

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**ANÁLISIS DE DIFERENTES PROCESOS DE MANUFACTURA DE
TABLETAS DE CX-25.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

GONZÁLEZ RUÍZ JUAN CARLOS



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Agradecimientos y Dedicatorias.

Sobre todas las cosas, a quien debo todo lo que soy, a mi escudo y fortaleza en los momentos difíciles, quien guía mis pasos, el que extiende su brazo y gracias a su inmenso amor y misericordia puedo seguir adelante cada día.

Gracias Dios por tu Fidelidad e Incomparable Amor.

A ella quien con su amor siempre procura lo mejor para mi, quien ha estado conmigo en los momentos difíciles y siempre tiene una palabra de aliento para ayudarme a salir adelante.

Mi Mamá.

A él, quien muy a su manera me ha enseñado que la disciplina y la constancia deben formar parte de mi, que nunca debo bajar las manos ante las adversidades y que los obstáculos deben ser escalones en los momentos difíciles.

Mi Papá.

A ellos, quienes me han apoyado en los momentos difíciles y me han brindado su mano para apoyarme en los momentos en los que los he necesitado, mis hermanos.

Francisco Alfredo y Luis Angel.

A ella, mi compañera, amiga y pareja de toda la carrera, con quien he pasado los momentos más hermosos de mi vida tanto dentro como fuera de las aulas, quien compartió conmigo los momentos difíciles y las satisfacciones de recorrer uno a uno los peldaños de la carrera, a la niña de quien me enamore y que me impulsó a seguir adelante y no rendirme, de quien recibí amor y apoyo en todos los sentidos, muchas gracias princesita, siempre estarás en mi corazón.

Hilda Huerta Barrientos.

A todos ellos quienes con sus consejos, cariño y apoyo incondicional me ayudaron a seguir adelante y a saber que siempre hay un objetivo por el cual luchar sin desmayo.

Familia Huerta Barrientos.

A ellos, quienes me apoyaron en los momentos difíciles, quienes me animaron y me dieron una palabra de aliento justo en el momento preciso cuando las cosas parecían no tener sentido para mi.

Alejandro Marino, Ovidio, Jazmin, Fabiola, Andrea, Ana Belle, Sara.

A mis compañeros y amigos del área de Tecnología de la Producción de Sólidos, por su apoyo incondicional y sus buenos consejos, principalmente a **Martha Hernández** por compartir conmigo este proyecto.

A la Profesora **Ma. del Socorro Alpizar Ramos** a quien admiro y respeto, quien me apoyo de manera incondicional para la realización de esta tesis.

A **Juan Daniel Valenzuela, Fernando González Contreras y a la Lic. Pérez** por creer en mi, brindarme su confianza y darme la oportunidad de demostrarles que podía salir adelante con el proyecto que me encomendaron.

A todos y cada uno de **mis profesores** de quienes tuve la valiosa oportunidad de aprender, quienes con sus consejos fueron formando en mi a una mejor persona tanto profesional como humanamente.

A mi segunda casa, de la que me siento realmente orgulloso de pertenecer, a la que le debo mi preparación profesional y en donde viví parte de los mejores momentos de mi vida.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

ÍNDICE

	Página
1.0 Objetivos	3
1.1 Objetivo Central	3
1.2 Objetivos Particulares	3
2.0 Introducción	4
3.0 Generalidades	6
3.1 Tabletas	6
3.2 Caracterización de las Tabletas	15
3.3 Excipientes	17
3.4 Fármaco en Estudio	19
4.0 Planteamiento del Problema	23
5.0 Desarrollo Experimental	24
5.1 Antecedentes	24
5.2 Plan de Trabajo	26
5.2.1 Investigación de los proveedores potenciales que ofrecen el principio activo con propiedades adecuadas para ser procesado por compresión directa	26
5.2.2 Propuesta cuali-cuantitativa de las formulaciones potenciales	27
5.2.3 Propuesta de las operaciones unitarias necesarias y los tiempos de proceso invertidos en cada una, considerando las formulaciones propuestas	29
5.2.4 Análisis reológico de las mezclas obtenidas con cada formulación	31

	Página
5.2.5 Fabricación de lotes piloto de 8.0 Kg de cada una de las formulaciones propuestas	34
5.2.6 Registros de los Controles en Proceso: Peso Promedio, Dimensiones, Dureza, Tiempos de Desintegración y % de Friabilidad	34
6.0 Conclusiones	38
7.0 Bibliografía	39

1.0 Objetivos.

1.1 Objetivo Central:

Evaluar el Proceso de Manufactura de Tabletas de CX-25 empleando las dos alternativas que ofrecen mayores ventajas al productor.

1.2 Objetivos Particulares:

- 1.2.1** Investigar las propiedades reológicas del fármaco CX-25.
- 1.2.2** Proponer una formulación con propiedades reológicas tales que permitan la manufactura de tabletas por compresión directa y que proporcione ventajas al productor.
- 1.2.3** Proponer las operaciones unitarias y los tiempos de proceso invertidos en cada una, considerando la formulación propuesta.
- 1.2.4** Fabricar un lote piloto con la formulación propuesta.
- 1.2.5** Comparar el proceso de manufactura actual (granulación vía húmeda) con el proceso propuesto (compresión directa) y evaluar la factibilidad de cambio.

2.0 Introducción [1, 2, 3, 4, 12].

El fármaco CX-25 es un analgésico, antiinflamatorio y antipirético no esteroideo indicado para aliviar el dolor de leve a moderado (dolor de cabeza, dolor dental, ótico, dolor muscular, torceduras, contusiones, lumbalgias, dismenorrea primaria), así como para el alivio temporal de molestias y dolores asociados con el resfriado común. Reduce el dolor, edema y fiebre asociados con la inflamación. Se presenta en comprimidos que contienen 200 a 800 mg; únicamente la dosis de 200 mg puede obtenerse sin prescripción.

El fármaco CX-25 se ha utilizado en pacientes con ulceración péptica conocida o antecedentes de intolerancia gástrica a otros agentes tipo Aspirina. De los pacientes que toman tabletas de CX-25, un 5 a 15% experimentan efectos colaterales gastrointestinales; los más comunes son epigastralgia, náuseas, pirosis y sensación de "plenitud" en el tracto gastrointestinal. No obstante, la incidencia de estas acciones colaterales es menor que la ocasionada por la Aspirina y la Indometacina.

El fármaco CX-25 es un derivado del ácido propiónico, inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, con efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos al inhibir a la ciclooxigenasa y reducir la formación de precursores de las prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico.

