

00550
7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"APLICACION DEL DISEÑO DE EXPERIMENTOS EN
EL ESTUDIO DEL IBUPROFENO"

T E S I S
O U E P R E S E N T A :
P A R A O B T E N E R E L G R A D O D E :
MAESTRA EN CIENCIAS QUIMICAS
(FARMACIA-CONTROL DE MEDICAMENTOS)
QFB MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS



MEXICO, D.F.

2001

298646



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: DRA. HELGI HELENE GISELA
FRANZISKA JUNG COOK

VOCAL: DRA. ISABEL AGUILAR LAURENTS

SECRETARIO: M. EN C. CARLOS RAMOS MUNDO

PRIMER SUPLENTE: M. EN C. JUAN MANUEL RODRÍGUEZ

SEGUNDO SUPLENTE: M. EN C. VICENTE ALONSO PÉREZ

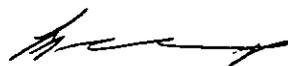
Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, planta baja edificio "A".
Facultad de Química, UNAM. Ciudad Universitaria. México, D. F.

Asesor del tema:

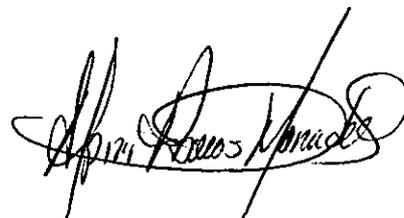
Dr. Mario González de la Parra Y.

Firma



Sustentante:

QFB María del Socorro Alpizar Ramos



AGRADECIMIENTOS

Gracias Dios por su inmenso amor. Por las mañanas de luz y las noches estrelladas, las risas y las lagrimas, por la tormenta y la paz, por siempre estar a nuestro lado.

Gracias por enseñarnos:

Que lo más valioso en nuestras vidas no es lo que tenemos, sino a quién tenemos en nuestras vidas.

Que "rico" no es que más tiene, sino el que menos necesita

Que los grandes sueños no requieren de grandes alas, sino de un tren de aterrizaje para lograrlos

Que nunca haremos nada tan grande para que nos ames más, ni nada tan malo para que nos ames menos. Simplemente nos amas.

Que la distancia mas lejos que podamos estar de Ti es la distancia de una simple oración...

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, gracias por continuar formando profesionales comprometidos con México.

Al Dr. Mario González de la Parra Y, por todo el tiempo, la asesoría y apoyo incondicional que me ha brindado. Gracias por ser un académico que brinda Calidad a cada momento a todos los que hemos tenido el honor de conocerlo. Pero sobre todo gracias por su amistad.

A los profesores Helgi Jung, Isabel Aguilar, Carlos Ramos, Juan Manuel Rodríguez y Vicente Alonso por sus valiosos comentarios que fortalecieron este trabajo.

Al Prof. Carlos Ramos por todas sus enseñanzas y amistad.

Al Dr. Andoni Garritz, Dra. Carmen Giral y Maricela Plascencia, por confiar en mi.

A Pilar Montagut, Ethel, Isaura Carrera con respeto y cariño.

DEDICATORIAS

***A mi única y maravillosa Mamá,
Por todo su amor, confianza y energía
Por ser un ejemplo constante de coraje y valentía
Por sus consejos y palabras de aliento
Por enseñarme a ser mejor cada día
Por ser el regalo más grande que Dios me ha dado***

A mis queridos hermanitos Conty, Aure, Fallito y Popi, por enseñarme que en la diversidad se encuentra la armonía. Gracias por esas tardes de debate político, deportivo, religioso y económico.

A los que se han adelantado en el viaje Tita, Martita, Narciso, Petrita, Abuelona, Quique, Maestra Etel, Don José, Clarita, Papá siempre estarán con nosotros.

A mis compañeros de la maestría, por todos esos momentos que compartimos, las risas, exámenes y tareas.

Raúl Lugo, los amigos de verdad son tan escasos, que quién ha encontrado uno, ha encontrado un verdadero tesoro. Gracias por tu amistad. Nunca cambies.

A mis queridos alumnos por el entusiasmo, energía, amor y juventud que me transmiten cada día.

INDICE

| | |
|--|----|
| i: Abreviaturas y acrónimos | 01 |
| ii: Relación de tablas y figuras | 02 |
| iii: Presentación | 03 |
| iv: Abstract | 05 |
| I: Objetivos | 07 |
| II: Hipótesis | 08 |
| III: Generalidades | 09 |
| 3.1.-Desarrollo de medicamentos | |
| 3.2.-Tabletas | |
| 3.3.-Excipientes | |
| 3.4.-Ibuprofeno | |
| IV: Planteamiento del problema | 29 |
| V: Metodología Estadística | 31 |
| 5.1.-Diseño Factorial | |
| 5.2.-Análisis de Varianza | |
| 5.3.-Método Simplex | |
| 5.4.-Superficie de Respuesta | |
| 5.5.-Validación | |
| VI: Desarrollo Experimental | 41 |
| 6.1.-Antecedentes | |
| 6.1.1.-Materias primas y equipos empleados | |
| 6.2.-Estrategia | |
| 6.3.-Selección de los componentes de la formulación. | |
| 6.4.-Optimización. | |
| 6.5.-Optimización conjunta del % de Compresibilidad y Ángulo de reposo. | |
| 6.6.-Validación. | |
| VII: Conclusiones | 84 |
| VIII: Recomendaciones | 85 |

| | |
|--|----|
| IX: Anexos | 86 |
| (1).- PNO: Evaluación reológica de polvos y granulados | |
| (2).- PNO: Formulación de tabletas de Ibuprofeno. | |
| X: Bibliografía. | 97 |

i: Abreviaturas y Acrónimos

| | |
|------------------|--|
| ACDISOL: | Croscarmelosa sódica |
| AEROSIL: | Dióxido de silicio coloidal |
| AINE: | Antiinflamatorio no esterooidal |
| ASTM: | American Society for Trade Mark |
| AVICEL: | Celulosa microcristalina para uso farmacéutico |
| EXPLOTAB: | Glicolato sódico de almidón USP / NF |
| FEUM: | Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos |
| PNO: | Procedimiento normalizado de operación |
| USP: | United States Pharmacopoeia |

ii: Relación de tablas y figuras

Tabla 1: Diseño Simplex Tamiz

Tabla 2: Variables de respuesta del diseño Simplex Tamiz

Tabla 3: Efectos de los distintos componentes

Tabla 4: Diseño Central Compuesto con dos factores

Tabla 5: Variables de respuesta del Diseño Central Compuesto de 2 factores

Tabla 6: Análisis de Varianza para % de Compresibilidad

Tabla 7: Análisis de Varianza del Modelo Cuadrático Completo

Tabla 8: Análisis de Varianza para Ángulo de Reposo

Tabla 9: Formulaciones Nueva y de referencia

Tabla 10: Comparación de la formulación nueva con la de referencia

Fig. 1: Efecto de los componentes sobre la velocidad de flujo

Fig. 2: Efecto de los componentes sobre la densidad aparente

Fig. 3: Efecto de los componentes sobre la densidad compactada

Fig. 4: Efecto de los componentes sobre el ángulo de reposo

Fig. 5: Efecto de los componentes sobre la compresibilidad

Fig. 6: Análisis de residuales % de Compresibilidad

Fig.7: Superficie de respuesta para % de Compresibilidad: Modelo Lineal

Fig.8: Análisis de residuales para Ángulo de reposo.

Fig.9: Superficie de respuesta para Ángulo de reposo: Modelo Cuadrático reducido

Fig.10: Optimización gráfica % de Compresibilidad y Ángulo de reposo

Fig.11: Diagrama de dispersión % Compresibilidad Vs. Ángulo de reposo

iii. Presentación.

A principios del siglo XX, se reconoce a la Tecnología Farmacéutica, como la rama de la Farmacia responsable del diseño, desarrollo, producción y control de los medicamentos puros, seguros y efectivos.

Esta clasificación favoreció el desarrollo de formas farmacéuticas, la cual durante mucho tiempo se consideró un arte un tanto secreto, ya que se requería en un alto grado de la experiencia acumulada durante años de experimentar un factor a la vez en busca de formulaciones que reunieran características consideradas como ideales.

El número y tipo de experimentos a realizar es resultado de probar un solo factor a la vez, esta alternativa generalmente los llevaba a encontrar soluciones parcialmente aceptables, sin embargo difícilmente a lograr la mejor forma farmacéutica (formulación) posible. Esta metodología fue aplicada hasta los años ochenta cuando los especialistas farmacéuticos deciden transformarla aplicando las herramientas estadísticas que favorezcan el desarrollo óptimo de formas farmacéuticas.

El diseño estadístico de experimentos es una de las herramientas de la Calidad, empleada con éxito en el desarrollo de formas farmacéuticas; validación de procesos, evaluación clínica de medicamentos, estudios de mercado y diseño de fármacos.

En el desarrollo de formulaciones, el empleo del diseño estadístico de experimentos permite evaluar todos los factores involucrados en forma individual y también de forma significativa las interacciones de los mismos. De igual forma con mayor precisión se logra identificar los factores limitantes.

Desde el punto de vista económico se logra reducir no solo el tiempo requerido para el desarrollo de medicamentos, lo que significa contar con medicamentos de calidad en un menor tiempo; también se reducen los costos

asociados a las horas – hombre y horas – equipo dedicadas a un proyecto particular; de igual forma los costos asociados al empleo de materias primas y materiales se ven sensiblemente reducidos, lo cual lleva a satisfacer las necesidades del mercado y por tanto ser competitivos.

En esta tesis se describe la aplicación sistemática del diseño estadístico de experimentos para el desarrollo de una formulación farmacéutica de Ibuprofeno. El modelo desarrollado inicia con el establecimiento de los atributos de calidad esperados en el producto. Continuando con la detección de los factores críticos, posteriormente la definición de los niveles óptimos de los mismos y finalizamos con la validación de la formulación propuesta.

El fármaco en estudio es Ibuprofeno, antiinflamatorio no esterooidal; la forma farmacéutica seleccionada es tableta y la vía de fabricación es compresión directa.

Los resultados obtenidos nos muestran las bondades de la metodología propuesta y nos permiten reafirmar la imperiosa necesidad de aplicar el diseño estadístico de experimentos en el desarrollo de formas farmacéuticas y así contribuir eficazmente en el suministro de medicamentos de calidad.

iv Abstract.

Early in the XX century, Pharmaceutical Technology was recognized as the branch of Pharmacy responsible of the design, development, control and production of safe, pure and effective medicines.

This classification promoted the development of pharmaceutical dosage forms, which for a long time has been considered a somewhat mysterious art because they required a great amount of experience accumulated over many years, in which pharmacists experimented with one "factor" at a time in search of formulations that reunited what the ideal characteristics were considered.

The number and type of experiments carried out was a result of trying out one factor at a time. This alternative would generally provide chemists with partially solutions to their problems, but rarely with a truly optimum formulation. This methodology was used until the eighties, when specialized pharmacists decide to transform their approach to experiments by using statistical tools that encourage the development of pharmaceutical dosage systems.

The statistical design of experiments is a powerful quality enhancing tool used successfully in the development of pharmaceutical dosage systems, validation of processes, clinical evaluation of medicines, marketing studies and drug design.

In the development of formulations, the use of statistical design of experiments allows us to evaluate all the individual factors involved in a formulation, and also the way these factors interact amongst themselves. In addition one is able to identify with more precision the limiting factors in a formulation.

From an economical perspective, we are able to reduce not only the time required to develop medicines, which means having readily available medicines in the less time, but the costs are also reduced, both from human perspective, and from the equipment and material cost required to carry out a project. This enables us to satisfy the market needs and thus be competitive.

In this thesis, the systematic application of statistical design of experiments for the development of dosage system containing Ibuprofen is described. The model developed establishes the attributes of quality expected from the product. It then detects the critical factors, defining the optimum levels of these factors. Finally the proposed formulation is validated.

As mentioned, the drug under study is Ibuprofen, a non-steroidal anti-inflammatory. The tablet was the selected dosage system manufactured with direct compression.

The results showed the usefulness of the proposed and enable us to reaffirm the need to apply the statistical design of experiments in the development of pharmaceutical dosage systems.

I: Objetivos

Objetivo central:

Desarrollar y optimizar a través de la aplicación de la metodología de diseño estadístico de experimentos una formulación de tabletas 400 miligramos de Ibuprofeno.

Objetivos particulares:

- Caracterizar el fármaco en estudio: Ibuprofeno.

- Emplear la estrategia secuencial de diseño de experimentos que consiste en las siguientes etapas:
 - Selección de los componentes de la formulación a través del diseño de mezclas Simplex Tamiz para seleccionar los excipientes idóneos, de forma tal que la formulación cumpla con los requerimientos de calidad preestablecidos.

 - Optimización de la formulación a través de la aplicación del Diseño Central Compuesto.

 - Validación del diseño de la formulación a través de determinar el valor predictivo de los modelos establecidos.

II: Hipótesis:

- ❖ El desarrollo de una formulación de calidad de tabletas de Ibuprofeno (400 MG) por compresión directa estará en función de las características reológicas del fármaco, de la selección de los excipientes, y de la adecuada selección y aplicación del diseño estadístico de experimentos.

- ❖ El aplicar del Diseño Simplex Tamiz, nos permitirá una selección precisa de los excipientes requeridos para desarrollar una formulación de tabletas de Ibuprofeno vía compresión directa.

- ❖ El empleo del Diseño Central Compuesto, nos permitirá encontrar la formulación de tabletas de Ibuprofeno que cumpla con las siguientes especificaciones: friabilidad máxima del 1%, tiempo de desintegración máximo de 30 minutos; dureza de 7.0 a 11 Kp; peso promedio 520 mg +/- 5%.

- ❖ La validación de los modelos empleados en la fase de optimización, nos permitirá verificar y validar el diseño de la formulación de las tabletas de Ibuprofeno.

III. Generalidades

3.1.-Desarrollo de Medicamentos. [1, 3, 4, 8]

Desde el origen de la Tecnología Farmacéutica; el desarrollo de formas farmacéuticas se había mantenido como un arte que involucraba la aplicación de conocimientos y habilidades adquiridos durante el desarrollo profesional del formulador.

Esta metodología involucra el probar en forma generalmente sistemática un solo factor a la vez, en otras palabras el desarrollar una serie de experimentos en los cuales evalúan los factores que consideran influyen en las características finales del producto por desarrollar.

Esta secuencia experimental limita al formulador, ya que no logra determinar con precisión la interacción de los diferentes componentes de la formulación y por lo tanto pierde la visión integral del experimento. Por otro lado el tiempo que requiere para desarrollar una formulación es superior a la que en la actualidad se requiere al aplicar el diseño estadístico de experimentos.

El desarrollo tradicional de formas farmacéuticas considera a la experiencia como la única alternativa que nos permite generar medicamentos de calidad, es por tanto indispensable contar con especialistas con experiencia y "talento", mismos que requieren de periodos largos de experimentación, con los consecuentes altos costos y demora en los proyectos; debido principalmente a que el formulador ve limitado su desarrollo experimental al considerar únicamente las variables o factores que en base a "corazonadas", van a repercutir en la calidad del medicamento por desarrollar, dejando de lado opciones que al no contar con un diseño estructurado del experimento, no pueden ser evaluadas y limitando la calidad de los resultados obtenidos. Situación que podríamos ejemplificar como solo evaluar un conjunto de árboles dentro de los cuales tenemos "sospecha" que está la mejor opción, y perder la

oportunidad de evaluar el bosque en su totalidad, y ahora sí con certeza encontrar el mejor árbol.

Esta percepción tradicional es sin lugar a dudas la aceptada por las organizaciones que viven en el pasado, y por tanto no es de extrañarnos que sean estas mismas organizaciones las que continúen basando su proyección en paradigmas tales como:

- Así lo hemos hecho siempre.
- La relación entre el grupo de investigación esta caracterizada por la dependencia, el temor y el control.
- La base primaria para las decisiones es por instinto o "corazonada".

Y bajo esta misma perspectiva el formulador considera de mayor importancia sus corazonadas, su instinto y experiencia, a la opción de buscar otras alternativas.

En conjunto esta visión genera formulaciones buenas, sin embargo deja de lado a las formulaciones optimas, no solo desde el punto de vista económico o farmacéutico, también desde el punto de vista disponibilidad; recordemos que el peor medicamento es aquel que no esta disponible cuando el paciente lo requiere.

Ahora bien las organizaciones de calidad optan por la aplicación del diseño estadístico de experimentos, considerando a la experiencia del formulador como una herramienta primordial para el proceso de formulación de medicamentos, la cual se ve fortalecida por paradigmas tales como:

- Estamos abiertos al cambio. El cambio significa sobrevivir.
- La base primaria para tomar decisiones son los hechos y los sistemas.
- La relación entre el grupo de investigación y desarrollo esta caracterizada por la camaradería, independencia, confianza y motivación.

Lo que implica contar con profesionales farmacéuticos especialistas en el desarrollo de medicamentos conscientes de la responsabilidad que adquieren con el producto, la empresa y con el paciente, y para lograr con éxito su compromiso guían su ejercicio profesional en:

- ❖ Documentar fiel y oportunamente todos sus planes de trabajo y resultados obtenidos.
- ❖ Trabajar siempre en forma ordenada y limpia.
- ❖ Informar siempre en forma exacta y precisa.
- ❖ Actualizar sus conocimientos constantemente.
- ❖ Aplicar el diseño estadístico de experimentos.
- ❖ Nunca experimentar sin un propósito definido.
- ❖ No se guían por "corazonadas", que no estén científicamente fundadas.
- ❖ Dar estricto seguimiento a las buenas prácticas de laboratorio y de fabricación.

3.2.-Tabletas. [1, 3, 12, 14, 16, 18, 27, 32]

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única, preparadas por compresión o moldeo.

Es la forma farmacéutica de mayor aceptación, debido a que presenta ventajas al usuario (por ejemplo: exactitud de dosis, fácil transporte, compra, identificación y administración); y para el fabricante (por ejemplo: estabilidad, procesos y maquinaria conocidos; costos de fabricación relativamente bajos, entre otros).

Al desarrollar una tableta debemos verificar que cuente con las características que aseguren la dosificación exacta del fármaco por administrar, dentro de las cuales están:

- Las tabletas deben ser fuertes para resistir los golpes y la abrasión que sufrirán durante la manufactura, empaque, envío y uso. Esta característica es evaluada mediante dos pruebas: dureza y friabilidad.
- El contenido del fármaco y el peso de la tableta, deben ser uniformes. Esto es determinado mediante variación de peso, peso promedio, contenido del fármaco y uniformidad en el contenido del fármaco.
- El contenido del fármaco debe estar biodisponible, para verificar esta característica, determinamos el porcentaje de disolución y el tiempo de desintegración.
- Las tabletas deben ser elegantes y fáciles de identificar, razón por la cual se verifica su aspecto, dimensiones, presencia de logotipos, color y forma.

Las características anteriores nos llevan a establecer los requisitos que debemos considerar al desarrollar una tableta:

- ◆ Dosis o cantidad del fármaco.
- ◆ Estabilidad del fármaco y del producto terminado.
- ◆ Solubilidad del fármaco.

- ◆ Reología del fármaco.
- ◆ Selección de excipientes y procesos.
- ◆ Condiciones ambientales: humedad relativa y temperatura.
- ◆ Biodisponibilidad del fármaco.

Las tabletas de acuerdo al proceso de fabricación se clasifican en moldeadas y comprimidas.

Tabletas moldeadas.- Fueron originalmente introducidas por Fuller en 1878. Un año después Brunton describe las tabletas sublinguales de nitroglicerina. Las tabletas moldeadas se fabrican comúnmente empleando componentes solubles de forma tal que la tableta se desintegre rápidamente. Dentro de los excipientes empleados están la lactosa, dextrosa, manitol y mezcla de ellos. Este proceso de manufactura se emplea en forma muy limitada y se considera dentro de la farmacia Galénica.

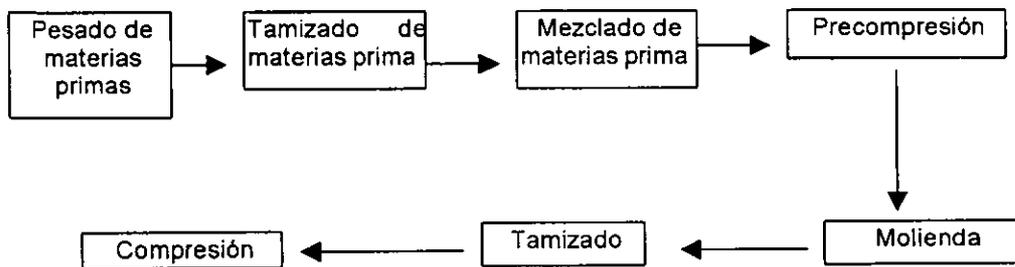
Tabletas comprimidas.- Son aquellas que se fabrican por compresión, contienen una serie de excipientes que favorecen la formación del sólido compacto. Se clasifican en tabletas para administración oral, para disolverse, efervescentes, vaginales, bucales y sublinguales.

Métodos de fabricación de tabletas comprimidas.

A.- Granulación vía seca. Este método se emplea cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad, son sensibles al proceso de secado y de granulación vía húmeda.

Los gránulos pueden obtenerse mediante precompresión de los polvos en medallones, y posteriormente los medallones son molidos y tamizados.

El proceso de manufactura involucra las siguientes operaciones:



Ventajas de la granulación seca:

- No se requiere del empleo de aglutinantes.
- Los fármacos no son expuestos a la presencia de solventes y al secado.
- Menores costos en comparación a la granulación vía húmeda, debido al menor empleo de excipientes, horas – hombre y horas – equipo.

