



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"PROPUESTA PARA LA ELABORACION DE TABLETAS
DE NAPROXEN POR COMPRESION DIRECTA"

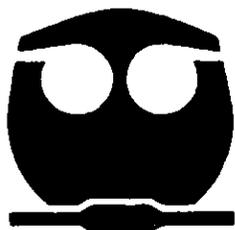
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A:

JUAN ALBERTO OROZCO TEPETZI



281142

MEXICO, D. F.

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Prof. JOSE LUIS IBARMEA AVILA
Vocal	Prof. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
Secretario	Prof. JUAN MANUEL PEGÜERO ZAMBRANO
1er. Suplente	Prof. ANA INGRID KELLER WURTZ
2º Suplente	Prof. LILIANA AGUILAR CONTRERAS

Sitio donde se desarrolló el tema

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Edificio "A", Planta baja. Facultad de Química, UNAM, Ciudad Universitaria, Col. Copilco-Universidad. C.P. 04510

Nombre completo y firma del asesor del tema



Ma. Del Socorro Alpizar Ramos

Nombre completo y firma del supervisor técnico



Carlos Gamboa Sanchez

Nombre completo y firma del sustentante



Juan Alberto Orozco Tepetzi

A mis padres

Quienes me cuidaron cuando yo no podía hacerlo

**“Sólo aquellos que expresan amor sin esperar
nada a cambio”**

**“Aquellos que saben el verdadero significado de
la palabra PADRES”**

Viven eternamente en el corazón

**Gracias Mamá Papá por
Mi hermana**

**Por esa bicicleta con alerones verdes a los lados
Por ese carro de control remoto
Por esos días de campo acompañados del
aterrizaje del Concorde a las 6:30 pm los domingos
Por llevarme en el estribo del coche cuando
llegabas a comer
Por llevarnos a la escuela
Por esos “lunchs” hasta la carrera
Por esa Cinta Negra**

**Gracias por enseñarme cómo ser padre de mis
hijos.**

A mi hermana

Por aquella infancia que nunca olvidaré

A Sara

**Por enseñarme que cuando se quiere algo no
existe nada que puede impedir lograrlo**

A Jaime

**Por esa parte de nuestra vida que dejamos en el
asfalto de la Ciudad de México**

A ti

Por ser especial

A aquellos que están en guerra

A aquellos que no tienen que comer

A aquellos que carecen de algo importante

**A mis amigos de la Universidad, mi segundo
Hogar.**

Héctor	Regina (para que no se sienta)
Rivelino	Marcela
Chucho	Laura
Jorge	Erika

A Carolina con especial cariño

**A Silvia y Adolfo
A Tina**

**A mi Estimadísima Maestra Alpizar quien me dio su
apoyo y consejo en la parte final de mi carrera**

**A todos aquellos que forman parte de mis recuerdos en
la Facultad de Química:
Guadalupe, Erika Grajales, Susana, Eduardo, David, Erika
Tenorio, Elena Rendón, Elena Sesman, Analí, Astrid,
César, Ivan, Adriana, Raúl, Ivette, Sadapi, Gabo, Oscar,
Marta, Gladis, Laura Uribe, a los “Químicos”.**

**A Carlos Gamboa
(FMC)**

Por la oportunidad para desarrollar este tema

A Aramis

Por estar conmigo por más de diez años

INDICE

▪ OBJETIVO	1
▪ INTRODUCCIÓN	2
▪ MARCO TEORICO	
➤ NAPROXENO	
Propiedades físicoquímicas	5
Farmacología	8
Farmacocinética	11
➤ COMPRESION DIRECTA	17
▪ DESARROLLO EXPERIMENTAL	
➤ Hipótesis	27
➤ Selección de excipientes	27
➤ Planteamiento del problema	30
➤ Desarrollo experimental primera parte	32
➤ Desarrollo experimental segunda parte	56
▪ RESULTADOS	
➤ PRIMERA PARTE	70
➤ SEGUNDA PARTE	75
▪ ANALISIS DE RESULTADOS	85
▪ CONCLUSIONES	91
▪ APENDICES	93
▪ BIBLIOGRAFIA	110

OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es establecer las bases para el desarrollo de una formulación de tabletas de naproxeno empleando agentes de compresión directa, seleccionando aquellos excipientes cuyas características de tamaño y forma proporcionen a la formulación cualidades propias de una mezcla de polvos que pueda comprimirse directamente generando un proceso de manufactura alternativo económico y rápido.

Particular

Por medio de la aplicación del diseño de experimentos, orientar específicamente la búsqueda de la formulación con mejores características para compresión directa minimizando de este modo, el procedimiento empírico de búsqueda (prueba y error).

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El naproxeno es un eficaz antiinflamatorio no esterooidal, con acción antipirética y analgésica. Por sus propiedades antes mencionadas es útil como coadyuvante en la terapia infecciosa, en asociación con el antimicrobiano específico. El uso del naproxeno es muy amplio involucrando diversos problemas ginecológicos y odontológicos, así como en infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores y en casos de cirugía y traumatología.

En la situación actual, las empresas farmacéuticas se ven en la necesidad de encontrar o productos farmacéuticos que puedan colocarse en el mercado, generándoles buenas ganancias, u optimizar los procesos de manufactura que realizan con el objetivo de ver consistentes las utilidades que son afectadas por una economía mexicana cambiante día con día. Es así, que se parte del hecho de cambiar el proceso de manufactura de tabletas de naproxeno que generalmente se realiza por vía húmeda, a una metodología con un menor número de operaciones unitarias involucradas: la Compresión Directa.

En casi todos los casos, la metodología empleada para fabricar las tabletas de naproxeno es por vía húmeda; ya que las características reológicas del naproxeno no son las adecuadas para una compresión directa y por lo cual, debe granularse antes de ser comprimido. Este método de manufactura requiere el empleo de solventes y de equipo de secado (horno o estufa) que proporcione la temperatura adecuada para eliminar el solvente del granulado con lo que se aumenta el tiempo del proceso y el material utilizado en comparación con la compresión directa. Por otra parte, se sabe que la humedad del granulado durante el proceso, juega un papel muy importante en los perfiles de disolución de la forma farmacéutica. Factor que debe controlarse cuidadosamente y que es de vital importancia al tomar en cuenta el auge de los medicamentos genéricos porque si se desea competir contra un genérico, es necesario que el perfil de disolución sea similar a los productos que se encuentran en el mercado. Es así, que si el proceso puede reducirse a las operaciones unitarias elementales se podrá: 1) eliminar el factor humedad, ya que en la compresión directa no se requiere un disolvente para la granulación, y 2) reducir el tiempo del proceso con sus correspondientes implicaciones, menor número de horas-hombre, menos material y equipo, menor consumo de energía, entre otros; logrando de esta manera obtener una gran ventaja sobre aquellos laboratorios que manufacturen sus lotes de tabletas de naproxeno por vía húmeda.

En este proyecto, se plantearán las bases para llegar a una formulación por otra vía que permita disminuir las desventajas reológicas del naproxeno con el fin de obtener tabletas de este principio activo elaboradas con un menor número de operaciones unitarias requeridas (Compresión Directa). Este objetivo podrá alcanzarse, seleccionando, de una gama de agentes de compresión directa, aquellos que por sus propiedades favorezcan la elaboración de una formulación que presente buenas características reológicas y, de esta manera, aprovechar las ventajas que tiene la compresión directa sobre la vía húmeda. De tal forma, que considerando las ventajas antes mencionadas y el amplio mercado en el cual se encuentran las tabletas de naproxeno, el beneficio económico será atractivo para aquellos laboratorios interesados en llevar a cabo esta producción.

J. Orozco Tepetzi

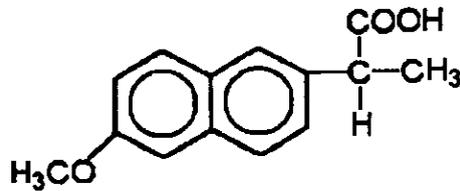
MARCO TEÓRICO

MARCO TEÓRICO

A) NAPROXENO ^{7,8,20,21,22}

I) Nombre químico:

- a) ácido d-2-(6-metox-2-naftil)propiónico
- b) ácido (+) 6-metoximetilo-2-naftalacético



II) Nombre común:

Naproxeno.

III) Propiedades fisicoquímicas

1. Polvo cristalino de color blanco. Soluble en agua y metanol, ligeramente soluble en alcohol etílico, muy poco soluble en acetona y prácticamente insoluble en cloroformo y tolueno. ^{8,20,21}

Fórmula condensada:	$C_{14}H_{13}NaO_3$
Peso molecular:	252.25 ²²
pKa:	4.2 (25°C).
Por recristalización de acetona:	p.f.=155.3°C
	$[\alpha] +65.5^\circ$ (C=1 en $CHCl_3$)
	LD ₅₀ ratones (i.v.)=435 mg/kg

Funde alrededor de los 225°C con descomposición. ⁸

IV) Ensayos de identidad ⁸

MGA 0351. El espectro de absorción en la región infrarroja, de una dispersión en bromuro de potasio con la muestra, previamente seca, exhibe máximos únicamente a las mismas longitudes que las de una preparación similar con la SRef de naproxen sódico.

MGA 0361. El espectro de absorción en la región ultravioleta, de una disolución (1:40000) de la muestra en metanol, exhibe máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que las de una disolución similar con la SRef de naproxeno sódico y sus respectivas absorptividades, calculadas sobre la sustancia seca, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 272 nm, no difieren en más del tres por ciento.

Rotación óptica. *MGA 0771.* Entre -17.0° y -15.3° determinado en disolución 0.1 N de hidróxido de sodio conteniendo 500 mg de la muestra en cada 10 mL y calculado con la sustancia de referencia seca.

Pérdida por secado. MGA 0671. No más del 1.0 por ciento. Secar durante tres horas a 105 °C.

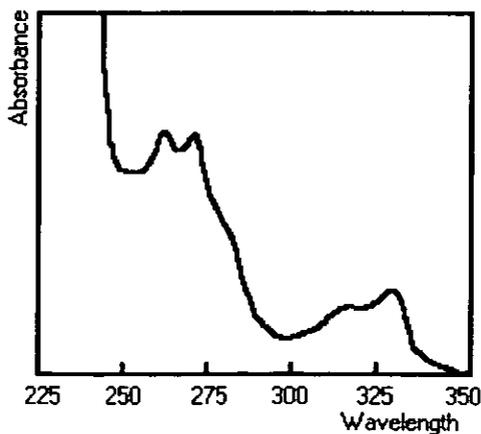
Metales Pesados. MGA 0561. Método I. No más de 2 ppm. En un embudo de separación, disolver 1.0 g de la muestra en 20 mL de agua, agregar 5.0 mL de agua, agregar 5.0 mL de disolución 1 N de ácido clorhídrico y extraer sucesivamente con 20 mL, 20 mL y 100 mL porciones de cloruro de metileno. Desechar los extractos orgánicos y utilizar la fase acuosa para la prueba.

V) Espectroscopia ²

1. Espectro en ultravioleta.

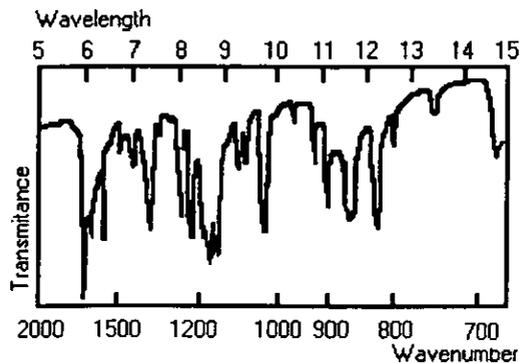
Disolución acuosa: 262 nm (A1= 63b), 272 nm (A1=215b), 315 nm (A1=52b), 328 nm (A1=63b).

Disolución alcalina: 261 nm (A1=218b), 271 nm (A1=218 b), 316 nm, 330 nm.



2. Espectro en infrarrojo.

Picos principales a $\lambda = 1724, 1174, 1155, 1223, 1681$. (pastilla de KBr)



3. Espectro de masas.

Principales picos a $(m/z) = 185, 230, 141, 186, 184, 115, 170$ y 153

VI) Farmacología⁹

Los fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, con frecuencia no relacionados químicamente (aunque muchos de ellos son ácidos orgánicos), que a pesar de ello comparten ciertas acciones terapéuticas y efectos colaterales. El prototipo es la aspirina; por lo tanto, estos compuestos a menudo se mencionan como **fármacos tipo aspirina**; también es frecuente la denominación de **fármacos antiinflamatorios no esteroideos**.

Todos los fármacos tipo aspirina son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, pero hay diferencias importantes en sus actividades. Por ejemplo, el acetaminofeno es antipirético y analgésico, pero sólo tiene una actividad antiinflamatoria débil. Cuando se usan como analgésicos, estos fármacos suelen ser efectivos sólo contra el dolor de intensidad baja a moderada. Aunque sus efectos máximos son mucho menores, carecen de las acciones indeseadas de los opiáceos sobre el sistema nervioso central (SNC), incluyendo depresión respiratoria y el desarrollo de dependencia física. Como antipiréticos, estos fármacos reducen la temperatura corporal en los estados febriles. Aunque todos éstos son antipiréticos y analgésicos algunos no son apropiadas para uso de rutina o prolongado debido a su toxicidad ⁹. Estos fármacos encuentran su principal aplicación clínica como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos, como artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante. En general, sólo brindan alivio sintomático del dolor y la inflamación asociados con la enfermedad sin detener el progreso de la agresión patológica a los tejidos durante los episodios graves ⁹.

El Naproxeno es un fármaco sintético derivado del ácido fenilpropiónico y al igual que el ácido acetilsalicílico y la indometacina tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias; efectos atribuidos a su capacidad para interferir con las prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina a nivel de la ciclooxigenasa ³⁵.

Como todos los fármacos antiinflamatorios de su tipo, inhibe la actividad de la enzima ciclooxigenasa, lo que resulta en una disminución de la formación de los precursores de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. El resultado de esta acción es la disminución de la síntesis de prostaglandinas y su

acción sobre varios tejidos puede ser la responsable de muchas de sus acciones terapéuticas, así como de sus efectos indeseables. En la inflamación se cree que puede actuar periféricamente en el tejido inflamado probablemente reduciendo la actividad de prostaglandinas en dichos tejidos y posiblemente inhibiendo la síntesis y/o acción de otros mediadores locales de la respuesta inflamatoria. Inhibe la migración leucocitaria, inhibe la liberación y/o acción de enzimas lisosómicas y pueden estar involucradas otras acciones sobre procesos celulares e inmunológicos en el tejido mesenquimatoso y conjuntivo. ^{6,9}

El efecto analgésico del naproxeno se presenta únicamente cuando existe dolor asociado a una reacción inflamatoria; así el naproxeno difiere cualitativamente de la morfina, la cual inhibe el dolor sin existir un proceso inflamatorio. ^{13,35}

La sustancia puede causar anormalidades en la mucosa gástrica incluyendo úlcera y hemorragias, inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. ³²

Fried y Cols ³⁴ examinaron al Naproxeno como inhibidor de la biosíntesis de prostaglandinas en los microsomas de la vesícula seminal de bovino; en este sistema, el naproxeno fue 150 veces más activo que la aspirina en la inhibición de la síntesis de prostaglandina "E" a partir del ácido araquidónico.

VII) Farmacocinética

1. Absorción.

El Naproxeno se absorbe fácil y completamente a través del tracto gastrointestinal, debido a que es un fármaco ácido y con alto grado de fijación a las proteínas plasmáticas. ^{36,38}

La concentración plasmática máxima (55mcg/mL) se alcanza después de 2-4 horas de la administración oral. Los niveles plasmáticos después de la administración oral son más bajos que los valores obtenidos después de la administración intravenosa a todos los tiempos de muestreo. La diferencia se ha atribuido a la pared intestinal o a su rápido metabolismo ya que este fármaco presenta efecto de primer paso¹⁵. La absorción puede acelerarse agregando bicarbonato de sodio, lo cual posiblemente se debe a que el pH del jugo gástrico se incrementa y por lo tanto, también la solubilidad y la absorción de ácidos débiles como el naproxeno ^{36,38}, mientras que se reduce con óxido de magnesio o hidróxido de aluminio. También se absorbe por vía rectal pero las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan con más lentitud. La vida media plasmática es de alrededor de 14 horas. Este valor casi se duplica en los ancianos, pudiendo necesitarse un ajuste en la dosis. ⁹

Runkel y colaboradores ³⁶ en un estudio realizado para determinar la absorción del Naproxeno en diferentes formas farmacéuticas orales (tabletas, suspensiones y

cápsulas), encontraron diferencias en cuanto a la absorción de la sal del ácido como el ácido libre. Las sales de sodio, al parecer se absorbían más rápidamente que el ácido libre, estas diferencias radican en la mayor solubilidad de estas sales en el jugo gástrico y a pesar de que la absorción es más rápida, la cantidad total absorbida prácticamente es la misma.