El proceso de manufactura de tabletas ha estado cambiando significativamente por la introducción del proceso de compresión directa y de nueva maquinaria de alta velocidad. Estos dos desarrollos han incrementado las demandas en la funcionalidad de excipientes en términos de flujo y propiedades de compresión. La ingeniería de partícula de excipientes individuales y la combinación de éstos utilizando coprocesamiento, han proporcionado una atractiva herramienta para el desarrollo de excipientes altamente funcionales que se adecuan a los modernos procesos de manufactura de tabletas.

Las tabletas son la forma de dosificación preferida por los pacientes, farmacéuticos y los médicos debido a que proporcionan exactitud de dosis, son de fácil administración para el paciente, su manufactura no es tan complicada y se pueden producir con relativamente bajos costos.

De una manera muy general, puede afirmarse que la industria farmacéutica se sirve de tres métodos para fabricar las tabletas: la granulación vía húmeda, la granulación vía seca y la compresión directa. Sin embargo, la sencillez y costo-efectividad de la compresión directa ha posicionado a este método de manufactura como la más atractiva alternativa frente a los procesos tradicionales de granulación. En una encuesta realizada en 1992 por Shangraw et al. concerniente al proceso de manufactura preferido por las industrias farmacéuticas descubrió lo siguiente: cerca del 41.5 % indicó que están en un proceso de cambio; 41.5 % indicó que prefieren tanto la granulación vía húmeda como la compresión directa y

sólo un 17.2 % indicó que no prefiere el proceso de compresión directa como método de manufactura de tabletas.

En la actualidad, las tabletas de CX-25 son producidas bajo el esquema tradicional de granulación vía húmeda ya que proporciona resultados satisfactorios desde el punto de vista operativo y funcional, incluso, se ha llegado a obtener un proceso bastante robusto y de cierta forma predecible. Sin embargo, este proceso tiene el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales lo que lo convierte en un proceso costoso y en el que se incrementa el riesgo de resultados fuera de especificación del producto debido a la alta exposición del mismo al medio ambiente.

Por otro lado, el proceso de compresión directa representa una alternativa atractiva debido a que en dicho proceso, se reducen significativamente los requerimientos que para la granulación vía húmeda resultan indispensables. Sin embargo, debemos mencionar que este proceso está altamente influenciado por las características fisicomecánicas de los excipientes a utilizar por lo que la selección de los mismos representa la etapa más importante en el desarrollo de este proceso.

Por lo antes expuesto, en el presente trabajo se realiza una evaluación de ambos procesos de manufactura (granulación húmeda y compresión directa), con la finalidad de proponer la viabilidad de un cambio en el proceso de fabricación actual que represente ventajas operativas, funcionales y económicas.

3.0 Generalidades [1, 5, 7, 17].

3.1 Tabletas.

Las tabletas pueden definirse como formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, preparadas por moldeo o compresión, que contienen principios activos y excipientes. Desde fines del siglo XIX su uso ha sido ampliamente difundido y su gran popularidad continúa. El término *comprimido* se cree que fue utilizado por primera vez por John Wyeth and Brother's de Filadelfia. Durante el mismo período se introdujeron los comprimidos moldeados para utilizarse como comprimidos *hipodérmicos* para la preparación extemporánea de soluciones para inyecciones. Los comprimidos continúan siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen al fabricante (p. ej. sencillez en su manufactura, estabilidad, fácil manejo, transportación, venta, susceptibles de fabricación a gran escala con rapidez, costo de fabricación relativamente bajo, es posible elaborarlas con elegancia debido a la diversidad de formas que pueden obtenerse) y al paciente (p. ej. exactitud en la dosis, compactación, facilidad de transporte, sabor suave y facilidad de administración).

Aunque los mecanismos básicos para su elaboración no han variado, la tecnología en esta forma farmacéutica ha cambiado mucho. Continuamente se hacen esfuerzos para comprender más claramente las características físicas de la compactación de los polvos y de los factores que afectan la disponibilidad del fármaco después de la administración oral. Los equipos con los que se realiza la compresión continúan perfeccionándose tanto en lo que respecta a la velocidad de producción como a la uniformidad de los comprimidos.

A pesar de que con frecuencia los comprimidos son de forma discoide, los hay también redondos, cuadrangulares, ovales, oblongos, cilíndricos o triangulares. Pueden diferir mucho en tamaño y peso, según sea la cantidad de fármaco que contengan y el método de administración propuesto. De acuerdo con el método de elaboración, se dividen en dos clases: los obtenidos por compresión o por moldeo. Los primeros por general se fabrican en gran escala, mientras que los moldeados son producidos en pequeña escala.

Las tabletas deben reunir las siguientes características:

- a) Las tabletas deben de ser fuertes para resistir los golpes y la abrasión que sufrirán durante la manufactura, empaque, envío y uso. Esta característica es medida por dos pruebas: dureza y friabilidad.
- b) El contenido de fármaco y del peso de la tableta debe ser uniforme. Esto es medido por la determinación de variación de peso y uniformidad de dosis.
- c) El contenido del fármaco debe estar disponible, para verificar esto se realiza la determinación del % de disolución y el tiempo de desintegración.

d) Las tabletas deben ser elegantes, para evaluar esto se consideran aspectos como su color, dimensiones, la presencia de logos y variedad de formas.

e) Las tabletas deben mantenerse estables.

Los aspectos que se deben considerar al formular una tableta son los siguientes:

a) Dosis o cantidad del principio activo.

b) Estabilidad del principio activo.

c) Solubilidad del principio activo.

d) Densidad real del principio activo.

e) Compresibilidad del principio activo.

f) Selección de excipientes.

g) Método de granulación.

h) Caracterización de la granulación.

i) Capacidad, dimensiones y tipo de tableteadora por emplear.

j) Condiciones ambientales (humedad relativa y temperatura).

k) Estabilidad final del producto.

l) Biodisponibilidad del principio activo.

Para obtener tabletas de calidad es indispensable contar con un granulado que cumpla con las siguientes características:

a) Buena fluidez y lubricación.

b) Presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad.

c) Debe desintegrarse de acuerdo a la especificación de diseño de la tableta.

d) Presentar un grado de dispersión de tamaño de granulo lo más estrecho posible y no contener más del 10% de polvo libre.

e) Poseer una humedad residual de 1 a 5%.

Considerando estas características contamos con tres métodos para fabricación de tabletas comprimidas: 1) Granulación Vía Húmeda, 2) Granulación Vía Seca y 3) Compresión Directa.

1.- Granulación Vía Húmeda.

Es el proceso más tradicional y el más usado por las industrias farmacéuticas para la fabricación de tabletas; este método presenta el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales, pero permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para compresión directa.