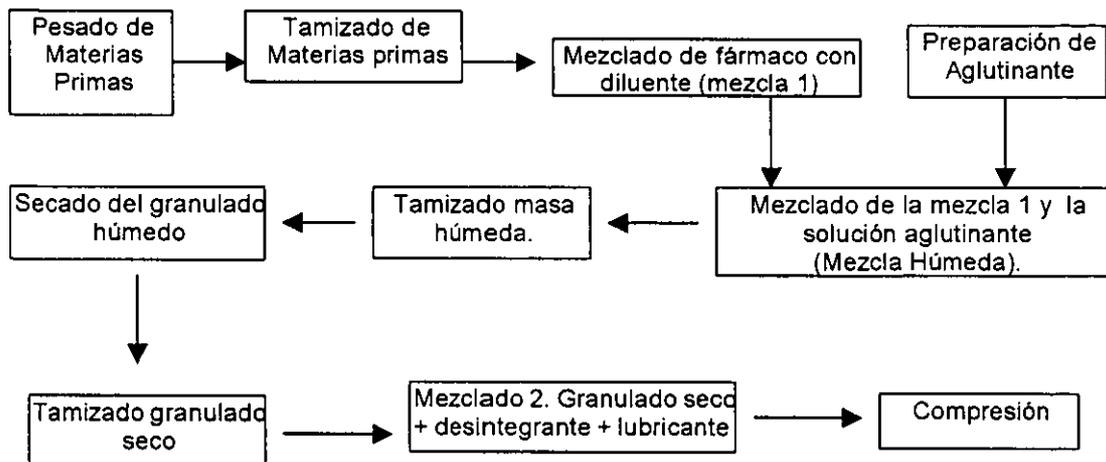
Desventajas de la granulación seca:

- Las características reológicas del fármaco son críticas.
- Por diferencia de densidad entre los polvos puede presentarse segregación.
- La doble compresión puede incrementar el tiempo de desintegración de las tabletas.
- Se pueden formar escamas de gránulos en la superficie de la tableta, estas escamas son de lenta disolución.
- El proceso tiende a formar tabletas con mayor posibilidad de laminación, alta friabilidad y baja dureza.
- Solo pocos fármacos son susceptibles de comprimirse por vía seca.

B.- Granulación vía húmeda. Es el proceso más tradicional, empleado para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos.

En general esta vía permite la compresión de fármacos que no presentan características reológicas favorables para su compresión. Desde el punto de vista productividad la vía húmeda es un proceso lento, que no favorece el flujo óptimo de recursos humanos y materiales.

Este proceso involucra las siguientes operaciones:



Ventajas de la granulación húmeda:

- Los fármacos con pobres características de compresibilidad se procesan por esta vía.
- Uniformidad de contenido aceptable.
- Obtención de gránulos de tamaño y forma homogénea.
- Se puede favorecer la disolución de fármacos hidrofóbicos.
- Aumento en la cohesividad de las partículas.

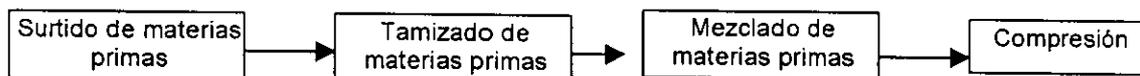
Desventajas de la granulación húmeda:

- Es un proceso largo y lento.
- Costo elevado por el empleo de un mayor número de excipientes.
- Mayores costos debido al mayor empleo de excipientes, horas – hombre y horas – equipo.
- No puede emplearse con fármacos sensibles al calor y a la humedad.
- El empleo de aglutinantes en solución puede generar incremento en el tiempo de desintegración y reducción en el porcentaje de disolución; afectando la biodisponibilidad del fármaco.
- Puede cambiar la morfología de los materiales de estructuras cristalinas a amorfas debido a la granulación.
- Merma mínima del proceso del 5%.

C.- Compresión directa. Es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo mezclas del fármaco y excipientes.

El proceso de compresión directa es resultado de la innovación en la industria farmacéutica, con esta nueva opción se logra optimizar los recursos humanos y materiales, con la consecuente mejora continua de la calidad y productividad de la industria farmacéutica. Desde el punto de vista biofarmacéutico, las tabletas fabricadas por compresión directa presentan una mejora sustancial en la biodisponibilidad de los fármacos, por consecuencia no solo el sector fabricante se ve beneficiado al incrementar su competitividad, también los pacientes al recibir tabletas que satisfacen sus necesidades y expectativas.

En resumen el proceso de fabricación involucra:



Ventajas de la compresión directa:

- Se suprime el secado y la granulación húmeda, aumentando de esta forma la estabilidad física y química del fármaco.
- Se incrementa la flexibilidad de producción.
- Simplifica la validación del proceso de fabricación de tabletas.
- Se reduce el tiempo de proceso en más de un 60% en comparación con la vía húmeda y en un 30% con respecto a la vía seca.
- Se reduce la merma de proceso a menos del 1%.
- Al requerirse un menor número de operaciones, se reduce el riesgo de contaminación.
- Reduce de un 50 a un 60% los costos de proceso con respecto a la granulación húmeda, debido al menor empleo de excipientes, horas – hombre y horas – equipo.
- Se optimiza el tiempo de desintegración y % de disolución del fármaco.

Desventajas de la compresión directa:

- Se requiere el empleo de excipientes para compresión directa, los cuales pueden ser costosos.
- Cuando el fármaco se encuentra en concentración baja, es necesario realizar premezclas (dilución geométrica).
- Las características reológicas del fármaco son críticas.
- Por diferencia de densidad de los componentes, pueden generar segregación.

Caracterización de las tabletas.

Con el objeto de conocer si las tabletas desarrolladas y posteriormente fabricadas cumplen con las características que aseguren su calidad, se cuenta con una serie de determinaciones fisicoquímicas, químicas y físicas:

- *Descripción.*- Se evalúa el aspecto de las tabletas: forma, dimensiones, color, textura, olor y sabor de las tabletas.
- *Dureza.*- Se verifica la estabilidad mecánica de las tabletas mediante conocer la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas.
- *Friabilidad.*- Es la medición de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material.
- *Contenido del fármaco.*
- *Uniformidad de contenido.*
- *Variación de peso.*
- *Tiempo de desintegración.*- Es el tiempo requerido para que las tabletas se desintegren en gránulos o partículas de polvo.

- *Disolución.*- Consiste en someter las tabletas a condiciones específicas para evaluar la liberación del fármaco en un medio de disolución y tiempo establecido en la monografía correspondiente.

En el caso particular de las tabletas de Ibuprofeno la USP XXIV, establece como especificaciones de calidad las siguientes: contenido del fármaco de un 90 a 100% de la dosis etiquetada, porcentaje de disolución no menos del 80% (Q) de la cantidad etiquetada de $C_{13}H_{18}O_2$ debe estar disuelto en 60 minutos (aparato # 2, medio de disolución solución reguladora pH 7.2 de fosfatos, velocidad 50 rpm) y no más de un 5% de agua. Adicional a estas especificaciones farmacopeicas se establece que el tiempo de desintegración sea inferior a 30 minutos, la friabilidad no mayor al 1% y una dureza de 7.0 a 11.0 Kp, así como una variación de peso de +/- 5%. Todas estas características contribuirán a establecer la calidad de la tableta y mismas que serán resultado de la calidad de la formulación desarrollada.

3.3.-Excipientes [5, 12, 14,16, 18, 27]

En la manufactura de tabletas se emplean dos tipos de componentes, los fármacos o principios activos responsables del efecto terapéutico esperado y los excipientes, responsables de proveer de estabilidad física, química y / o biológica al fármaco; así como permitir su dosificación y su biodisponibilidad.

Al seleccionar los excipientes debemos verificar que sean inertes, fáciles de adquirir, sin sabor u olor, de color compatible con el fármaco, baratos, no sensibilizantes, estables y atóxicos.

En el caso particular de las tabletas, los excipientes empleados se clasifican sobre la base de la función que desempeñan en la formulación en:

@ Diluyentes. También conocidos como diluentes, su función es la de soportar al fármaco, en otras palabras, dar volumen o peso a la tableta, de forma tal que favorezca su dosificación. Dentro de los más empleados encontramos al almidón de maíz, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celulosa microcristalina, caolín y sulfato de calcio.

@ Aglutinantes. Son los responsables de proveer cohesividad entre las partículas, su función por tanto es la de ligar partículas de polvo para formar gránulos con un contenido mínimo de polvos finos y producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Los aglutinantes pueden ser incorporados en polvo seco en una proporción del 1 al 5%, o en forma líquida ya sea en solución o suspensión en una proporción del 10 al 20%. Los más empleados son las gomas de acacia y de tragacanto, gelatina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, y alginato de sodio.

@ Desintegrantes. Se adicionan a la formulación de una tableta para facilitar la desintegración o disgregación de la misma una vez que ha sido administrada

al paciente; su función es por tanto acelerar la liberación del fármaco de la tableta.

Las materias primas comúnmente empleadas son el almidón de maíz, celulosa microcristalina, crospovidone, croscaramelosa sódica, carboximetilcelulosa, y ácido algínico. Se adicionan en una proporción del 1 al 15%.

@ Lubricantes. Su función es reducir la fricción que se genera en la etapa de compresión entre las partículas en la masa del polvo, entre el polvo y las superficies de punzones y matriz; entre la tableta y la matriz o entre punzones y matriz. Se clasifican en tres grupos:

- **Deslizantes.**- Permiten el flujo gránulo – gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz (dióxido de silicio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco y estearato de magnesio).
- **Lubricantes.**- Reducen la fricción metal – metal entre punzones – matriz y matriz – tableta (estearato de magnesio, talco).
- **Antiadherentes.**- Disminuyen la fricción metal – tableta, evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones (talco, dióxido de silicio).

@ Adsorbentes. Tienen como función captar por adsorción componentes líquidos de la formulación. Los más empleados son el almidón de maíz y el dióxido de silicio.

@ Humidificantes. Se emplean para evitar un secado excesivo del granulo, los más usados son la glicerina (1 al 3%), incorporada durante la granulación vía húmeda.

@ Colorantes. Su función es conferir a la tableta un color agradable que favorezca la aceptación del paciente, así como su identificación. Los colorantes pueden agregarse en solución durante la adición de la solución aglutinante o bien en seco durante el mezclado con el diluyente. Se les emplea en un nivel aproximado al 0.05%. Debe recordarse que solo son empleados colorantes aprobados por la FDA y la SSA.

@ **Saborizantes.** Su función es conferir a la tableta un sabor agradable que favorezca la aceptación del paciente, al enmascarar el sabor desagradable del fármaco. El saborizante debe ser seleccionado en concordancia con el colorante adicionado y su selección depende del sabor del fármaco.

@ **Edulcorantes.** Se adicionan a la formulación para brindar un sabor dulce a la tableta. Su empleo no está limitado a las tabletas masticables. Los más empleados son la sacarina sódica y el aspartame.

3.4.-Ibuprofeno. [2, 6, 10, 13, 17, 19, 24, 25, 28, 31, 33]

Nombre químico: Ácido α -Metil-4-(2-metilpropil)bencen-acético.

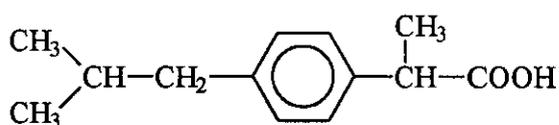
Sinónimos: ácido 2-(4-isobutilfenil) -propionico; ácido bencenacético; ácido p-isobutil hidratopico.

Nombre común: Ibuprofeno.

Formula condensada: $C_{13}H_{18}O_2$.

Peso molecular: 206.27. C 75.69%, H 8.80%, O 15.51%.

Formula desarrollada:



Síntesis:

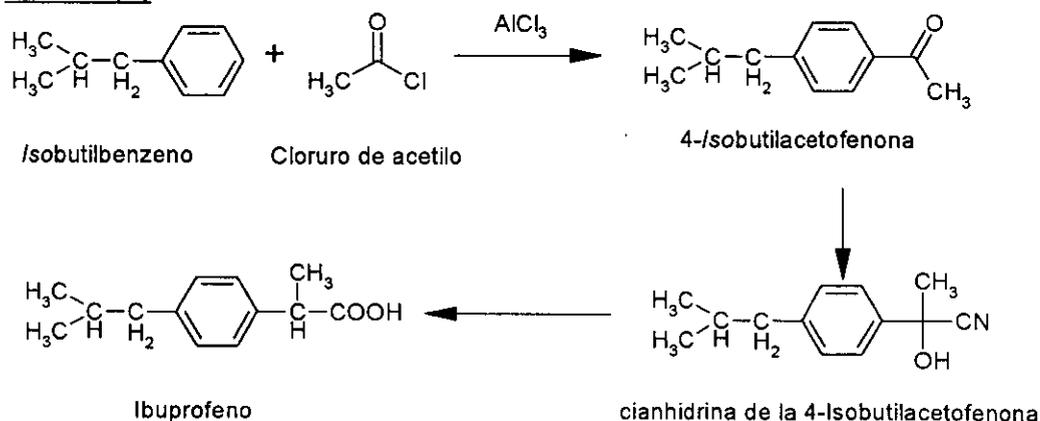
Este fármaco fue sintetizado por primera por la empresa Boots Pure Drug quien tiene las patentes siguientes:

Nicholson and Adams, British patent 971, 700

U.S patent 3, 385, 886 (1964, 1966, 1968)

Los esquemas generales de reacción son los siguientes:

Método (a)



En otras patentes se describe la oxidación de la 4-isobutilpropiofenona empleando nitrato de Talio (Patente Británica 1, 535 690) o variaciones de los esquemas generales de reacción anteriormente descritos

Características físicas, químicas y fisicoquímicas:

Descripción: Polvo cristalino de color blanco, con un ligero olor y sabor característico.

Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua, muy soluble en acetona, en diclorometano, en etanol (96%) y éter etílico. Soluble en soluciones alcalinas diluidas de hidróxidos y carbonatos.

Punto de fusión: 75°C – 78°C.(1)

Identificación:

- a) Absorción de luz.- Una solución de Ibuprofeno 0.05% w/v en hidróxido de sodio 0.1M, presenta dos máximos a 264 nm y a 272 nm y un hombro a 258 nm. El intervalo de absorbancia entre el máximo a 264 nm y el hombro a 258 nm es de 1.20 a 1.30. El intervalo de absorbancia del máximo a 272 nm y el hombro a 258 nm es de 1.00 a 1.10
- b) El cromatograma obtenido durante la determinación de pureza, presenta un máximo y tiempo de retención similar al de la solución estándar de ibuprofeno.

Contenido de agua: No más de 1.0%

Residuo a la ignición: No más de 0.5%

Metales pesados: No más de 0.002%

Pureza cromatográfica: No más de 0.3% de cualquier impureza individual y no más del 1.0 % de total de impurezas.

4-isobutilacetofenona: No más del 0.1%

Pureza: No menos del 97.0 % y no más del 103% de $C_{13}H_{18}O_2$, calculado en base anhidra.

Usos terapéuticos.

Se emplea en el tratamiento sintomático de artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis aquilosa y artritis gotosa aguda. Es útil en pacientes con dismenorrea, en dolor posparto, cirugía oral y oftálmica

Mecanismo de acción.

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico, con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Es inhibidor efectivo de la ciclooxigenasa 1 y con ello la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas, tromboxano A_2 o prostaciclina.

El efecto antipirético se produce al actuar sobre el hipotálamo, al incrementar la disipación de calor como resultado de la vasodilatación y un incremento en el flujo sanguíneo periférico.

Farmacocinética y metabolismo.

Se absorbe rápidamente después de su administración oral en el hombre, y las concentraciones plasmáticas máximas se observan después de 1 o 2 horas. La vida media en el plasma es de dos horas. La absorción también es eficiente, aunque más lenta, en supositorios.

El ibuprofeno está unido casi por completo (99%) a las proteínas plasmáticas, pero ocupa sólo una fracción del total de los sitios de unión de fármaco en las concentraciones habituales.

El ibuprofeno pasa lentamente a los espacios sinoviales y puede permanecer en ellos en mayor concentración mucho después de haber disminuido las concentraciones plasmáticas. En los animales de

experimentación el ibuprofeno y sus metabolitos pasan fácilmente a través de la placenta.

La excreción del ibuprofeno es rápida y completa. Del 60 al 90% de una dosis ingerida se excreta por la orina como metabolitos o sus conjugados, y no se encuentra ibuprofeno per se en la orina. Los principales metabolitos son un compuesto hidroxilado y otro carboxilado.

Efectos tóxicos.

El ibuprofeno se ha utilizado en los pacientes con ulceración péptica conocida o antecedentes de intolerancia gástrica a otros agentes del tipo aspirina. A pesar de ello, suele ser necesario suspender el tratamiento en un 10 a 15% de los pacientes por intolerancia al fármaco. Del 5 al 15% de los pacientes que toma ibuprofeno experimentan efectos secundarios gastrointestinales; dolor epigástrico, náuseas, ardores, molestias abdominales y sensaciones de "plenitud" en el tracto gastrointestinal son las dificultades habituales. Sin embargo, la incidencia de estos efectos secundarios es menor con el ibuprofeno que con la aspirina o la indometacina. La pérdida de sangre oculta es poco común.

Otros efectos secundarios observados con menor frecuencia incluyen trombocitopenia, erupciones cutáneas, cefalea, mareos, visión borrosa y en algunos casos ambliopía tóxica, retención de líquidos y edema. No se recomienda el empleo de ibuprofeno en mujeres embarazadas, ni en las que amamantan a sus hijos.

Interacciones medicamentosas.

Las interacciones medicamentosas adversas derivan de su alto grado de unión con la albúmina plasmática. Sin embargo el ibuprofeno no altera los efectos de los hipoglucemiantes orales o anticoagulantes como la warfarina. A pesar de ello, el médico ajusta las dosis de warfarina, especialmente teniendo en cuenta que estos fármacos también deterioran la función plaquetaria y pueden causar lesiones gastrointestinales. El ibuprofeno reduce los efectos diuréticos y natriurético de la furosemida, así como también los efectos

antihipertensivos de agentes diuréticos como las tiazidas, betabloqueadores y prazosín.

El ibuprofeno puede disminuir la depuración renal del metotrexato y del litio. Los antiácidos pueden reducir la absorción del ibuprofeno. El uso conjunto con diuréticos puede aumentar la nefrotoxicidad.

Contraindicaciones y precauciones.

El ibuprofeno está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco y en quienes la aspirina u otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inducen síntomas de asma, urticaria o rinitis.

El Ibuprofeno se administrará con precaución a personas con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, enfermedad renal o hepática, descompensación cardiaca, lupus eritematoso sistémico, o anomalías hemorrágicas ya que el fármaco puede agravar estas enfermedades.

Los pacientes con síntomas de la conocida "tríada" (hipersensibilidad a la aspirina, rinitis / pólipos nasales y asma) tienen alto riesgo de broncoespasmo. Los AINE pueden enmascarar los signos y síntomas de la infección aguda (fiebre, mialgias, eritema).

Debido a la influencia de las prostaglandinas sobre el metabolismo de la glucosa, el uso conjunto con insulina o hipoglucémicos orales puede potenciar los efectos hipoglucemiantes.

Efectos en las pruebas de diagnóstico.

Los efectos fisiológicos del ibuprofeno pueden prolongar el tiempo de hemorragia; disminuir las concentraciones de glucosa en sangre, aumentar los valores séricos de creatinina y de potasio; disminuir el ácido úrico en el suero y las cifras de hemoglobina, y el hematocrito; alargar el tiempo de protrombina; y aumentar los valores séricos de la fosfatasa alcalina y de transaminasas.

Eventos adversos.

- Hemáticas: alargamiento del tiempo de hemorragia.
- Sistema nervioso central: cefalea, letargo, mareo, meningitis aséptica, vértigo, debilidad.
- Edema periférico, insuficiencia cardiaca congestiva; hipotensión, palpitaciones, taquicardia.
- Trastornos visuales.
- Malestar epigástrico, náuseas, vómitos, hemorragia, estreñimiento, anorexia, diarrea.
- Insuficiencia renal reversible, nocturia, reducción de la depuración de creatinina.
- Prurito, erupción, urticaria.
- Broncospamo, edema, elevación de enzimas hepáticas, sed.

Sobredosis y tratamiento.

Entre las manifestaciones clínicas de sobredosis están mareo, letargo, vómitos, náuseas, dolor abdominal, cefalea, sudoración, apnea y cianosis.

Uso geriátrico.

- Los pacientes mayores de 60 años pueden ser más susceptibles a los efectos tóxicos del Ibuprofeno. Se debe emplear la dosis eficaz más baja posible.
- Los efectos de este medicamento sobre las prostaglandinas renales, pueden causar retención de líquido y edema, una desventaja importante para pacientes geriátricos, en especial aquellos con insuficiencia cardiaca congestiva.

Uso pediátrico.

- No se recomienda emplearse en tratamientos largos en niños menores de 14 años; ya que no se ha establecido la seguridad de este uso.

Lactancia.

- El Ibuprofeno no pasa a la leche materna en concentraciones significativas; sin embargo, el fabricante recomienda métodos alternativos de alimentación durante el tratamiento con Ibuprofeno.

IV: Planteamiento del problema.

Las tabletas son las formas farmacéuticas de mayor aceptación por los pacientes, esta aceptación se fundamenta en su facilidad de adquisición, de administración; de forma especial son requeridas ya que socialmente son aceptadas y no causan molestias durante su administración. La fabricación de las tabletas es por tanto un área de la tecnología farmacéutica que requiere de innovaciones constantes que favorezcan la producción de mejores tabletas que cumplan con las características que contribuyan a una terapia efectiva.