2) Distribución.⁶

El Naproxeno se une extensamente a proteínas plasmáticas. Su unión a albúmina es de 98-99% y esto influye no sólo en la distribución, sino también en el metabolismo y la eliminación. El naproxeno tiene un volumen pequeño de distribución pues su gran afinidad por las proteínas plasmáticas aparentemente actúa para restringir al fármaco del compartimento plásmico. El volumen de distribución es de 0.16 L/kg. Este valor indica que la mayor cantidad se encuentra en el compartimento vascular lo cual se debe no sólo al extenso grado de unión a proteínas sino también a que en el pH de 7.4 de la sangre el naproxeno se encuentra en forma ionizada y no puede pasar a través de las membranas celulares. El naproxeno atraviesa la barrera placentaria de 20 a 30 minutos después de su administración oral en mujeres embarazadas, aparece en la leche de mujeres lactantes en una concentración aproximada de 1 % de la concentración plasmática materna. ^{9,37,38}

3) Metabolismo⁹

Los metabolitos del naproxeno se excretan casi por completo en la orina. Cerca del 30 % del fármaco sufre 6-desmetilación y la mayor parte de este metabolito, así como el mismo naproxeno, se excretan como glucurónido u otros conjugados.

4) Excreción.^{36,37}

Después de cinco días, el naproxeno es excretado en la orina un 10 %, su metabolito desmetilado en un 5 % y sus conjugados en un 82%. La excreción en las heces y en la leche materna es de alrededor del 1%.

VI) Indicaciones

El naproxeno es un agente efectivo para el tratamiento de la artritis reumatoide donde ejerce su efecto aliviando el dolor y la rigidez, reduce la tumefacción articular, el dolor y la duración de la rigidez matutina mejorando el dominio de la fuerza y movilidad. Cuando el compuesto es retirado, los síntomas casi siempre reaparecen ⁵. Además, es eficaz para aliviar el dolor producido en lesiones de tejidos blancos, el dolor postparto, el consecutivo a cirugía ortopédica, oftálmica y el que acompaña a la dismenorrea, sin embargo, si existe una probabilidad de embarazo, estos compuestos deben evitarse para evitar la exposición del feto. ¹⁰

VII) Dosis y administración^{6,9}

El naproxeno se presenta en comprimidos de 250, 375 y 500 mg y en una suspensión oral (125 mg/5mL). El naproxeno sódico se comercializa en comprimidos que contienen 275 ó 550 mg de la sal (equivalente a 250 ó 500 mg de naproxeno). La dosis habitual para artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante es de 250 a 500 mg dos veces por día, que se ajusta según la respuesta clínica. Para artritis juvenil en niños mayores de 2 años se dan alrededor de 10 mg/kg por día en dos dosis divididas. Para la gota aguda, la dosis inicial habitual es de 750 mg, seguida de 250 mg cada 8 horas hasta el cese del ataque. Para el dolor leve a moderado, en especial el asociado con dismenorrea primaria, bursitis y tendinitis aguda, la dosis inicial es de 500 mg, seguida de 250 mg cada 6 a 8 horas. El principio activo puede ingerirse con las comidas si se experimentan molestias gástricas. La dosis total diaria no deberá ser mayor de 16.5 mg/kg/día después del primer día de tratamiento.

VIII) Contraindicaciones y precauciones⁶

Hipersensibilidad a las formulaciones de naproxeno o naproxeno sódico. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser similares a las reportadas para el ácido acetilsalicílico, por ejemplo, rinosinusitis, asma, angioedema o urticaria. Sus acciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas pueden enmascarar los síntomas de la presencia de infecciones severas. El sodio que contiene el naproxeno sódico debe tomarse en cuenta cuando se administre a pacientes que necesiten restringir su ingestión de sodio.

Durante el embarazo o la lactancia: la acción principal del naproxeno sódico sobre la inhibición de las prostaglandinas posiblemente sea el mecanismo por el cual el trabajo de parto se prolongue y cause distocia, fenómeno observado en animales de experimentación. Aunque esto no ha sido investigado en el humano, un hecho es que el naproxeno sódico facilita, como sucede con otros fármacos de la misma clase, la oclusión temprana del conducto arteriovenoso del producto de la gestación. Por tales condiciones no deberá utilizarse durante el embarazo. El naproxeno sódico es excretado en la leche materna, por lo que en madres que tengan planeada la alimentación al seno materno, deberá evitarse la prescripción de naproxeno sódico.

En pacientes con función renal alterada: puesto que el naproxeno y sus metabolitos se eliminan en gran parte (95%), por la orina a través de la filtración glomerular, el naproxeno deberá usarse con precaución en pacientes con deterioro significativo de la función renal.

En pacientes con función hepática alterada: la enfermedad hepática crónica de origen alcohólico y, probablemente otros tipos de cirrosis, reducen la concentración total de naproxeno en el plasma, pero la concentración plasmática de naproxeno libre se encuentra aumentada, por lo que se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja.

En pacientes geriátricos: al igual que con otros fármacos utilizados en pacientes de edad avanzada, es prudente utilizar la dosis efectiva más baja.

IX) Efectos tóxicos ^{5,9,10}

Aunque la incidencia de efectos colaterales gastrointestinales y sobre el SNC es casi igual a la ocasionada por la indometacina, el naproxeno es mejor tolerado en ambos sentidos. Las complicaciones gastrointestinales varían desde una dispepsia relativamente leve, malestar gástrico y pirosis a náuseas, vómitos y hemorragia gástrica. Sobre el SNC produce desde somnolencia, cefalea, mareos y sudoración hasta fatiga, depresión y ototoxicidad. Reacciones menos comunes incluyen prurito y una variedad de problemas dermatológicos.

B) COMPRESIÓN DIRECTA ¹⁵

Actualmente la compresión directa se define como el proceso por el cual las tabletas se comprimen directamente de una mezcla de polvos, de principio activo y excipientes (diluentes, desintegrantes y lubricantes), la cual debe fluir uniformemente dentro de la matriz y formar con ello un compactado firme. En éste método no se lleva a cabo la humectación, consecuentemente tampoco el secado de los polvos. La simplicidad del proceso de compresión directa es obvia. Sin embargo, la aparente simplicidad puede causar fracasos iniciales, en los cambios de formulaciones de granulación húmeda a compresión directa. Se requiere de una nueva crítica aproximación a la selección de los materiales (excipientes), observando principalmente las propiedades de flujo de los polvos mezclados y los efectos de las variables de la formulación sobre la compresibilidad.

En formulaciones de compresión directa, el excipiente es el responsable de conferir características aceptables de flujo y compresibilidad, además algunas veces éstos actúan como desintegrantes. Para tabletas donde el principio activo constituye el mayor porcentaje del peso total de la tableta, es necesario que el activo posea las características físicas requeridas para la formulación por compresión directa (fluidez y compresibilidad). A pesar de sus limitaciones relativas con los fármacos a nivel de dosificación altas o a niveles de dosificación extremadamente baja, la compresión directa es un buen proceso de selección cuando en una formulación la concentración del principio activo está entre el 10% y el 30%. ^{9,12}

Es cierto que el uso de este proceso fuera del intervalo mencionado va a depender del flujo y la compresibilidad del principio activo, pero con una buena selección de los excipientes es posible superar las limitaciones de compresibilidad y poca fluidez intrínseca del principio activo, pues hoy en día las nuevas tecnologías e innovaciones de los diluentes para compresión directa han venido a resolver este problema.

Los diluentes o acarreadores utilizados para compresión directa sufren de pretratamientos para conferirles las propiedades de fluidez y compresibilidad. Entre estos pretratamientos se encuentran: granulación, precompresión, Spray-Dried, esferonización y cristalización. Estos excipientes pretratados pueden ser materiales simples como por ejemplo: Avicel PH 102, Avicel PH 200 (Celulosa Microcristalina), Lactosa Spray-Dried (lactosa anhidra), Emcompres (Fosfato de calcio dibásico), etc. o mezclas procesados de ellos: como es la Celactosa (Lactosa anhidra 75 % - Celulosa Microcristalina 25 %).¹⁹

Tabla I. Ventajas y desventajas de la Compresión Directa ^{1,2,15}

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Un número menor de pasos del proceso que validar y controlar	Incompatibilidad con los excipientes en sus propiedades reológicas
Menor tiempo en el proceso	Posibilidad de segregación
Disminución del costo del equipo, espacio y mantenimiento.	Las propiedades físicas de los activos y los excipientes se hacen más críticas
Reducción de requerimientos energéticos.	Precio alto de diluyente/aglutinante
Económico (relativamente)	Dificultad de formular utilizando activos en concentraciones altas porque estas formulaciones requieren activos con tamaño de partícula grande para asegurar el flujo, pero también puede disminuir su velocidad de segregación.
Eliminación del calor y la humedad	Comprimidos más duros
Estabilidad	Mayor desgaste en los punzones.
Comprimidos con menores tiempos de desintegración	
Uniformidad del tamaño de partícula	
Método fácil para formular activos termo o hidrolábiles	
Bajo riesgo de contaminación cruzada	
Optimiza la desintegración y la disolución.	

La selección de los excipientes para formulaciones farmacéuticas debe, en teoría, involucrar un procedimiento científicamente diseñado que armonice cuidadosamente cada excipiente y su concentración óptima con los requerimientos del ingrediente activo y con las necesidades generadas por otros excipientes en la formulación. Las ventajas principales al utilizar mezclas de excipientes para compresión directa en vez de excipientes individuales, las han demostrado diversos

investigadores los cuales estudiaron las propiedades de compresión directa de diferentes mezclas de celulosa microcristalina y fosfato dibásico de calcio dihidratado, así como las velocidades de compresión basándose en las propiedades de las mezclas anteriores, concluyendo que estas mezclas presentaban ventajas representativas sobre los materiales individuales.

La clave para tener éxito en las formulaciones de compresión directa está asociada con el comportamiento funcional de los excipientes, particularmente los aglutinantes/diluentes. Sin el libre flujo y la alta compresibilidad de los aglutinantes/diluentes con un alto grado de reproducibilidad de lote a lote, la compresión directa a gran escala es imposible.

Las propiedades que un excipiente ideal para compresión directa debe poseer se describen a continuación:

1. Alta velocidad de flujo.
2. Alta compresibilidad.
3. Farmacológicamente inerte.
4. Compatible con todos los tipos de ingredientes activos.
5. Sabor y color agradables.
6. Uniformidad de color.
7. Relativamente barato.
8. No debe interferir con la biodisponibilidad del principio activo.
9. Debe ser física y químicamente estable a la humedad, aire y calor.
10. Tamaño de partícula equivalente a muchos principios activos.

11. Deber ser eficiente y capaz de ser trabajado, con un flujo y compresibilidad buenos.
12. Debe tener un perfil de dureza-presión aceptable.
13. Tener alta capacidad de dilución, la cual se define como la cantidad de principio activo en el cual el diluyente puede afortunadamente llevar el fármaco a la técnica de compresión directa. La capacidad es generalmente expresada en términos de porcentaje del material no compresible o como el índice óptimo del fármaco en el diluyente.
14. Debe tener propiedades de buen gusto o un sabor agradable en la boca*.

Factores que deben considerarse para el desarrollo de una formulación para compresión directa.¹⁵

- ✓ Compresibilidad.

Se trata de que la formulación sea capaz de producir una tableta dura sin aplicación excesiva de fuerza de compresión, de tal modo que le permita al mismo tiempo una rápida desintegración y disolución del principio activo. Esta dureza va a ser exclusiva de cada formulación.

* El cual es definido como el sentido en el paladar producido cuando el material es usado en materiales para tabletas masticables.

✓ **Fluidez**

La fluidez de las mezclas además de tener una importancia sobre la uniformidad de grosor y uniformidad del polvo. Cuando la concentración del principio activo es baja, el problema se resuelve en la selección de los excipientes. Una alta fluidez de los polvos mezclados puede facilitar el demezclado. El más estrecho intervalo de partícula de todos los componentes y las densidades parecidas de las partículas disminuye la probabilidad de un demezclado o segregación.

✓ **Lubricación.**

La lubricación es uno de las etapas más complicadas y frustrantes de la formulación de la tableta ya que es mucho más complicada que en los casos de granulación húmeda. En general, los problemas asociados con la lubricación de las mezclas para compresión directa puede dividirse en dos categorías: A) el tipo y cantidad necesaria de lubricante para producir adecuada lubricación y, B) los efectos de ablandamiento que resultan de la lubricación.

Factores que afectan las propiedades reológicas de los polvos. ^{15,30}

✓ **Humedad.**

Algunos autores aclaran que el incremento en el contenido de humedad da tabletas fuertes, las cuales no muestran ningún signo de formar capeado (laminado).

Se conoce por medio de estudios reportados en la bibliografía que la humedad puede afectar las propiedades de compactación y postcompactación de los materiales ³⁰. En los polvos, el volumen de empaquetado y la densidad así como el peso de la tableta, resistencia a la fractura y resistencia a la fuerza pueden ser alteradas debido cambios en el contenido de humedad de una formulación.

✓ Forma de partícula.

La forma de la partícula afecta la fricción intraparticular del polvo, y consecuentemente, las propiedades de flujo del polvo. La figura UNO muestra en general las formas de partícula y su efecto en el flujo del polvo. Los materiales compuestos de partículas con bordes redondos como los de la figura (A) y (B) fluirán más fácilmente que los de forma angular, con esquinas o bordes angulares y puntiagudos (C) y que los de forma irregular, partículas en forma de hojuelas de dos dimensiones planas (E), el flujo pobre es usualmente encontrado con partículas que tienen una forma entrelazada y rugosa o de configuración rugosa, ilustrada respectivamente en las figuras (D) y (F). ¹⁵

FIGURA UNO

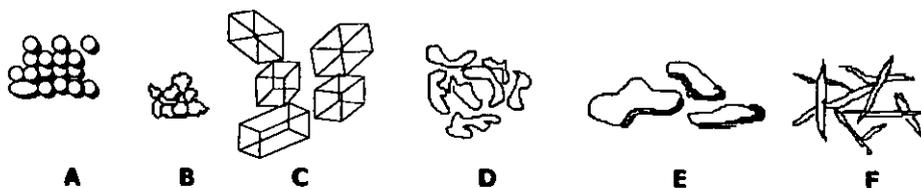


Tabla II. Relación de las formas de las partículas y sus efectos en el flujo del polvo.

FORMA DE LAS PARTICULAS	CARACTERÍSTICAS DE FLUJO
a) Partículas esféricas	Normalmente fluye con facilidad.
b) Forma oblonga con bordes suaves	Normalmente fluye con facilidad.
c) Formas equidimensionales con cambio de bordes tal como unos cubos	No fluyen normalmente como "a" o como "b".
d) Partículas interconectadas de forma irregular	Normalmente muestran pobre flujo y fácilmente forman puentes.
e) Partícula de forma irregular con dos dimensiones como hojuelas	Normalmente muestran flujo favorable y pueden formar puentes.
f) Partículas fibrosas	Muy pobre flujo y fácilmente forman puentes.

El término "puentes" se refiere a la obstrucción del flujo por partículas que forman una estructura rígida o semirígida dentro de un lecho de polvos.

✓ Tamaño de partícula ¹⁵

Las partículas grandes (tamaño de matriz de un intervalo mayor a la malla de 60 o de 250 micrómetros) secas tienden a fluir mejor que partículas pequeñas porque tienen mayor masa. Partículas pequeñas (menores a la malla de 100 o de 149 micrómetros) pueden crear problema de mezclado porque el área superficial muy grande puede dar razón a fuerzas electrostáticas fuertes como un resultado del procesamiento y/o fricción interparticular provocado por el movimiento. Estas fuerzas pueden proveer la distribución deseada de éstas partículas pequeñas a través de una mezcla por aglomeración de partículas finas.