La granulación húmeda es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos. Este método involucra las siguientes operaciones:

- Pesado de los Fármacos y Excipientes.

Esta operación requiere de dos personas; una ejecuta la operación y la otra verifica la identidad y cantidad de cada componente indicado en la orden de fabricación y elabora los registros correspondientes.

- Tamizado en Seco.

Esta operación se realiza por dos razones; para remover materiales extraños, los cuales pueden estar presentes en diluentes como azúcares o almidones; y para homogeneizar el tamaño de partícula, triturando terrones que se forman de la aglomeración de polvos tanto de excipientes como de principios activos, generados durante el almacenamiento; por lo común en esta operación se utiliza malla 20 o aproximada a esta.

- Mezclado.

En esta etapa sólo se mezclan los polvos a granular, es decir, el principio activo y diluyentes. Es común adicionar en esta etapa la mitad del desintegrante y la otra mitad reservarla para la última etapa de mezclado; esto es para favorecer la desintegración, ya que una vez desintegrada la tableta, los gránulos deben también desintegrarse. En esta etapa se deben ocupar mezcladores enérgicos con gran acción convectiva procurando que sirva tanto para el mezclado de los polvos secos como para el ulterior amasado en la granulación; ejemplos de estos son los de cinta o doble sigma, los de tipo planetario, los horizontales con palas removedoras y los de turbulencia que tienen la triple función de mezclar, granular y secar.

- Preparación de la Solución Aglutinante.

Generalmente son soluciones de macromoléculas que pueden ser acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas. Para su preparación se utilizan recipientes de acero inoxidable y accesorios para agitación manual.

- Adición de la Solución Aglutinante.

La aglomeración de polvos se manifiesta al adicionar la solución aglutinante a la mezcla de polvos con el mezclador funcionando, evitando derramar la solución en un solo punto y bruscamente.

El tiempo de amasado es alrededor de 10 minutos, la consistencia ideal de la masa húmeda se detecta cuando al presionarla con la mano queda compactada y al presionarla con los dedos debe desmoronarse en fragmentos, no en polvo, además no debe observarse polvo seco durante el amasado.

- Tamizado de la Masa Húmeda.

Después de que se produce la aglomeración, se fragmenta la masa húmeda para imponer un tamaño controlado formándose de esta manera el granulado; esto se puede lograr obligando a pasar la masa húmeda a través de tamices o placas perforadas, aplicando procedimientos mecánicos o bien manualmente; la amplitud de la malla se elige fundamentalmente en función de la humedad del material. Las masas más húmedas requieren tamices con mayor amplitud de malla. Una variante a estos métodos es el granulado de lecho fluido o técnica de la suspensión de aire, es una técnica en la que se omite el tamizado de la masa húmeda. Estos procesos se llevan a cabo en un mezclador-granulador-secador de lecho fluido tipo Glatt, en donde el polvo se mantiene en suspensión mediante una corriente de aire dirigida hacia arriba, produciéndose el mezclado de polvos. La mezcla se humecta por nebulización de la solución aglutinante; debido a las múltiples colisiones de las partículas húmedas, éstas se fusionan formando aglomerados que se van engrosando al captar nuevas partículas libres, hasta que todas hayan sido incorporadas, obteniéndose al final gránulos esféricos.

El secado comienza de inmediato al continuar el acceso de aire previamente calentado. Actualmente este es el método más importante por la eficacia y propiedades del producto obtenido.

- Secado del Granulado.

Aquí se elimina, por evaporación, el líquido utilizado en la aglomeración de polvos. El secado total o un exceso de humedad residual conduce en determinadas circunstancias a dificultades en la compresión del granulado, un granulado muy seco puede generar muchos finos, gránulos muy duros que al comprimirse en vez de deformarse se pulverizan, producen tabletas con baja

dureza y alta friabilidad, o bien laminadas; una humedad residual elevada puede originar moteado por la migración de humedad, y puede provocar el pegado del material a los punzones.

La temperatura recomendable debe ser en el intervalo de 30 a 40° C, aunque puede haber casos en los que se requiera una temperatura mayor. La humedad residual debe estar en el intervalo de 1 a 5%.

- Tamizado de Gránulo Seco (Reducción del Tamaño de Gránulo).

En el secado los gránulos pueden aglomerarse y formar terrones, sobre todo cuando el secado es en estufa, por lo que una operación de trituración es requerida después del secado, además con esta operación el tamaño final del gránulo es más uniforme. El tamaño de la malla para esta operación se selecciona sobre la base del diámetro de los punzones para comprimir, se recomiendan los siguientes tamaños:

Diámetro de la Tableta	Malla sugerida
Menos de 3/16"	20
De 7/32" a 5/16"	16
De 11/32" a 13/32"	14
De 7/16" y mayores	12

En esta operación debe evitarse la formación excesiva de finos.

- Lubricación.

Esta operación se refiere al mezclado del granulado con los desintegrantes y los lubricantes, para mejorar la fluidez y minimizar la adhesión a las piezas de la máquina de comprimir, y garantizar la desintegración de la tableta. Tanto los desintegrantes como los lubricantes se tamizan previamente de preferencia por la misma malla de la etapa anterior, o por una más fina si es posible, para incrementar el poder cubriente del lubricante así como para disgregar los terrones de éstos. En esta etapa conviene utilizar mezcladores de doble cono o en V, los de tambor rueda o los rotacubos ya que estos carecen de agitador interior y se evita moler el granulado.

El tiempo de mezclado es muy crítico, es recomendado que no exceda los 10 minutos, ya que el sobremezclado produce efectos negativos en la desintegración y disolución de las tabletas principalmente.

- Compresión.

Finalmente las tabletas son obtenidas por compresión entre dos punzones y una matriz. En todas las máquinas automáticas, el proceso de compresión tiene el mismo fundamento; el punzón inferior recorre el interior de la matriz, regulando la

capacidad de llenado de la matriz y por ende el peso final de la tableta y el punzón superior efectúa la compresión propiamente dicha, de su potencia depende el grosor, la dureza y el lustre de las tabletas. Hay dos tipos de máquinas que pueden compactar los gránulos: las de impacto o excéntricas en las cuales la presión de compactación se hace desde el punzón superior, mientras que el inferior la soporta conjuntamente con el granulado y al final el punzón inferior expulsa la tableta formada; y las rotativas en las que el esfuerzo de compresión es compartido por ambos punzones; éstas últimas son las más ocupadas en la actualidad por su mayor rendimiento.