En la actualidad se cuenta con tres métodos para producir tabletas compresión directa, vía seca y vía húmeda. Destacando en primer lugar la compresión directa ya que favorece el incremento en la productividad de las empresas y también asegura la calidad de la dosificación; esta es la razón por la cual el desarrollar formulaciones que orienten la producción de tabletas por ésta vía es una prioridad en el sector farmacéutico.

Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como son: flujo excelente, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme. Compresibilidad suficiente para sufrir deformación. Capacidad para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza. Partículas de superficies sólidas. La distribución granulométrica debe ser estrecha para evitar una segregación de polvos.

En el caso particular del Ibuprofeno, éste representa un reto ya que se presenta como cristales, difíciles de comprimir, por lo que la opción más empleada en la actualidad es la granulación vía húmeda. Esta opción significa un proceso lento y costoso, es por ello que se decide buscar otra alternativa, aplicando para ello el diseño estadístico de experimentos inicialmente para estudiar las características reológicas del Ibuprofeno y posteriormente proponer una formulación de tabletas de Ibuprofeno por compresión directa.

¿Por qué ibuprofeno?, la respuesta es que es un antiinflamatorio no esterooidal, su actividad terapéutica con relación a sus efectos secundarios y toxicidad, lo hace uno de los AINE de primera elección en el tratamiento de padecimientos presentes en nuestro país.

Por otro lado al carecer el Ibuprofeno de un perfil reológico favorable para la compresión directa, característica común de un buen número de fármacos, nos permitirá establecer una metodología sistemática que posteriormente aplicaremos en otros casos.

En resumen, el estudio sistemático y planeado del Ibuprofeno permitirá optimizar los recursos humanos y materiales requeridos en el desarrollo de un medicamento, de igual forma el establecer un modelo que cuente con la descripción clara de la metodología a seguir, facilitará su aplicación en el estudio de otros fármacos y formas farmacéuticas, contribuyendo de esta forma al proceso de innovación y mejora de la generación conocimientos y productos de calidad.

V: Metodología Estadística [4, 29, 30]

Sin lugar a dudas cuando hablamos de competitividad a nuestra mente viene la percepción de mejora sustancial de la calidad en armonía con un el incremento en la productividad; en otras palabras ser competitivo se traduce en la generación de productos y servicios que superen en precio (costos bajos), calidad y tiempo de desarrollo a la competencia.

En el campo de la salud, en particular en el ámbito farmacéutico la calidad nos obliga a establecer un proceso de mejora continua, el cual se basa en la constante innovación, con el objetivo de brindar a nuestros pacientes medicamentos que contribuyan a la mejora de la calidad de vida de los mismos, en particular esta calidad de vida debe considerar medicamentos disponibles a un menor costo, seguros, puros y efectivos.

Para lograr que una mayor y más efectiva gama de medicamentos sea desarrollada en el menor tiempo posible, al menor costo es indispensable la aplicación de las herramientas de la calidad de comprobada eficacia. Así cada día más se deja en el pasado el desarrollo artesanal (probar un factor a la vez) de los medicamentos y se opta por la aplicación del diseño estadístico de experimentos. Sin embargo en ocasiones esta aplicación suele ser considerada un proceso tan complejo que provoca cierta reticencia a su aplicación, es por esto que a continuación describimos los aspectos fundamentales del diseño estadístico de experimentos.

En general podemos dividir los retos a los que se enfrenta el responsable de desarrollar nuevas formulaciones en dos tipos. Los primeros son aquellos con límites o restricciones como pueden ser las dimensiones de una cápsula, la dosis de un fármaco o bien la capacidad instalada disponible de su organización. Los segundos corresponden a aquellos que no tienen límites o restricciones, por ejemplo desarrollar una tableta lo más resistente a la abrasión. Sin embargo esta segunda posibilidad es difícil de encontrar ya que

se podrá solicitar la mayor resistencia a la abrasión y también un determinado % de disolución, lo cual puede crear un conflicto al formular la tableta.

Por otro lado las variables que son consideradas en el desarrollo de medicamentos, se clasifican en independientes y dependientes. Las independientes son aquellas que el investigador mantiene bajo control como el empleo de uno u otro excipiente, su concentración, variaciones en las condiciones de operación de los equipos y cambio de proveedores de los mismos.

Las variables dependientes son la respuesta que presenta el medicamento, por ejemplo el % de disolución del fármaco dependerá entre otros del desintegrante, aglutinante y del método de fabricación.

5.1.-Diseño factorial [4, 7,11, 29]

Este método nos permite a través de la simetría de la construcción de pruebas, una evaluación estadística sencilla de los efectos de determinados factores y sus posibles interacciones.

Esta metodología nos permite con un mínimo de ensayos y con alto grado de seguridad, el conocer los efectos de las posibles variables sobre la calidad y costos y productividad del un proyecto.

Es importante recordar que se define como:

Factor a las variables independientes que tienen influencia sobre la calidad, costos o productividad del producto por desarrollar.

Nivel, es el tamaño numérico de un factor cuantitativo o cualitativo

Efecto es la respuesta o acción de la influencia de un factor sobre el producto.

Interacciones es el efecto de la acción conjunta de varios factores.

Diseño 2ⁿ

Es el diseño estadístico experimental con "n" igual al número de factores que actúan a dos niveles. Esta forma de denotación nos indica de forma rápida y clara el número de experimentos que se realizarán.

Esta metodología comprende:

- a.-Selección de los factores
- b.-Selección del nivel de los factores
- c.-Establecimiento del plan en forma tubular

La selección de los factores y de sus niveles depende del estudio que se este realizando. En la selección de los niveles es necesario considerar diferencias representativas entre los mismos, ni muy amplia ni muy corta. Por ejemplo la concentración recomendada de estearato de magnesio en una formulación para tableta va de un mínimo (0.1%) a un máximo (2.0%), una opción para la selección de los niveles del mismo pueden ser 0.5% y 1.0%, ya que valores superiores pueden ocasionar problemas en la liberación del fármaco.

5.2.-Análisis de varianza [9,15, 21]

Se basa en el cálculo de la suma de los cuadrados de las desviaciones de todos y cada uno de los valores, con respecto a un promedio general de los mismos. Una vez terminado el cálculo se analizará, cuales de los valores encontrados son causados por los factores en estudio o por las interacciones de los mismos.

5.3.-Método Simplex [4, 7, 11, 20, 23, 26, 29, 30]

En el desarrollo de medicamentos es de común encontrar que sus características de calidad dependen de la proporción de los componentes en sus formulaciones. El método Simplex para mezclas proporciona una solución para este tipo de problemas.

El objetivo de un experimento con mezclas es encontrar un modelo para la respuesta "y" en términos de las proporciones de los componentes de la mezcla. El método tipo tamiz tiene dos características claves:

1.-Las propiedades o respuestas son medidas en los puntos de la composición del arreglo.

2.-Las ecuaciones polinomiales resultantes de aplicar el modelo propuesto tienen una correspondencia especial con los puntos del arreglo que son usados para representar la respuesta.

Los coeficientes polinomiales son funciones simples de las respuestas medidas, en los puntos de arreglo. Las gráficas facilitan los cálculos asociados con las varianzas de los valores predichos y con pruebas de adecuabilidad del modelo.

Un modelo de mezclas debe cumplir con las siguientes características:

- Los puntos experimentales, deben estar uniformemente distribuidos en toda la región experimental (simplex).
- Poder medir la bondad del ajuste del modelo, a los datos experimentales.
- Poder estimar en forma adecuada el error experimental.
- Proporcionar una buena estimación de los coeficientes (b_s), de las ecuaciones.

En particular el diseño simplex presenta las siguientes características:

- Las mezclas o puntos experimentales cubren toda la región de interés.
- Se puede estimar con precisión los coeficientes (b_s), del modelo propuesto.
- Se puede estimar la "bondad de ajuste" del modelo propuesto.
- Es posible estimar el error experimental.

Puntos del arreglo.

Si se necesita evaluar una respuesta sobre un amplio rango de composiciones de interés, una posible selección de los puntos de la mezcla para medir la respuesta será aquella que proporcione una distribución uniforme de los puntos. Tal composición se refiere a un arreglo cuadrático, cúbico o cuártico, dependiendo del número de puntos.

Un arreglo modificado se alcanza agregando puntos centrales a las caras de dos dimensiones del arreglo cuadrático. Esta modificación es llamada arreglo cúbico especial.

El número de puntos k , requeridos para cualquier diseño simplex lattice excepto para el cúbico especial puede obtenerse de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$k = (m + q - 1)! / m! (q - 1)!$$

Donde: k = número de puntos requeridos
 m = grado de polinomio
 q = número de componentes en la mezcla (1)

El arreglo tiene una correspondencia con una ecuación polinomial específica. Por ejemplo para obtener un modelo polinomial de grado "m" y con "q" componentes, el arreglo se designa como [q, m] y las ordenadas de dichos puntos se definen mediante la siguiente relación:

$$X_i = 0, 1/m, 2/m, \dots, 1$$

Las proporciones para cada uno de los componentes tomarán m+1 valores, espaciados entre 0 y 1.

La respuesta de la mayoría de sistemas de mezclas puede ser descrita ya sea por un modelo lineal, cuadrático o cúbico especial. El fundamento matemático que explica la mayor utilidad de los polinomios de Scheffé se apoya en el principio de las series de Taylor, en donde se argumenta que un modelo polinomial tiene la misma forma que una serie de Taylor que ha sido truncada

después de un número específico de términos y ésta a su vez, permite la aproximación de una función continua que tiene derivadas de todos los órdenes en un cierto intervalo. Si la función es muy compleja se necesitarán muchos términos de la serie de Taylor.

Interpretación de los coeficientes de los modelos de mezclas.

Los términos cuadráticos (X_i, X_j) y cúbico especial (X_i, X_j, X_k) no son interpretados como términos de interacción, sino como elementos de mezclas no lineal, y esto es debido a la restricción $\sum X_i = 1$ (la suma de las proporciones de los componentes debe ser igual a uno), que hace imposible variar el valor de la composición de los componentes en forma independiente, cuando el valor b_{ij} es positivo se dice que tiene efecto sinérgico y cuando este es negativo antagónico.

La trascendencia de los coeficientes depende en parte del orden del término al cual estén asociados.

| <u>Termino asociado</u> | <u>Máximo valor de la variable</u> | <u>Máximo valor</u> |
|-------------------------|--|---------------------|
| $b_i X_i$ | $X_i = 1$ | $ b_i $ |
| $b_{ij} X_i X_j$ | $X_i X_j = (1/2) (1/2) = 1/4$ | $1/4 b_{ij} $ |
| $b_{ijk} X_i X_j X_k$ | $X_i X_j X_k = (1/3) (1/3) (1/3) = 1/27$ | $1/27 b_{ijk} $ |

Valores mayores de efectos cuadráticos y cúbicos no necesariamente van a implicar grandes efectos. En la tabla anterior se observa que un término cúbico $X_i X_j X_k$ tienen que ser $27/4 = 6.75$ veces mayor que uno cuadrático para poder tener un efecto de igual magnitud.

Vértices extremos

En ocasiones al emplear mezclas, no es posible explorar todo el rango de composiciones (0-100%), para todos los componentes. En estos casos el simplex utilizado cubre una porción del espacio total de la mezcla. Debido a

limitaciones económicas y físicas se establecen restricciones o límites bajos (a_i) y altos (b_i), sobre uno o más de los "q" componentes en las mezclas:

$$0 < a_i < X_i < b_i < 1$$

No olvidemos que en el diseño de experimentos por mezclas consideran los conceptos siguientes:

- ❖ Los datos se generan a partir de un diseño de experimentos.
- ❖ Generalmente se emplea un modelo polinomial para describir los datos experimentales.
- ❖ Las gráficas de superficie de respuesta se emplean para encontrar la región de respuestas óptimas o más favorables.
- ❖ Se seleccionan una serie de puntos experimentales adicionales con el fin de verificar el ajuste del modelo.

En resumen con el simplex, el investigador debe predeterminar el juego de características que nos definirán la forma farmacéutica óptima, seleccionando además los excipientes adecuados, así como los niveles de los factores con los cuales iniciar el primer simplex, finalmente debe interpretar los datos de manera racional y objetiva.

5.4.-Superficie de respuesta [4, 7, 11, 20, 22, 23, 29, 30]

La palabra optimizar se define como "hacer algo más efectivo, perfecto o lo más funcional posible". Sin embargo la última frase "como sea posible", lleva a un punto de conflicto al realizar las siguientes cuestionamientos:

- ¿De quién es la definición de perfecto?
- ¿Con respecto a que características?
- ¿Bajo que condiciones?.

Cuando un proceso ha sido estudiado ampliamente, la optimización es inevitable. Algunos ejemplos en donde la optimización ha brindado excelentes resultados son:

- Tamaño de lote óptimo acorde a la disponibilidad del equipo, personal y servicios.
- Reducción de tiempos muertos de equipos y áreas.
- Reducción de costos de energía.
- Reducción de horas de proceso.
- Mejora en la biodisponibilidad del fármaco

Para lograr una real optimización es indispensable el empleo de herramientas de la calidad que nos ayuden a encontrar el mejor diseño.

Los procedimientos estándar de superficie de respuesta típicamente asumen que se tiene una varianza homogénea a través de la región diseñada y los diseños usualmente utilizados confirman esta suposición y así el modelo obtenido puede ser usado para determinar las condiciones óptimas de operación.

La técnica de optimización en formas farmacéuticas a últimas fechas ha sido bien documentada, Schwartz⁽²²⁾, desarrolló una técnica con la cual una formulación con propiedades óptimas podría obtenerse mediante un análisis de datos apoyado por el sistema de cómputo. La predicción de un análisis secuencial ha sido sugerida para optimizar el desarrollo de formas farmacéuticas.

El problema central de la optimización en tecnología farmacéutica, tiene dos objetivos, el primero es determinar y cuantificar la relación entre las variables de respuesta de la formulación y las variables independientes (factores) y en segundo lugar encontrar los rangos a los cuales las variables de la formulación producen la mejor respuesta.

El procedimiento a seguir al aplicar superficies de respuesta:

- 1.-Diseñar una serie de experimentos que puedan realmente medir las variables de respuesta.
- 2.-Ajustar a un modelo matemático adecuado los datos y realizar las pruebas estadísticas adecuadas para asegurar que el mejor modelo fue seleccionado.
- 3.-Determinar los niveles óptimos de las variables independientes que produce la mejor respuesta.

El uso de este procedimiento para la optimización de formas farmacéuticas convencionales se ha reportado en la literatura, esta técnica también ha sido utilizada para optimizar las propiedades físicas de algunos fármacos dosificados en tabletas vía compresión directa [23, 30].

5.4.1.- Diseños compuestos centrales [11]

Estos diseños se construyen con base en factoriales con dos niveles, lo que permite la estimación de efectos principales e interacciones. Incluyen un conjunto de puntos en los ejes (llamados puntos estrella), los cuales junto con el punto central (en general, repetido) permiten estimar los términos cuadráticos puros. La combinación de los puntos centrales y estrella representan un conjunto de experimentos "uno-a-la-vez-", con tres niveles de cada variables independiente, denotados por $-\alpha$, 0 y α .

Lo único que se debe decidir es la magnitud de α y cuántas repeticiones de los puntos centrales se incluirán en el diseño. Para responder a estas preguntas, es necesario definir dos criterios adicionales: rotabilidad y varianza uniforme.. El primero de ellos indica que la precisión en las predicciones de la ecuación cuadrática, solamente depende de la distancia de dicho punto al origen y no de su dirección. Este criterio define el valor de α . El otro, expresa que la precisión en las predicciones es la misma en la parte media que en las orillas y fija el número de puntos centrales.

Es importante señalar que estos diseños se pueden estructurar en bloques, implementando la parte factorial en primer lugar (en uno o más bloques) con los puntos centrales, seguido por los puntos estrella y algunos puntos centrales.

5.5.-Validación.

FDA en 1977 estableció el paradigma "proceso que no está validado es un proceso de alto riesgo", en otras palabras no contar con evidencia documental de la consistencia de un proceso se traduce falta de calidad del proceso.

Es por tanto indispensable una vez que se ha encontrado la formulación que nos brinda la mejor respuesta el validar la consistencia de la misma. Para lo cual debemos confirmar el poder predictivo del modelo empleado en la fase de optimización.

VI: Desarrollo Experimental

6.1.-Antecedentes

La formulación de tabletas, implica el conocimiento de las diferentes metodologías de fabricación, de los excipientes y del perfil físico, químico, fisicoquímico el fármaco en estudio. En nuestro caso el Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esterooidal, con acción antipirética y analgésica, útil como coadyuvante en la terapia infecciosa en asociación con agentes antimicrobianos específicos; también es empleado en diversos problemas ginecológicos, odontológicos, en cirugía, reumatología y traumatología.

En el mercado farmacéutico nacional encontramos tabletas de 200, 400 y 800 miligramos, las cuales son fabricadas por compresión – granulación vía húmeda, lo que nos lleva al empleo de solventes, de un número mayor de operaciones unitarias (humectación, tamizado húmedo y secado); de más horas/ hombre y hora/ máquina; con el consecuente incremento en los costos.

Bajo esta perspectiva se procedió al desarrollo de una formulación de tableta de Ibuprofeno por compresión directa.

Antes de iniciar el desarrollo experimental, es importante indicar que se han integrado a la realización de cada una de las etapas, los resultados de las mismas y el análisis pertinente, con el objeto de agilizar su lectura.

6.1.1.-Materias primas y equipos empleados.

Materias primas.

Ibuprofeno USP, lote TF100898

Avicel PH 200, lote m805c-FMC

Lactosa anhidra USP, lote TF070795

Aerosil 200, lote 067870 Wacker Mexicana

Acdisol, lote TF081200

Explotab, lote TF101101

Estearato de Magnesio USP, lote TF190697

Equipos empleados.

Flujometro Erweka – Apparatebau

RO -TAP. Testing Sieve Shaker. Tyler

Fragilizador Elecsa. Mod. F30A

Durómetro Schleuniger Pharmatron, modelo 6D

Tableteadora monopunzonica Killian

Desintegrador ELECSA, modelo DSE30

Vernier Starrett

Cronometro Digital

La secuencia experimental desarrollada se dividió en cinco etapas, mismas que se detallan a continuación:

Caracterización reológica del Ibuprofeno (Metodología Ver anexo 1)

La fase inicial de este estudio tiene como objetivo el determinar las características reológicas del fármaco en estudio. Los resultados del mismo nos permitirá determinar la necesidad de emplear los diferentes excipientes, así como de la metodología de compresión por aplicar.

Las determinaciones realizadas fueron: ángulo de reposo, velocidad de flujo, distribución de tamaño de partícula, densidad aparente, densidad compactada e índice de compresibilidad.

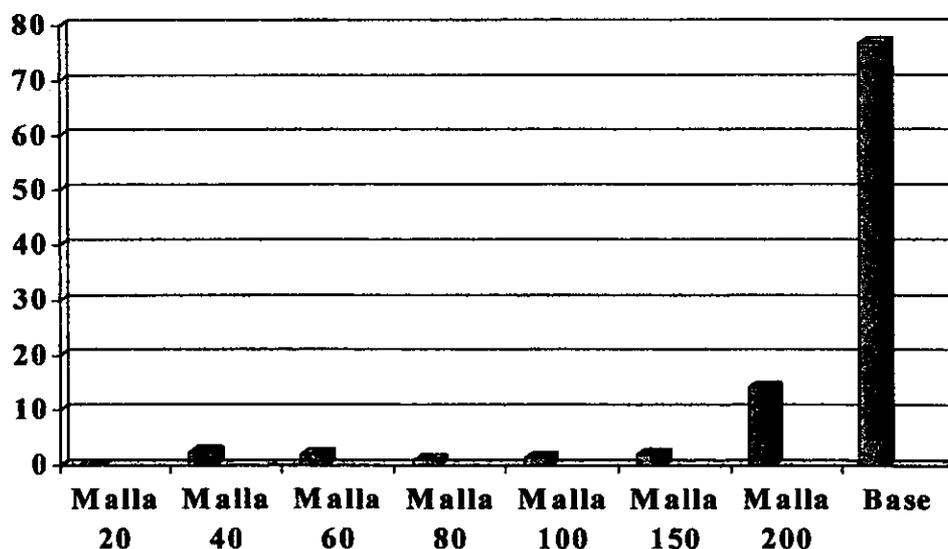
1.-Descripción: Cristales y aglomerados de cristales blancos.

2.-Distribución de tamaño de partícula

| No. de malla | % Retenido en peso |
|--------------|--------------------|
| 20 | 0.00 |
| 40 | 2.45 |
| 60 | 1.96 |
| 80 | 0.98 |
| 100 | 1.47 |
| 150 | 1.96 |
| 200 | 14.21 |
| BASE | 76.77 |

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DE IBUPORFENO

% RETENIDO Vs. MALLA



De acuerdo a los resultados obtenidos se determina que la distribución de tamaño de partícula del Ibuprofeno corresponde a la de una mezcla, en la cual encontramos partículas inferiores a malla 60 (250 micrómetros) y superiores a la malla 100 (149 micrómetros) en mayor proporción. Esta dispersión en la

distribución de tamaño de partícula no favorece la fabricación de tabletas, ya que significaría una severa limitante al fluir el polvo por la tolva que alimenta la tableteadora, ya que una alta proporción de partículas finas con fuerzas cohesivas o con energía libre superficial alta puede inhibir el flujo, provocando variación en la dosificación de la matriz y por consecuencia en el peso, la dureza y friabilidad de la tableta. Esto se debe a que las partículas grandes (malla 20 a 60) secas tienden a fluir mejor que las partículas pequeñas, ya que tienen una mayor masa. Las partículas pequeñas pueden crear problemas en el mezclado ya que su área superficial es muy grande y la fricción intraparticular provocada por el movimiento genera fuertes cargas electrostáticas.

