.

- 1) A partir de las características higroscópicas del Clorhidrato de Ranitidina se recomienda emplear en el proceso de manufactura, condiciones controladas de humedad relativa (Menor al 50 %), y temperatura (Menor a 45°C), debido que se presenta una degradación del principio activo y una adsorción de la humedad presente en el área de trabajo.
 - 2) De acuerdo con las observaciones y análisis por cromatografía en capa fina, la formulación más estable es la que contiene 3.5 % de PVP, 1.0 % Ac-Disol, 1.0 % Estearato de Magnesio, esto se determino por estudios de ciclados que se realizaron. Estos estudios nos ayudan a predecir la estabilidad del núcleo.
 - 3) La importancia de controlar la temperatura de secado del granulado, en este caso particular es fundamental, ya que a una temperatura mayor a 50°C el Clorhidrato de Ranitidina se degrada.
 - 4) El efecto que presenta el desintegrante en la disolución del núcleo, que es incorporado intragranularmente es mayor en el % disuelto, que el que se incorpora extragranularmente en la manufactura de núcleos.
 - 5) La importancia de establecer los parámetros físicos del núcleo, tienen como objetivo el obtener núcleos con las características necesarias para ser recubiertos con suspensiones, y no presenten problemas durante el recubrimiento.
 - 6) Con respecto a los núcleos se recomienda realizar pruebas de recubrimiento, para determinar qué agente de recubrimiento es el más apropiado, así como el % de recubrimiento, provee al núcleo de una mayor protección a la humedad, como a la luz y una evaluación con el empaque a emplear para acondicionar los núcleos de Ranitidina. Se recomienda realizar y evaluar un estudio de estabilidad acelerada al producto terminado para confirmar la formulación y el material de empaque empleado.
 - 7) Con respecto a las etapas de trabajo es recomendable seguir una secuencia lógica (protocolo de investigación), en el desarrollo de la formulación. La revisión bibliográfica cimienta el trabajo experimental, esta etapa tiene el fin de conocer al fármaco desde todos los puntos de vista posibles : Físicos, químicos, biológicos, farmacológicos, para tomar las precauciones necesarias en el manejo durante el desarrollo del producto farmacéutico, así como el ahorrar tiempo en la realización de algunas pruebas que se encuentran reportadas en la bibliografía.
- El estudio de la preformulación se realiza para tener un mayor conocimiento posible de las propiedades fisicoquímicas del principio activo antes de realizar las

posibles formulaciones, para lograr con ello un producto efectivo, estable y seguro.

En la etapa de la formulación se buscan los medios por los cuales un principio activo debe incorporarse a una formulación, y en esta parte se realiza la selección de los componentes que llevará la fórmula, la cual deberá ser la más simple y con la mínima cantidad de componentes (los cuales deberán ser los estrictamente necesarios), para evitar costos innecesarios y/o minimizar posibles fuentes de error.

La selección del procedimiento de fabricación está en función de las posibilidades tecnológicas existentes en la empresa, así como las características propias de la formulación.

Las pruebas de ciclado se realizan a las formulaciones seleccionadas de las formulaciones tentativas con sus correspondientes procedimientos de fabricación, sometiéndose a condiciones drásticas de temperatura durante al menos dos semanas para elegir en un tiempo corto la fórmula más estable fisicoquímicamente.

El papel del formulador en la Industria Farmacéutica, cobra sumamente importancia debido que se debe estar consciente que su trabajo repercutirá directamente sobre la salud de la población consumidora, y debe esmerarse en ofrecerle un producto de calidad.

ESTA TESIS DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

APÉNDICE

Es importante en el desarrollo de una formulación de un polvo o granulado que el formulador determine las características reológicas, debido que esto nos indica su comportamiento y factibilidad para compactar, estas se pueden evaluar simplemente por densidad aparente, densidad compactada, ángulo de reposo y velocidad de flujo. A partir de la densidad compactada y de la densidad aparente puede calcularse el índice de Carr, o porcentaje de compresibilidad.

Densidad aparente.

Esta prueba se basa en el volumen ocupado por una masa conocida incluyendo los intersticios entre partículas, además de la porosidad de las partículas. Depende la distribución del tamaño de partículas, la tendencia a adherirse unas con otras y de la forma de la partícula

MATERIAL Y EQUIPO

- Balanza granataria Ohaus.
- Soporte universal.
- Anillo metálico.
- Probeta graduada de 50 ml.