✓ Distribución del tamaño de partícula ^{15,16}

La distribución del tamaño de partícula, puede también tener un efecto en el flujo de un polvo (**Tabla III**). Un porcentaje de partículas finas demasiado grande con fuerzas cohesivas o con energía libre superficial alta, puede inhibir el flujo. Además se ha establecido que las fuerzas cohesivas son fuertes en compuestos de polvos de partículas de 10 micrómetro o menor a éste. Cada polvo tiene un "tamaño crítico" en el cual las fuerzas cohesivas comienzan a afectar las propiedades del flujo de los polvos.

Tabla III. Efecto del tamaño de partícula en el flujo del polvo ¹⁵

TAMAÑO DE PARTÍCULA (μM)	TIPO DE FLUJO ^A	RAZÓN
2000-250 (malla 10 ^B – 60)	Usualmente bueno si la forma no interfiere	La masa de partículas individuales es relativamente grande.
250-75 (malla 60 a 200)	Pueden ser un problema con muchas mezclas y sustancias puras.	Masa de las partículas individuales es pequeña e incrementa el área superficial ampliando efectos de fuerzas superficiales.
100 - 75	Un problema con muchas sustancias.	Para este tamaño de partícula las fuerzas cohesivas o fuerzas de energía libre superficial como fuerzas electrostáticas son relativamente grandes.

(^A) Asume que la forma de la partícula es constante y no interfiere en el flujo.

(^B) Tamaño de malla estándar U.S.

Costo comparativo entre la compresión directa y la granulación húmeda. ^{12,1415,23}

En la granulación vía húmeda:

- Implica el uso de equipo muy costoso como amasador, grandes hornos de secado o secadores de lecho fluido y un granulador.
- Se obliga al mezclado y secado de masa húmedas muy pesadas, lo que ocasionan un alto gasto de energía eléctrica.
- Se obliga a preparar una solución aglutinante.
- Necesita trabajadores especialistas capaces de producir las masas húmedas con la cantidad exacta de la solución aglutinante.
- Requiere de control intenso de los procedimientos internos de producción, tanto del granulado como del secado.
- Se disminuye el rendimiento de la mezcla para comprimir.
- Se necesitan más horas-hombre para realizar los procedimientos de limpieza.

En la compresión directa:

- Se hace posible la producción de "emergencia" con tamaños de lotes variables.
- No se requieren obreros tan especializados como en la otra vía.
- El número de lotes incorrectos (incidencia de reprocesos) se disminuye en éste tipo de compresión.
- Se reduce notablemente el tiempo y los costos de las actividades de Investigación y Desarrollo así como las de Validación, Calibración y Mantenimiento.
- Se aumenta el rendimiento de la mezcla a comprimir, entre otros.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

DESARROLLO EXPERIMENTAL

1) Hipótesis

La elaboración de tabletas de naproxen por compresión directa depende esencialmente de las características reológicas del principio activo; estas propiedades confieren a la formulación mala fluidez y compresibilidad, de tal forma que si se seleccionan los excipientes que tengan la particularidad de modificar tal reología, entonces se podrá obtener una formulación que cuente con las características reológicas adecuadas para ser comprimida directamente.

2) Selección de excipientes.

La selección de los excipientes adecuados para esta formulación se realiza pensando en que para la compresión se necesitan aquellos excipientes que proporcionen al naproxeno sódico una mayor densidad para que su compresibilidad mejore y una buena lubricación para corregir su mal flujo. Es así como se piensa en dos productos principales los cuales, se cree, mejorarán las características reológicas del polvo; el Avicel PH 200 y la Lactosa Spray-Dried.

El primero de ellos, es un tipo de Avicel de un tamaño de partícula mayor a la de los otros tipos de Avicel, el PH 101 y el PH 102. El Avicel PH 200 ha sido desarrollado especialmente para corregir las deficiencias de flujo debidas a la naturaleza reológica del principio activo u otros compuestos de la formulación. Esta particularidad se debe principalmente a su tamaño de partícula más esférica que el

Avicel PH 102 y por lo que vimos en la página 23, las partículas con forma más esférica son las que permiten un mejor flujo de la sustancia de que se trate. Por otro lado, el Avicel PH 200 muestra una mejor lubricación que el tipo PH 102. Se sabe también que cuando es utilizado el Avicel PH 200, durante el proceso de mezclado, donde el lubricante cubre la superficie de la partícula, se presenta cierto fenómeno en el cual hay una reducción en la fuerza de los enlaces interparticulares resultado en una mejor fluidez del polvo. Se cree que esta mejor lubricación por parte del Avicel PH 200 es producto de que el tamaño de partícula de los agregados formados es mayor al producido por los demás Aviceles.³⁹

El segundo excipiente es la Lactosa "Spray Dried" la cual esta constituida por partículas esféricas que facilitan su flujo. La Lactosa "Spray Dried" puede ser tableteada sin la necesidad de adicionar un agente de compresión. La presencia del fármaco y algunas otras sustancias algunas veces interfieren con la cohesión, sin embargo, en tales instancias los aglutinantes pueden ser mezclados para regenerar la cohesión.^{1,8,11,18,33} Se considera también que esta lactosa es uno de los principales diluentes utilizados en la compresión directa aún cuando sus propiedades de compresibilidad no son su principal ventaja (aunque la Lactosa "Spray-Dried" es la lactosa con mejor compresibilidad), sí lo son sus propiedades diluentes. Se intentará aprovechar de este excipiente su tamaño de partícula relativamente grande (150-200nm) y los agregados esféricos que forma para contrarrestar la deficiencia de flujo del naproxeno. Es importante mencionar que con este tipo de lactosa se obtienen mejores resultados cuando se usa en combinación con la celulosa microcristalina o almidón¹¹ y, en este caso, se recomienda la adición de un lubricante como el estearato de magnesio en una proporción alrededor del 5% por lo que se ha decidido

incorporar este excipiente en nuestro desarrollo experimental. Se considera que el estearato de magnesio puede proporcionar beneficios a la formulación en razón de que se trata de un buen lubricante ampliamente utilizado en el desarrollo de una gama de formulaciones farmacéuticas además de poseer las propiedades de un excipiente ideal descritas en la página 20 . ¹¹

Adicional a estos tres excipientes, se pensó en incorporar un agente desintegrante de uso común en la elaboración de tabletas, tanto por compresión directa como por vía húmeda, como el Ac-Di-Sol. El cual tiene un excelente desempeño como desintegrante en la manufactura de tabletas y que cumple con los requisitos de un excipiente ideal además de ser usado en compresión directa con buenos resultados en proporciones del 5% p/p aunque generalmente se utiliza una proporción del 2% p/p en tabletas elaboradas por compresión directa. Por otro lado, se ha visto que su adición a las formulaciones no afecta significativamente la disolución del fármaco si se utiliza en la concentración del 2 % . ¹¹

Por último, se decide emplear el dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) en este trabajo porque debido a su tamaño de partícula pequeño (7-16 nm) y a su gran área superficial puede ayudar al desplazamiento del polvo y ser explotado para cubrir las deficiencias de la formulación. ¹¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente uno de los temas que han tomado mucha importancia en el mundo farmacéutico ha sido la aparición de los medicamentos intercambiables, llamados genéricos. Se conoce a estos medicamentos como aquellos que han perdido su patente y como consecuencia cualquier laboratorio interesado puede producirlos. Cuando un médico hace la prescripción de los medicamentos adecuados para el tratamiento del paciente, lo debe hacer prescribiendo al medicamento por el nombre del principio activo y en caso de considerarlo necesario recomendar el nombre comercial del mismo. Por lo anterior, la optimización de procesos de manufactura de un laboratorio farmacéutico debe tener especial atención para poder ser competitivos económicamente.

Esta optimización puede realizarse llevando a cabo buenos controles en la producción para evitar gasto innecesario de horas-hombre, energía y, en general, cualquier material involucrado; también pueden evaluarse los recursos humanos que participan, o bien, modificar los métodos de manufactura a otros que resulten más económicos que los que se realizan en esos momentos como es el caso de la fabricación de tabletas de naproxeno sódico elaboradas por el método de vía húmeda y que podrían realizarse de forma más sencilla, la compresión directa que no requiere hornos de secado, de tiempo de secado, de disolventes y de mayores controles en proceso, entre otros.

Compresión directa. A finales de los 50's la mayoría de las tabletas producidas en el mundo fueron manufacturadas por un proceso que requería de la granulación de los ingredientes del polvo para llevarlos a la compresión. El propósito de la granulación era producir una mezcla, de principios activos y excipientes, con propiedades de flujo y compresibilidad adecuadas. La disponibilidad de nuevos excipientes o formas farmacéuticas de antiguos excipientes, generalmente aglutinantes y diluentes, y la aparición de nuevas tableteadoras o modificación de las ya existentes, han permitido y mejorado la compresión de tabletas por el proceso más simple hasta ahora, la compresión directa. Este método de manufactura de tabletas requiere una nueva y crítica selección de los excipientes que participarán en la mezcla de polvos, los cuales deberán proveerle a tal mezcla excelentes propiedades de flujo y compresibilidad debido a que muchos de los principios activos no son compresibles en ninguna de sus dos formas, cristalina o amorfa. ¹⁵

El naproxeno sódico es un principio activo cuyas características de flujo y compresibilidad causan problemas durante la compresión directa. La mayoría de estos principios activos se caracterizan por ser polvos muy finos con una forma de partícula que le impide deslizarse y tener un flujo adecuado. Considerando estas desventajas se buscarán aquellos excipientes que ayuden a darle una buena reología a la mezcla de polvos para que durante la etapa de compresión se produzcan tabletas, a partir de un polvo que se desliza adecuadamente en la tableteadora y sin problemas de fricción entre la matriz y el punzón, que cumplan con las especificaciones de apariencia, peso promedio, dureza y friabilidad establecidos.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

I) PRIMERA PARTE

La elaboración de tabletas de naproxeno generalmente se realiza por vía húmeda porque este principio activo tiene un tamaño y forma de partícula que le impide tener la fluidez y la cohesividad requeridas para que con el simple hecho de ser tamizado y mezclado con los excipientes adecuados, pueda comprimirse directamente. Se sabe que el naproxeno sódico tiene un tamaño de partícula muy pequeño y que la forma de estas partículas es de cristales amorfos. Estas características generan formulaciones con muy mala cohesividad y flujo ocasionando muchos problemas a la hora de ajustar las características de las tabletas a la especificación como dureza o peso promedio o el simple hecho de no causar problemas de fricción durante la compresión ocasionada por su pésimo flujo.

Con el fin de conocer al principio activo con el cual se trabajará, se inicia este desarrollo experimental evaluando las características reológicas del naproxeno sódico para elegir, en etapas posteriores, los excipientes más adecuados para disminuir las deficiencias antes mencionadas del fármaco.

A continuación, se hace una breve descripción de las pruebas reológicas empleadas en la realización de este proyecto. El procedimiento de cada una de ellas se describe en el Apéndice III.

❖ **Densidad aparente y densidad compactada**

Este método determina el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los intersticios entre partículas, así como la porosidad entre las mismas.

❖ **Densidad verdadera y porosidad**

Esta determinación se basa en el volumen ocupado por una masa conocida, compactada, incluyendo los intersticios, así como la porosidad entre las partículas. La porosidad indica el espacio vacío disponible a mayor compresibilidad.

❖ **Por ciento de compresibilidad**

Este parámetro es de gran ayuda ya que permite imaginar el tipo de flujo que presenta el polvo o una mezcla de polvos. La tabla siguiente resume los valores adecuados para mezclas de polvos con determinado flujo.

% DE COMPRESIBILIDAD	FLUJO
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21*	Regular
23-25*	Pobre
35-48	Muy pobre
Mayor a 40	pésimo

- Adicionar un 0.2 % de deslizante para mejorar el flujo.

❖ Ángulo de reposo

En esta prueba se determinan factores como tamaño y forma de las partículas ya que estas influyen en el ángulo de reposo y en la fluidez del granulado. La siguiente tabla contiene una serie de valores de ángulo de reposo que se relacionan con la capacidad de un polvo o mezcla de ellos para fluir.

ÁNGULO DE REPOSO	FLUIDEZ
Menor a 25°	Excelente
25-30°	Buena
30-40° *	Regular
Mayor de 40°	Pobre

* Adicionar un 0.2 % de deslizante para mejorar el flujo.

❖ Tamaño de partícula

El tamaño de partícula determinado por esta prueba genera información acerca de la capacidad de un polvo a fluir ya que polvos muy finos fluyen con dificultad y su flujo se ve incrementado cuando está constituido por partículas de mayor tamaño.

A) REOLOGÍA DEL NAPROXENO SÓDICO.

El inicio de este desarrollo experimental está constituido por la evaluación de las principales características reológicas del naproxeno sódico donde se realizaron las siguientes pruebas, las cuales nos darán una idea del tipo de polvo con el cual se trabajará y, así, poder establecer antecedentes que permitan seleccionar, de una serie de excipientes que se encuentran en el mercado, aquellos que, según se crea, puedan proporcionar a una formulación buenas propiedades para su compresión directa. Estas pruebas constituyen un parámetro importante a determinar, el cual servirá como indicador de las modificaciones que van teniendo las formulaciones durante el desarrollo del proyecto, por otra parte, estas pruebas establecen antecedentes que podrán ser usados para evaluar una formulación con respecto a otra y, de este modo, elaborar una guía para dirigir los experimentos a realizar.

Las pruebas realizadas para todas las evaluaciones se resumen a continuación:

- ❖ Densidad aparente
- ❖ Densidad compactada
- ❖ Densidad verdadera
- ❖ Ángulo de reposo
- ❖ Tamaño de partícula
- ❖ Por ciento de compresibilidad
- ❖ Porosidad

❖ Densidad aparente.

Se pesaron tres muestras del principio activo y se vertieron por separado en una probeta de 100 mL cada una de ellas tratando de que el nivel del polvo fuera lo más horizontal posible. Se tuvieron los siguientes datos:

Muestra (g)	Volumen ocupado (mL)
15.014	42
15.005	40
14.997	43

❖ Densidad compactada

Se utilizaron las tres muestras anteriores para esta prueba según el procedimiento descrito y se obtuvieron los siguientes datos:

Muestra (g)	Volumen ocupado Constante (mL)									
	# de golpes proporcionados									
	10	20	30	50	80	100	120	140	160	180
15.014	35.0	32.0	30.0	28.0	24.6	24.6	24.4	23.0	23.0	23.0
15.005	36.0	33.0	30.0	29.0	26.0	25.4	25.0	25.0	25.0	25.0
14.997	39.0	33.0	30.6	28.0	26.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0

❖ Densidad verdadera

Se realizó como se indica en el procedimiento correspondiente y se contó con los siguientes datos.

Peso del picnómetro vacío de 25 mL $P_1 = 23.062$ g

Peso del picnómetro de 25 mL aforado con vaselina líquida. $P_3 = 44.437$ g

Peso del picnómetro de 25 mL aforado con 3.5 g de la muestra. $P_4 = 26.879$ g

Peso del picnómetro de 25 mL con la muestra y aforado con vaselina líquida. $P_5 = 45.437$ g

Peso del picnómetro de 25 mL aforado con agua destilada. $P_2 = 47.829$ g

❖ Ángulo de reposo

Se pesaron tres muestra y se determinó el ángulo de reposo de acuerdo al procedimiento correspondiente. Los datos son los siguientes:

Muestra (g)	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Radio (cm)
15.014	3.6	7.7	3.8
15.005	3.6	7.6	3.8
14.997	3.7	7.7	3.8

❖ Tamaño de partícula

Esta prueba se realizó de acuerdo con el procedimiento establecido y los resultados son:

Tamiz malla No.	Abertura (mm)	Peso del tamiz (g)	Peso al término de los cinco minutos (g)	Peso (g) del polvo retenido	% retenido
20	0.800	411.0	411.0	0.0	0.0
40	0.420	370.5	370.8	0.3	0.3
60	0.250	386.4	386.5	0.1	0.1
80	0.177	339.6	340.8	1.2	1.2
100	0.149	348.9	352.2	3.3	3.3
150	0.105	412.2	431.0	18.8	18.8
Base		329.3	404.4	75.1	75.1

Resultados de la caracterización reológica del Naproxeno sódico:

Prueba reológica	Promedio de los resultados	Coefficiente de variación (%)
Densidad aparente	0.360 g/mL	3.7
Densidad compactada	0.617 g/mL	5.0
% de compresibilidad	41.7	
Densidad verdadera	1.202	
Porosidad	0.535	
Ángulo de reposo	43.7 °	0.9
Tamaño de partícula	75.1% < malla 150	

De acuerdo a los resultados obtenidos, el comportamiento del naproxeno sódico no es el que se recomienda para una formulación que se pretende procesar por compresión directa. El tamaño de partícula pequeño (menor a 0.105 mm) y su deficiente cohesividad le confieren propiedades de flujo y compresibilidad malas. Con el objetivo de cambiar este comportamiento, se seleccionaron los excipientes que por sus características físicas pueden ayudar al principio activo a formar una formulación con un flujo y cohesividad adecuada. Se encontró que el Avicel PH 200 por ser una celulosa microcristalina con una forma de partícula más esférica que la del Avicel PH 101 y 102 y un tamaño mayor a los dos anteriores probablemente sea la mejor opción.