3.-Densidad aparente.

| | | |
|------------------|-----------------|-----------------|
| 1.-0.430 g / ml | 2.-0.420 g / ml | 3.-0.445 g / ml |
| 4.-0.438 g / ml | 5.-0.450 g / ml | 6.-0.445 g / ml |
| 7.-0.440 g / ml | 8.-0.430 g / ml | 9.-0.435 g / ml |
| 10.-0.425 g / ml | | |

Valor promedio = 0.435 g / ml

Desviación estándar = 0.0096

4.-Densidad compactada.

| | | |
|------------------|-----------------|-----------------|
| 1.-0.573 g / ml | 2.-0.560 g / ml | 3.-0.593 g / ml |
| 4.-0.613 g / ml | 5.-0.600 g / ml | 6.-0.593 g / ml |
| 7.-0.587 g / ml | 8.-0.573 g / ml | 9.-0.580 g / ml |
| 10.-0.567 g / ml | | |

Valor promedio = 0.583 g / ml

Desviación estándar = 0.0162

5.-Velocidad de flujo (Ref. Ver anexo 1)

Al realizar la determinación de la velocidad de flujo encontramos que el fármaco no fluye, razón por la cual no puede determinarse. Esta observación concuerda con los resultados obtenidos en la determinación del índice de compresibilidad (se encontró que el flujo es pobre), así como los resultados de distribución de tamaño de partícula, ya que la dispersión tan amplia en el tamaño de partícula impide un flujo adecuado.

6.-Angulo de reposo.

El Ibuprofeno no fluye, por esta razón al determinar el ángulo de reposo fue necesario dar un golpe ligero al embudo.

| | | |
|------------|-----------|-----------|
| 1.-37.09° | 2.-39.37° | 3.-39.67° |
| 4.-40.60° | 5.-41.08° | 6.-39.52° |
| 7.-43.03° | 8.-38.99° | 9.-45.00° |
| 10.-39.81° | | |

Valor promedio = 40.41°

Desviación estándar = 2.217

El valor de ángulo de reposo determinado corresponde a un flujo regular a pobre.

Una vez concluidas las determinaciones reológicas encontramos que el fármaco en estudio presenta pobres características reológicas. A esta conclusión llegamos considerando que los valores recomendados son, para ángulo de reposo menor a 25° y el obtenido en promedio fue de 40.41°. En relación a la velocidad de flujo, ésta no logro determinarse al no fluir el polvo, lo cual nos indica que de alimentarse el polvo en la tolva de una tableteadora, éste difícilmente dosificaría adecuadamente a la matriz, provocando tabletas con notable variación de peso y dureza. Sin olvidar que la maquina sería forzada con el inminente riesgo de seguridad para el operador y de descompostura del equipo.

De igual forma durante la evaluación del Ibuprofeno observamos que tiende a formar aglomerados (grumos), los cuales dificultan su manipulación.

Por todo lo antes expuesto se establece la necesidad de emplear excipientes que modifiquen el comportamiento reológico del Ibuprofeno, favoreciendo la fabricación de tabletas por compresión directa, con los beneficios económicos y sociales que de ello se desprende.

6.2.-Estrategia

Con objeto de desarrollar la formulación de tabletas de Ibuprofeno, por el método de compresión directa, se seleccionó la estrategia secuencial de diseño de experimentos, de acuerdo a las siguientes etapas:

- Selección de los componentes de la formulación
- Optimización
- Validación

En cada etapa se seleccionó el diseño de experimentos que se considero más apropiado, para llevar acabo de una manera sistemática y eficiente el desarrollo de este medicamento, los resultados obtenidos en cada etapa fueron analizados de acuerdo a los procedimientos análisis estadísticos establecidos para cada diseño de experimentos, las conclusiones obtenidas en cada etapa, se usaron como guías para pasar a la siguiente etapa hasta obtener la formulación final del producto que cumpliera con los criterios de calidad establecidos de manera consistente.

Esta estrategia secuencial se puede considerar como un proceso altamente efectivo y eficiente, ya que los conocimientos obtenidos de experimentos anteriores siempre son una guía confiable para culminar exitosamente los esfuerzos de investigación y desarrollo, lo cual no siempre sucede cuando las actividades de investigación y desarrollo se realizan de manera empírica.

En las siguientes secciones se presentan y discuten los resultados obtenidos en cada una de las etapas mencionadas.

6.3.-Selección de los Componentes de la Formulación

Al inicio del desarrollo de cualquier medicamento, surge de la selección de los componentes mínimos y necesarios para que la formulación correspondiente cumpla con todas sus especificaciones y al mismo tiempo tenga el menor costo posible.

El Diseño de Experimentos con Mezclas, en particular el Diseño Simplex Tamiz (ver sección de Metodología), proporciona estrategias para seleccionar a partir de muchos componentes posibles, los pocos que van a ser necesarios para que la formulación del producto cumpla de manera óptima sus requisitos de calidad y costo.

Para aplicar este diseño se partió del estudio de mezclas con 6 componentes típicos para el desarrollo de tabletas de compresión directa:

A: Avicel PH 200® (Celulosa microcristalina modificada para compresión directa)

B: Aerosil ® (Dióxido de silicio)

C: Lactosa Anhidra USP

D: Estearato de Magnesio USP

E: Acdisol® (Croscarmelosa sodica)

F: Explotab® (Glicolato sodico de almidón USP/NF)

®Marca registrada, para facilitar la lectura, se usarán los nombres comerciales en lugar de los nombres genéricos.

El Diseño Simplex Tamiz resultante con 6 componentes se muestra en la Tabla 1

| Tabla 1: Diseño Simplex Tamiz de 6 Componentes | | | | | | | |
|--|------------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|-------------|
| Formulación | Orden de Corrida | A: Avicel | B: Aerosil | C: Lactosa | D: Est-Mg | E: Accisol | F: Explotab |
| 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 7 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 16 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 12 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 5 | 19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 6 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 7 | 18 | 0.58 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 |
| 8 | 10 | 0.08 | 0.58 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 |
| 9 | 4 | 0.08 | 0.08 | 0.58 | 0.08 | 0.08 | 0.08 |
| 10 | 20 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.58 | 0.08 | 0.08 |
| 11 | 1 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.58 | 0.08 |
| 12 | 14 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.58 |
| 13 | 9 | 0 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 14 | 5 | 0.2 | 0 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 15 | 3 | 0.2 | 0.2 | 0 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 16 | 6 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0 | 0.2 | 0.2 |
| 17 | 8 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0 | 0.2 |
| 18 | 17 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0 |
| 19 | 11 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 |
| 20 | 13 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 |

En la Tabla 1 se muestran 20 formulaciones representadas por los renglones de la Tabla en fracciones unitarias, a manera de ejemplo, la formulación 18, expresada en escala porcentual, esta formada de: Avicel (20%), Aerosil (20%), lactosa (20%), Estearato de Mg (20%), Accisol (20%) y Explotab (0%).

El orden de la elaboración (orden de corrida) de las formulaciones fue aleatorio para minimizar la influencia de factores tiempo - dependientes no controlados en los resultados experimentales (por ejemplo: incremento de la habilidad del experimentador conforme pasa el tiempo).

La formulación equi-proporcional para los 6 componentes, constituye la formulación de referencia para estimar la bondad de ajuste de los modelos lineales obtenidos a partir de análisis de regresión lineal múltiple, por la misma

razón esta formulación se elaboró por duplicado (formulaciones 19 y 20), con objeto de obtener una estimación del error experimental.

Cinco variables de respuesta fueron determinadas (Ref. Anexo 1)

- Velocidad de flujo (g / s)
- Densidad aparente (g / ml)
- Densidad compactada (g / ml)
- Angulo de reposo (grados)
- % Compresibilidad

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

| Tabla 2: Variables de Respuesta del Diseño Simplex Tamiz | | | | | |
|---|--------------------|-------------------|----------------------|------------------|-------------------|
| Formulación | Velocidad De flujo | Densidad Aparente | Densidad Compac-tada | Angulo de reposo | %Compresibi-lidad |
| 1 | 36.65 | 0.387 | 0.553 | 18.54 | 29.98 |
| 2 | 13.02 | 0.160 | 0.200 | 16.77 | 19.90 |
| 3 | 44.21 | 0.439 | 0.627 | 10.99 | 30.28 |
| 4 | 49.60 | 0.432 | 0.576 | 6.68 | 25.00 |
| 5 | 46.37 | 0.436 | 0.625 | 12.89 | 33.38 |
| 6 | 45.00 | 0.481 | 0.642 | 16.03 | 25.00 |
| 7 | 53.97 | 0.404 | 0.505 | 13.09 | 19.99 |
| 8 | 22.53 | 0.177 | 0.221 | 13.90 | 19.95 |
| 9 | 61.66 | 0.436 | 0.563 | 11.84 | 22.47 |
| 10 | 56.66 | 0.375 | 0.538 | 5.93 | 30.04 |
| 11 | 61.67 | 0.426 | 0.549 | 13.28 | 22.49 |
| 12 | 60.03 | 0.424 | 0.547 | 14.38 | 22.50 |
| 13 | 49.62 | 0.328 | 0.437 | 13.09 | 24.98 |
| 14 | 44.00 | 0.511 | 0.640 | 7.22 | 20.02 |
| 15 | 45.33 | 0.324 | 0.418 | 8.99 | 22.51 |
| 16 | 41.15 | 0.282 | 0.375 | 7.76 | 24.96 |
| 17 | 55.12 | 0.318 | 0.424 | 7.96 | 24.98 |
| 18 | 57.44 | 0.319 | 0.411 | 8.05 | 22.45 |
| 19 | 46.00 | 0.383 | 0.494 | 9.44 | 22.46 |
| 20 | 44.00 | 0.355 | 0.467 | 8.48 | 24.09 |

De acuerdo a los resultados, encontramos que todas las formulaciones presentan un ángulo de reposo menor a 25° lo que indica un buen flujo. Por otro lado con relación al porcentaje de compresibilidad algunas formulaciones presentan valores superiores al 30%.

Se aplico un diseño tamiz para seleccionar aquellos componentes que serán optimizados en un diseño posterior para lo cual se calcularon los efectos para cada variable de respuesta.

Tabla 3: Efectos de los distintos componentes

| | Vel. de Flujo | Densidad aparente | Densidad compactada | Ángulo de reposo | % de C |
|----------|---------------|-------------------|---------------------|------------------|--------|
| Avicel | -1.909 | 0.016 | 0.026 | 4.234 | 0.867 |
| Aerosil | -37.468 | -0.335 | -0.472 | 4.056 | -7.606 |
| Lactosa | 9.499 | 0.079 | 0.125 | -2.608 | 2.759 |
| Est_Mg | 12.964 | 0.052 | 0.074 | -9.138 | 0.912 |
| Acdisol | 9.692 | 0.073 | 0.116 | 0.020 | 5.196 |
| Explotab | 7.223 | 0.114 | 0.133 | 3.436 | -2.128 |

Ecuaciones que describen a las diferentes variables de respuesta:

$$\text{Velocidad de flujo} = 47.559\text{Avicel} + 17.926\text{Aerosil} + 57.065\text{Lactosa} + 59.953\text{Estearato de Magnesio} + 57.226\text{Acdisol} + 55.168\text{Explotab}$$

$$\text{Densidad aparente} = 0.402\text{Avicel} + 0.110\text{Aerosil} + 0.456\text{Lactosa} + 0.433\text{Estearato de Magnesio} + 0.450\text{Acdisol} + 0.485\text{Explotab}$$

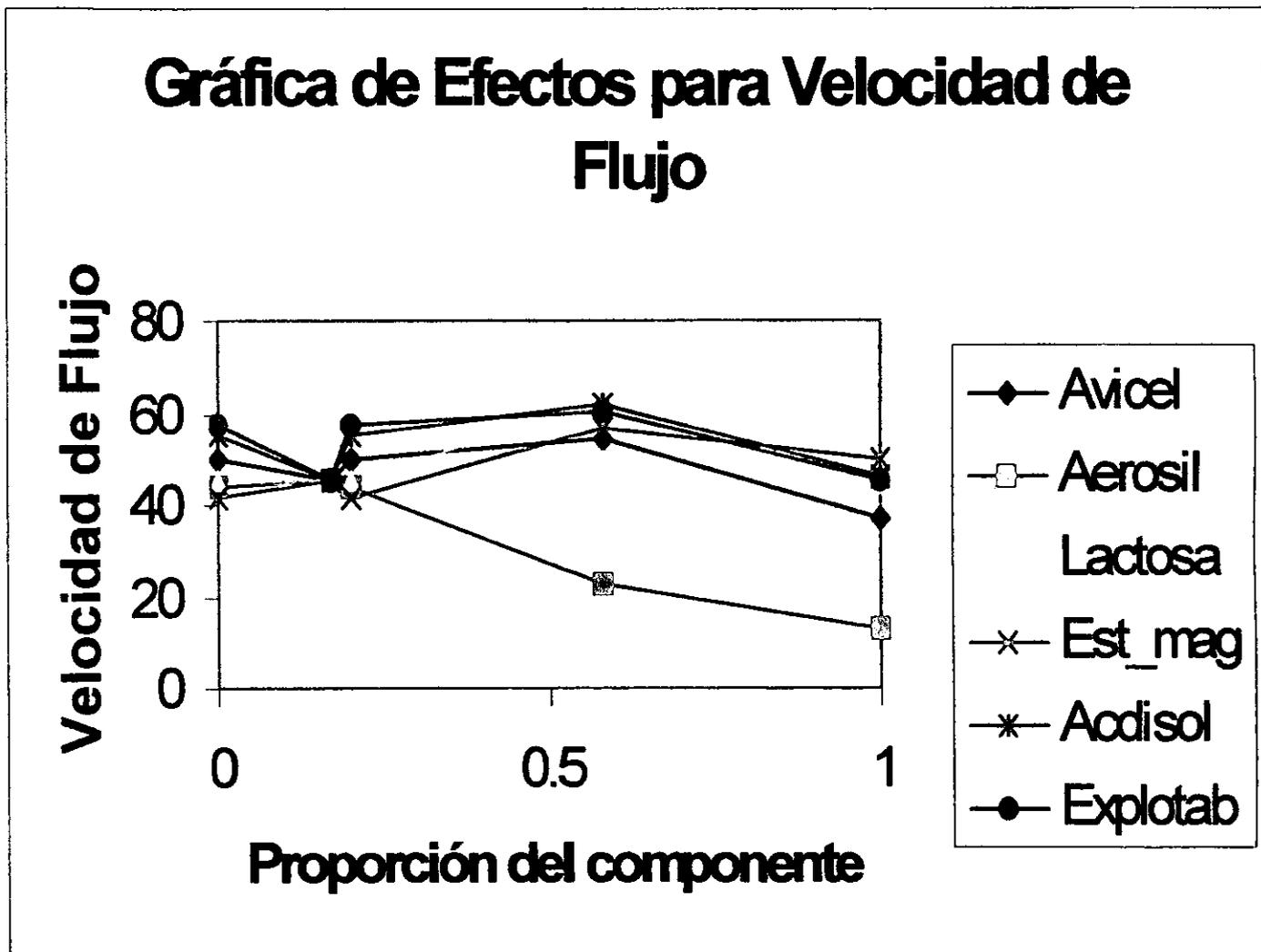
$$\text{Densidad compactada} = 0.538\text{Avicel} + 0.123\text{Aerosil} + 0.621\text{Lactosa} + 0.578\text{Estearato de Magnesio} + 0.613\text{Acdisol} + 0.627\text{Explotab}$$

$$\text{Ángulo de reposo} = 15.383\text{Avicel} + 15.235\text{Aerosil} + 9.681\text{Lactosa} + 4.240\text{Estearato de Magnesio} + 11.872\text{Acdisol} + 14.718\text{Explotab}$$

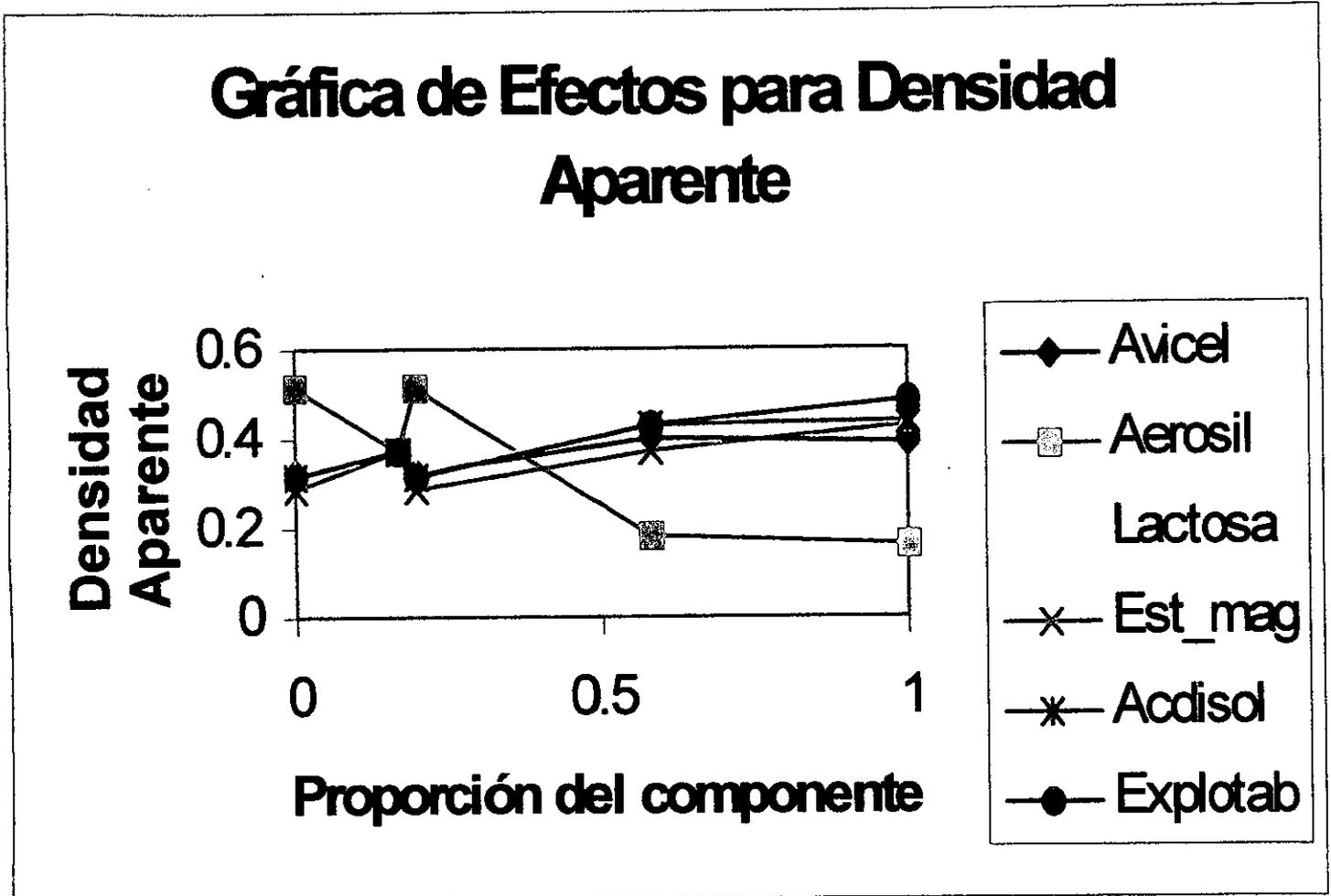
$$\text{Compresibilidad} = 26.371\text{Avicel} + 19.310\text{Aerosil} + 27.947\text{Lactosa} + 26.409\text{Estearato de Magnesio} + 29.978\text{Acdisol} + 23.875\text{Explotab}$$

La representación gráfica de las ecuaciones se observa a continuación:

Gráfica No. 1: Efecto de los componentes sobre la velocidad de flujo

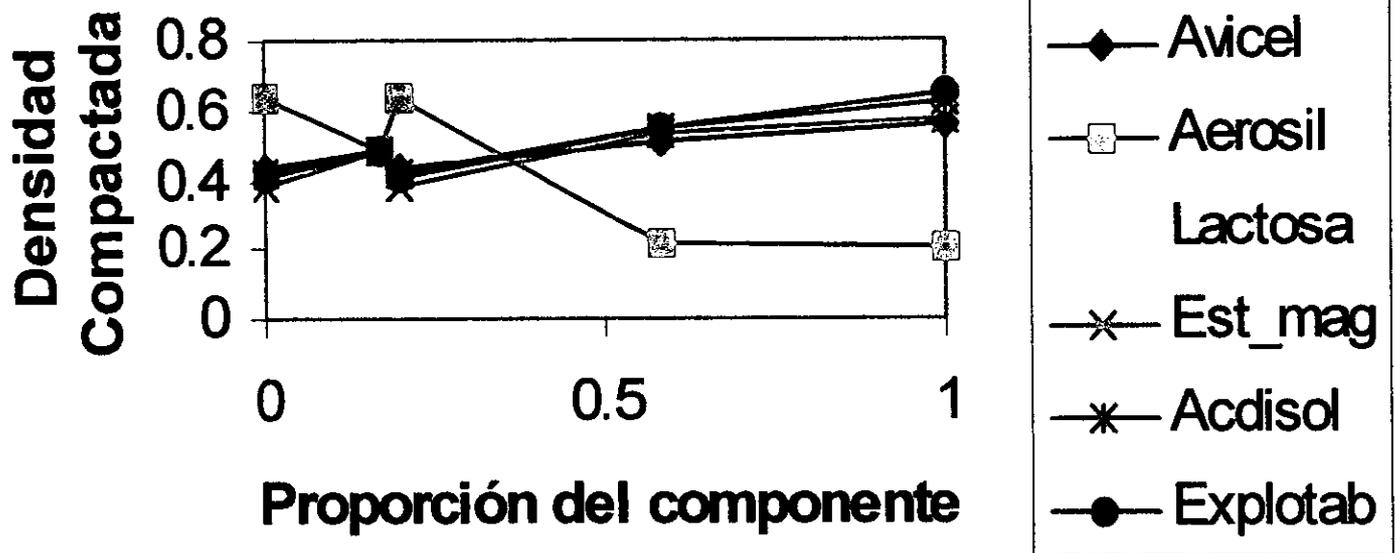


Gráfica No. 2: Efecto de los componentes sobre la densidad aparente



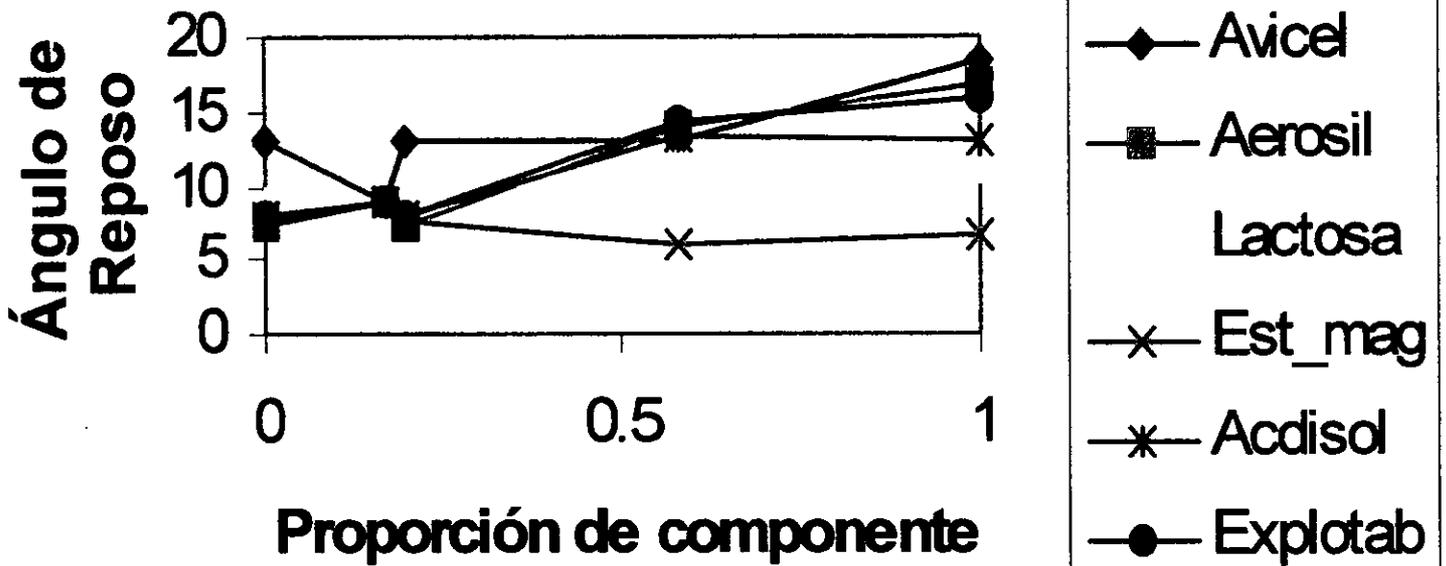
Gráfica No. 3: Efecto de los componentes sobre la densidad compactada

Gráfica de Efectos para Densidad Compactada



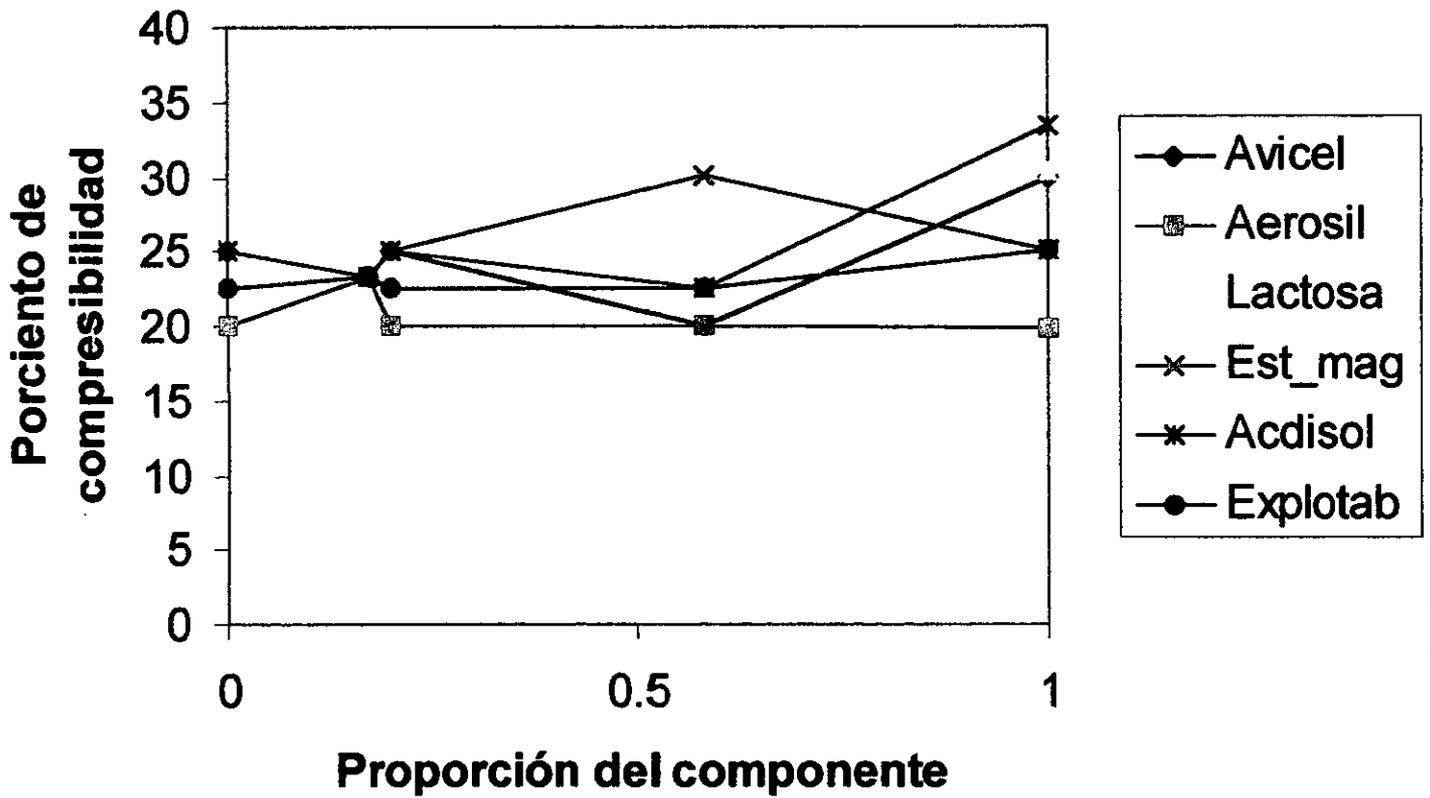
Gráfica No. 4: Efecto de los componentes sobre el ángulo de reposo

Gráfica de Efectos para Ángulo de Reposo



Gráfica No.5: Efecto de los componentes sobre la compresibilidad

Gráfica de Efectos para Compresibilidad



El objetivo en esta etapa era determinar los componentes que tuvieran el impacto más significativo en las variables de respuesta. Lo cual nos llevó a la aplicación del análisis estadístico el cual se resume en la Tabla 3.

Al observar las cinco graficas, se nota el efecto dominante del Aerosil sobre la velocidad de flujo al disminuir significativamente su valor. En base a experiencia previa, análisis de la información proporcionada por el proveedor y a los resultados obtenidos se recomienda incluirlo en la siguiente fase del estudio. En relación a la proporción que se empleará observando las gráficas determinamos que no se mejorará la velocidad de flujo de la formulación al aumentar su proporción a la recomendada por la bibliografía y lo que si puede ocurrir es que afectemos el futuro perfil de disolución del fármaco.

En relación al Avicel al presentar un tamaño de partícula uniforme contribuye a mejorar en general el perfil reológico del fármaco. Considerando su costo se empleará en una proporción cercana al 20%, porcentaje recomendado por la bibliografía para actuar como agente de compresión directa.

Una de los parámetros que era indispensable mejorar es el flujo del fármaco es por esto que continuaremos empleando Estearato de Magnesio, la proporción recomendada es inferior al 1% por lo que considerando que adicionaremos Aeorosil, se adicionará en un 0.3%.

En esta primera fase del estudio, se evaluó el efecto de dos agentes desintegrantes, de acuerdo a los resultados obtenidos seleccionamos al Acdisol ya presenta un efecto positivo sobre la compresibilidad, no así el Explotab. Analizando los resultados obtenidos lo emplearemos en una proporción del 0.2% La lactosa es uno de los diluentes de primera elección en la formulación de tabletas en nuestro caso observamos que contribuirá a mejorar el perfil reológico del fármaco.

En conjunto los excipientes que se seleccionan para la siguiente fase son aquellos que modificarán el pobre perfil reológico del Ibuprofeno, permitiendo la fabricación de tabletas por compresión directa de éste fármaco.

6.4.-Optimización

En función a los resultados obtenidos en la fase anterior (tamizado), se determino la permanencia y / o ausencia de los componentes de la formulación cuyo impacto es determinante en el comportamiento de la mezcla de polvos y por consecuencia en el desarrollo de las tabletas de Ibuprofeno.

Por ejemplo se toma la decisión de emplear el Aerosil en su concentración mínima recomendada, ya que el emplear otras concentraciones no mejora significativamente las características de flujo de nuestra mezcla de polvos.

Por otro lado de los 6 componentes evaluados se decidió estudiar el efecto de dos componentes (Avicel y Accisol) en la etapa de optimización. Esta selección se fundamento en los siguientes criterios:

a) **Avicel PH 200.**- Es un excipiente empleado como agente de compresión directa, ya que mejora las características de compresibilidad y flujo de la mezcla de polvos. Es por otro lado uno de los excipientes de mayor aceptación por su facilidad de adquisición y su costo es competitivo en relación a los agentes de compresión disponibles en México. La experiencia que se tiene en el desarrollo de tabletas por compresión directa es buena en relación a este excipiente.

En particular el Avicel PH 200, ha sido desarrollado especialmente para corregir las deficiencias del flujo debidas a la naturaleza reológica de los fármacos. Esta característica se debe principalmente a su tamaño y forma de partícula (esférica). Se sabe también que cuando es empleado el Avicel 200, durante el proceso de mezclado, donde el lubricante cubre la superficie de la partícula, hay una reducción de los enlaces interparticulares resultando en una mejor fluidez del polvo. Se considera que esta mejor lubricación por parte del Avicel PH 200 es resultado del tamaño de partícula de los agregados formados ya que es mayor.

b) **Acdisol**.- Uno de los factores que en ocasiones no son considerados al desarrollar una forma farmacéutica cuando se trabaja con fármacos con un comportamiento reológico complejo como el Ibuprofeno, es el perfil de calidad que debe presentar la forma farmacéutica terminada, en otras palabras brindamos toda nuestra atención a mejorar las características que en ese momento se consideran críticas y posteriormente nos percatamos de otras que también son importantes, y es necesario por lo tanto regresar sobre lo avanzado.

En particular en nuestro caso es indispensable considerar que la tableta deberá cumplir con las determinaciones de tiempo de desintegración y porcentaje de Disolución. Para lo cual es necesario incluir un agente desintegrante que contribuya a alcanzar los valores esperados en estos rubros, es por esta razón que incluimos al Acdisol.

La Croscarmelosa sodica (carbonato natural polimerizado de alto peso molecular), es un desintegrante del grupo de los "super" desintegrantes, ya que contribuye a la desintegración de las tabletas y también ayuda a la disolución de los fármacos, en particular es recomendado su empleo cuando el fármaco presenta problemas de disolución. En base a lo anterior se decidió partir del siguiente modelo de formulación:

| Componente | % | Función |
|-----------------------|----------|------------------------------|
| Ibuprofeno | 76.13 | Fármaco o principio activo |
| Avicel PH 200 | 22.86 | Agente de compresión directa |
| Acdisol | 0.20 | Desintegrante |
| Estearato de Magnesio | 0.30 | Lubricante |
| Aerosil 200 | 0.47 | Deslizante |
| Lactosa USP | c.b.p. | Diluyente |

En el establecimiento de la formulación base se considero que desde el punto de vista seguridad para el paciente, costos y productividad al formular un medicamento se deberá emplear solo el número mínimo necesario de excipientes que favorezcan la estabilidad, seguridad y eficacia del mismo.

En el caso particular de una tableta lo ideal es contar con fármacos con características reológicas que no requieran el empleo de excipientes, en nuestro caso en particular el Ibuprofeno no presenta este comportamiento por lo que deberemos emplear excipientes que modifiquen su comportamiento.

En nuestro caso partimos de un fármaco que no fluye y tiene baja compresibilidad, nuestro objetivo es llegar a una formulación de una tableta con una dureza del orden de 7.0 a 11.0 kp, con una friabilidad inferior al 1% y un tiempo de desintegración menor a 30 minutos. Para lograr esto la formulación considera el empleo de un agente de compresión directa, un desintegrante, lubricante, diluyente y deslizante. La proporción en que fueron adicionados fue resultado tanto de del análisis de la información proporcionada por los proveedores, investigación bibliográfica previamente realizada y experiencia previa.

Para la fase de optimización se seleccionó el Diseño Central Compuesto, diseño de superficie de respuesta que ha demostrado ser muy útil en estudios de optimización (ver sección de Metodología), para poderlo aplicar fue necesario considerar los dos componentes seleccionados como factores independientes, uno del otro, para lograr lo anterior las variaciones en la proporción de cada uno de estos componentes, en las formulaciones requeridas por este diseño, fueron compensadas por ajustes en el diluyente (lactosa USP), que por actuar como diluyente, presenta un efecto insignificante en las variables de respuesta.

En la Tabla 4 se muestran los niveles de Avicel y Acdisol requeridos por el diseño central compuesto, que corresponden a las formulaciones 1-13, representadas

por los renglones de la Tabla. Las columnas de la Tabla indican el número de formulación, orden de corrida aleatorio (para minimizar el efecto de factores tiempo-dependientes no controlados en el experimento), porcentaje de Avicel, nivel codificado de Avicel, porcentaje de Acdisol y nivel codificado de Acdisol.

Tabla 4: Diseño Central Compuesto con 2 Factores

| Formulación | Orden de corrida | Avicel (%) | Avicel Nivel codificado | Acdisol (%) | Acdisol Nivel codificado |
|-------------|------------------|------------|-------------------------|-------------|--------------------------|
| 1 | 3 | 15 | -1 | 0.1 | -1 |
| 2 | 11 | 30 | +1 | 0.1 | -1 |
| 3 | 1 | 15 | -1 | 0.5 | 1 |
| 4 | 5 | 30 | +1 | 0.5 | 1 |
| 5 | 6 | 11.9 | +1 | 0.3 | 0 |
| 6 | 15 | 33.1 | -1.4 | 0.3 | 0 |
| 7 | 14 | 22.5 | 1.4 | 0.02 | -1.4 |
| 8 | 8 | 22.5 | 0 | 0.58 | 1.4 |
| 9 | 12 | 22.5 | 0 | 0.3 | 0 |
| 10 | 4 | 22.5 | 0 | 0.3 | 0 |
| 11 | 13 | 22.5 | 0 | 0.3 | 0 |
| 12 | 7 | 22.5 | 0 | 0.3 | 0 |
| 13 | | | | | |
| | 2 | 22.5 | 0 | 0.3 | 0 |
| 14 | 9 | 22.8 | +0.04 | 0.2 | -0.5 |
| 15 | 10 | 22.8 | +0.04 | 0.2 | -0.5 |

Al igual que en la sección anterior, se incluyó una formulación de referencia (Avicel [22.8%]; Acdisol [0.2 %]), que fue duplicada (formulaciones 14 y 15), con objeto de servir para la estimación de la bondad de ajuste de los modelos obtenidos por análisis de regresión lineal múltiple. Cabe mencionar que esta formulación fue desarrollada empíricamente con base a experiencias pasadas y a que tiene un buen desempeño en cuanto a las variables de respuesta estudiadas.

En la Tabla 5 se presentan las cuatro variables de respuesta estudiadas:

- Densidad aparente (g / ml)
- Densidad compactada (g / ml)

% Compresibilidad

Para analizar esta variable de respuesta, se intento ajustar por análisis de regresión lineal múltiple los modelos cúbico, cuadrático y lineal, resultando únicamente significativo y adecuado el modelo lineal.

En la Tabla 6 se presenta el análisis de varianza del modelo lineal.

| Tabla 6: Análisis de Varianza para %Compresibilidad | | | | | |
|--|------------------------|-------------|-------------------------|----------------|------------------------------|
| Fuente de Variación | Suma de Cuadros | G.L. | Media de Cuadros | Valor F | Valor de Probabilidad |
| Modelo lineal | 64.354599 | 2 | 32.177300 | 5.2438499 | 0.0231** |
| Avicel | 5.534550 | 1 | 5.534550 | 0.9019518 | 0.3610 |
| Acdisol | 58.666135 | 1 | 58.666135 | 9.5606645 | 0.0093** |
| Residual | 73.634382 | 12 | 6.1361985 | | |
| Bondad de ajuste | 44.227152 | 7 | 6.3181646 | 1.0742536 | 0.4857 |
| Error puro ^a | 29.40723 | 5 | 5.881446 | | |
| Total | 137.98898 | 14 | | | |
| | 1 | | | | |

G.L. = grados de libertad

^aError puro = variación debida a las formulaciones replicadas, correspondientes al punto central del diseño codificado como {0,0} y a las replicas de la formulación de referencia.

**Significativo ($\alpha = 0.05$)

Del análisis de varianza del %compresibilidad, se concluye que el modelo lineal es significativo, a un nivel de significación del 5%, y adecuado, ya que el valor el término de bondad de ajuste del análisis de varianza no resulto ser significativo. Asimismo, el Acdisol tiene un efecto significativo sobre esta variable de respuesta.

El análisis de los residuales se presenta en las dos gráficas de la Figura 6, la gráfica de probabilidad normal tiene una pendiente positiva lo que implica que los datos analizados proceden de una distribución normal o aproximadamente normal, la mayor parte de los puntos están cercanos a la línea recta lo cual refuerza que la suposición de normalidad. La gráfica de residuales contra valores predichos no da indicaciones de desigualdad de varianzas de los residuales. Por consiguiente, el modelo lineal fue considerado satisfactorio para su uso.

La representación matemática del modelo para %compresibilidad (%C) en variables codificadas, corresponde a la siguiente ecuación:

$$\%C = 16.79 + 0.83 (Avicel) - 2.64* (Acdisol)$$

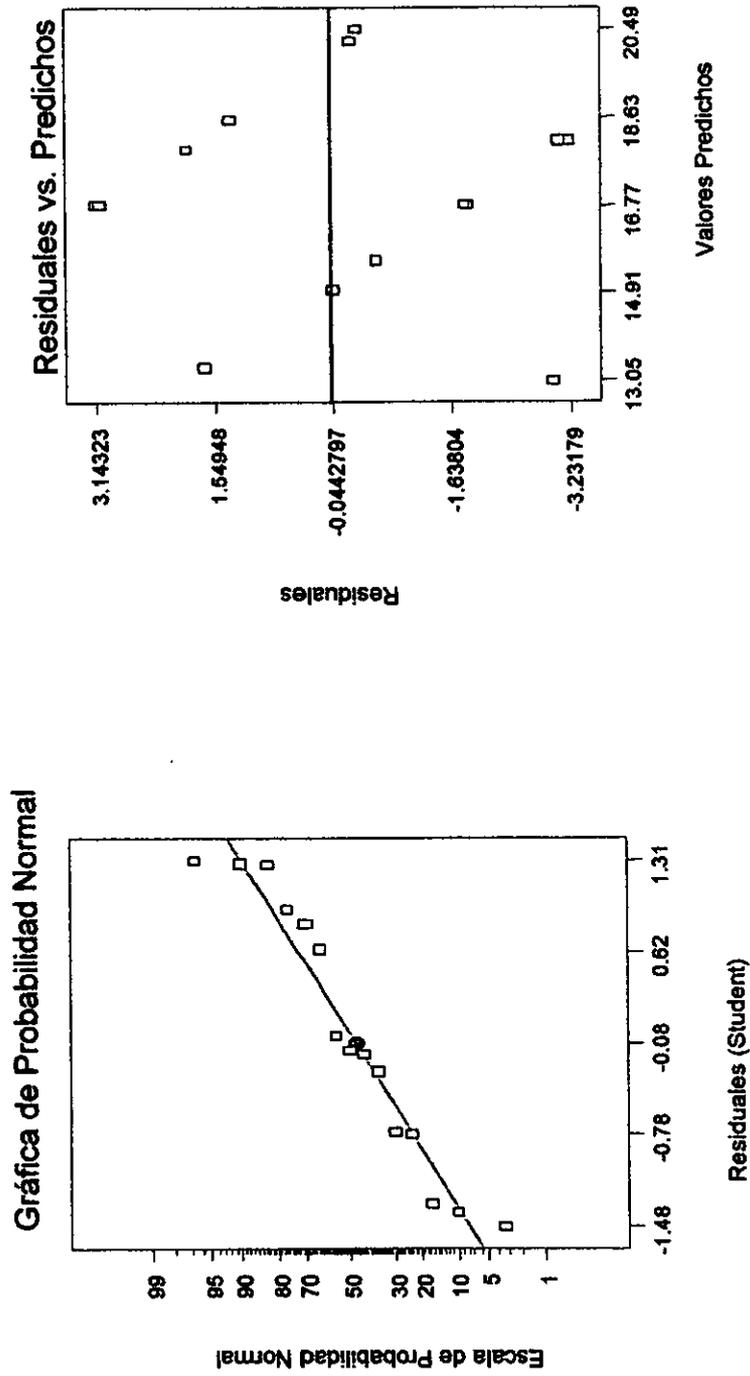
$$R^2_{aj} = 0.3774$$

*Coeficiente significativo ($\alpha = 0.05$).