La selección del tamaño del punzón es acorde al peso final de la tableta y de la compresibilidad del granulado, se puede hacer esta selección en función de la siguiente guía:

Diámetro del Punzón (mm)	Masa de la Tableta (mg)
5	50 a 70
6	70 a 120
7	220 a 310
8	400 a 500
14	500 a 750
18	800 a 1500

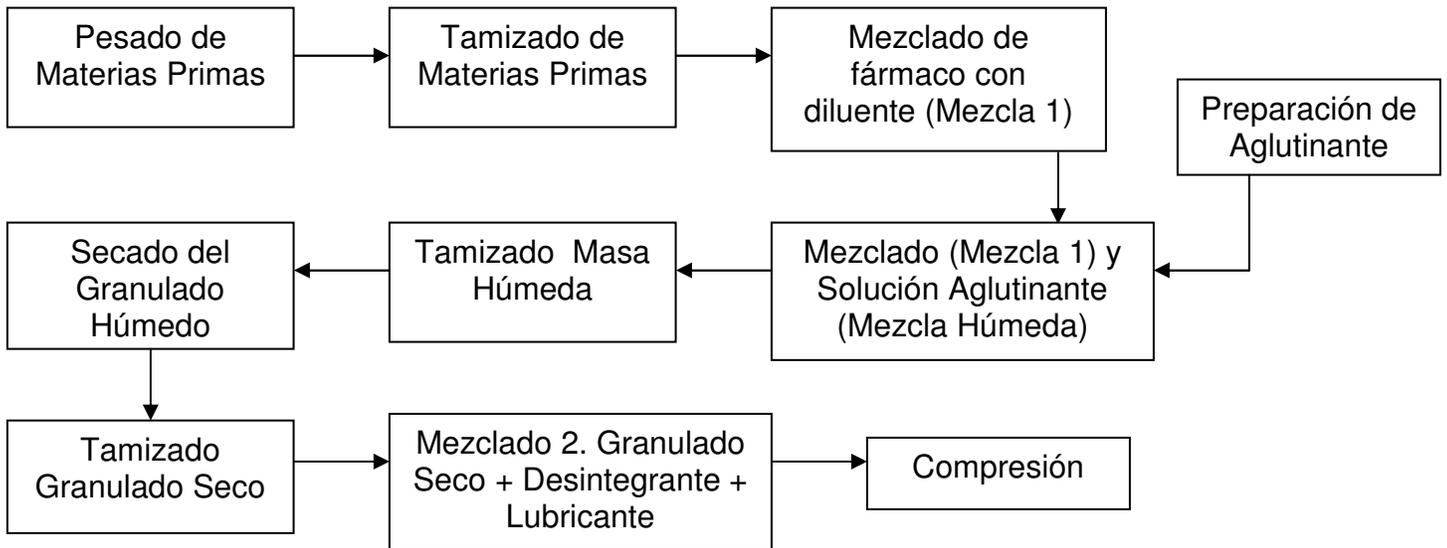
- Ventajas de la Granulación Vía Húmeda:

- a) Una gran variedad de fármacos pueden ser procesados por esta vía.
- b) Permite la adición de algunos componentes líquidos.
- c) Uniformidad de contenido aceptable.
- d) Aumento en la cohesividad de las partículas.
- e) Obtención de gránulos de tamaño y forma homogéneos.
- f) Se puede favorecer la disolución de un fármaco hidrofóbico.

- Desventajas de la Granulación Vía Húmeda:

- a) Un gran número de etapas en el proceso.
- b) Costo elevado por el empleo de muchos componentes, mucho espacio, personal, energía y equipo.
- c) No puede emplearse con fármacos sensibles al calor y a la humedad.

El proceso general de granulación vía húmeda se puede esquematizar como sigue:



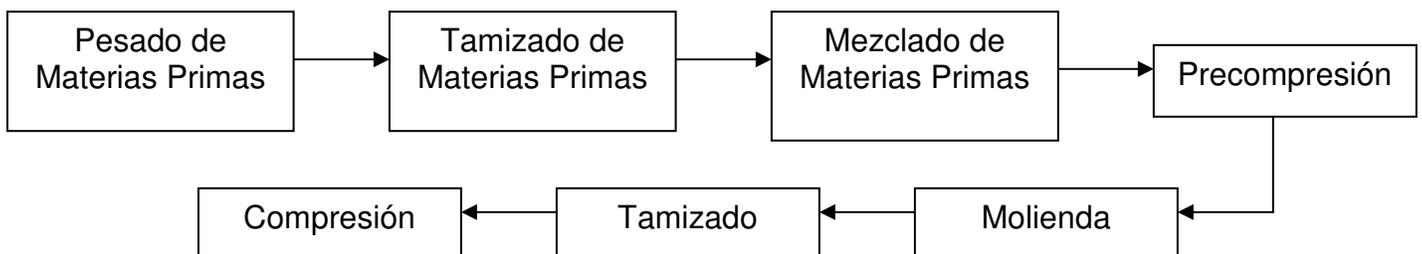
2.- Granulación Vía Seca.

Se emplea cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad, así como cuando son sensibles al proceso de secado y al empleo de solventes.

Los gránulos se pueden obtener mediante precompresión de polvos en la propia tableteadora con unas matrices de gran tamaño (medallones) y punzones planos a una presión superior a la que se van a fabricar las tabletas para evitar destruir el granulado obtenido, posteriormente los medallones son molidos y granulados en seco, la reducción del tamaño de los gránulos es por molienda gruesa utilizando molinos de martillo con malla del tamaño que se requiera.

Otro método de obtener gránulos es mediante la compactación de los polvos mediante compactadores que presan los polvos entre dos rodillos giratorios en sentido inverso, el polvo obligado a pasar entre los cilindros sale como una placa más o menos dura que son granuladas en seco.

En resumen, el proceso involucra los siguientes pasos:



- Ventajas de la Granulación Vía Seca:

- a) No se requiere de soluciones aglutinantes.
- b) Pocas etapas, personal equipo y espacio.
- c) Los fármacos no son expuestos a la presencia de solventes y al secado posterior.
- d) Menores costos debido al menor empleo de excipientes, de horas hombre y equipo.
- e) Ayuda a mejorar la desintegración

- Desventajas de la Granulación Vía Seca:

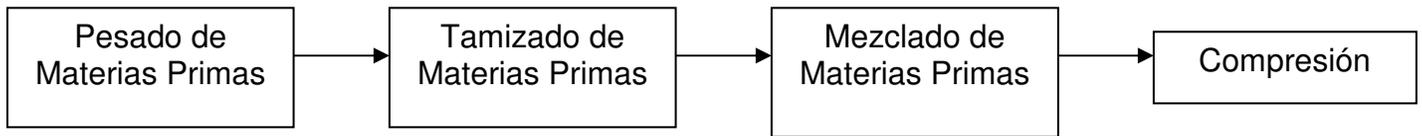
- a) El usar una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos.
- b) Se pueden formar escamas de gránulos en la superficie de la tableta final, estas escamas son de lenta disolución.
- c) El proceso tiende a obtener tabletas con mayor posibilidad de laminación, alta friabilidad y baja dureza.