B) FORMULACIONES INICIALES

Estudio reológico de dos formulaciones propuestas para iniciar el trabajo experimental.

Tomando en cuenta los resultados obtenidos se proponen dos formulaciones de naproxeno sódico para tabletas de 550 mg. Para determinar si esta formulación presentaba características apropiadas de flujo y compresibilidad, se procedió a evaluarlas reológicamente con las mismas pruebas que se aplicaron al principio activo. De este modo, también se observa la manera en que los excipientes utilizados modificaron las propiedades reológicas inherentes al principio activo. La evaluación de cada una de las formulaciones es la siguiente:

Formulación No. 1*

Formulación No.1	Cada tableta (mg)	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	550	71.1
Avicel PH 200	198	25.6
Lactosa	0	0
Ac-Di-Sol	10	1.3
Aerosil 200	6	0.8
Estearato de magnesio	10	1.3

Formulación No. 2 **

Formulación No.2	Cada tableta (mg)	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	550	71.1
Avicel PH 200	150	19.4
Lactosa	48	6.2
Ac-Di-Sol	10	1.3
Aerosil 200	6	0.8
Estearato de magnesio	10	1.3

Los resultados obtenidos de la evaluación reológica se resumen a continuación:

Formulaciones No. 1 y No. 2

Prueba reológica	Promedio de los resultados		Coeficiente de variación (%)	
	Formulación No. 1	Formulación No. 2	Formulación No. 1	Formulación No. 2
Densidad aparente	0.428 g/mL	0.430 g/mL	1.3 %	1.0 %
Densidad compactada	0.634 g/mL	0.671 g/mL	0.6 %	0.8 %
% de compresibilidad	32.6 %	36.0 %		
Densidad verdadera	1.394	1.481		
Porosidad	0.411	0.390		
Ángulo de reposo	42.5°	36.3°	5.6 %	6.2 %

Con el objetivo de corroborar que la presencia del principio activo es determinante en los resultados obtenidos, se procede a elaborar las mismas formulaciones anteriores, pero con la mitad del fármaco y manteniendo la misma cantidad de cada uno de los excipientes utilizados, de esta manera se observará cualquier modificación de los valores de reología de la formulación comparados con los obtenidos de la formulación anterior. Para este objetivo, se propusieron las siguientes dos formulaciones:

Formulación No. 3 *

Formulación No. 4 **

Formulación No.3	Cada tableta (mg)	Porcentaje (%)	Formulación No.4	Cada tableta (mg)	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	250	52.7	Naproxeno sódico	250	52.7
Avicel PH 200	198	41.8	Avicel PH 200	150	31.6
Lactosa	0	0	Lactosa	48	10.1
Ac-Di-Sol	10	2.1	Ac-Di-Sol	10	2.1
Aerosil 200	6	1.3	Aerosil 200	6	1.3
Estearato de magnesio	10	2.1	Estearato de magnesio	10	2.1

Resultados de las formulaciones No. 3 y No. 4

Prueba reológica	Promedio de los resultados		Coeficiente de variación (%)	
	Formulación No. 3	Formulación No. 4	Formulación No. 3	Formulación No. 4
Densidad aparente	0.429 g/mL	0.426 g/mL	1.2 %	2.1 %
Densidad compactada	0.632 g/mL	0.642 g/mL	0.9 %	0.9 %
% de compresibilidad	32.1 %	33.7 %		
Densidad verdadera	1.005	1.007		
Porosidad	0.569	0.570		
Ángulo de reposo	39.3°	32.0°	1.2 %	1.2 %

De la misma forma que las dos primeras formulaciones, los valores de las últimas dos no son precisamente los esperados para la formulación que pretendemos obtener para comprimir directamente. A pesar de ello, es posible identificar que la cantidad del principio activo es determinante en las propiedades reológicas de estas formulaciones. Una mejoría en el % de compresibilidad y en el ángulo de reposo se encontró cuando el principio activo se encuentra en menor cantidad y en presencia de Lactosa "Spray-Dried" que proporciona a la formulación una mejor capacidad de desplazamiento.

En esta parte del desarrollo se contó con la oportunidad de evaluar al Avicel PH 302 y se estudió su influencia en la formulación No. 3 y No. 4, ya que estas son, hasta esta etapa, las que presentan mejor reología. Es así, que se propone utilizar el Avicel PH 302 porque según sus características morfológicas puede proporcionar a la formulación mejores características de compresibilidad y flujo. Para probar su influencia en la formulación, se proponen elaborar dos formulaciones utilizando este excipiente de

compresión directa en lugar del Avicel PH 200 utilizado en las formulaciones No. 1 y No.2. Las formulaciones propuestas son las siguientes:

Formulación No. 5 *

Formulación No.5	Cada tableta (mg)	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	550	71.1
Avicel PH 302	198	25.6
Lactosa	0	0
Ac-Di-Sol	10	1.3
Aerosil 200	6	0.8
Estearato de magnesio	10	1.3

Formulación No.6 **

Formulación No.6	Cada tableta (mg)	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	550	71.1
Avicel PH 302	150	19.4
Lactosa	48	6.2
Ac-Di-Sol	10	1.3
Aerosil 200	6	0.8
Estearato de magnesio	10	1.3

Su respectivo análisis reológico se describe a continuación:

Resultados de las formulaciones No. 5 y No. 6

Prueba reológica	Promedio de los resultados		Coeficiente de variación (%)	
	Formulación No. 5	Formulación No. 6	Formulación No. 5	Formulación No. 6
Densidad aparente	0.409 g/mL	0.427 g/mL	3.5 %	0.6 %
Densidad compactada	0.649 g/mL	0.639 g/mL	2.5 %	0.9 %
% de compresibilidad	37.1 %	33.1 %		
Densidad verdadera	1.197	1.205		
Porosidad	0.494	0.476		
Ángulo de reposo	40.8°	41.8°	7.9 %	5.8 %

Estos resultados se compararon con los obtenidos de las formulaciones No.3 y No. 4 y no se apreció ninguna mejora evidente en sus reologías, por lo cual se decidió que el

emplear Avicel PH 302 no era indispensable y que el uso del Avicel PH 200 era suficiente para el estudio que se realizaría.

En resumen, los resultados obtenidos hasta esta etapa, las dos primeras formulaciones no presentaron buena reología. Se comprobó que la cantidad de naproxeno sódico, por sus malas propiedades de flujo y compresibilidad, influyen notablemente de manera negativa en la reología de las formulaciones propuestas inicialmente. También se observó que, en este caso, el Avicel PH 302 no proporcionaba ventajas en el flujo y compresibilidad y que por eso, no se veía el objeto de utilizarlo. Considerando lo anterior, se decidió a enfocar el estudio a la formulación No. 4 que presentó las mejores características reológicas.

Así que en la siguiente formulación se aumenta ligeramente la cantidad de estearato de magnesio en vista de que uno de los principales problemas de este principio activo es su pésimo flujo y creyendo que aumentando la cantidad de lubricante se podría mejorar la fluidez y, por lo tanto, disminuir los valores del ángulo de reposo y como consecuencia, que la mezcla de polvos se deslice bien por la tableteadora. Para esto se propone la siguiente formulación:

Formulación No. 4.1 **

Materia prima	Cada tableta	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	250 mg	52.7
Avicel PH 200	149 mg	31.4
Lactosa "spray-dried"	48 mg	10.1
Ac-Di-Sol	10 mg	2.1
Aerosil 200	6 mg	1.3
Estearato de magnesio	11 mg	2.3

Resultados de la caracterización reológica de la formulación No. 4.1

Prueba reológica	Promedio de los resultados	Coefficiente de variación (%)
Densidad aparente	0.441 g/mL	1.3
Densidad compactada	0.635 g/mL	1.6
% de compresibilidad	30.5 %	
Densidad verdadera	1.158	
Porosidad	0.482	
Ángulo de reposo	34.4	5.7

El aumento sutil de la cantidad de estearato de magnesio permitió observar una leve mejora en la compresibilidad del polvo, sin embargo, el ángulo de reposo no presenta un valor muy bueno (valores buenos de ángulo de reposo están alrededor de 20°), de hecho es un poco más grande que el de la formulación No. 4. Se pensó en que la adición de PVP a la formulación en lugar de Lactosa Spray-Dried podría favorecer un

poco más de cohesividad entre las partículas y con esto obtener una formulación con un valor de ángulo de reposo más cercano al recomendado además de un por ciento de compresibilidad menor al de la formulación No. 4. De esta forma, se propuso elaborar una formulación con PVP en lugar de Lactosa Spray-Dried.

Formulación No. 4.2 ***

Materia prima	Cada tableta	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	250 mg	52.7
Avicel PH 200	150 mg	31.4
PVP	48 mg	10.1
Ac-Di-Sol	10 mg	2.1
Aerosil 200	6 mg	1.3
Estearato de magnesio	10 mg	2.1

Resultados de la caracterización reológica de la formulación No. 4.2

Prueba reológica	Promedio de los resultados	Coefficiente de variación (%)
Densidad aparente	0.429 g/mL	1.2
Densidad compactada	0.600 g/mL	0.9
% de compresibilidad	28.6 %	
Densidad verdadera	0.914	
Porosidad	0.625	
Ángulo de reposo	37.1°	2.1

Tratando de mejorar la reología de las formulaciones anteriores se intenta elaborar una formulación cuyo peso total por tableta no sea de 474 mg como se venía

elaborando, sino de 500 mg compensando con Avicel PH 200 y con Lactosa Spray-Dried. De esta manera se incrementarán dos excipientes que por sus características podrían proporcionar a la formulación mejores características de compresibilidad y flujo ya que la presencia del Avicel PH 200 con una morfología esférica y un tamaño de partícula relativamente grande (comparado con los demás Aviceles en el mercado) y la Lactosa anhidra con buenas características de compactación deberían mejorar el desplazamiento de la mezcla total de polvos. La formulación es la siguiente:

Formulación No. 4.3 **

Materia prima	Cada tableta	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	250 mg	50.0
Avicel PH 200	172 mg	34.4
Lactosa "spray-dried"	51 mg	10.2
Ac-Di-Sol	10 mg	2.0
Aerosil 200	6 mg	1.2
Estearato de magnesio	11 mg	2.2

Resultados de la caracterización reológica de la formulación No. 4.3

Prueba reológica	Promedio de los resultados	Coefficiente de variación (%)
Densidad aparente	0.438 g/mL	1.3
Densidad compactada	0.632 g/mL	1.9
% de compresibilidad	30.7 %	
Densidad verdadera	1.188	
Porosidad	0.473	
Angulo de reposo	39.1°	4.4

En la formulación No. 4.4 se disminuye a casi la mitad de la cantidad de estearato de magnesio que se venía utilizando, se aumenta mucho más la cantidad de Lactosa Spray-Dried intentando mejorar las características de flujo de la formulación al aprovechar que esta lactosa posee partículas de forma esférica las cuales tienen la propiedad, debido a esta morfología, de fluir con mayor libertad y de alguna manera se espera que ayuden a la formulación; y se disminuye la de Avicel PH 200 considerando que las formulaciones con Lactosa Spray-Dried se comportaban reológicamente mejor que aquellas que no la contenían. Se mantiene la mitad de la proporción de naproxeno sódico ya que se considera que en esta proporción se logrará observar mejor la influencia de los cambios que se realizan que si se trabaja con la de 550 mg del principio activo. De tal forma que la formulación que se propone es la siguiente:

Formulación No. 4.4 **

Materia prima	Cada tableta	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	250 mg	53.0
Avicel PH 200	114 mg	24.2
Lactosa "Spray-Dried"	95 mg	20.1
Ac-Di-Sol	6 mg	1.3
Aerosil 200	5 mg	1.1
Estearato de magnesio	2 mg	0.4

Resultados de la caracterización reológica de la formulación No. 4.4

Prueba reológica	Promedio de los resultados	Coefficiente de variación (%)
Densidad aparente	0.462 g/mL	1.3
Densidad compactada	0.682 g/mL	1.9
% de compresibilidad	32.3 %	
Densidad verdadera	1.180	
Porosidad	0.456	
Ángulo de reposo	36.2°	4.0

Los resultados de la formulación anterior muestran que la fluidez de la formulación también se ve mejorada aún en esa proporción del 20 %. Con estos resultados parece lógico aumentar más la cantidad de Lactosa "Spray-Dried" esperando encontrar un mejor flujo que la última formulación elaborada. Se propone una formulación con un 10 % adicional de este excipiente. La formulación es la siguiente:

Formulación No. 4.5 **

Materia prima	Cada tableta	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	250 mg	53.0
Avicel PH 200	67 mg	14.2
Lactosa "Spray-Dried"	142 mg	30.1
Ac-Di-Sol	6 mg	1.3
Aerosil 200	5 mg	1.1
Estearato de magnesio	2 mg	0.4

Resultados de la caracterización reológica de la formulación No. 4.5

Prueba reológica	Promedio de los resultados	Coefficiente de variación (%)
Densidad aparente	0.524 g/mL	0.8
Densidad compactada	0.723 g/mL	2.7
% de compresibilidad	27.5 %	
Densidad verdadera	No se contó con el reactivo para realizar estas determinaciones	
Porosidad		
Ángulo de reposo	33.9	5.5

Los valores de ángulo de reposo y por ciento de compresibilidad tuvieron una disminución indicando que las características de deslizamiento de la formulación son mejores cuando se trabaja con un 30 % de Lactosa "Spray-Dried". Observando esta característica se decide evaluar si el Avicel PH.302 es capaz de proporcionar beneficios a

la formulación considerando que en esa proporción la Lactosa "Spray-Dried" favorece las características de flujo de la mezcla de polvos.

Formulación No. 4.6 **

Materia prima	Cada tableta	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	250 mg	53.0
Avicel PH 302	67 mg	14.2
Lactosa "Spray-Dried"	142 mg	30.1
Ac-Di-Sol	6 mg	1.3
Aerosil 200	5 mg	1.1
Estearato de magnesio	2 mg	0.4

Resultados de la caracterización reológica de la formulación No. 4.6

Prueba reológica	Promedio de los resultados	Coefficiente de variación (%)
Densidad aparente	0.509 g/mL	1.5
Densidad compactada	0.723 g/mL	2.1
% de compresibilidad	29.7 %	
Densidad verdadera	1.336	
Porosidad	0.368	
Ángulo de reposo	35.3°	4.3

Es evidente que el Avicel PH 302 no mejora a la formulación. Se ve que un mejor flujo se obtiene cuando se manipula la proporción de Lactosa "Spray-Dried" en la

formulación por lo que se descarta el hecho de que el Avicel PH 302 pueda ser útil en este estudio. Continuando con el manejo de proporciones de la Lactosa en cuestión, se evaluará otra formulación en la cual se haya aumentado la cantidad de este excipiente ya que en las formulaciones No. 4.4 y 4.5 había mejoras en el flujo del polvo. Así se decide aumentar la proporción de Lactosa "Spray-Dried" hasta un 34 % y llevando el peso total de la tableta a 500 mg.