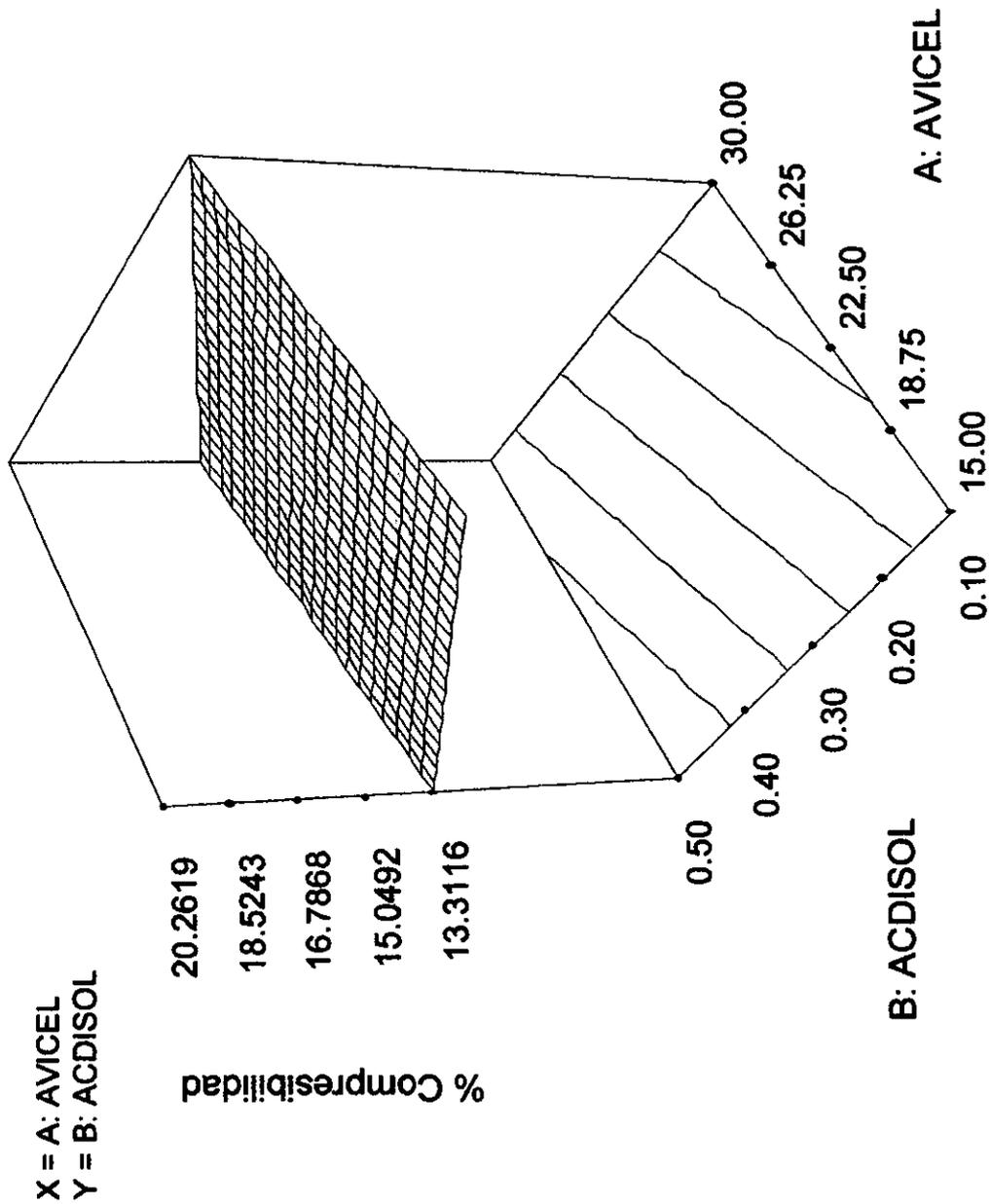
De acuerdo al modelo, el efecto del Acdisol consiste en reducir el porcentaje de compresibilidad, debido al signo negativo de este coeficiente.

La representación gráfica tridimensional (superficie de respuesta) de este modelo se presenta en la Figura 7, donde es claro que si se quiere maximizar el porcentaje de compresibilidad, se deben seleccionar formulaciones con un mínimo de Acdisol.

**Figura 6 : Análisis de Residuales
%Compresibilidad**



**Figura 7: Superficie de Respuesta para %Compresibilidad
Modelo Lineal**



Ángulo de reposo.

Para analizar esta variable de respuesta se intento ajustar por análisis de regresión múltiple los modelos cúbico, cuadrático y lineal resultando únicamente significativo y adecuado el modelo cuadrático.

En la Tabla 7 se presenta el análisis de varianza del modelo cuadrático completo.

| Fuente de Variación | Suma de cuadrados | G.L. | Media de cuadrados | Valor de <i>F</i> | Valor de Probabilidad |
|----------------------------|-------------------|------|--------------------|-------------------|-----------------------|
| Modelo cuadrático completo | 156.66582 | 5 | 31.333163 | 3.0979801 | 0.0671* |
| A: Avicel | 0.1633557 | 1 | 0.16335572 | 0.0161514 | 0.9017 |
| B: Accisol | 26.43691 | 1 | 26.43691 | 2.6138766 | 0.1404 |
| A ² | 46.873920 | 1 | 46.8739202 | 4.6345296 | 0.0598* |
| B ² | 0.6258693 | 1 | 0.62586932 | 0.0618811 | 0.8091 |
| AB | 77.702799 | 1 | 77.7027985 | 7.68265 | 0.0217** |
| Error residual | 91.026558 | 9 | 10.114062 | | |
| Bondad de ajuste | 62.818558 | 4 | 15.7046395 | 2.7837209 | 0.1457 |
| Error puro ^a | 28.208 | 5 | 5.6416 | | |
| Total | 247.69237 | 14 | | | |

G.L.= grados de libertad

^aError puro = variación debida a las formulaciones replicadas, correspondientes al punto central del diseño codificado como {0,0} y a las replicas de la formulación de referencia.

* Significativo ($\alpha = 0.10$)

**Significativo ($\alpha = 0.05$)

El modelo cuadrático completo es significativo ($\alpha = 0.10$), y resulto ser adecuado, debido a que el término de bondad de ajuste no es significativo.

Al observar el análisis de varianza del modelo cuadrático completo, es notorio que la media de cuadrados del término cuadrático del factor B (B²) es prácticamente

despreciable, con respecto a los demás términos del modelo, por lo que el modelo puede ser mejorado, al incorporar dicha media de cuadrados a la del error residual para obtener un modelo cuadrático reducido (sin el término B^2).

El análisis de varianza del modelo cuadrático reducido, se presenta en la Tabla 8.

| Tabla 8: Análisis de Varianza para Angulo de Reposo | | | | | |
|--|--------------------------|-------------|---------------------------|-------------------|------------------------------|
| Modelo Cuadrático Reducido | | | | | |
| Fuente de variación | Suma de cuadrados | G.L. | Media de cuadrados | Valor de F | Valor de Probabilidad |
| Modelo cuadrático reducido | 156.03995 | 4 | 39.0099865 | 4.2562961 | 0.0288** |
| A: Avicel | 0.1655921 | 1 | 0.16559212 | 0.0180674 | 0.8957 |
| B: Acdisol | 26.070553 | 1 | 26.0705531 | 2.8445022 | 0.1226 |
| A^2 | 47.911347 | 1 | 47.9113473 | 5.2275045 | 0.0453** |
| AB | 77.737612 | 1 | 77.7376123 | 8.4817843 | 0.0155** |
| Residual | 91.652428 | 10 | 9.16524275 | | |
| Bondad de ajuste | 63.444428 | 5 | 12.6888855 | 2.2491643 | 0.1972 |
| Error puro ^a | 28.208 | 5 | 5.6416 | | |
| Total | 247.69237 | 14 | | | |

G.L. = grados de libertad

^aError puro = variación debida a las formulaciones replicadas, correspondientes al punto central del diseño codificado como {0,0} y a las replicas de la formulación de referencia.

**Significativo ($\alpha = 0.05$)

El modelo cuadrático reducido representa una clara mejoría, en cuanto al nivel de significación del modelo y de los factores del modelo, que ahora resultan ser significativos a un nivel de significación del 5%. Además el modelo cuadrático reducido explica más la variación de los datos, con base a los coeficientes de

determinación ajustados, correspondientes: Modelo cuadrático reducido ($R^2_{aj} = 0.4820$), contra $R^2_{aj} = 0.4283$ del modelo cuadrático completo.

El análisis de los residuales se presenta en las dos gráficas de la Figura 8, la gráfica de probabilidad normal tiene una pendiente positiva lo que implica que los datos analizados proceden de una distribución normal o aproximadamente normal, la mayor parte de los puntos están cercanos a la línea recta lo cual refuerza que la suposición de normalidad.

La gráfica de residuales contra valores predichos no da indicaciones de falta de homogeneidad de varianzas de los residuales. Por consiguiente, el modelo cuadrático reducido fue considerado satisfactorio para su uso.

La representación matemática del modelo cuadrático reducido, para el ángulo de reposo (AR) en variables codificadas, corresponde a la siguiente ecuación:

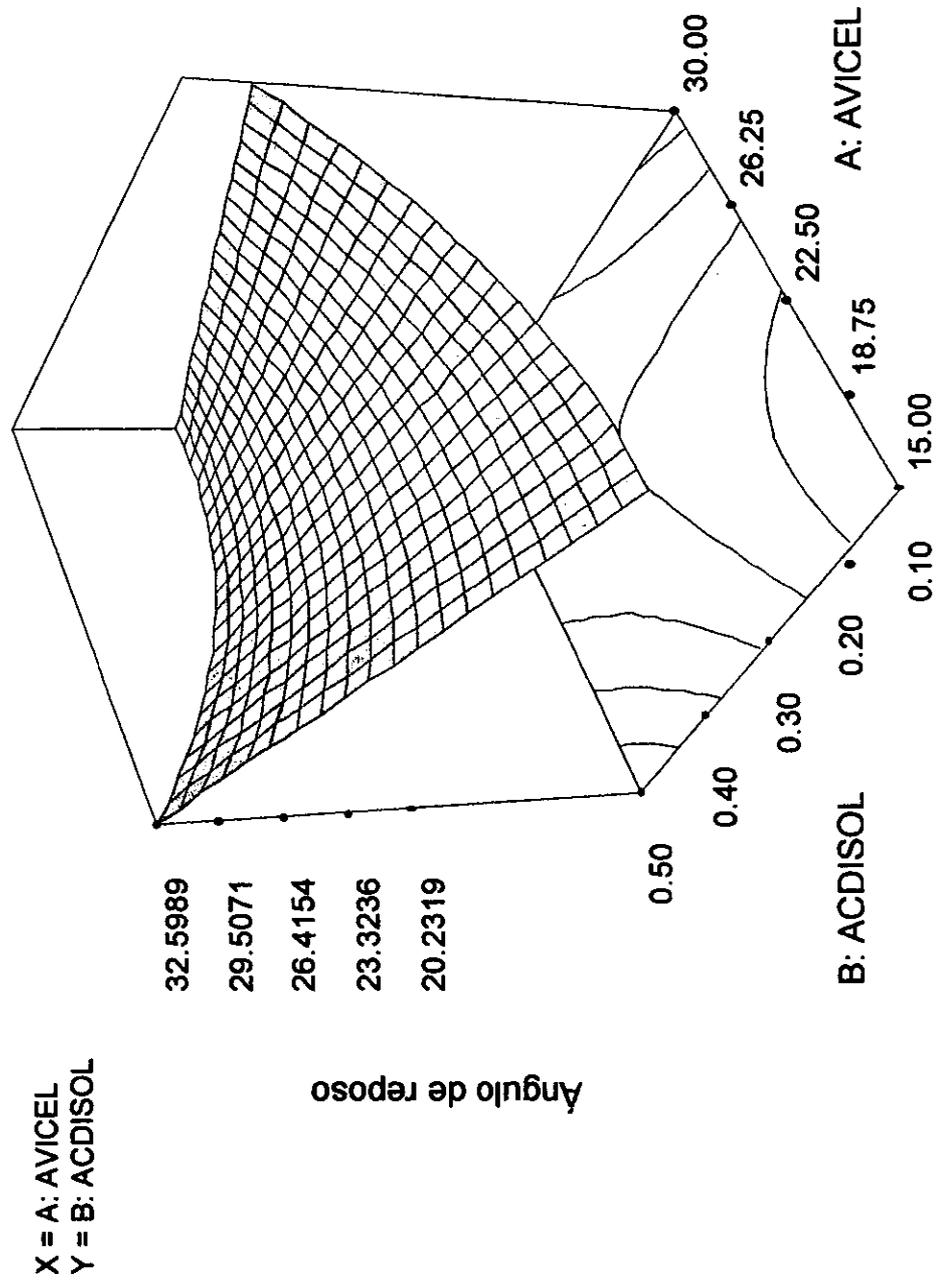
$$AR = 24.07 + 0.14(Avicel) + 1.77 (Acdisol) + 2.49*(Avicel)^2 - 4.41*(Avicel)(Acdisol)$$

*Coeficiente significativo ($\alpha = 0.05$).

La interpretación del modelo cuadrático reducido se facilita mediante, su correspondiente superficie de respuesta mostrada en tres dimensiones en la Figura 9. Dicha superficie de respuesta presenta curvaturas debido a la intensa interacción entre el Avicel y el Acdisol, que se muestra en la superficie de respuesta como un valle en la parte central de la superficie de respuesta, lo cual implica que en esta zona se localizan valores bajos de ángulo de reposo, también es notorio que el efecto del Avicel es no lineal, debido al valor alto y significativo del coeficiente del término cuadrático de este factor.

Por consiguiente si se requiere formulaciones con bajo ángulo de reposo para facilitar sus características de flujo, estas se podrían obtener del valle de la superficie de respuesta.

Figura 9: Superficie de Respuesta para Angulo de Reposo
Modelo Cuadrático Reducido



6.5.-Optimización Conjunta del %Compresibilidad y Angulo de Reposo

Frecuentemente, uno de los problemas más importantes en la optimización de una formulación es el obtener un balance entre los requerimientos de calidad para cada variable de respuesta, que a menudo resulta en la solución de dilemas, ejemplo, por un lado se desea maximizar el porcentaje de compresibilidad y simultáneamente minimizar el ángulo de reposo. Existen, varias maneras de resolver este tipo de problemas, accesibles a los programas estadísticos: la optimización numérica y la gráfica. En este trabajo se optó por la optimización gráfica por tratarse de dos variables de respuesta a optimizar (con muchas variables, se recomendaría el uso de la optimización numérica), por ser más práctica y sencilla.

Básicamente, la optimización gráfica consiste en la sobre posición de las superficies de respuesta de las variables a optimizar, para encontrar zonas dentro de las superficies resultantes sobrepuestas que satisfagan los criterios de aceptación impuestos para cada variable de respuesta.

El criterio de optimización para el porcentaje de compresibilidad fue:

- No menos de 18% de Compresibilidad.

El criterio de optimización para el ángulo de reposo fue:

- No más de 25 grados de ángulo de reposo.

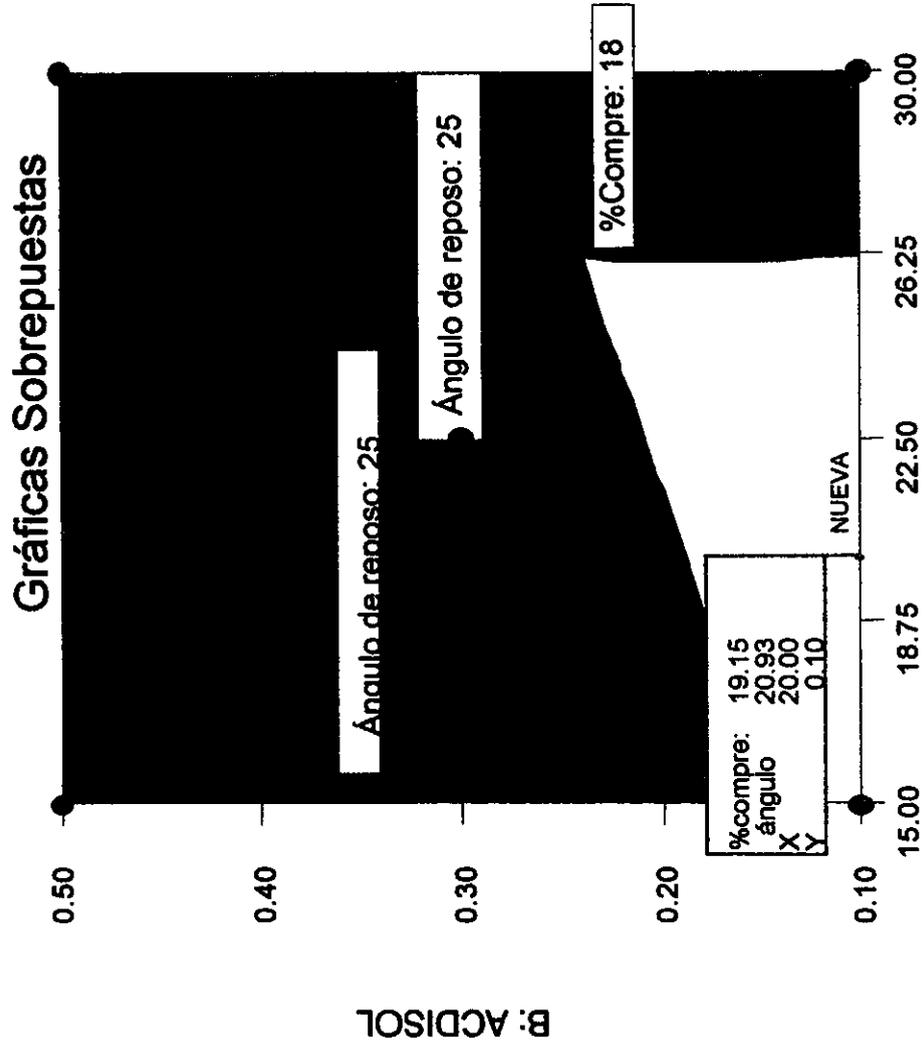
La gráfica de optimización resultante de sobreponer las superficies de respuesta de estas dos variables con los criterios de optimización establecidos se presenta en la Figura 10.

En esta Figura, la zona clara representa la zona que incluye las formulaciones que satisfacen los criterios de optimización establecidos. Explorando gráficamente esta zona, se identificó una formulación nueva (representada en la Figura 10 por

el punto con la etiqueta), cuyos valores predichos representan valores óptimos para las variables de respuesta en cuestión, los cuales están indicados en la etiqueta. Dicha formulación contiene Avicel (20%) y Acdisol (0.1%).

Se seleccionó esta formulación para retar los modelos, con respecto a su poder predictivo, en la etapa de validación.

**Figura 10: Optimización Gráfica
%Compresibilidad y Angulo de Reposo**



A: AVICEL

6.6.-Validación

Para validar los modelos empleados en la etapa de optimización, es necesario confirmar su poder predictivo. Es decir, en una nueva secuencia experimental elaborar varios replicados de la formulación de reto determinar los valores de las variables de respuesta y evaluar si dichos valores satisfacen consistentemente los criterios de aceptación previamente establecidos: para el porcentaje de compresibilidad (no menos de 18%) y para el ángulo de reposo (no más de 25°).

La formulación nueva se replicó cuatro veces. A cada replica se le determinó el ángulo de reposo y el porcentaje de compresibilidad (mediante la determinación de las densidades aparente y compactada). Además de esto, se decidió, para propósitos comparativos, replicar también cuatro veces la formulación de referencia empleada en la etapa de optimización. Los datos se muestran en la Tabla 9.

| Tipo de Formulación | Densidad Aparente (g/ml) | Densidad Compac- tada (g/ml) | %Compresibi- lidad | Angulo de Reposo (grados) |
|--------------------------------|---|---|-------------------------------|--|
| Referencia | 0.5018 | 0.6186 | 18.88 | 14.57 |
| Referencia | 0.4925 | 0.5911 | 16.68 | 13.49 |
| Referencia | 0.5068 | 0.6000 | 15.53 | 16.11 |
| Referencia | 0.4966 | 0.5979 | 16.94 | 17.28 |
| Nueva | 0.5166 | 0.6340 | 18.51 | 18.23 |
| Nueva | 0.5073 | 0.6200 | 18.17 | 18.43 |
| Nueva | 0.5126 | 0.6333 | 19.05 | 17.23 |
| Nueva | 0.5046 | 0.6211 | 18.75 | 19.23 |

En la Tabla 9, se puede observar que todos los datos individuales provenientes de la formulación nueva cumplen consistentemente con todos los criterios de aceptación previamente establecidos. En contraste, la formulación de referencia no cumple con el criterio de %compresibilidad, al presentar tres de los cuatro

valores por debajo del límite de 18% de compresibilidad, aunque si satisface el criterio establecido para el ángulo de reposo, aunque con mayor variabilidad, con respecto a la formulación nueva. Esto se puede observar en la gráfica dispersión de %compresibilidad contra ángulo de reposo de la Figura 11.