3.- Compresión Directa.

Es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas del fármaco y excipientes tales como diluyentes, desintegrantes y lubricantes.

Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como son: fluidez elevada, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme; compresibilidad elevada, o sea, suficiente capacidad para sufrir deformación; altamente compactables, es decir, capacidad para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza; gran adhesividad para tener la capacidad de enlazar o ligar partículas diferentes o de superficies sólidas; gran capacidad para enlazar otras partículas similares; el tamaño de partícula debe ser acorde al resto de la mezcla; la distribución granulométrica debe ser estrecha para evitar una segregación de polvos; y debe tener buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones.

En resumen, el proceso involucra los siguientes pasos:



- Ventajas de la Compresión Directa:

- a) Elimina etapas de fabricación reduciendo costos, tiempo, equipo y personal.
- b) Se suprime el calor y la humedad aumentando la estabilidad física y química del fármaco.
- c) Desintegración y disolución adecuadas.
- d) Tamaño de partícula uniforme.

- Desventajas de la Compresión Directa:

- a) Materiales costosos y disponibilidad comercial reducida.
- b) Fármacos de dosis pequeñas presentan problemas con la uniformidad de contenido.
- c) Las características reológicas del fármaco son críticas.
- d) Por diferencia de densidad, puede ocurrir segregación.

3.2 Caracterización de las Tabletas.

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

- a) Descripción. Se evalúa el aspecto de las tabletas: forma, dimensiones, color, textura, olor y sabor.
- b) Dureza. Se verifica la estabilidad mecánica de las tabletas mediante la determinación de la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas. Entre los aparatos más utilizados para esta prueba se encuentran el Stokes, Erweka, Schleuniger.
- c) Friabilidad. Es la medición de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material; estos datos no necesariamente guardan relación con la dureza; se pueden utilizar el friabilizador Erweka o el Roche.

Las determinación se realiza colocando un número de tabletas, previamente despolvadas, equivalente a 6 g en el friabilizador, se acciona el aparato a 25 rpm durante 4 minutos; al final se limpian y se pesan.

Para conocer el % de friabilidad se utiliza la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de Friabilidad} = ((\text{Peso inicial} - \text{Peso final}) / \text{Peso inicial}) \times 100$$

Este porcentaje debe ser menor o igual a 1 % para ser aceptable.

- d) Uniformidad de Contenido. Existen dos formas de acuerdo con la farmacopea para evaluar este parámetro y son: Variación de Peso y Uniformidad de Contenido.
- e) Tiempo de Desintegración. Esta prueba se refiere al tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en gránulos o partículas de polvo, sin que implique su disolución, cuando se sumergen en un líquido de ensayo, que generalmente es agua purificada a 37 °C +/- 0.5 °C. La prueba se realiza con 6 tabletas a un tiempo fijo, determinado en cada monografía; después de este tiempo se retiran del baño y se observan, todas deben haberse desintegrado para dar la prueba como satisfactoria.
- f) % de Disolución. Consiste en someter las tabletas a condiciones específicas para evaluar la liberación del fármaco en un medio de disolución, una velocidad y en un tiempo dado a 37 °C +/- 0.5 °C.

Existen dos tipos de aparatos para realizar esta determinación cuya diferencia radica en el mecanismo de agitación, estos son los de paletas y los de canastillas.

Las condiciones de prueba (medio de disolución, tipo de aparato, velocidad de agitación, tiempo y cantidad disuelta requerida en %) se indica en cada monografía respectiva.

La determinación se realiza con 6 tabletas y ninguno de los resultados individuales será menor que $Q + 5\%$ para dar la evaluación como satisfactoria.

3.3 Excipientes [17].

Son los componentes de la forma farmacéutica que no tienen actividad farmacológica, y cuya función es la de proveer la estabilidad física, química y/o biológica al fármaco; así como favorecer su dosificación (presentación). Influyen determinantemente en la biodisponibilidad del fármaco, así como en los parámetros a evaluar en las tabletas.

Los excipientes deben cumplir con las siguientes características: inertes, fáciles de adquirir, sin sabor u olor, de color compatible con el principio activo, baratos, no sensibilizantes, compatibles con los componentes de la formulación; estables, no deben interferir con la biodisponibilidad del fármaco, no tóxicos.

En la fabricación de tabletas se emplean los siguientes excipientes:

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 el 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 es por tanto 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 en la formulación de una tableta para favorecer la desintegración o disgregación de la misma una vez que ha sido administrada al paciente; su función es por tanto la de 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 de 1 a 5%.

Lubricantes. Su función es reducir la fricción que se genera en la etapa de compresión entre las partículas en la masa de 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:

- a) 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).
- b) Lubricantes. Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta (estearato de magnesio, talco).
- c) 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 gránulo, 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 de 0.05%. Debe recordarse que sólo 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 FÁRMACO EN ESTUDIO [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Características Físicas, Químicas y Fisicoquímicas.

Descripción. Polvo cristalino de color blanco, con ligero color y olor 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.

Identificación.

- a) **Absorción de Luz.** Una solución de CX-25, 0.05% w/v en hidróxido de sodio 0.1 M, presenta dos máximos a 264 nm y 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 1.0 a 1.10 nm.
- b) El cromatograma obtenido durante la determinación de pureza; presenta un máximo y tiempo de retención similar al de la solución estándar de CX.25.

Contenido de Agua. No más de 1.0 %.

Residuo de Ignición. No más de 0.5 %.

Metales Pesados. No más de 0.002 %.

Pureza Cromatográfica. No más de 0.3 % de cualquier pureza individual y no más del 1.0 % de total de impurezas.

Pureza. No menos del 97.0 % y no más de 103.0 % de CX-25 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 fármaco CX-25 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 A₂ o prostaciclina.

El efecto antipirético se produce al actuar sobre el hipotálamo al incrementar la disipación del 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 máximas se observan después de 1 ó 2 horas. La vida media en el plasma es de 2 horas. La absorción también es eficiente, aunque más lenta, en supositorios.

El fármaco CX-25 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 fármaco CX-25 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 fármaco CX-25 y sus metabolitos pasan fácilmente a través de la placenta.

La excreción de CX-25 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 CX-25 per se en orina. Los principales metabolitos son un compuesto hidroxilado y otro carboxilado.

Efectos Tóxicos.