Formulación No. 4.7 **

Materia prima	Cada tableta	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	250 mg	50.0
Avicel PH 302	67 mg	13.4
Lactosa "Spray-Dried"	170 mg	34.0
Ac-Di-Sol	6 mg	1.2
Aerosil 200	5 mg	1.0
Estearato de magnesio	2 mg	0.4

Resultados de la caracterización reológica de la formulación No. 4.7

Prueba reológica	Promedio de los resultados	Coefficiente de variación (%)
Densidad aparente	0.492 g/mL	1.4
Densidad compactada	0.732 g/mL	1.1
% de compresibilidad	32.8 %	
Densidad verdadera	1.235	
Porosidad	0.411	
Ángulo de reposo	42.6 °	8.7

Los resultados de la formulación anterior permiten observar que los beneficios que se venían obteniendo de los aumentos de la Lactosa "Spray-Dried" tienen una proporción límite en la cual, cuando se excede este valor, la influencia en la formulación es contraproducente y por lo tanto, el utilizar este excipiente en una proporción mayor al 30 % ya no es bueno debido a que provoca que la mezcla de polvos fluya con menos facilidad generando valores de ángulo de reposo no recomendados para una formulación por comprimir directamente.

Tomando en cuenta que las modificaciones anteriores han mejorado la reología de las formulaciones, en la siguiente formulación se intenta observar esta influencia cuando el naproxeno sódico se encuentre en la cantidad inicial que es de 550 mg. Se guarda la proporción en que se encuentran los excipientes en la formulación con 250 mg de naproxeno sódico.

Formulación No. 4.8 **

Materia prima	Cada tableta	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	550 mg	71.1
Avicel PH 302	46 mg	5.9
Lactosa "Spray-Dried"	150 mg	19.4
Ac-Di-Sol	13 mg	1.7
Aerosil 200	11 mg	1.4
Estearato de magnesio	4 mg	0.5

Resultados de la caracterización reológica de la formulación No. 4.8

Prueba reológica	Promedio de los resultados	Coefficiente de variación (%)
Densidad aparente	0.418 g/mL	0.6
Densidad compactada	0.671 g/mL	1.9
% de compresibilidad	38.3 %	
Densidad verdadera	No se contó con el reactivo para realizar esta determinación	
Porosidad		
Ángulo de reposo	41.8°	2.6

Se puede apreciar que la Lactosa "Spray-Dried" no proporciona beneficios de flujo y compresibilidad al polvo cuando excede cierta proporción en la formulación. Haciendo una comparación con la formulación No. 2, se piensa que llega el momento en que la cantidad de Lactosa "Spray-Dried" por sí sola ya no puede mejorar el flujo del polvo

además de que al estar en mayor proporción que el Avicel PH 200, éste ya no puede hacer que la forma esférica de sus partículas, tamaño relativamente grande que le permite desplazarse fácilmente y su capacidad para hacer que una tableta se comprima a menor presión favorezcan las propiedades reológicas de la formulación. Además que la capacidad para mejorar la compresibilidad no la posee la Lactosa "Spray-Dried".

Por otro lado, las formulaciones que contenían PVP o Avicel PH 302 no tuvieron ventajas importantes sobre las demás, pero algo que sí se pudo apreciar fue que todas aquellas formulaciones con Lactosa " Spray-Dried" poseían mejor flujo y su por ciento de compresibilidad era mejor que aquellas que no la tenían. Con el objetivo de corroborar que la evaluación reológica realizada puede utilizarse como guía para predecir el comportamiento de un polvo o mezcla de ellos en la etapa de compresión, se eligieron las principales formulaciones que contaban con los datos de ángulo de reposo y por ciento de compresibilidad más cercanos a los que posee un polvo con buen flujo y buena compresibilidad (ángulo de reposo cercano a 20° y % de compresibilidad cercano al 20 %). Esta selección tiene el fin de evaluar dichas formulaciones durante el proceso de compresión para determinar si es posible que se generen tabletas con las especificaciones establecidas.

En esta selección, también se consideró la formulación con 550 mg del principio activo y aún cuando sus valores reológicos no eran tan buenos como las otras formulaciones se decidió retarla con el fin de observar su comportamiento durante la compresión.

Para la realización de esta etapa, se manufacturaron lotes individuales de cada formulación de 200 g y fueron comprimidas el mismo día en que se fabricaron para

evitar que un posible demezclado o que la influencia de factores como temperatura y humedad alteraran la reología de la formulación.

Las formulaciones seleccionadas y sus correspondientes resultados se describen en la sección de resultados y se elaboraran bajo los siguientes parámetros:

- ▲ Lote individual de 200 g cada uno.
- ▲ Compresión el mismo día de la fabricación de cada formulación.
- ▲ Peso de 774 mg para una tableta con 550 mg de naproxeno sódico y 474 mg para una tableta con 250 mg de naproxeno sódico.
- ▲ Dureza: 8.0-10.0 Kp
- ▲ Friabilidad: Menor al 1.0 %
- ▲ Desintegración: No mayor a 30 minutos.

B)SEGUNDA PARTE.

Considerando que los resultados de la compresión de las formulaciones anteriores no fueron satisfactorios, se decide aplicar un diseño de experimentos con el cual se intentará encontrar aquellos factores (excipientes), que sean determinantes en los resultados de la caracterización reológica de cada una de las formulaciones a ensayar. Esto es, mediante este diseño de experimentos se pretende identificar cual (es) es(son) él(los) excipiente(s) cuya proporción en la formulación afectará significativamente sus características reológicas, para que de esta manera se manipulen para aproximar los valores de reología experimentales a los teóricos de una formulación que pueda comprimirse directamente.

Para este diseño de experimentos se decide no tomar en cuenta como factor el Ac-Di-Sol ya que su función es actuar como agente desintegrante y, además, no influye en los resultados que se obtengan de la evaluación reológica de cada una de las formulaciones a estudiar. Es importante señalar que la cantidad de Ac-Di-Sol a adicionar a cada formulación será del 1.0 %, que es el porcentaje recomendado por la bibliografía.⁵

Ahora bien, considerando que el principal problema de la anterior etapa de compresión fue la falta de lubricación en las formulaciones, se piensa en incorporar dos nuevos excipientes, el primero de ellos, es el talco ya que su estructura reticulolaminar le confiere la capacidad de tener un notable efecto lubricante y deslizante y que en un momento dado, permitirá mejorar la fluidez de otras bases. De esta forma, se cree que pueda traer beneficios a las formulaciones. Por otro lado, se considera también a un agente que pudiera ayudar a mejorar la compresibilidad de la formulación ya que es importante aumentar la dureza de las tabletas porque en la etapa de compresión fue baja provocando su laminación. Es así, que se piensa en el Sorbitol que es un sólido para compresión directa con libre flujo y que podría mejorar la compresibilidad de la formulación y su deslizamiento en su paso a través de la tableteadora.

Debe mencionarse que la evaluación reológica de cada una de las formulaciones a estudiar será igual a la realizada en la primera etapa de este trabajo. Así, se realizará también una evaluación cualitativa del comportamiento de cada formulación durante su manufactura para considerarla en el momento de elegir las mejores formulaciones.

Haciendo una breve descripción de esta segunda parte, se puede mencionar que se iniciará con la elaboración de una matriz de experimentos la cual marcará el camino a seguir para la elaboración de las formulaciones. Cada formulación manufacturada será evaluada reológicamente el mismo día de su fabricación con el fin de eliminar cualquier ruido en los resultados atribuido al tiempo de elaboración. El orden de la elaboración de las formulaciones será aleatorio determinado por el tipo de diseño a utilizar (Simplex Cuadrático) y deberá respetarse. El proceso de manufactura de las formulaciones dependerá del tipo de excipientes que contenga, pero básicamente será el mismo que el empleado en la elaboración de las formulaciones de la primera parte experimental. El Sorbitol será tamizado y adicionado del mismo modo que el Avicel PH 200 ya que se considerará también como agente de compresión. El talco será tratado igual que el estearato de magnesio ya que se tratará de otro lubricante. El proceso de manufactura se describe en el **Apéndice I** y aplica a cada formulación según los excipientes que contenga. Los resultados obtenidos serán resumidos en una tabla de resultados y posteriormente serán analizados estadísticamente. La formulación que se considera como base para iniciar el diseño de experimentos es la No. 2 ya que es la que posee los mejores resultados reológicos.

El diseño de experimentos que se propone es el siguiente:

Formulación	Corrida	Avicel PH 200	Lactosa	Estearato de magnesio	Aerosil 200	Talco	Sorbitol
6	1	0.08	0.58	0.08	0.08	0.08	0.08
7	2	0.58	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
3	3	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00
13	4	0.00	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
5	5	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	0.00
17	6	0.20	0.20	0.20	0.20	0.00	0.20
18	7	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.00
16	8	0.20	0.20	0.20	0.00	0.20	0.20
12	9	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.58
15	10	0.20	0.20	0.00	0.20	0.20	0.20
20	11	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
10	12	0.08	0.08	0.08	0.58	0.08	0.08
14	13	0.20	0.00	0.20	0.20	0.20	0.20
4	14	0.00	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00
2	15	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	16	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
9	17	0.08	0.08	0.58	0.08	0.08	0.08
11	18	0.08	0.08	0.08	0.08	0.58	0.08
19	19	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
6	20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00

CALCULOS

A continuación se muestra un ejemplo de los cálculos que se realizaron para determinar cuanto se debía pesar de cada materia prima para realizar las corridas:

Contenido del principio activo	550 mg	(será constante)
Contenido de los excipientes	224 mg	
	<hr/>	
	774 mg de peso total de la tableta	
Corrida No. 1	Factor por corrida	
Naproxeno sódico		550.00 mg
Avicel PH 200	0.08 X 224 mg=	17.92 mg
Lactosa Spray-Dried	0.08 X 224 mg=	129.92 mg
Estearato de magnesio	0.08 X 224 mg=	17.92 mg
Aerosil 200	0.08 X 224 mg=	17.92 mg
Talco	0.08 X 224 mg=	17.92 mg
Sorbitol	0.08 X 224 mg=	17.92 mg
		<hr/>
		≈ 774 mg

Se realizaron las 20 formulaciones que marca el diseño de experimentos y a cada una de ellas se le evaluaron las siguientes pruebas reológicas:

- Densidad aparente
- Densidad compactada
- Por ciento de compresibilidad
- Ángulo de reposo
- Densidad verdadera
- Porosidad

Las formulaciones elaboradas se muestran a continuación:

Corrida No. 1

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 200g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	142.119	142.115
Avicel PH 200	0.08	224	17.92	4.630	4.630
Lactosa Spray-Dried	0.58	224	129.92	33.571	33.570
Estearato de magnesio	0.08	224	17.92	4.630	4.630
Aerosil 200	0.08	224	17.92	4.630	4.631
Talco	0.08	224	17.92	4.630	4.630
Sorbitol	0.08	224	17.92	4.630	4.633

Corrida No. 2

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.056
Avicel PH 200	0.58	224	129.92	16.785	16.790
Lactosa Spray-Dried	0.08	224	17.92	2.135	2.315
Estearato de magnesio	0.08	224	17.92	2.135	2.316
Aerosil 200	0.08	224	17.92	2.135	2.318
Talco	0.08	224	17.92	2.135	2.312
Sorbitol	0.08	224	17.92	2.135	2.316

Corrida No. 3

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.062
Estearato de magnesio	1.00	224	224	28.940	28.940

Corrida No. 4

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.056
Avicel PH 200	0.00	224	0.00	0.00	0.00
Lactosa Spray-Dried	0.20	224	44.8	5.788	5.790
Estearato de magnesio	0.20	224	44.8	5.788	5.790
Aerosil 200	0.20	224	44.8	5.788	5.788
Talco	0.20	224	44.8	5.788	5.790
Sorbitol	0.20	224	44.8	5.788	5.788

Corrida No. 5

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.061
Talco	1.00	224	224	28.940	28.940

Corrida No. 6

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.062
Avicel PH 200	0.20	224	44.8	5.788	5.789
Lactosa Spray-Dried	0.20	224	44.8	5.788	5.786
Estearato de magnesio	0.20	224	44.8	5.788	5.790
Aerosil 200	0.20	224	44.8	5.788	5.790
Talco	0.00	224	0.00	0.00	0.00
Sorbitol	0.20	224	44.8	5.788	5.790

Corrida No. 7

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.060
Avicel PH 200	0.20	224	44.8	5.788	5.786
Lactosa Spray-Dried	0.20	224	44.8	5.788	5.793
Estearato de magnesio	0.20	224	44.8	5.788	5.788
Aerosil 200	0.20	224	44.8	5.788	5.791
Talco	0.20	224	44.8	5.788	5.788
Sorbitol	0.00	224	0.00	0.00	0.00

Corrida No. 8

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.060
Avicel PH 200	0.20	224	44.8	5.788	5.786
Lactosa Spray-Dried	0.20	224	44.8	5.788	5.784
Estearato de magnesio	0.20	224	44.8	5.788	5.788
Aerosil 200	0.00	224	0.00	0.00	0.00
Talco	0.20	224	44.8	5.788	5.790
Sorbitol	0.20	224	44.8	5.788	5.789

Corrida No. 9

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.062
Avicel PH 200	0.08	224	17.92	2.315	2.315
Lactosa Spray-Dried	0.08	224	17.92	2.315	2.318
Estearato de magnesio	0.08	224	17.92	2.315	2.315
Aerosil 200	0.08	224	17.92	2.315	2.317
Talco	0.08	224	17.92	2.315	2.317
Sorbitol	0.58	224	129.92	16.785	16.784

Corrida No. 10

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.062
Avicel PH 200	0.20	224	44.8	5.788	5.790
Lactosa Spray-Dried	0.20	224	44.8	5.788	5.788
Estearato de magnesio	0.00	224	0.00	0.00	0.00
Aerosil 200	0.20	224	44.8	5.788	5.788
Talco	0.20	224	44.8	5.788	5.787
Sorbitol	0.20	224	44.8	5.788	5.786

Corrida No. 11

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.060
Avicel PH 200	0.17	224	38.08	4.920	4.922
Lactosa Spray-Dried	0.17	224	38.08	4.920	4.921
Estearato de magnesio	0.17	224	38.08	4.920	4.924
Aerosil 200	0.17	224	38.08	4.920	4.917
Talco	0.17	224	38.08	4.920	4.922
Sorbitol	0.17	224	38.08	4.920	4.924

Corrida No. 12

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.056
Avicel PH 200	0.08	224	17.92	2.315	2.318
Lactosa Spray-Dried	0.08	224	17.92	2.315	2.318
Estearato de magnesio	0.08	224	17.92	2.315	2.319
Aerosil 200	0.58	224	129.92	16.785	16.786
Talco	0.08	224	17.92	2.315	2.320
Sorbitol	0.08	224	17.92	2.315	2.320

Corrida No. 13

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.056
Avicel PH 200	0.20	224	44.8	5.788	5.789
Lactosa Spray-Dried	0.00	224	0.00	0.00	0.00
Estearato de magnesio	0.20	224	44.8	5.788	5.788
Aerosil 200	0.20	224	44.8	5.788	5.783
Talco	0.20	224	44.8	5.788	5.789
Sorbitol	0.20	224	44.8	5.788	5.786

Corrida No. 14

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 50g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	35.530	35.530
Aerosil 200	1.00	224	224	14.470	14.530

Corrida No. 15

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	35.530	35.540
Lactosa Spray-Dried	1.00	224	224	14.470	14.468

Corrida No. 16

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	35.530	35.495
Avicel PH 200	1.00	224	224	14.470	14.466

Corrida No. 17

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.061
Avicel PH 200	0.08	224	17.92	2.315	2.319
Lactosa Spray-Dried	0.08	224	17.92	2.315	2.318
Estearato de magnesio	0.58	224	129.92	16.785	16.786
Aerosil 200	0.08	224	17.92	2.315	2.311
Talco	0.08	224	17.92	2.315	2.315
Sorbitol	0.08	224	17.92	2.315	2.319

Corrida No. 18

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.062
Avicel PH 200	0.08	224	17.92	2.315	2.317
Lactosa Spray-Dried	0.08	224	17.92	2.315	2.313
Estearato de magnesio	0.08	224	17.92	2.315	2.315
Aerosil 200	0.08	224	17.92	2.315	2.300
Talco	0.58	224	129.92	16.785	16.788
Sorbitol	0.08	224	17.92	2.315	2.319