Las dos formulaciones fueron contrastadas estadísticamente mediante el uso de la prueba *t* (de Student), los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Comparación de la formulación nueva con la de referencia

| Variable de Respuesta | Media (D.S.) Formulación Referencia | Media (D.S.) Formulación Nueva | Valor crítico de la Distribución <i>t</i> | G.L. | Valor de Probabilidad |
|-----------------------|--|-----------------------------------|---|------|-----------------------|
| Densidad aparente | 0.499 (0.006) | 0.510 (0.005) | -2.6417 | 6 | 0.0385** |
| Densidad compactada | 0.602 (0.012) | 0.627 (0.008) | -3.6012 | 6 | 0.0113 |
| % Compresibilidad | 17.01 (1.39) | 18.62 (0.037) | -2.2401 | 6 | 0.0663* |
| Angulo de reposo | 15.36 (1.67) | 18.28 (0.82) | -3.1339 | 6 | 0.0202** |

D.S. = Desviación estándar

G.L = grados de libertad

*Significativo ($\alpha = 0.10$)

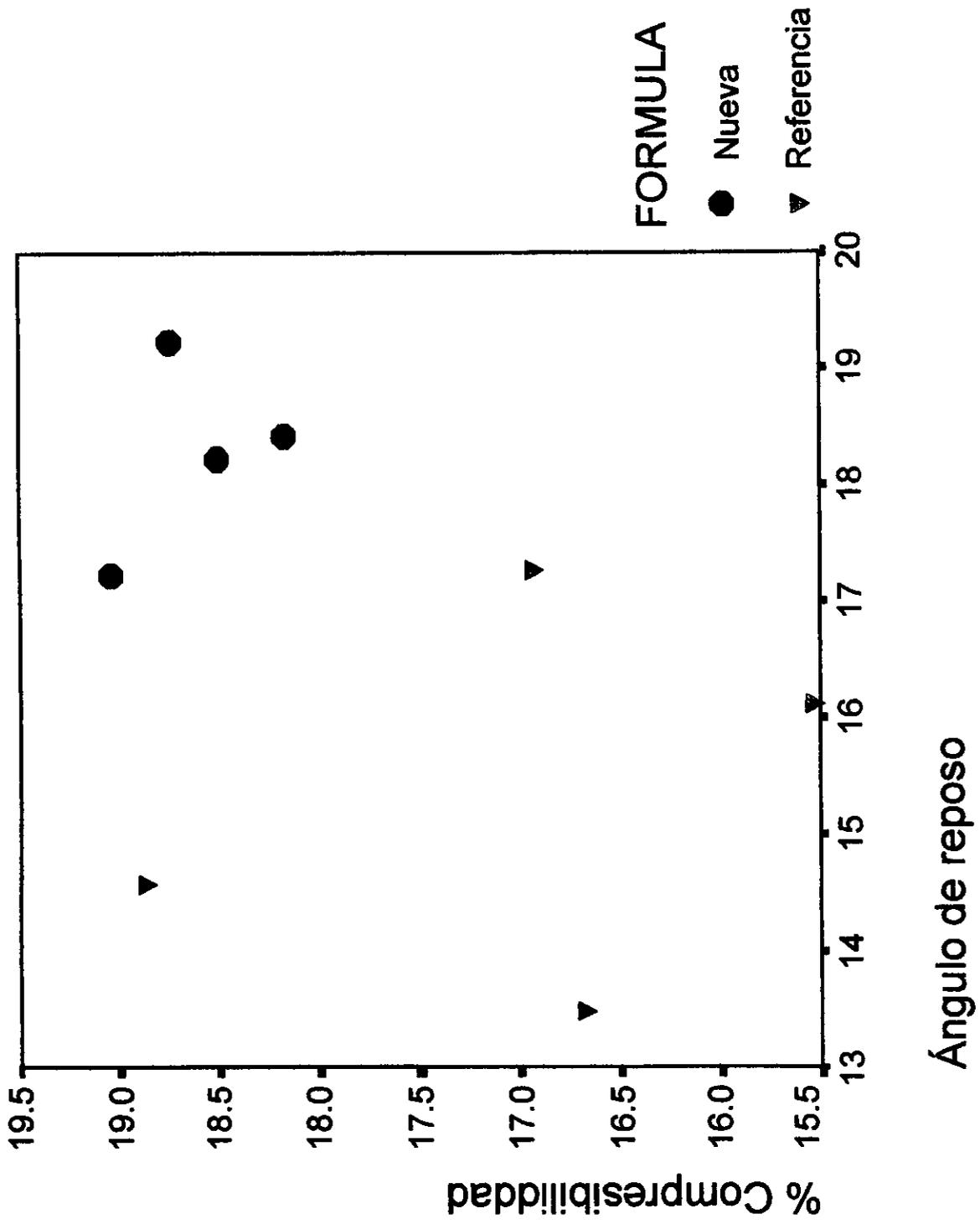
**Significativo ($\alpha = 0.05$)

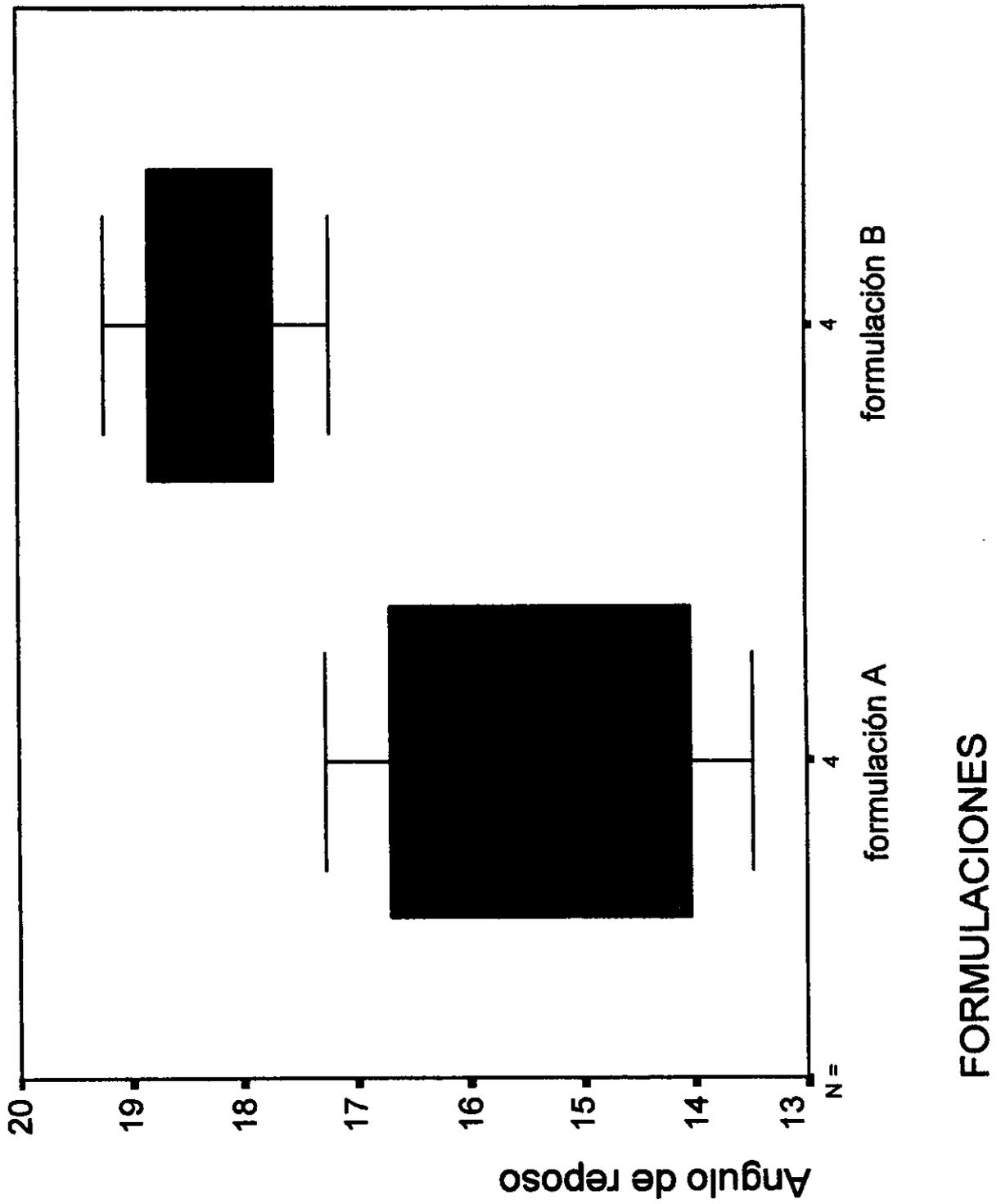
A partir de los resultados de la prueba *t*, se puede observar que existen diferencias significativas entre ambas formulaciones, para el porcentaje de compresibilidad, ángulo de reposo y densidad aparente.

Por todo lo anteriormente discutido, se puede considerar que los modelos de optimización han sido validados al demostrar que la formulación nueva (de reto) cumple consistentemente con los criterios de validación previamente establecidos

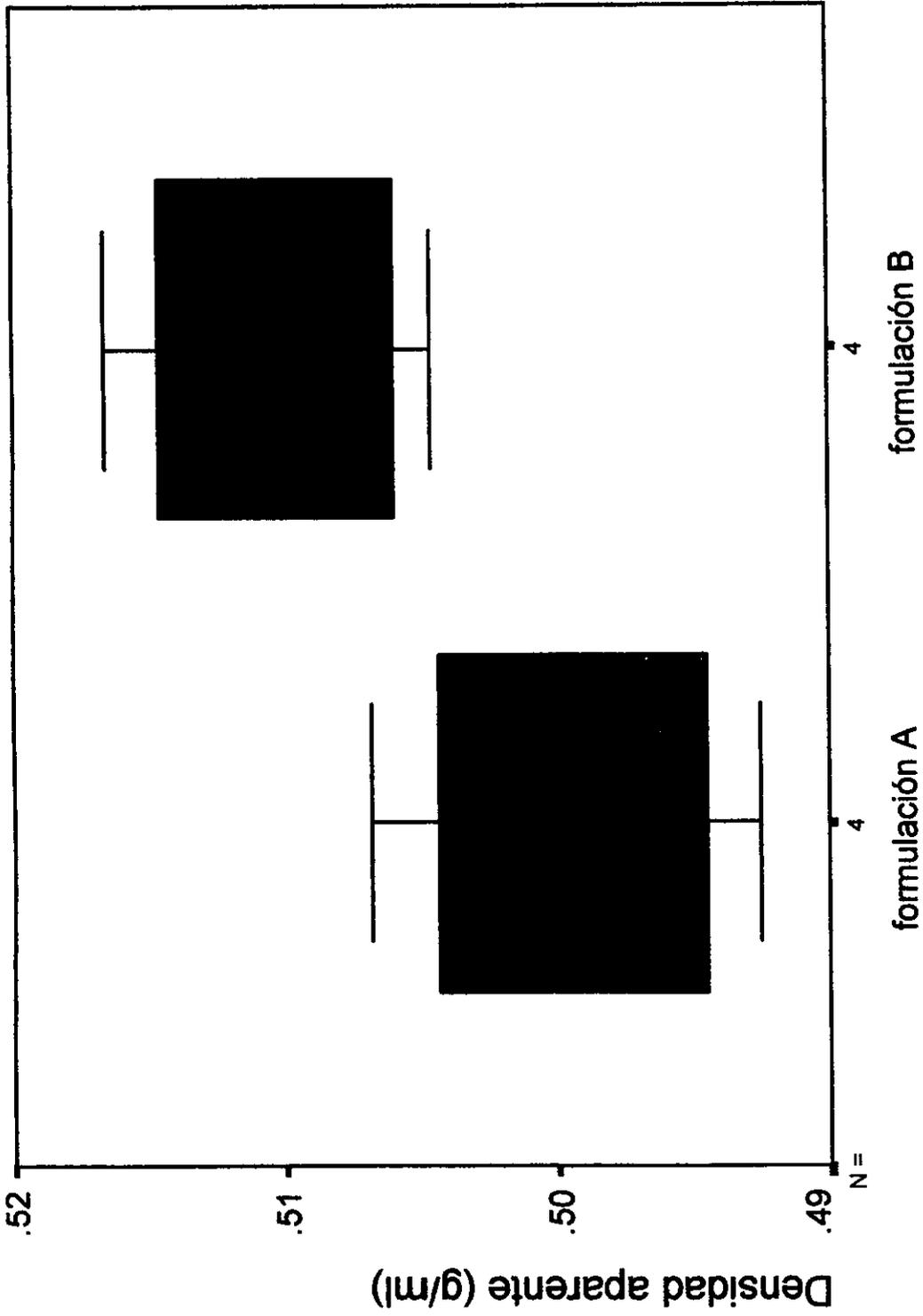
y que es superior en cuanto a su desempeño a la formulación de referencia obtenida de empíricamente. Con lo cual se observa una vez más, que la estrategia de diseño de experimentos es superior a cualquier estrategia de naturaleza empírica.

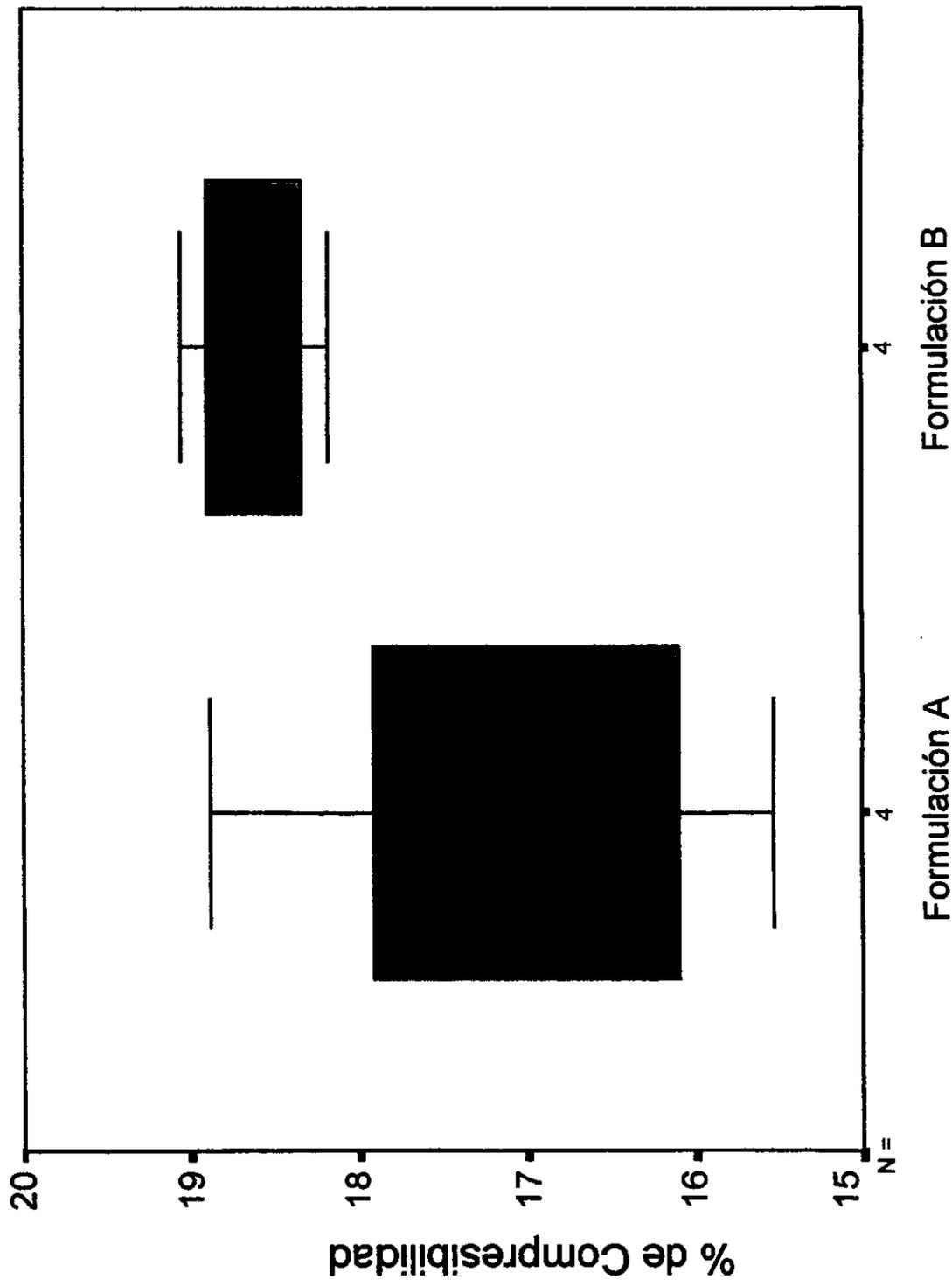
Figura 11: Diagrama de Dispersión %Compresibilidad vs Angulo de Reposo



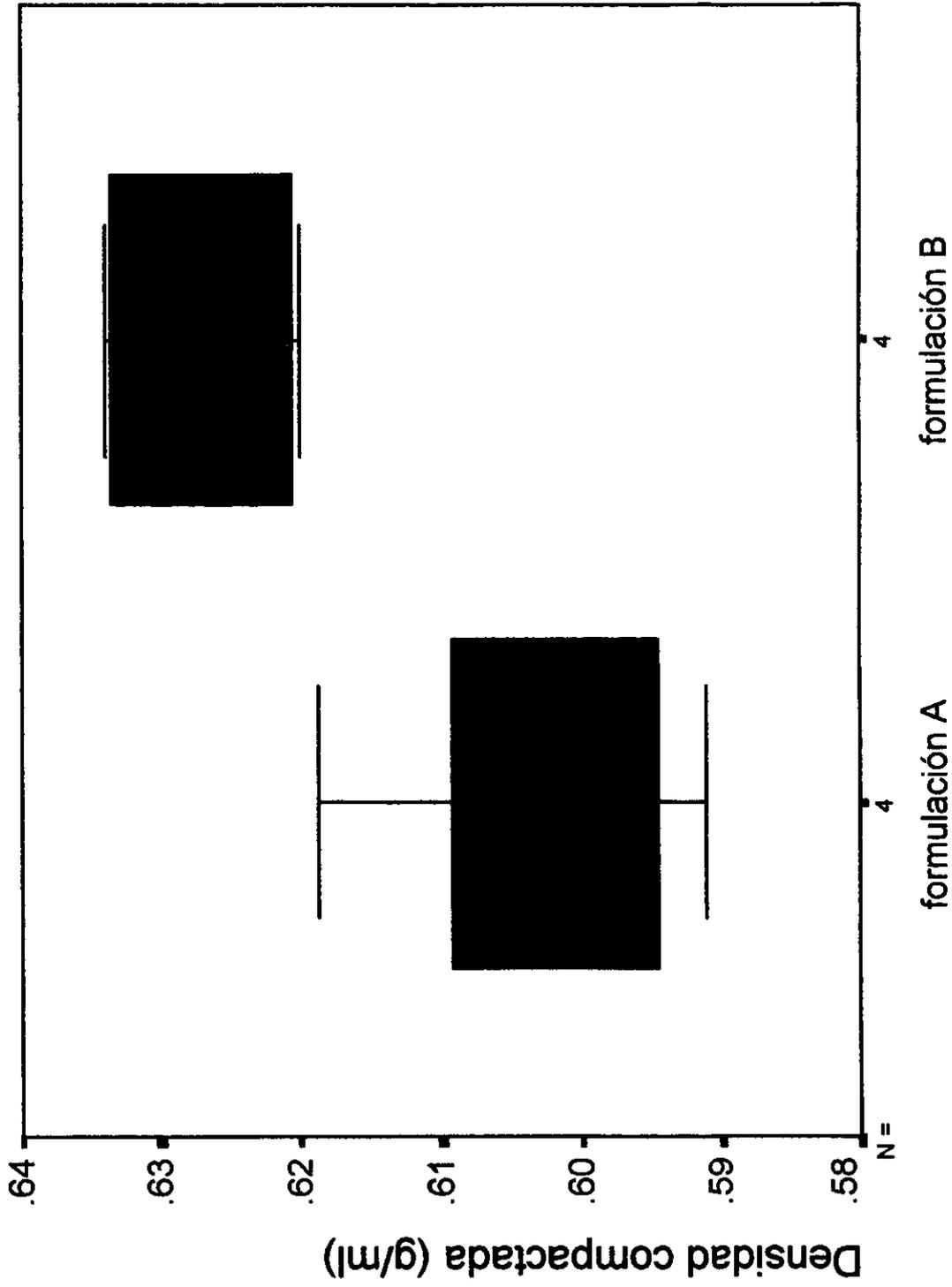


ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA





FORMULACIONES



FORMULACIONES

6.6.1.-Fabricación de tabletas de Ibuprofeno

Finalmente con el objetivo de evaluar el desempeño de la formulación desarrollada durante el proceso de compresión, se elaboraron 3 lotes de 600 gramos de granulado. El procedimiento de manufactura aplicado corresponde al descrito en el anexo 2.