Procedimiento :

Pesar una probeta de 50 ml (Esta deberá ser exclusiva para determinar dicha prueba), vacía en una balanza granataria y registrar su peso (P_1) Vaciar la materia prima o el granulado hasta un nivel de 40 ml, registrar el volumen exacto (V), pesar la probeta con la materia prima o granulado y registrar se peso (P_2), calcular la densidad aparente (d_a).

$$d_a = \frac{P_2 - P_1}{V}$$

Densidad compactada.

Esta prueba se basa en el volumen ocupado por una masa conocida, compactada, incluyendo los intersticios entre partículas así como la porosidad de ellas.

MATERIAL Y EQUIPO.

- Balanza granataria Ohaus.
- Soporte universal.
- Anillo metálico.
- Vernier
- Probeta graduada de 50 ml.

Procedimiento .

Tapar la probeta empleada en el punto anterior, y colocarla dentro del anillo que está colocado a una distancia de 3.0 cm de la superficie amortiguada, y dejarla caer 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300 veces, determinar el volumen cada 25 veces hasta que este volumen se mantenga constante (V_c).

$$d_c = \frac{P_2 - P_1}{V_c}$$

Índice de Carr.

Es conocido como índice de Carr, o porcentaje de compresibilidad, nos indica la capacidad del polvo o granulado a compactarse, tomando en cuenta, la masa incluyendo los intersticios entre partículas y la tendencia a adherirse las partículas unas con otras

$$\%C = \frac{d_c - d_a}{d_c} \times 100$$

% C	Flujo y Compresibilidad
5 - 15	Excelente
12 - 16	Bueno
18 - 21	Regular
23 - 25	Pobre
33 - 48	Muy pobre
>40	Pésimo

* Podría mejorar el flujo por la adición de un deslizante.

Ángulo de reposo.

El principio básico es el determinar factores como tamaño y forma de la partícula que influyen en la cohesividad que se ve reflejado en el ángulo de reposo.

MATERIAL Y EQUIPO.

- Balanza analítica.
- Soporte universal.
- Pinzas para bureta.
- Vernier.
- Tubo de vidrio abierto por los dos extremos

Procedimiento.

Verificar que la mesa de trabajo se encuentre nivelada y lisa, sujetar las pinzas para bureta en el soporte, y sostener el tubo a una distancia entre la mesa y el tubo de 5 o 6 cm, colocar debajo del tubo una tapa cuyo diámetro y radio esta

indicado debajo de esta, pesar exactamente 10 g de la muestra, tapar la salida del tubo con papel aluminio y transferir al tubo la muestra previamente pesada. Destapar para dejar fluir libremente la muestra, medir la altura formada por la acumulación de la muestra con el Vernier (h), registrar el resultado, calcular el ángulo de reposo. Realizar al menos 3 veces la prueba.

$$\text{Ángulo de reposo} = \arctan \frac{h}{r} \quad \text{donde } h \text{.- Altura} \\ r \text{.- Radio}$$

0	Flujo
<25	Excelente
25° - 30°	Bueno
*30° - 40°	Regular
>40	Pobre

* Podría mejorar el flujo con la adición de 0.2 % de deslizante.

Velocidad de flujo.

El principio básico es el determinar factores como tamaño y forma de la partícula que influyen en la cohesividad que se ve reflejado en el ángulo de reposo.

MATERIAL Y EQUIPO.

- Balanza analítica.
- Soporte universal.
- Pinzas para bureta.
- Vernier.
- Cronómetro.
- Tubo de vidrio abierto por los dos extremos.

Procedimiento.

Verificar que la mesa de trabajo se encuentre nivelada y lisa, sujetar las pinzas para bureta en el soporte, y sostener el tubo a una distancia entre la mesa y el tubo de 10 cm, pesar exactamente 10 g de la muestra, tapar la salida del tubo con papel aluminio y transferir al tubo la muestra previamente pesada. Destapar para dejar fluir libremente la muestra, medir el tiempo con el cronómetro que tarda en fluir la muestra, calcular la velocidad de flujo. Realizar al menos 3 veces esta prueba.

$$Vf = \frac{m}{t} \quad \text{donde: } m \text{.-Peso de la muestra en g} \\ t \text{.- Tiempo en segundos.}$$