Corrida No. 19

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	71.059	71.058
Avicel PH 200	0.17	224	38.08	4.920	4.917
Lactosa Spray-Dried	0.17	224	38.08	4.920	4.925
Estearato de magnesio	0.17	224	38.08	4.920	4.918
Aerosil 200	0.17	224	38.08	4.920	4.918
Talco	0.17	224	38.08	4.920	4.918
Sorbitol	0.17	224	38.08	4.920	4.924

Corrida No. 20

Materia prima	Factor	Total (mg) de excipientes	mg/tableta	Lote de 100g (g)	Peso (g) real
Naproxeno sódico	-	-	550	35.530	35.535
Sorbitol	1.00	224	224	14.470	14.470

RESULTADOS

RESULTADOS

A) Etapa de compresión de la primera parte experimental

Las formulaciones que se estudiaron en esta primera parte del trabajo son:

Resultados cualitativos:

Formulación No. 4.8

Materia prima	Cada tableta	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	550 mg	71.1
Avicel PH 302	46 mg	5.9
Lactosa "Spray-Dried"	150 mg	19.4
Ac-Di-Sol	13 mg	1.7
Aerosil 200	11 mg	1.4
Estearato de magnesio	4 mg	0.5

Esta formulación presentó demasiada fricción durante la etapa de tableteado. Las tabletas que salían se encontraban laminadas y se sentían ligeramente tibias, esto probablemente como consecuencia de la excesiva fricción que existía entre la matriz y el punzón. Sólo se tomaron tres muestras cada

minuto por tratarse de un lote pequeño. Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

Formulación No. 4.8

✓ **Peso promedio**

Tableta No.	Tiempo de muestreo					
	Tiempo cero		Un minuto		Dos minutos	
	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)
1	775	6.3	741*	4.7	729*	6.5
2	766	7.8	765*	5.6	723*	6.4
3	774	7.4	770*	6.8	722	5.0
4	743	5.9	738*	4.7	748*	5.4
5	748	5.9	721*	7.8	722	6.7
6	762*	8.2	766*	5.1	728*	1.7
7	783*	8.1	736*	4.3	721*	7.6
8	768*	5.0	759*	6.7	719*	2.5
9	781*	4.0	737*	2.1	726*	6.4
10	769*	5.8	757*	6.9	722*	6.6
Promedio =	767	6.4	749	5.5	726	5.5
C.V. =	1.7 %	21.7 %	2.2 %	25.3 %	1.2 %	35.0 %

* Tabletas laminadas

✓ Se ajustó el peso de la tableta a 774 mg. Dureza > 8.0 Kp

✓ **Friabilidad**

$$\% F = [(\text{Peso Inicial} - \text{Peso final}) / \text{Peso inicial}] \times 100$$

Límite: No debe ser mayor al 1 %

763 mg 761 mg
 762 mg 759 mg
 766 mg 763 mg
 762 mg 764 mg
 763 mg 763 mg

Peso inicial: 7.620 g
 Peso final: No se pesó.

Condiciones:
 25 r.p.m. durante 4 minutos

Peso total: 7.620 g Observaciones: Todas se rompieron

Resultado: NO CUMPLE

Formulación No. 4.5 **

Materia prima	Cada tableta	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	250 mg	53.0
Avicel PH 200	67 mg	14.2
Lactosa "Spray-Dried"	142 mg	30.1
Ac-Di-Sol	6 mg	1.3
Aerosil 200	5 mg	1.1
Estearato de magnesio	2 mg	0.4

Formulación No. 4.5

Se escucharon también problemas de fricción durante la compresión. El flujo del polvo en la tolva no era mala, sin embargo, la lubricación

fue deficiente. También se percibía un ligero incremento en la temperatura de las tabletas cuando salían de la tableteadora. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Formulación No. 4.5

✓ **Peso promedio**

Tableta No.	Tiempo de muestreo			
	Tiempo cero		Un minuto	
	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)
1	464	9.3	422	10.5
2	467	10.9	430	9.6
3	460	13.2	393	7.1
4	468	13.9	390	8.5
5	495	14.5	410	9.6
6	465	10.5	432	10.1
7	469	2.8	434	5.3
8	474	13.1	470	14.5
9	464	5.1	390	6.7
10	464	6.7	428	8.3
Promedio =	469	10.0	420	9.0
C.V. =	2.1 %	39.9 %	6.0 %	28.0 %

✓ Se ajustó el peso de la tableta a 474 mg. Dureza > 8.0 Kp

✓ **Friabilidad**

$$\% F = [(Peso\ Inicial - Peso\ final) / Peso\ inicial] \times 100$$

Límite: No debe ser mayor al 1 %

457 mg

467 mg

460 mg

463 mg

458 mg

464 mg

459 mg

466 mg

466 mg

462 mg

Peso total inicial: 4.624 g

Peso total final: 4.419 g

Condiciones:

25 r.p.m. durante 4 minutos

Se laminaron ocho tabletas.

Resultado: NO CUMPLE

Equipo utilizado para ambas determinaciones:

Durómetro : "Dr. Schleuniger", Pharmaton, Model 6D, Tablet tester

Friabilador: Friagilizador ELECSA, Mod. FE 30 A

Tableteadora : Kilian and Co.,GMBH, Type: KS, 705030-214

Punzón único de 12 mm

Presión aprox. 10.8

B) Etapa de compresión de la segunda parte experimental

Los resultados que se obtuvieron después de la evaluación reológica de las veinte formulaciones propuestas se muestran en la siguiente tabla:

F	C	δ_{apa} (g/mL)	δ_{com} (g/mL)	% de C	α°	δ_{ver} (g/mL)	P
8	1	0.386	0.610	36.7	39.3	1.353	0.454
7	2	0.360	0.585	38.5	38.4	1.279	0.500
3	3	0.360	0.581	38.0	39.6	0.949	0.674
13	4	0.299	0.490	38.9	39.8	2.826	0.248
5	5	0.412	0.741	44.4	42.0	1.646	0.357
17	6	0.282	0.477	41.0	35.7	1.231	0.583
18	7	0.289	0.469	38.4	36.3	1.767	0.402
16	8	0.424	0.663	36.1	40.8	0.838	0.687
12	9	0.366	0.603	39.3	37.4	1.332	0.476
15	10	0.325	0.510	36.3	36.4	1.572	0.429

F	C	δ_{apa} (g/mL)	δ_{com} (g/mL)	% de C	α°	δ_{ver} (g/mL)	P
20	11	0.318	0.523	39.2	40.7	1.374	0.496
10	12	0.171	0.262	34.7	35.2	0.816	1.016
14	13	0.276	0.431	36.0	37.8	1.520	0.476
4	14	0.131	0.169	22.5	36.2	0.848	1.025
2	15	0.453	0.667	32.1	34.1	1.577	0.347
1	16	0.397	0.625	36.5	37.7	1.423	0.424
9	17	0.305	0.474	35.7	37.7	1.134	0.613
11	18	0.357	0.614	41.9	38.1	1.510	0.426
19	19	0.329	0.513	35.9	35.1	1.714	0.391
6	20	0.435	0.704	38.2	41.8	1.399	1.404

F **Formulación**
C **Corrida**
 δ_{apa} (g/mL) **Densidad aparente**
 δ_{com} (g/mL) **Densidad compactada**
 % de C **Por ciento de compresibilidad**
 α° **Ángulo de reposo**
 δ_{ver} (g/mL) **Densidad verdadera**
P **Porosidad**

✓ SELECCION DE FORMULACIONES

Para elegir las formulaciones a comprimir primero se seleccionaron, de esta tabla, aquellas cuya reología las distinguía como candidatas a la compresión directa. Para ello se compararon cada uno de los valores de ángulo de reposo y por ciento de compresibilidad con los recomendados en la bibliografía, además de tomar en consideración el siguiente criterio de selección que se basa en las propiedades de los excipientes y en el comportamiento que presentó cada formulación durante su manufactura y el cual da una idea del cómo se comportará cuando se trabaje con ella durante el tableteado. Así la formulación No. 10 (corrida No. 12) se descartó por su alto contenido de Aerosil 200 que generaría problemas con la desintegración y además hace al polvo muy poco denso lo cual trae como consecuencia problemas de laminado por la gran cantidad de aire que encierran sus partículas. La Formulación No. 4 (corrida No. 14) contiene sólo Aerosil 200 y además de presentar mal flujo, el Aerosil no tiene ninguna característica de agente de compresión lo que descarta a esta formulación, por otro lado, la Formulación No. 2 (corrida No. 15) también se descarta porque contiene sólo Lactosa "Spray-Dired" y durante su manipulación experimental no mostraron buen flujo y lubricación. Las cinco formulaciones restantes (16,15,1,9 y 19) se prepararon en lotes individuales de 200 g cada uno y se comprimieron en una tableteadora Kilian con punzón/matriz cóncavo de 12mm y una presión con valor de 11 (máxima posible). Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

Las formulaciones seleccionadas son:

Corrida No.	Formulación	Característica	Observaciones
8 FORMULACIÓN 16	Naproxeno sódico 71.1 % Avicel PH 200 5.8 % Lactosa "Spray-Dried" 5.8 % Estearato de magnesio 5.8 % Aerosil 200 0.0% Talco 5.8 % Sorbitol 5.8 %	No contiene Aerosil 200	Muy buen flujo. El polvo se deslizó por el embudo sin necesidad de golpearlo. No se adhiere a sus paredes.
10 FORMULACIÓN 15	Naproxeno sódico 71.1 % Avicel PH 200 5.8 % Lactosa "Spray-Dried" 5.8 % Estearato de magnesio 0.0% Aerosil 200 5.8 % Talco 5.8 % Sorbitol 5.8 %	No contiene estearato de magnesio	Con golpear el embudo en dos ocasiones, cayó la mitad del polvo a través de él. Buen flujo. Se pega a las paredes del embudo.
12 FORMULACIÓN 10	Naproxeno sódico 71.1 % Avicel PH 200 2.3 % Lactosa "Spray-Dried" 2.3 % Estearato de magnesio 2.3 % Aerosil 200 16.8% Talco 2.3 % Sorbitol 2.3 %	El porcentaje del Aerosil 200 en la formulación es de 16.8 %	Muy poco denso, presentó flujo regular, pero no bueno.
14 FORMULACION 4	Naproxeno sódico 71.1 % Avicel PH 200 0.0 % Lactosa "Spray-Dried" 0.0% Estearato de magnesio 0.0 % Aerosil 200 28.9 % Talco 0.0 % Sorbitol 0.0 %	Sólo contiene Aerosil 200	Fluye muy poco. Es poco denso, en general, mal flujo.
15 FORMULACIÓN 2	Naproxeno sódico 71.1 % Avicel PH 200 0.0 % Lactosa "Spray-Dried" 28.9 % Estearato de magnesio 0.0 % Aerosil 200 0.0% Talco 0.0 % Sorbitol 0.0 %	Sólo contiene Lactosa "Spray-Dried"	No fluye bien y se pega a las paredes del embudo.

Corrida No.	Formulación	Característica	Observaciones
16 FORMULACIÓN 1	Naproxeno sódico 71.1 % Avicel PH 200 28.9 % Lactosa "Spray-Dried" 0.0 % Estearato de magnesio 0.0 % Aerosil 200 0.0 % Talco 0.0 % Sorbitol 0.0 %	Sólo contiene Avicel PH 200	No se pega al embudo y presentó flujo regular.
17 FORMULACIÓN 9	Naproxeno sódico 71.1 % Avicel PH 200 2.3 % Lactosa "Spray-Dried" 2.3 % Estearato de magnesio 16.8% Aerosil 200 2.3 % Talco 2.3 % Sorbitol 2.3 %	Contiene una mayor proporción de estearato de magnesio	Su flujo es regular y no se pega a las paredes de la bolsa donde se trabajó.
19 FORMULACION 19	Naproxeno sódico 71.1 % Avicel PH 200 4.9 % Lactosa "Spray-Dried" 4.9 % Estearato de magnesio 4.9 % Aerosil 200 4.9 % Talco 4.9 % Sorbitol 4.9 %	La proporción de todos los excipientes es la misma.	Muy buen flujo. La mitad del polvo cayó sin necesidad de golpear las paredes del embudo.

✓ ETAPA DE COMPRESION

Formulación No.19

Fluye muy bien en la tolva. No se escucharon problemas de fricción. Las tabletas tuvieron un peso de alrededor de 500 mg. Presión máxima de 11. Todas se partían cuando eran expulsadas de la matriz. Tuvieron muy poca dureza. Se podían romper con los dedos. No alcanzaron el peso (774 mg).

Formulación No. 9

Fluye bien. No se escucharon problemas de fricción. El peso fue de ≈540mg. Al ser lanzadas por la máquina se rompieron menos tabletas que en la formulación

19. El polvo se pegaba a la matriz más que al punzón, por lo que las tabletas salían marcadas debido a que el polvo se apelmazaba en la superficie del punzón lo cual ocasionaba que la tableta a formarse saliese con la marca del polvo apelmazado. Aún así se evaluaron obteniendo los siguientes resultados:

Peso de las tabletas (mg)		Dureza (kp)	
Al inicio	Al final	Al inicio	Al final
684	661	1.4	1.3
669	671	1.2	1.4
687	675	1.7	1.8
675	678	1.7	1.3
677	676	1.9	1.7
671	681	1.5	1.4
679	679	1.5	1.8
680	678	1.4	1.5
672	678	1.2	1.5
670	677	0.6	1.7
Promedio: 676.4	Promedio: 675.4	Promedio: 1.4	Promedio: 1.6
C.V. 0.9 %	C.V. 0.8 %	C.V. 25.6%	C.V. 11.8%

Formulación No. 1

Todas las tabletas laminadas cuando cayeron a la charola. Alcanzaron casi el peso (790 mg) pero salían muy grandes comparadas con las otras formulaciones. No se pegaron al punzón ni a la matriz. Se escuchó mucha fricción. Ninguna se pudo evaluar.

Formulación No. 15

Alcanzaron \approx 650 mg de peso. Todas se rompieron al ser lanzadas por la tableteadora. Se escuchó algo de fricción. Se pegó el polvo a la superficie del punzón y de la matriz. Ninguna se pudo evaluar.

Formulación No. 16

Esta formulación fluyó muy bien. No se escucharon problemas de fricción. No se pegó el polvo al punzón ni a la matriz. No se rompieron las tabletas al caer en la charola de plástico ni salieron marcadas. Los resultados se muestran a continuación:

Tiempo de los muestreos

Al inicio		Un cuarto del tiempo		A la mitad	
Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)
666	3.9	792	6.4	786	7.3
650	3.3	789	6.2	774	7.1
649	3.1	790	6.5	773	7.1
672	4.8	784	6.2	791	6.0
672	4.0	795	6.6	778	5.5
648	3.6	797	7.1	781	5.6
696	4.3	789	6.7	786	6.5
660	3.3	791	6.4	782	6.4
655	3.0	783	6.9	780	7.3
688	4.3	784	6.0	786	6.0
Promedio: 665.6 C.V. 2.5%	Promedio: 3.7 C.V. 16.8%	Promedio: 788.6 C.V. 0.6 %	Promedio: 6.5 C.V. 5.2 %	Promedio: 781.7 C.V. 0.7 %	Promedio: 6.5 C.V. 10.7 %

✓ **Friabilidad**

$$\% F = [(\text{Peso Inicial} - \text{Peso final}) / \text{Peso inicial}] \times 100$$

Límite: No debe ser mayor al 1 %

Condiciones: (25 r.p.m. /4 minutos)

Se realizó la determinación por duplicado:

Peso inicial No. 1 (10 tabletas)= 7.845 g.

Peso inicial No. 2 (10 tabletas)= 7.853 g.

En ambos casos, las 10 tabletas se rompieron al concluir el tiempo establecido.

Resultado: NO CUMPLE

✓ **Desintegración.**

6 tabletas ≈ mismo peso (780mg-783mg)

Agua a 37°C ± 2°C.

Desintegrador ELECSA. Mod. DSE30. 6 Canastillas

Observaciones:

Las tabletas fueron disminuyendo su tamaño hasta que desaparecieron.

Resultado

Tiempo total: 13 minutos con 26 segundos.