Los resultados obtenidos aparecen en la siguiente tabla:

| Determinación | Especificación | Lote TF181198 | Lote TF191198-1 | Lote TF 191198-2 |
|-------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| Peso promedio | 494 - 546 mg | 520.96 mg | 520.02 mg | 518.89 mg |
| Dureza | 7.0 - 11 Kp | 8.76 Kp | 9.71 Kp | 9.53 Kp |
| T. Desintegración | Máximo 30 min. | 20 min, 12 seg | 22 min, 15 seg | 19 min, 10 seg |
| % de Friabilidad | No más del 1% | 0.76% | 1.00% | 0.80% |

De acuerdo a los resultados obtenidos concluimos que esta formulación nos permite obtener tabletas que cumplen con las especificaciones físicas de calidad esperadas, sin embargo será indispensable determinar los otros parámetros farmacopeicos empleados para caracterizar este tipo de medicamentos en especial el perfil de disolución y de esta forma llegar a una conclusión final.

VII. Conclusiones

- El objetivo inicial de esta tesis era determinar el perfil reológico del Ibuprofeno, a fin determinar los excipientes que emplearíamos en el desarrollo de la formulación de tabletas de mismo. Al finalizar esta etapa, concluimos que el fármaco en estudio no cumple con las características reológicas indispensables para ser formulado por compresión directa.
- En la selección de excipientes se aplicó el diseño Simplex Tamiz, concluyendo que los excipientes que impactan favorablemente el perfil reológico del Ibuprofeno son Avicel PH 200, Acdisol, Aerosil, Lactosa y Estearato de Magnesio.
- Durante la fase de optimización se evaluó el efecto de los excipientes de mayor relevancia en el perfil reológico esperado: Avicel PH 200 (agente de compresión directa) y Acdisol (desintegrante). Estos excipientes favorecen la compresión directa y contribuyen a predecir un adecuado perfil de disolución del fármaco, de esta forma la formulación desarrollada no solo cumple con las características de compresibilidad deseadas.
- Los resultados obtenidos durante la etapa final de validación, permiten afirmar que la formulación identificada como "nueva", cumple consistentemente con todos los criterios de aceptación previamente establecidos.
- Finalmente los resultados obtenidos nos permiten concluir que el empleo del diseño estadístico de experimentos, no solo reduce sustancialmente el tiempo y los costos inherentes al proyecto, también facilita encontrar la respuesta óptima, así como retar los resultados obtenidos de forma tal que determinemos la formulación óptima y validemos su pertinencia.

VIII: Recomendaciones

- I. El contar con una formulación que cumple con las características reológicas requeridas para su fabricación por compresión directa, nos lleva a la siguiente fase del desarrollo de las tabletas, determinar el perfil de desempeño que presentará al someterse al proceso de compresión. Esta fue la razón por la cual se fabricaron tres lotes piloto, mismos que presentaron un buen desempeño. Sin embargo es necesario fabricar lotes de un tamaño mayor para corroborar la información obtenida, estableciendo como criterio de aceptación las determinaciones analíticas establecidas en la USP XXIV, para tabletas de Ibuprofeno.
- II. Durante el proceso de compresión será necesario aplicar un estricto monitoreo del mismo, estableciendo previamente los criterios de aceptación para cada variable evaluada.
- III. Determinar la estabilidad del medicamento obtenido.
- IV. Desarrollar el procedimiento normalizado de manufactura, de tabletas de Ibuprofeno 400 MG
- V. Escalar el proceso de manufactura de tabletas de Ibuprofeno al tamaño estándar del lote.
- VI. Validar el proceso de manufactura de tabletas de Ibuprofeno 400 MG, de forma tal que se cuente con información que nos permita determinar la consistencia del proceso.

IX ANEXOS

ANEXO 1



Tecnología Farmacéutica

| | | | | |
|---|-------------------|-----------------|--|-----------------------|
| Evaluación reológica de polvos y granulados | | | PNO: Control de Calidad | |
| | | | PNO: TFTV-001 | En vigor: Junio, 2000 |
| Escrita por: | Revisada por: | Aprobada por: | Sustituye a: Enero, 1997 Próxima revisión: Junio, 2002 | |
| M. S. Alpizar R. | M. González P. Y. | J. Pérez Ruelas | | |

Página 1 de 6

1.-**Objetivo:** Describir la metodología a seguir durante la caracterización reológica de polvos y granulados.

2.-**Alcance:** Este procedimiento involucra a estudiantes, académicos, tesis, investigadores y técnicos académicos del laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

3.-**Políticas:**

- Es responsabilidad del personal asignado a la evaluación reológica de polvos y granulados el conocer y seguir la metodología descrita en procedimiento.
- Es responsabilidad del académico que dirige el grupo o proyecto el verificar que se dé estricto seguimiento a los lineamientos descritos en este procedimiento.
- Es responsabilidad del coordinador del laboratorio de Tecnología Farmacéutica administrar este procedimiento.

4.-**Seguridad:**

El personal involucrado en la evaluación reológica de granulados y polvos, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada. Cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería.

Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actúe como supervisor.

5.-**Procedimiento:**

La evaluación reológica de polvos y granulados tiene como objetivo el establecer el futuro comportamiento de los mismos en el desarrollo de una forma farmacéutica. Las determinaciones que se describen a continuación son: distribución de tamaño de partícula, densidad aparente, compactada y verdadera; ángulo de reposo, velocidad de flujo; de los resultados obtenidos se desprende el cálculo de índice de compresibilidad.



5.1.-Distribución de tamaño de partícula.

El objetivo de esta determinación es conocer la distribución del tamaño de las partículas que componen el granulado o polvo. De acuerdo a las características de los granulados y polvos empleados en el desarrollo de formas farmacéuticas convencionales, se emplea el método de tamizado, su fundamento es la separación física de las partículas por efecto mecánico.

Equipo :

- Balanza granataria
- Cronometro
- Soporte Rotap
- Juego de tamices de acero inoxidable de 20 cm de diámetro: 20, 40, 60, 80, 100, 150, base y tapa.
- Brocha de cerdas suaves
- Espátula de cromo – níquel acanalada.
- Aire comprimido libre de aceite

Metodología:

- 1.-Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas, del cubículo de proceso asignado; de la balanza granataria y de los tamices (deben estar libres de polvo y secos)
- 2.-Identificar el cubículo de proceso asignado.
- 3.-Identificar y pesar cada uno de los tamices, incluyendo la base. Registrar el peso de cada tamiz.
- 4.-Ordenar la columna de tamices, iniciando con la base y de forma ascendente colocar el tamiz 150, 100, 80, 60, 40 y 20
- 5.-Pesar exactamente alrededor de 10 gramos de muestra. Colocarlos sobre el tamiz # 20. Tapar y sujetar la columna de tamices al Rotap con el dispositivo de seguridad.
- 6.-Conectar el Rotap a la toma de corriente, encender y dejar operar durante 5 minutos.
- 7.-Apagar el Rotap y desconectarlo. Con precaución retirar la columna de tamices del Rotap y pesar nuevamente cada tamiz, incluyendo la base.
- 8.-Por diferencia de peso determinar la cantidad de polvo o granulado retenido en cada tamiz:

$$\% \text{ Retenido} = P_2 - P_1 / m \times 100$$

Donde: P_1 , es el peso del tamiz al iniciar la determinación
 P_2 , es el peso del tamiz al finalizar la determinación
 m , es el peso del polvo o granulado evaluado



9.-Repetir la determinación 5 veces.

10.-Graficar los resultados obtenidos, colocando en el eje de las "X" el número de tamiz y en el eje de las "Y" el porcentaje retenido en cada tamiz.

| No. malla | Tamaño de abertura (mm) ASTM |
|-----------|------------------------------|
| 20 | 840 |
| 40 | 420 |
| 60 | 250 |
| 80 | 177 |
| 100 | 149 |
| 150 | 105 |

5.2.-Densidad aparente y densidad compactada.

Esta determinación nos permite conocer el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios vacíos entre las partículas y la porosidad entre las mismas.

Equipo :

- Balanza analítica
- Probeta de vidrio pyrex calibrada de 50 mL (3)
- Soporte universal y anillo metálico (diámetro interno 6.0 cm)
- Vernier
- Espátula de cromo – níquel acanalada.

Metodología:

- 1.-Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas, del cubículo de proceso asignado; de la balanza analítica y de la probeta (deben estar libre de polvo y seca)
- 2.-Identificar el cubículo de proceso asignado.
- 3.-Pesar por triplicado exactamente alrededor de 30 gramos del material por evaluar (polvo o granulado).
- 4.-Inclinar la probeta hasta formar un ángulo de 45° con referencia a la mesa de trabajo. Conservando esta posición depositar en la probeta la muestra por evaluar, evitando que el polvo o granulado se deposite en las paredes de la probeta. Sin movimientos bruscos colocar en posición vertical la probeta con la muestra.
- 5.-Determinar el volumen inicial (V_1)
- 6.-Sujetar el anillo metálico al soporte universal a una distancia de 5 cm de la base del mismo. Señalar la correcta posición del anillo sobre el soporte universal.



7.-Colocar la probeta con la muestra en el centro del anillo metálico y sujetar el mismo al soporte universal, a la distancia establecida en el punto anterior (6)

8.-Subir la probeta hasta el límite del anillo metálico y dejarla caer sobre la base del soporte universal.

9.-Repetir esta operación 10, 20, 30, 50, 80, 100, 150, 200, 300 y 400 veces. Al finalizar cada etapa verificar el volumen obtenido. Con los datos obtenidos construir una gráfica, colocando en el eje de las "X" en número de golpes y en el eje de las "Y" el volumen determinado.

10.-La densidad aparente: $d_a = \text{masa} / \text{volumen inicial } (V_1)$
La densidad compactada: $d_c = \text{masa} / \text{volumen constante o final } (V_c)$

11.-Con las lecturas de densidad aparente y compactada determinar el índice de compresibilidad:
 $\%C = (\text{densidad compactada} - \text{densidad aparente}) / \text{densidad compactada}$

| % Compresibilidad | Tipo de flujo |
|-------------------|---------------|
| 5 – 15 | Excelente |
| 12 – 16 | Bueno |
| 18 – 21 | Regular |
| 23 – 25 | Pobre |
| 33 – 38 | Muy Pobre |
| > 40 | Pésimo |

5.3.-Velocidad de flujo.

Esta determinación nos permite conocer la capacidad de fluidez de polvos y granulados; la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas, y entre las partículas y la tolva de alimentación de la dosificadora de polvos o tableteadora.

Equipo :

- Balanza analítica
- Cronómetro
- Medidor de velocidad de flujo (flujometro) Erweka
- 05 vasos de precipitados de vidrio pyrex de 50 mL
- Espátula acanalada

Metodología:

- 1.-Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas, del cubículo de proceso asignado; de la balanza analítica, del flujometro (deben estar libre de polvo y seca)
- 2.-Identificar el cubículo de proceso asignado.



- 3.-Pesar por quintuplicado exactamente alrededor de 25 gramos del material por evaluar
- 4.-Identificar y pesar los 05 vasos de precipitado.
- 5.-Verificar la limpieza del embudo del flujometro. Colocar la perilla de ajuste de nivel de apertura en posición no. 5 (PNO: Operación del Flujometro)
- 6.-Colocar en la salida del embudo del medidor de flujo un vaso de precipitado previamente identificado y pesado previamente.
- 7.-Colocar en el embudo del medidor de flujo 25 gramos del material por evaluar.
- 8.-Operar simultáneamente el medidor de flujo y el cronómetro.
- 9.-Pesar el vaso de precipitados con la muestra.
- 10.-Repetir la determinación 04 veces más.
- 11.-Calcular la velocidad de flujo: $V_f = m / t$
Donde m = peso de vaso de pp. y muestra – peso vaso de pp. vacío (en gramos).
 t = tiempo requerido por la muestra en segundos

5.4.-Ángulo de reposo.

Esta determinación contribuye al conocimiento de la forma y tamaño de las partículas. El ángulo de reposo nos permite predecir su flujo y de esta forma seleccionar la forma farmacéutica, y el método de fabricación acorde al fármaco, polvo o granulado evaluado.

Equipo :

- Balanza analítica
- Embudo de vidrio, liso de cola corta.
- Soporte universal
- Anillo metálico
- Vernier
- Papel milimétrico
- Espátula acanalada

Metodología:

- 1.-Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas, del cubículo de proceso asignado; de la balanza analítica, del embudo (deben estar libre de polvo y seca)
- 2.-Identificar el cubículo de proceso asignado.



- 3.-Rectificar que la mesa de trabajo se encuentre limpia y nivelada.
- 4.-Colocar en el centro del anillo metálico el embudo de vidrio. Sujetar el anillo al soporte universal de forma tal que la distancia entre la salida del embudo (extremo inferior) y la superficie de la mesa sea de 10 cm
- 5.-Tapar la salida del embudo con una lamina de papel aluminio.
- 6.-Pesar exactamente alrededor de 10 gramos del material por evaluar (polvos y / o granulados).
- 7.-Colocar lentamente en el embudo. Retirar el papel aluminio de la salida del embudo, dejando fluir libremente el material evaluado.
- 8.-Observar la forma del montículo obtenido. Medir la altura y diámetro del mismo, tener especial cuidado de no modificarlo.
- 9.-Desmontar el embudo y limpiar cuidadosamente. Colocarlo nuevamente en el anillo metálico.
- 10.-Repetir la determinación con 4 muestras más (la determinación se realiza por quintuplicado)
- 11.-Calcular el ángulo de reposo:

$$\text{Ángulo de reposo} = \text{Tangente}^{-1} (h / r)$$

Donde h = altura el montículo.

r = radio del montículo.

| Ángulo de reposo | Tipo de flujo |
|------------------|---------------|
| < 25 | Excelente |
| 25 – 30 | Buena |
| 30 – 40 | Regular |
| > 40 | Pobre |

Bibliografía:

- Wells Y. James. The Physicochemical Properties of Drug of Drug Substances. Ed. John Wiley & Sons. 1990. USA
- Liberman Herbert A. Leon Lachman. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet. Vol. 1. Ed. Marcel Dekker Inc. 1989. USA

ANEXO 2



Tecnología Farmacéutica

| | | | | |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------|--|-----------------------|
| Formulación de tabletas de Ibuprofeno | | | PNO: Fabricación | |
| | | | PNO: TFII-001 | En vigor: Junio, 2000 |
| Escrita por: | Revisada por: | Aprobada por: | Sustituye a: Nuevo Próxima revisión: Junio, 2002 | |
| M. S. Alpizar R. | M. González P. Y. | J. Pérez Ruelas | | |

Página 1 de 2

1.-Descripción: Polvo blanco, libre de impurezas, con ligero olor característico.

| <u>Componente</u> | <u>%</u> |
|-----------------------|----------|
| Ibuprofeno | 76.19 |
| Avicel PH 200 | 20.00 |
| Acdisol | 0.100 |
| Estearato de Magnesio | 0.323 |
| Aerosil 200 | 0.476 |
| Lactosa (SP) | 2.911 |

2.-Equipo:

- Cronómetro
- Espátula de cromo – níquel acanalada.
- Tamiz de acero inoxidable de 20 cm. de diámetro no. 40
- Balanza analítica.

3.-Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura de la formulación de tabletas de Ibuprofeno, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada. Cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería.

Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actué como supervisor.

4.-Procedimiento:

4.1.-Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas, del cubículo de proceso asignado; de la balanza analítica y el tamiz (debe estar libre de polvo y seco)

4.2.-Identificar el cubículo de proceso asignado.



4.3.-Pesar las materias primas requeridas. Identificar las materias primas pesadas y trasladarlas al cubículo de procesos asignado.

4.4.-Tamizar el Ibuprofeno por malla no. 40

4.5.-Mezclar el Ibuprofeno y Avicel PH 200, durante 15 minutos. (Mezcla "A")

4.6.-Adicionar Acdisol a la mezcla "A", Mezclar durante 10 minutos (Mezcla "B")

4.7.-Tamizar el estearato de magnesio y el aerosil por malla no. 40 //(Mezcla "C")

4.8.-Mezclar "B" y "C", durante 5 minutos.

4.9.-Determinar el peso de la mezcla obtenida en el paso 4.8

4.10.-Determinar el rendimiento:

% Rendimiento = Peso de mezcla final (4.8) / 100 gramos

4.11.-Verificar el orden y limpieza de la tableteadora Killian

4.12.-Colocar los punzones planos de 9mm y ajustar la máquina

4.13.-Comprimir las tabletas.

4.14.-Determinar el rendimiento obtenido

4.15.-Evaluar la calidad de las tabletas fabricadas

X. Bibliografía

- 1.-Lieberman H. A., and Lachman L., "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 1, 2. Marcel Dekker Inc. First Edition. USA, 1982
- 2.-Pharmazeutische Wirkstoffe: Synthesen, Patente, Anwendungen / von A. Kleemann U. J. Egel.- 2., neubearb. u. erw. Aufl. – Stuttgart. New York. Thieme, 1982.
- 3.-Lachman L., H. A. Lieberman. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Third Edition. Ed. Lea & Febiger. USA, 1986.
- 4.-Villafuerte Robles Leopoldo. "Diseño de medicamentos". COSNET – Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. México, 1987.
- 5.-Alpizar Ramos. M S., Pérez Ruelas J. "Manual de Prácticas de Tecnología Farmacéutica II". 3ª Edición. Facultad de Química, UNAM. México, 1987.
- 6.-Wells Y. James. "The Physicochemical Properties of Drug Substances". First Edition. Ed. John Wiley & Sons. USA, 1990.
- 7.- Cornell A. John. "Experiments with mixtures designs, and the analysis of mixture data". 2nd Edition. John Wiley & Sons Inc. USA. 1990.
- 8.-Roman D. Fernando. "Innovación y Desarrollo Farmacéutico". 1ª Edición. Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C. México, 1990
- 9.-Spiegel R. Murria "Estadística". 2º Edición. Mc. Graw – Hill. USA, 1991.
- 10.-Clark G. Wesley & Crag D. Brater. "Farmacología Médica". 13ª Edición. Editorial Mosby. USA. 1992
- 11.-Lawson John, Madrigal L. José, Erjavec John. "Estrategias Experimentales para el Mejoramiento de la Calidad en la Industria". 1ª Edición. Grupo Editorial Iberoamérica, S.A. de C. V. México, 1992.
- 12.-Smolinske C. Susan. "Handbook of food, drug and cosmetic excipients". First Edition Press, Inc. USA, 1992.
- 13.-Yee Young Lloyd & Koda – Kimble Mary Anne. "Applied therapeutics: The Clinical use of drugs". Sixth edition. Applied Therapeutics Inc. Vancouver, WA., 1992
- 14.-Ansel, H. C. y Popovich N. G. "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems". 5ª Edition. Ed. Lea & Febiger. USA, 1993.
- 15.-Mendenhall W., Reinmuth E. James & Beaver J. Robert. " Statistics for Management and Economics". Seventh Edition. Duxbury Press. USA, 1993

- 16.- "Handbook of Pharmaceutical Excipients". The Pharmaceutical Press London. Second Edition. UK. 1994
- 17.-Mc. Van Bárbara. "Referencias Farmacéuticas: Manual de Consulta". 1ª Edición. Editorial Manual Moderno. México, 1995
- 18.-Remington, "The Science and Practice of Pharmacy" Marck Publishing Company. 19th Edition. USA, 1995.
- 19.-Mutschler Ernest & Hartmut Derendorf. "Drug Actions: Principles and Therapeutic Aspects". First Edition. Med Pharm – Scientific Publishers. Germany, 1995.
- 20.-Myers H. Raymond & Montgomery C. "Response Surface Methodology". First Edition. John Wiley & Sons, Inc. USA, 1995.
- 21.-Kenkel L. James. "Introductory Statistics for Management and Economics". Fourth Edition. Duxbury Press. USA, 1996.
- 22.-Schwartz B. Joseph & O'Connor Robert. "Modern Pharmaceutics". Edited by Gilbert S. Banker & Christopher T. Rhodes. Third Edition. Marcel Dekker Inc. USA, 1996.
- 23.-Pascal Wehrle, Daniel Korner and Simon Benita. "Sequential Statistical Optimization of a Positively-Charged Submicron Emulsion of Miconazole". Pharmaceutical Development and Technology, 1(1), 97-111 (1996)
- 24.-Goodman y Gilman. "Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 9ª Edición. Editorial Mc. Graw – Hill Interamericana. México, 1996
- 25.-"European Pharmacopoeia". Third Edition. European Department of the Quality Medicines within the Council of Europe, Strasbourg. June, 1996
- 26.-Bolton Sanford. "Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications". Third Edition. Marcel Dekker, Inc. USA, 1997.
- 27.-Allen V. Loyd. "The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding". American Pharmaceutical Association. First Edition. USA, 1997
- 28.-"Drug Interactions Monographs 1996". Applied Therapeutics, Inc. USA, 1997
- 29.-Montgomery Douglas C. "Design and Analysis of Experiments". Fourth Edition. John Wiley & Sons, Inc. USA, 1997
- 30.-Ruey-ching Hwang, Mary K. Gemoules, Daniel S. Ramiose & Catherine E. Thomasson. "A Systematic Formulation Optimization Process for a Generic Pharmaceutical Tablet". Pharmaceutical Technology. May, 1998.

31.-"Diccionario de Especialidades Farmacéuticas". Ediciones PLM, 44^a
Edición. México, 1998.

32-Secretaría de Salud. "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos". 7^a
Edición. México, 2000.

33.-"United States Pharmacopoeia XXIV". Mack Publishing Company. 24th
Edition USA, 2000