BIBLIOGRAFÍA

- 1) " Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos ", 6^{ta} Edición, Secretaría de Salud, México 1994.
- 2) Voigt Rudolf, " Tratado de Tecnología Farmacéutica ", Acribia, España 1982, Pág. 176-228.
- 3) Lachman L. And Lieberman H. A. " The Theory and Practice of Industrial Pharmacy ", 3^a Edition, Philadelphia, Lea & Feiber 1986, Pág. 293-345
- 4) Falzone A.M. " Effects of changes in Roller compactor parameters on granulations produced by compaction ", Drug Development and Industrial Pharmacy 18 (4) 466-489; 1992
- 5) Regminton, Joseph Price " Remington Farmacia", Tomo I y II 17^a De. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina 1987, Pág 2179-2198.
- 6) Gilberts S. Baker and Cristopher T Rhodes, " Modern Pharmaceutics ", Edt. Marcel Dekker, Vol. 7 USA 1974
- 7) Helman, José, " Farmacotecnia Teórica y práctica ", Tomo VI, México 1984, Edt. C.E.C.S.A.
- 8) Blanver Boletín informativo de Microcel M. C.
- 9) FMC " Problem Solver and Reference Manual Tablet Processing ", FMC Corporation 1984.
- 10) S.A Sangekar, M. Sarli, and P.R. Sheth, " Effects of moisture on Physical Characteristics of Tablets Prepared From Direct Compression Excipients ", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 61, No. 6, June 1972, 939-944.
- 11) A.S. Alam and E. L. Parrot, " Effect of Aging on some Physical Properties of Hydrochlorothiazida Tablets" Pharmaceutical Sciences, Vol. 60, No. 2, February 1971, 263-266.
- 12) K.Uzunarslan and J. Akbuga, " The effect of moisture on the physical characteristics of Ranitidine Hydrochloride Tablets prepared by different binder and techniques ", Drug Development and Industrial Pharmacy, 17 (8), 1067-1081, (1991).
- 13) Lachman and Joseph B. Schwartz, " Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets " Vol. 2, 2^a Edition, Marcel Dekker, New York 1989, Pág. 245-252, 321-337.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) " Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos ", 6^{ta} Edición, Secretaría de Salud, México 1994.
- 2) Voigt Rudolf, " Tratado de Tecnología Farmacéutica ", Acribia, España 1982, Pág. 176-228.
- 3) Lachman L. And Lieberman H. A. " The Theory and Practice of Industrial Pharmacy ", 3rd Edition, Philadelphia, Lea & Feber 1986, Pág. 293-345
- 4) Falzone A.M. " Effects of changes in Roller compactor parameters on granulations produced by compaction ", Drug Development and Industrial Pharmacy 18 (4) 466-489, 1992
- 5) Regminton, Joseph Price " Remington Farmacia", Tomo I y II 17^o De. Editorial Médica Panamericana Buenos Aires Argentina 1987, Pág 2179-2198.
- 6) Gilberts S. Baker and Cristopher T Rhodes, " Modern Pharmaceutics ", Edt. Marcel Dekker, Vol. 7 USA 1974
- 7) Helman, José, " Farmacotecnia Teórica y práctica ", Tomo VI, México 1984, Edt. C.E.C.S.A.
- 8) Blanver Boletín informativo de Microcel M. C.
- 9) FMC " Problem Solver and Reference Manual Tablet Processing ", FMC Corporation 1984.
- 10) S.A Sangekar, M. Sarli, and P.R. Sheth, " Effects of moisture on Physical Characteristics of Tablets Prepared From Direct Compression Excipients ", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 61, No. 6, June 1972, 939-944.
- 11) A.S. Alam and E. L. Parrot, " Effect of Aging on some Physical Properties of Hydrochlorothiazida Tablets" Pharmaceutical Sciences, Vol. 60, No. 2, February 1971, 263-266.
- 12) K.Uzunarslan and J. Akbuga, " The effect of moisture on the physical characteristics of Ranitidine Hydrochloride Tablets prepared by different binder and techniques ", Drug Development and Industrial Pharmacy, 17 (8), 1067-1081, (1991).
- 13) Lachman and Joseph B. Schwartz, " Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets " Vol. 2, 2nd Edition, Marcel Dekker, New York 1989, Pág. 245-252, 321-337.