✓ **Formulación final:**

Formulación No. 16 (Corrida No. 8)

Materia prima	Factor	Excipientes (mg)/tableta	mg/tableta	Porcentaje (%)
Naproxeno sódico	0	0	550	71.1
Avicel PH 200	0.20	224	44.8	5.8
Lactosa Spray-Dried	0.20	224	44.8	5.8
Estearato de magnesio	0.20	224	44.8	5.8
Aerosil 200	0.00	224	0.00	0.00
Talco	0.20	224	44.8	5.8
Sorbitol	0.20	224	44.8	5.8

Ac-Di-Sol al 1 % en la formulación.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

ANALISIS DE RESULTADOS

Al inicio del presente trabajo se evaluaron las características reológicas del Naproxeno sódico las cuales comprobaron que poseía mala compresibilidad y flujo, por lo que, el tipo de excipientes a seleccionar, deberían ser aquellos que proporcionaran a este principio activo mejorías en estas características. Para ello se inició con dos formulaciones que emplearon Lactosa "Spray-Dried" la cual se desempeñaría como diluyente y al mismo tiempo, por su tamaño de partícula grande ($150-200\mu\text{m}$)¹¹, favorecería el flujo de la mezcla de polvos, característica que sería reforzada por el Avicel PH 200 el cual también posee el tamaño de partícula grande ($180\mu\text{m}$)³⁹ y esférico de los de su tipo. Con estos dos excipientes principalmente, se estaría favoreciendo la compactación de los núcleos. A partir de la primera parte de este trabajo se pudieron aterrizar algunas características de la(s) formulación(es) que se trabajaron, dentro de las que destacan las siguientes: El empleo de la Lactosa "Spray-Dried" juega un papel determinante en el flujo ya que facilita el desplazamiento del principio activo cuyas partículas finas fluyen con dificultad, se atribuye esta mejoría a que sus partículas tienen un tamaño relativamente grande($150-200\mu\text{m}$)¹¹ y esférico lo cual permite que tengan un desplazamiento más fácil que provoca que el naproxeno sódico también se deslice con cierta facilidad.

Como segundo punto, es importante señalar que la cantidad del principio activo en la formulación determina su reología, ya que se comprobó que las características de estas formulaciones, mejoran notablemente cuando el naproxeno sódico se encuentra en una proporción del 50% del peso total de la tableta o menor, esto como consecuencia de que en mayor proporción también aumentan las partículas finas que dificultan el flujo de la mezcla de polvos.

Durante este desarrollo se probaron los siguientes cambios con la intención de encontrar beneficios para la formulación:

- Se evalúa la influencia del Avicel PH 302 y no se observaron notables mejorías en el % de compresibilidad y ángulo de reposo (formulación con 250mg de principio activo) por lo que se decidió que el Avicel PH302 no era necesario.
- Se aumentó la cantidad de estearato de magnesio para observar si la formulación mejoraba su flujo en proporción a la cantidad de lubricante presente, sin embargo, los resultados mostraron que el ángulo de reposo no mejoró.
- Se evaluó la influencia de la Polivinilpirrolidona como agente de compactación en la formulación y se observó que efectivamente la PVP mejora la compresibilidad de la formulación, sin embargo, el ángulo de reposo aumenta lo que significa que el deslizamiento de la mezcla de polvos no se vea favorecido.
- Considerando que la formulación presentaba problemas de flujo y que el aumento de estearato de magnesio no ayudó como se esperaba entonces se

aumentó la cantidad de Lactosa "Spray-Dried" en virtud de que este excipiente es un diluyente con partículas esféricas que fluyen con libertad y esto se reflejó en las dos formulaciones siguientes donde se aumentó la proporción de Lactosa "Spray-Dried" y se obtuvieron mejores valores de compresibilidad y ángulo de reposo comprobando que es necesaria una mayor cantidad de esta Lactosa (30% del peso total de la tableta) y que llega al punto (arriba del 50 % del peso total) en que ya no hay beneficio y el flujo de la formulación disminuye como consecuencia de que este diluyente está por arriba de la concentración adecuada.

Con base en los resultados reológicos obtenidos se decidió comprimir algunas de las formulaciones elaboradas en esta primera etapa experimental ya que se consideró que se tenían datos suficientes que permitirían relacionar la reología de la formulación con el comportamiento durante la compresión. Así de las formulaciones elegidas, ninguna tuvo buenos resultados porque la lubricación y dureza se presentaron como los principales problemas a resolver. También la laminación fue un problema posiblemente como consecuencia de que el Aerosil 200 por sus propias características tiende a encerrar aire lo cual debilita al núcleo siendo más susceptible a la laminación, tal vez con una menor cantidad de este excipiente pueda obtenerse mejores resultados.

Es de tomar en cuenta que en la formulación No. 4.8 no se alcanzó el peso de la tableta (774mg) probablemente porque con los 550 mg del naproxeno sódico se genera una tableta muy grande difícil de formar por el tipo del juego punzón-matriz con que se contaba. También se puso de manifiesto la falta de lubricación

del polvo porque las partículas se adherían a la superficie del equipo ocasionando gran fricción entre la matriz y el punzón.

La formulación No. 4.5 que tuvo la mejor reología, también presentó los mismos problemas y aunque las tabletas que se obtuvieron no salieron laminadas de la tableteadora como en la formulación anterior, no pasaron la prueba de friabilidad. En esta formulación, el ajuste del peso de la tableta fue más fácil porque se ajustó a 474 mg como peso total al trabajar con 250 mg del principio activo. Se cree que la laminación de las tabletas pudo ser consecuencia de la proporción en que se encontraba el Aerosil 200 como se explicó anteriormente.

Se deduce que la falta de dureza es como consecuencia de la mala compresibilidad del naproxeno sódico porque las tabletas provenientes de la formulación No. 4.5 con 250 mg del activo, en vez de los 550 mg en la formulación No. 4.8 y con mayor proporción de Aerosil 200, alcanzaron casi dos veces la dureza de la formulación 4.8 y no se laminaron al ser expulsadas por la tableteadora, lo que da idea de que el naproxeno sódico (con su mal flujo y compresibilidad), es determinante en estas características.

De este modo, al no obtener buenos resultados con este primer intento se aplicó el diseño de experimentos y los resultados correspondientes dieron una idea de la influencia de los excipientes en las características de cada una de las formulaciones elaboradas.

De todas las formulaciones, se obtuvo una formulación, No 8 de esta segunda parte, que presentó una buena reología y un buen comportamiento

durante su manufactura y que en la etapa de compresión no tuvo problemas de fricción además de que las tabletas que se generaron no se laminaron al salir de la tableteadora como se había presentado. Hay que considerarse que aunque esta formulación no cumplió con la especificación de friabilidad, la mejoría con respecto a las formulaciones iniciales es notable y esto se logró incorporando a la formulación dos excipientes, el sorbitol (agente de compresión) y el talco (agente lubricante) los cuales se emplearon con el objetivo de mejorar la compresibilidad y la lubricación del polvo, respectivamente. Algo interesante fue que en esta formulación la presencia del Aerosil 200 no fue necesaria y de cierta forma, se relaciona con la observación en la primera parte del trabajo en que se propone modificar la cantidad de este excipiente para evitar la laminación de las tabletas. Retomando la segunda parte del trabajo, en la formulación No. 15 que no contiene estearato de magnesio, pero sí talco y Aerosil 200 se observó que las tabletas no llegaron el peso de 774 mg y que hubo fricción además de salir laminadas lo cual se piensa que pudo ser causada porque el Aerosil 200 encierra aire entre sus partículas lo cual hace a las tabletas menos resistentes y, por otro lado, se comprueba que la presencia de talco en vez del estearato de magnesio no da buenos resultados, sino que es necesaria la participación de ambos para mejorar el flujo y lubricación de la formulación.

Se debe considerar que las proporciones de los excipientes de esta de alguna manera no son los recomendados farmacéuticamente ya que causarían problemas en la disolución y que es necesario aumentar la dureza de las tabletas

ajustando las cantidades de ellos para lograr que cumpla con la especificación de friabilidad establecida. Probablemente disminuyendo la proporción de estearato de magnesio permita lograr este objetivo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

El diseño de experimentos generó resultados que hacen pensar que la incorporación del sorbitol y del talco son determinantes en la mejora de las características de la formulación. Uno de los problemas importantes de las formulaciones que se tenían antes del diseño de experimentos fue la falta de lubricación y una compresibilidad no buenos. Características que, con la adición del talco (para mejorar la lubricación) y el sorbitol (como agente de compactación), pudieron mejorarse. Por otro lado se observa que la presencia de los dos lubricantes es necesaria y que no se posee la misma lubricación si alguno de los dos no está presente. Además la presencia del Aerosil 200, que presenta poca densidad, no es necesaria porque al no estar presente permite que exista menos cantidad de aire intraparticular resultando en una mejor compresibilidad del polvo y resulta en una mayor densidad de la formulación que facilita se alcance el peso óptimo de la tableta.

Debe considerarse que en este trabajo se intentó solucionar las eficiencias de flujo del naproxeno sódico vía una búsqueda de excipientes adecuados para disminuir esta desventaja, sin embargo, existe la posibilidad de intentar un doble compresión o, bien, una precompresión del principio activo, ambas con la intención de formar agregados con un mayor tamaño de partícula que se deslice más fácilmente.

Al final del presente trabajo experimental se cubren los objetivos planteados al inicio obteniendo una formulación para tabletas de naproxeno sódico de 550 mg de principio activo elaboradas por compresión directa la cual se obtuvo mediante un diseño

de experimentos que permitió reducir la búsqueda empírica de la formulación y aún cuando la formulación a la que se llegó no cumplió con la prueba de friabilidad, se propone este trabajo como una base para mejorarla y que posea mejores características de dureza que le permitan cumplir con la prueba antes mencionada.

APÉNDICES

APENDICE I

MATERIAL

- ✓ Espátula de acero inoxidable y mango de madera
- ✓ Espátula de cromo – níquel
- ✓ Vasos de precipitado de 100 mL
- ✓ Embudo de plástico de cola corta ($\phi=82$ mm, $\lambda= 452$ mm)
- ✓ Soporte universal
- ✓ Anillo metálico
- ✓ Cucharón de plástico chico
- ✓ Picnómetro de 25 mL
- ✓ Pipeta graduada de 10 mL
- ✓ Propipeta
- ✓ Juego de tamices de acero inoxidable (malla 20-malla 150)
- ✓ Tamiz malla No. 20 rectangular
- ✓ Charolas de plástico de 28x40x9 cm
- ✓ Bolsas de polietileno

EQUIPO

- ✓ Tableteadora Kilian and Co., GMBH Type; KS 705030-214
- ✓ Juego de matriz y punzón de 12.0 mm
- ✓ Durómetro Dr. Schleuniger, Pharmatron, Model 6D
- ✓ Determinador de Friabilidad ELECSA
- ✓ Desintegrador ELECSA
- ✓ Balanza analítica Sartorius
- ✓ Balanza granataria Ohaus
- ✓ Cronómetro
- ✓ Vernier

MATERIAS PRIMAS

<u>Naproxeno sódico</u>	Lote No. MP-329-97 (NS1205- 3BK).
<u>Avicel PH 200</u>	Lote No. M805C
<u>Lactosa Spray Dried</u>	Lote No. 7101C04
<u>Ac-Di-Sol</u>	Lote No. T651N Tipo: Sd-711
<u>Estearato de magnesio</u>	Clave: 279 No. de análisis: 250597
<u>Aerosil 200</u>	Sin clave. Lab. De Tecnología Farmacéutica
<u>Sorbitol</u>	Sin clave. Lab. De Tecnología Farmacéutica
<u>Talco</u>	Sin clave. Lab. De Tecnología Farmacéutica
<u>PVP</u>	Sin clave. Lab. De Tecnología Farmacéutica

APENDICE II

Procedimiento para la manufactura de las formulaciones

*Formulaciones que no contienen Lactosa Spray-Dried

1. Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo asignado
2. Identificar el cubículo asignado con la información siguiente:
 - a) Nombre del producto
 - b) Lote
 - c) Cantidad a producir
 - d) Fecha de inicio
 - e) Fecha de termino
 - f) Responsable
3. Tamizar el Avicel PH 200 a través de malla No. 40.
4. Tamizar el naproxeno sódico a través de malla No.40.
5. Colocar el Avicel PH 200 y el naproxeno sódico en una bolsa de polietileno y mezclar durante cinco minutos con movimientos rotatorios.
6. Por otro lado, tamizar el Ac-Di-Sol a través de malla No.40.
7. Adicionar el Ac-Di-Sol a la mezcla del paso 5 y mezclar durante tres minutos con movimientos rotatorios (**mezcla A**).
8. Tamizar el estearato de magnesio a través de malla No.20.
9. Tamizar el Aerosil 200 a través de malla No.20.

10. Mezclar en otra bolsa de polietileno el estearato de magnesio del paso 8 y el Aerosil 200 del paso 9 con movimientos rotatorios durante tres minutos (**mezcla B**).
11. Adicionar la **mezcla B** a la bolsa de polietileno de la **mezcla A** y mezclar durante cinco minutos con movimientos rotatorios.

▲ Este procedimiento aplica en el caso de utilizar el Avicel PH 302 en vez del PH 200.

**** Formulaciones que contienen Lactosa Spray-Dried**

1. Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo asignado
2. Identificar el cubículo asignado con la información siguiente:
 - a) Nombre del producto
 - b) Lote
 - c) Cantidad a producir
 - d) Fecha de inicio
 - e) Fecha de termino
 - f) Responsable
3. Tamizar el Avicel PH 200 a través de malla No. 40.
4. Tamizar la Lactosa Spray-Dried a través de malla No.40.
5. En una bolsa de polietileno colocar el Avicel PH 200 y la Lactosa Spray-Dried y mezclar con movimientos rotatorios durante dos minutos.
6. Tamizar el naproxeno sódico a través de malla No.40.

7. Adicionar el naproxeno sódico a la mezcla del paso 5 y mezclar con movimientos rotatorios durante cinco minutos.
 8. Tamizar el Ac-Di-Sol a través de malla No.40.
 9. Adicionar el Ac-Di-Sol a la mezcla del paso 7 y mezclar de la misma forma durante tres minutos (**mezcla A**).
 10. Tamizar el estearato de magnesio a través de malla No.20.
 11. Tamizar el Aerosil 200 a través de malla No.20.
 12. En otra bolsa de polietileno mezclar el estearato de magnesio y el Aerosil 200 con movimientos rotatorios durante tres minutos (**mezcla B**).
 13. Adicionar la **mezcla B** a la **mezcla A** y mezclar durante cinco minutos con movimientos rotatorios.
- ^ Este procedimiento aplica en el caso de utilizar el Avicel PH 302 en vez del PH 200.
 - ^ Este procedimiento aplica al utilizar PVP en vez de la Lactosa, sólo se sustituye.

*** Para el caso del diseño de experimentos, cada excipiente será tamizado a través de su respectivo tamaño de malla y mezclado de la misma manera que en los dos procedimientos anteriores. El sorbitol será considerado como un agente de compresión y por lo tanto, tratado bajo las mismas condiciones que el Avicel. Por su parte, el talco se considera como un lubricante y será tratado como el estearato de magnesio.

APENDICE III

Procedimientos para realizar las pruebas reológicas

✓ Densidad aparente y Densidad compactada

Este método determina el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los intersticios entre partículas, así como la porosidad entre las mismas.

1. Pesar aproximadamente 20 gramos de muestra por triplicado.
2. Vaciar la muestra por las paredes de la probeta graduada de 100 mL teniendo cuidado de no golpearla.
3. Medir el volumen que ocupa la muestra.
4. Calcular la densidad mediante la siguiente fórmula:

$$\delta_{\text{aparente}} = \frac{\text{peso}(g)}{\text{volumen}(mL)}$$

Para determinar la densidad compactada:

1. Colocar un anillo metálico en el soporte universal a una distancia equivalente a 5.0 cm desde la base de la probeta graduada de 100 mL hasta la superficie plana.
2. Se coloca la probeta, con la muestra dentro de ella, dentro del anillo metálico.