El fármaco CX-25 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 toman el fármaco 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 CX-25 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 CX-25 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 fármaco CX-25 no altera los efectos de los hipoglucemiantes orales o anticoagulantes como la warfarina. A pesar de ello, el médico ajusta la dosis de warfarina, especialmente teniendo en cuenta que estos fármacos también deterioran la función plaquetaria y pueden causar lesiones gastrointestinales. El fármaco CX-25 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 fármaco CX-25 puede disminuir la depuración renal del metotrexato y del litio. Los antiácidos pueden reducir la absorción de CX-25. El uso conjunto con diuréticos puede aumentar la nefrotoxicidad.

Contraindicaciones y Precauciones.

El fármaco CX-25 está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida y en quienes la Aspirina u otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) inducen síntomas de asma, urticaria o rinitis.

El fármaco CX-25 se administrará con precaución a personas con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, enfermedad renal o hepática, descompensación cardíaca, lupus eritematoso sistémico, o anomalías hemorrágicas ya que el fármaco puede agravar estas enfermedades.

Los pacientes con síntomas de la conocida "triada" (hipersensibilidad a la Aspirina, rinitis/pólipos nasales y asma) tienen alto riesgo de broncospasmo. 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 de insulina o hipoglucémicos orales puede potenciar los efectos hipoglucemiantes.

Efectos en las Pruebas de Diagnóstico.

Los efectos fisiológicos de CX-25 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 fosfatasa alcalina y de transaminasas.

Efectos 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, vómito, hemorragia, estreñimiento, anorexia, diarrea.
- Insuficiencia renal reversible, nocturia, reducción de la depuración de creatinina.
- Prurito, erupción, urticaria.
- Broncospasmo, edema, elevación de enzimas hepáticas, sed.

Sobredosis y Tratamiento.

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

Uso Geriátrico.

Los pacientes mayores a 60 años pueden ser más susceptibles a los efectos tóxicos de CX-25. 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 su empleo en tratamientos largos en niños menores de 14 años; ya que no se ha establecido la seguridad de este uso.

Lactancia.

El fármaco CX-25 no pasa a la leche materna en concentraciones significativas; sin embargo, el fabricante recomienda métodos alternativos de alimentación durante el tratamiento con CX-25.

4.0 Planteamiento del Problema.

Las tabletas son la forma farmacéutica preferida por los pacientes, farmacéuticos y los médicos debido a que proporcionan exactitud de dosis, son de fácil administración, de fácil adquisición, su manufactura no es compleja y se pueden producir con relativamente bajos costos. Por lo anterior, la fabricación de tabletas es 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.

De manera general, podemos decir que la industria farmacéutica se sirve de tres métodos para fabricar tabletas: la granulación vía húmeda, la granulación vía seca y la compresión directa. Sin embargo, la sencillez y costo-efectividad de la compresión directa ha posicionado a este método de manufactura como la más atractiva alternativa frente a los procesos tradicionales de granulación, lo anterior, hace notar que el desarrollo de formulaciones que orienten la producción de tabletas por esta vía es una prioridad en el sector farmacéutico.

En la actualidad, las tabletas de CX-25 son producidas bajo el esquema tradicional de granulación vía húmeda ya que este fármaco presenta cristales difíciles de comprimir. Sin embargo, este proceso tiene el inconveniente de requerir un gran número de operaciones unitarias, equipo, tiempo, operarios, espacio y energía lo que lo convierte en un proceso costoso. Adicional a lo anterior, el elevado número de etapas de proceso minimiza el rendimiento final e incrementa de forma considerable el riesgo de resultados fuera de especificación del producto.

Por lo antes expuesto, en esta tesis se hará una evaluación de ambos procesos de manufactura (granulación húmeda y compresión directa), con la finalidad de proponer la viabilidad de un cambio en el proceso actual que represente ventajas operativas, funcionales y económicas.

5.0 Desarrollo Experimental.

5.1 Antecedentes [16].

Antes de proponer un cambio en el proceso de manufactura actual para tabletas de CX-25, se realizó la investigación de las propiedades reológicas del fármaco en cuestión. Lo anterior, con la finalidad de determinar la necesidad potencial del empleo de excipientes adecuados en una nueva formulación y la metodología de compresión por aplicar.

Los resultados de la investigación antes mencionada son los siguientes:

- 1) El fármaco CX-25 se presenta en forma de cristales blancos y aglomerados de los mismos.
- 2) La distribución de tamaño de partícula corresponde al de una mezcla con partículas inferiores a malla 60 (250 μm) y superiores a la malla 100 (149 μm) en mayor proporción.
- 3) La densidad aparente presenta un valor promedio de 0.435 g/mL y la densidad compactada promedio de 0.583 g/mL.
- 4) El ángulo de reposo promedio es de 40.41°.
- 5) No es posible determinar la velocidad de flujo debido a que el polvo no fluye.

Los datos mencionados anteriormente muestran con claridad que el fármaco CX-25 presenta pobres características reológicas debido a:

- 1) Que presenta tendencia a formar aglomerados (grumos) por lo que su manipulación se dificulta en gran medida.
- 2) La dispersión evidente del tamaño de partícula no favorece la fabricación de tabletas ya que la alta proporción de partículas finas con fuerzas cohesivas o con energía libre superficial alta pueden inhibir el flujo, provocando variación en la dosificación de la matriz y por ende en el peso, dureza y friabilidad de la tableta.
- 3) El valor recomendado para el ángulo de reposo es $< 25^\circ$ y el hecho de obtener un valor experimental promedio de 40.41° nos indica alta fuerza cohesiva intraparticular.

- 4) El hecho de que el polvo no fluya, indica que al colocarse en la tolva de una tableteadora, éste difícilmente logrará alimentar adecuadamente la matriz de la misma, provocando la producción de tabletas con notable variación de peso y dureza. Adicional a lo anterior, se produce un alto riesgo de seguridad para el operador y el equipo debido al sobre esfuerzo generado.

Lo antes expuesto, nos indica claramente la necesidad de emplear excipientes adecuados que modifiquen el comportamiento reológico del fármaco para favorecer la fabricación de tabletas.

Con los antecedentes mencionados y el conocimiento del proceso de manufactura actual se propuso hacer la evaluación de un cambio en éste, de tal manera que las tabletas de CX-25 pudieran fabricarse por compresión directa.

En la siguiente sección se presentarán de manera conjunta los resultados obtenidos que se derivan del plan de trabajo establecido así como su correspondiente análisis. Lo anterior, con la finalidad de favorecer una visión global de los mismos que permitan las comparaciones correspondientes.