3. Dejar caer la probeta desde esa altura sobre la superficie plana hasta 200 veces haciendo lecturas en los siguientes número de golpes: 20, 50, 80, 100, 120, 140, 160, 180 y 200.
4. Calcular la densidad compactada mediante la siguiente fórmula:

$$\delta_{compactada} = \frac{\text{peso(g)}}{\text{volumen constante(mL)}}$$

✓ **Por ciento de compresibilidad**

Se calcula de la siguiente manera:

$$\%C = \frac{(\delta_{compactada} - \delta_{aparente})}{\delta_{compactada}}$$

Donde los valores recomendados son los siguientes:

% de compresibilidad	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21*	Regular
23-25*	Pobre
35-48	Muy pobre
Mayor a 40	pésimo

- Adicionar un 0.2 % de deslizante para mejorar el flujo.

✓ Densidad verdadera

Esta determinación se basa en el volumen ocupado por una masa conocida, compactada, incluyendo los intersticios, así como la porosidad entre ellas. La porosidad indica el espacio vacío disponible a mayor compresibilidad.

1. Pesar el picnómetro vacío de 25 mL (P₁)
2. Dosificar vaselina líquida en el picnómetro hasta el aforo y pesar (P₃)
3. Vaciar la vaselina líquida y adicionar aproximadamente 3.5 g de la muestra
4. Pesar el picnómetro con la muestra (P₄)
5. Dosificar en el picnómetro vaselina líquida hasta la mitad. Dejar reposar durante 10 minutos. Posteriormente aforar con vaselina líquida y pesar (P₅)
6. Vaciar el contenido del picnómetro (vaselina más la muestra). Lavar y secar. Dosificar, en el picnómetro, agua destilada hasta el aforo y pesar. (P₂)

Calcular la densidad verdadera de la siguiente manera:

Donde PV es el peso específico de la vaselina líquida: $PV = \frac{P_3 - P_1}{P_2 - P_1}$

Y para la densidad verdadera:

$$\delta_{verdadera} = \frac{(PV) \times (P_4 - P_1)}{[P_4 + (P_3 - P_1) - P_5]}$$

✓ **Porosidad**

Se calcula de la siguiente manera:

$$P = \frac{(1 - \delta_{\text{aparente}})}{\delta_{\text{verdadera}}}$$

✓ **Ángulo de reposo**

En esta prueba se determinan factores como tamaño y forma de la partícula ya que estas influyen en el ángulo de reposos y en la fluidez del polvo.

1. Con ayuda del anillo metálico, sostener el embudo de plástico de cola corta* de forma tal que la distancia entre la superficie de la mesa y la punta del embudo sea de 10 cm.
2. Colocar debajo del embudo una hoja de papel milimétrico.
3. Pesar 10 g de la muestra. Pesar tres muestras.
4. Tapar la salida del embudo.
5. Colocar la muestra en la cavidad del embudo.
6. Remover el tapón de la punta del embudo y dejar fluir libremente la muestra.
7. Medir la altura de la acumulación con el vernier.
8. Medir el diámetro formado por la acumulación del polvo.
9. Calcular el ángulo de reposo con la siguiente fórmula:

$$\alpha = \tan^{-1}\left(\frac{h}{r}\right)$$

donde h= altura (cm) y r= radio (cm)

* Diámetro del embudo=0.82 cm Longitud del cuello del embudo=4.52 cm

Esta tabla muestra los valores recomendados para el ángulo de reposo.

Ángulo de reposo	Fluidez
Menor a 25°	Excelente
25-30°	Buena
30-40° *	Regular
Mayor de 40°	Pobre

* Adicionar un 0.2 % de deslizando para mejorar el flujo.

✓ **Tamaño de partícula**

1. Pesar cada uno de los tamices a utilizar.
2. Colocar en forma ascendente las mallas en el equipo.
3. Pesar alrededor de 100 ó 50 gramos de la muestra analizar. Colocarlos sobre la malla No. 20.
4. Tapar, sujetar y poner a funcionar.
5. Dejarlo trabajar durante cinco minutos.
6. Al término del tiempo establecido se pesa cada tamiz.
7. Reportar como % retenido por cada malla.

APENDICE IV

MONOGRAFÍAS

Aerosil ¹¹

Dióxido de silicio. Dióxido de silicio de alta dispersión.

Categoría funcional NF: agente viscosante, aglutinante y/o espesante, desintegrante.

Sinónimos: Sílica coloidal, sílica fumed, ácido salicílico anhidro, anhídrido salicílico, Aerosil, cab-O-Sil, Syloid.

Fórmula empírica: SiO₂.

Peso molecular: 60.08 g/ml

Dióxido de silicón coloidal es preparado por la hidrólisis de un compuesto de silicón, tales como tetracloruro de silicón a 110°C usando un proceso de fase de vapor.

Densidad: partícula: 220 g/L.

Densidad compactada: 50-120 g/L.

Compresibilidad: 35-52 %.

Tamaño de partícula: 7-16 nm.

Solubilidad. Insoluble en agua purificada, forma una dispersión coloidal, soluble en disoluciones calientes de hidroxidoalcalino, insoluble en ácidos, excepto en ácido fluorhídrico, insoluble en disolventes orgánicos.

Agente secante para materiales higroscópicos. Agente dispersante para líquidos en polvos o supositorios. Aglutinante, diluyente y antiadherente en procesos de

tableteado y encapsulación (0.1-0.05 %). El Aerosil retiene humedad con sus grupos silanol (puede retener el 40% de su peso en agua) y, no obstante, como polvo, conserva su capacidad fluente. Posee un tamaño de partícula pequeño y una amplia área superficial que le proporciona buenas características de flujo las cuales son explotadas para proporcionar mejores características de flujo en las formulaciones.

Estabilizador de emulsiones (1.5 %).

TALCO ^{11,23}

Es un hidroxipolisilicato de magnesio de origen natural, de tacto graso. El talco es químicamente indiferente, casi insoluble en agua y ácidos. La adición de talco permite mejorar la fluidez de otras bases. El notable efecto lubricante y deslizante del talco radica en su estructura reticulolaminar. Su capacidad de retención de agua es escasa, el aceite no es incorporado. No obstante, su capacidad de adsorción puede mejorarse notablemente por la adición de otras bases (Kieselgur, dióxido de silicio de alta dispersión). Su concentración recomendada como diluyente es del 5 al 30% y como lubricante del 1 al 10%.

AVICEL PH 200.^{11,39}

Nombres comerciales: Avicel, Filtrak, Rehocel, Elcema, Heweten, Pharmacel, entre otros.

La celulosa microcristalina (MCC) o Avicel se obtiene por hidrólisis ácida a partir de la celulosa de madera y constituye un producto purificado y blanqueado, formado por lignina, hemicelulosas y otras sustancias acompañantes. La MCC es fisiológicamente indiferente. Como sustancia no hidrosoluble, no se disuelve en los fluidos del organismo, no se degrada y no se absorbe. Se puede fabricar con un alto grado de pureza, es químicamente indiferente y es un mal medio de cultivo para los microorganismos. En la fabricación de tabletas, por ejemplo, y especialmente en la compresión directa, la MCC sirve como ligante de gran interés, permitiendo la obtención de tabletas resistentes a la rotura y a la abrasión y que, en comparación con otros coadyuvantes, puede ser trabajada con menor presión por compresión. Su capacidad fluente está dificultada por la formación de puentes de hidrógeno, pero puede mejorarse considerablemente mediante la adición de Aerosil (0.5-1.0 %).²³

	Promedio común de tamaño de partícula (μ)	Densidad a granel (g/cc)	Grado de polimerización	Pérdida en secado (%)
PH 101	50	0.28	230	4
PH 102	90	0.30	230	4
PH 200	180	0.32	230	4

ESTEARATO DE MAGNESIO^{11,18}

Sinónimos. Estearato metálico, Sal de magnesio.

Densidad (He). 1.03-1.08 g/L.

Área superficial. 2.45-7.93 m²/g.

Fluidez. Su flujo es muy pobre, polvo cohesivo.

Funciones: lubricante o antiadherente en una concentración de 0.25-5.0%.

El estearato de magnesio se ha estudiado como un lubricante en la elaboración de tabletas. Los lubricantes y los deslizantes están presentes por necesidad en muchas formulaciones de dosificación sólidas farmacéuticas. Esta presencia en la formulación puede producir debilidad en la unión entre partículas hospederas del lubricante (de excipientes) porque la fuerza de la unión es formada entre superficies limpias. El estearato de magnesio y otros deslizantes actúan como contaminantes para los polvos hospederos, además pueden provocar una disminución en la dureza de la tableta.

LACTOSA SPRAY DRIED^{1,8,11,39}

Sinónimos: Sacahrún lactis, azúcar de leche.

Fórmula: C₁₂H₂₂O₁₁.

La lactosa Spray Dried contiene una porción de material amorfo.

Propiedades físicas:

Densidad a granel: 1.42 g/mL.

Densidad compactada 1.12 g/mL.

La compresibilidad depende del método de cristalización y relación de las formas amorfa/cristalina.

La principal sustancia empleada como un agente densificante y de relleno en tabletas es la Lactosa U.S.P.. Es relativamente no costosa, disponible comercialmente como gránulos gruesos (malla 60 a 80), y regular (malla 80 a 100) disponible por un proceso de secado (malla 100 a 120) y una lactosa anhidra. La lactosa es realmente soluble en agua, ésta es enteramente estable y no reacciona con principios activos, es de rápida solubilidad y rápida liberación del fármaco.

La forma Spray Dried tiene partículas esféricas con fácil flujo, mantiene igual sus propiedades si es granulado húmedo dado que las partículas no han sido fracturadas por alto triturado. Los cristales de la lactosa son plásticos y se deforman bajo presión y su compactación en tabletas son factible. La Lactosa S.D. puede ser tableteada sin la necesidad de adicionar aglutinante. La presencia del fármaco y algunas otras sustancias algunas veces interfieren con la cohesión, sin embargo, en tales instancias los aglutinantes pueden ser mezclados para regenerar la cohesión. La forma anhidra de lactosa es también libre de fluidez y cohesividad, por lo que los lubricantes son necesarios como con todas las formulaciones de lactosa. La lactosa no es higroscópica y seca después de la granulación húmeda. Esta tiene un alto punto de fusión (202°C) así que no es ablandada por las fuerzas de fricción de compresión. La Lactosa para compresión directa puede combinarse con Avicel o

almidón para dar mejores resultados y usualmente se necesita la adición de un lubricante, como por ejemplo, estearato de magnesio el 5%. También hay que considerar que el tipo de lactosa empleada puede estar en función del tipo de equipo empleado ya que cambian las propiedades físicas de la lactosa tal como distribución del tamaño de partícula y características de flujo.

SORBITOL ^{1,11,15.}

Sinónimos: Sorbitol instantáneo.

Polvo ligeramente higroscópico, blanco, inodoro, con flujo libre, sabor dulce.

Fórmula condensada: $C_6H_{14}O_5$.

Propiedades físicas: flujo libre excelente para ser usado en compresión directa.

Tamaño de partícula: menores que 212 nm (malla 70) menos del 5 %.
 menores que 500 nm (malla 35) menos del 80 %.
 mayores a 850 nm (malla 20) menos del 5 %.

Densidad a granel: 0.38-0.46 g/mL.

Densidad compactada: 0.45-0.50 g/mL.

Fluidez: 7.15-8.5 g/s. (10 de la 3).

Es un isómero del manitol, es un sólido de compresión directa. Desgraciadamente es muy higroscópico cerca del 65 % de H.R. y puede ser combinado con manitol u otro excipiente para reducir este punto de humedad. Las características de compresión del sorbitol dependerán de la forma de sus partículas.

PVP 11,15.

Sinónimos: Kollidon, Plasdon, polividona, polivinilpirrolidona, PVP, etc.

Nombre químico: homopolímero de 1-Etenil-2-pirrolidiona.

Fórmula empírica: $(C_6H_9NO)_n$

Peso molecular: 2500-3 000 000.

Categoría funcional: aglutinante y agente de suspensión.

Descripción: polvo fino, blanco a ligeramente beige, casi siempre inoloro, higroscópico.

Propiedades físicoquímicas: pH: 3.0-7.0 (5% w/w solución acuosa).

Densidad: 1.17-1.18 g/cm³

Punto de fusión: 150°C

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Ansel, H.C. y Popovich, N.G., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Lea and Febinger, USA, 5ª. Ed. pp.159-184.
2. Clarke, E., Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, Great Britain, 1986, 2nd. Edition, pp. 799, 800.
3. Connors, K.A., Curso de Análisis Farmacéutico, Edit. Reverté, España, 1981.
4. Comisión Institucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud, Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud, México, 1984.
5. Credic, M., Farmacología, Edit. Panamericana, México, 1993, pág. 998.
6. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Ediciones PLM, México, 1998, 44ª. ed., pp. 923, 1428, 1509.
7. European Pharmacopoeia, Council of Europe, 1997, 3ª, ed., pp. 1219-1220.
8. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, Secretaria de Salud, México, 1994, 6ª. Ed., pág. 113-118.
9. Goodman and Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Edit. Mc-Graw Hill-Interamericana, México, 1996, 9ª. Ed. Vol. I, pp. 684-686,702,1878.
10. Goth *et al*, Farmacología Clínica, Edit. Médica Panamericana, México, 1990, 12ª. Ed..
11. Handbook of Pharmaceutical Excipients,The Pharmaceutical Press London, USA,Second Edition,1994, pp. 84-87, 141-142,252-254,280-281,424-425,477-478,519-520.
12. In Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company Easton, USA, 1985, 17th ed.
13. Katzung, B., Farmacología Básica y Clínica, Edit. El Manual Moderno, México, 1991, 5ª. Ed., pp. 585.
14. Lachman, L., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lend & Febirger, USA, 1986, 3th edition, pp. 171-190, (93-345).
15. Lieberman H.A., and Lacman, L., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol II, Merckel Dekker Inc., USA, 1982, pp. 29, 270-272, 277-284, 344-346.
16. Linoya, K. *et al*, Powder Technology Handbook, Edit. Merckel Dekker, 1990, pp. 127-128.
17. Nigel, W., Antiinflammatory Compounds, Edit. Marcel Dekker, USA, 1987, 2nd. Ed.
18. Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Marck Publishing Company, USA, 1995, pp. 1615-1649.
19. Remington, Farmacía, Edit. Panamericana, México, 1996, 19th ed., Tomo 2, pp. 2470-2509.

20. The Extra Pharmacopoeia Martindale, The Pharmaceutical Press, Great Britain, 1996, pp. 69-70.
21. The Merck Index, Merck and Co. Inc., USA, 1996, 12th ed., pág. 1101.
22. United States Pharmacopoeia, Mack Publishing Company, USA, 1994, 23th ed., p+ag. 1053 y 1054.
23. Voigt, R., Tratado de Tecnología Farmacéutica, Edit. Acibia, España, 1979, 3ª. Ed., pp. 163-171,177-181.

24. Alvarez López. Caracterización Reológica y Funcional de excipientes para compresión directa, Tesis, UNAM, FES-Cuautitlan, 1997, pp. 6,7,11-22,68-71.
25. Doelker, E., *Drug Dev. And Ind. Pharm.*, 19(17 y 18), 2349-2471 (1993).
26. Daronen, *Drug Dev. And Ind. Pharm.*, Vol. 19(10), 1211-1220, (1993).
27. Fukuota, E., *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 40 (10), 2805-2809(1992).
28. Senghui, P. *et al*, *Pharmaceutical Research*, Vol. 10(11), 1597-1603 (1993)
29. Staniforth, J.N., *Drug Dev. And Ind. Pharm*, Vol. 19(17 y 18), 2273-2308(1993).
30. Sheikh-Salem, *Drug Dev. And Ind. Pharm*, Vol. 14 (7), 895-903(1988).
31. Gomez- Amoza *et al*, *Drug Dev. And Ind. Pharm*, Vol.12(11-13), 1587-1612(1986).
32. Van Arman, C., *Antypiretics*, *Pharmac. Ther.*, 29(1985).
33. Sangraw, K.S. *et al*, *Pharmaceutical Technology*, Sept., 68-78(1981).
34. Fried, J.H., *Scand. J. Rheumatol.*, 2(1973).
35. Rozskowski, A.P., *Scand. J. Rheumatol.*, 7(1973).
36. Runkel, R., *Chem. Pharm. Bull.*, 20(1972).
37. Runkel, R., *Chem. Pharm. Sci.*, 61(5), 703-708(1972).
38. Rozskowski, A.D., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1(1971).

Internet

39. <http://www.avicel.com/products/ads.html>