5.2 Plan de Trabajo.

Con la finalidad de evaluar la viabilidad de un cambio de proceso de manufactura para tabletas de CX-25 (de granulación vía húmeda a compresión directa), se propuso el siguiente plan de trabajo:

5.2.1 Investigación de los proveedores potenciales que ofrecen el principio activo con propiedades adecuadas para ser procesado por compresión directa.

Lo anterior se propone debido a que sabemos que el fármaco CX-25 no posee de manera intrínseca las propiedades reológicas que permitan su compresión de manera directa, sin embargo, la tecnología desarrollada por algunos proveedores hace posible contar con el principio activo modificado (con propiedades reológicas mejoradas) que permite su empleo en procesos de compresión de manera directa.

Como resultado de la investigación de proveedores potenciales que nos ofrecieran el principio activo en cuestión con características que favorecieran su empleo en la fabricación de tabletas por el método de compresión directa, se propusieron las dos alternativas más viables:

a) Alternativa No. 1.

La compañía A tiene a este principio activo modificado (CX-25, 50 μm). Dicha modificación consiste únicamente en la estandarización del tamaño de partícula de CX-25 y con el empleo de excipientes adecuados es posible conseguir una mezcla con propiedades reológicas favorables para su compresión de manera directa.

El proveedor de dicho principio activo modificado sugiere el empleo de una formulación específica que proporciona resultados favorables al ser procesada mediante compresión directa. Dicha formulación ha sido evaluada por el proveedor en sus instalaciones y con su equipo por lo que se propone la evaluación de esta formulación empleando el equipo industrial específico con el que el productor actual cuenta.

b) Alternativa No. 2.

La empresa B cuenta con el fármaco previamente procesado especialmente para la manufactura de tabletas de CX-25 (CX-25, DCI-63)¹ por el método de compresión directa. Dicho producto no requiere la adición de ningún excipiente adicional a la formulación ya que únicamente se tiene que pesar la cantidad requerida (en función del tamaño de lote deseado) y colocarla en la tolva de alimentación de la tableteadora para empezar el proceso de compresión.

5.2.2 Propuesta cuali-cuantitativa de las formulaciones potenciales.

Tomando en cuenta las alternativas propuestas, se realizó la propuesta cuali-cuantitativa de las formulaciones necesarias para la manufactura de lotes piloto de 8.0 Kg (ver Tabla 1 y 2).

Tabla 1. Formulación Propuesta para la Manufactura de un Lote Piloto de 8.0 Kg empleando la Alternativa No.1.

Código	Materia Prima	Función	Lote	mg/Unidad de Dosis	% en la Formulación
040117	CX-25, 50 µm	Principio Activo	IB1L597	200.000	60.61
110210	ESTEARATO DE MAGNESIO	Lubricante	0300002115	4.125	1.25
110130	KOLIDON CL	Enlazante	0100003376	13.200	4.00
110044	DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	Deslizante	0300000801	4.950	1.50
110025	PRIMOGELO	Desintegrante	0300002464	13.200	4.00
110007	AVICEL PH 102	Diluyente / Compresión Directa	0300003758	37.950	11.50
110129	TABLETOSE 70	Diluyente / Compresión Directa	0300001637	56.575	17.14
Total				330.000	100.00

¹ El fármaco CX-25, DCI-63 está constituido de la siguiente manera:
63% de la formulación = 205.4 mg de CX-25 (considerando 2.7% de humedad)
37% de la formulación = 120.6 mg de excipientes

100% de la formulación = 326 mg/Tableta (conteniendo 200mg de CX-25)

Tabla 2. Formulación Propuesta para la Manufactura de un Lote Piloto de 8.0 Kg empleando la Alternativa No.2

Código	Materia Prima	Lote	Kg/Lote
040130	CX-25, DCI-63	3823802H003	8.00 Kg

Como se puede notar, la alternativa no. 1 involucra el empleo de excipientes que contribuyan a la obtención de una mezcla con propiedades reológicas aceptables para su compresión. Por otro lado, en la alternativa 2 únicamente se tiene que pesar la cantidad adecuada de producto (previamente procesado por el proveedor) para obtener el tamaño de lote deseado ya que la fórmula esta ajustada específicamente para la fabricación de tabletas que contengan 200 mg de CX-25.

En la siguiente tabla se muestra la formulación empleada en la actualidad para la manufactura de tabletas de CX-25 por el método tradicional de granulación húmeda, esto con la finalidad de visualizar de manera general la diferencia existente en la composición de las formulaciones.

Tabla 3. Formulación empleada para la Manufactura de Tabletadas de CX-25 por Granulación Vía Húmeda.

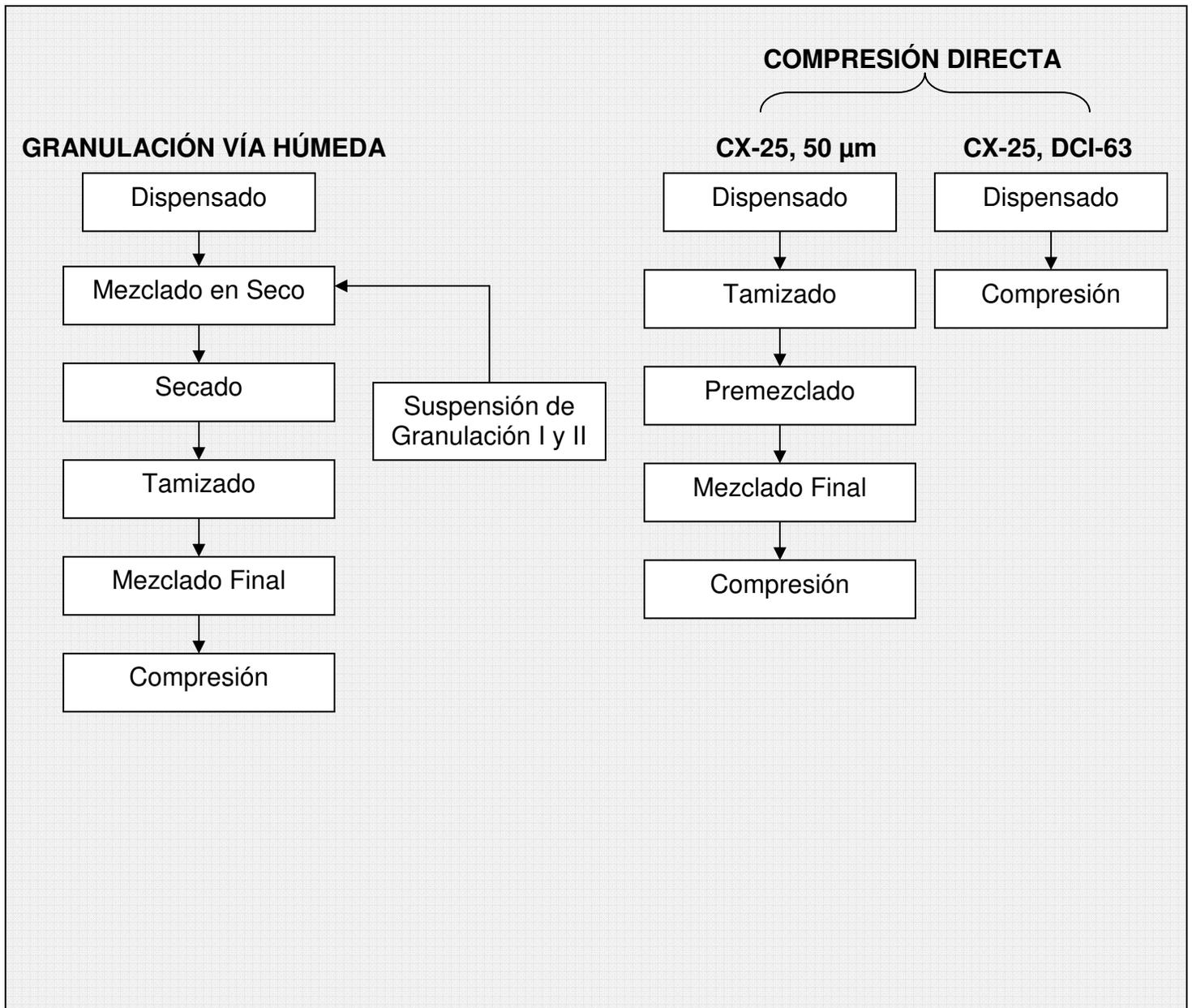
Código	Materia Prima	mg / Unidad de Dosis	% en la Formulación
040066	CX-25	200.000	60.6
110080	Lubricante	0.340	0.1
110051	Enlazante-Aglutinante	116.660	35.4
110025	Desintegrante	13.000	3.9
110047	Agua	CSS	
	Total	330.000	100.0

NOTA: CSS (Cuanto Sea Suficiente).

5.2.3 Propuesta de las operaciones unitarias necesarias y los tiempos de proceso invertidos en cada una, considerando las formulaciones propuestas.

A continuación se muestran los diagramas de flujo de ambos procesos de manufactura, en ellos se destacan las etapas de proceso involucradas tanto en el proceso actual como en las dos alternativas propuestas por compresión directa.

Diagramas de Flujo de los Procesos de Manufactura más viables para Tabletas de CX-25.



Los diagramas de flujo anteriores muestran una reducción evidente en el número de etapas de proceso requeridas para fabricar tabletas de CX-25 empleando alguna de las dos alternativas por compresión directa en comparación con el proceso actual, sin embargo, este no es un factor determinante para decidir si un método es mejor que otro por lo que el siguiente paso es el análisis de tiempos requeridos en cada una de las etapas de proceso:

Tabla 4. Tiempos de Proceso Invertidos en cada Etapa.

Etapas de Proceso	Tiempo de Proceso Invertido		
	Granulación Vía Húmeda (Proceso Actual)	Compresión Directa	
		Alternativa No.1 CX-25, 50 μ m	Alternativa No. 2 CX-25, DCI-63
Dispensado	5 hr	5 hr	3 hr
Preparación de Suspensión de Granulación I y II.	2hr	NA	NA
Mezclado en Seco	10 min	10 min ²	NA
Granulación	50 min	NA	NA
Secado	13 hr	NA	NA
Tamizado	4 hr	4 hr ³	NA
Mezclado Final	10 min	5 min ⁴	NA
Compresión	4 hr	4hr	4 hr
Tiempo Total	29 hr 10 min	13 hr 15 min	7 hr
Costo Total	A⁵	0.6(A)	0.7(A)

La tabla anterior muestra los tiempos de proceso invertidos en cada una de las etapas necesarias en ambos métodos de manufactura así como el costo total invertido en cada uno de ellos. La alternativa 2 muestra el menor tiempo de proceso total invertido significando una reducción de un poco más de cuatro veces el tiempo requerido en el proceso actual y aproximadamente un 30 % en el costo total del proceso; por otra parte, la alternativa 1 representa una reducción de aproximadamente el 50 % del tiempo requerido en el proceso actual y aproximadamente un 40 % en el costo total del proceso.

² En esta etapa se considera el tiempo invertido en el premezclado posterior al tamizado (ver diagrama de flujo de los procesos). Se empleó un mezclador Intertécnica.

³ Esta etapa se realiza después del dispensado de materias primas y se emplea una malla de 1.0 mm.

⁴ El mezclado final se realiza en un mezclador Zanchetta.

⁵ **A** = Costo del Proceso Actual (Incluye como Costos Principales: Costo de Materias Primas, Horas Hombre, Horas Máquina y Energía).

5.2.4 Análisis reológico de las mezclas obtenidas con cada formulación [6].

Previo a la manufactura de tabletas de CX-25 por cualquiera de los dos métodos en estudio, se realizó la determinación de los parámetros reológicos de las mezclas obtenidas para evaluar la factibilidad de su empleo en compresión. Lo anterior, representa una de las etapas más importantes del estudio debido a que el resultado obtenido de la determinación de las propiedades reológicas de una mezcla va a determinar la factibilidad de su empleo.

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la determinación de los parámetros reológicos de las mezclas obtenidas empleando las alternativas no. 1, 2 y el proceso actual, con la finalidad de facilitar su comparación:

Tabla 5. Parámetros Reológicos.

Parámetros	Alternativa No.1 (CX-25, 50 μ m)	Alternativa No. 2 (CX-25, DCI-63)	Proceso Actual
Densidad aparente	0.45 g/mL	0.50 g/mL	0.45 g/mL
Densidad compactada	0.60 g/mL	0.59 g/mL	0.67 g/mL
% Compresibilidad	25.00%	15.25%	32.84%
Velocidad de flujo	17.06 g/s	25.03 g/s	13.62 g/s
Ángulo de reposo	27.31 °	19.73 °	32.85 °
Ángulo de espátula	40.08 °	41.90 °	42.45 °
Coefficiente de Uniformidad	5.27	4.93	14.26
Índice de Carr (IC)	79.0	86.0	65.0

NOTA: La determinación de los parámetros enlistados en la tabla anterior se realizaron por duplicado tanto para la Alternativa 1 y 2, como para el Proceso Actual, registrando en cada caso el valor Promedio obtenido.

El índice de Carr nos ayuda a clasificar los granulados y polvos en base a su capacidad de flujo, consiste en la determinación de cuatro parámetros: ángulo de reposo, por ciento de compresibilidad, ángulo de espátula y coeficiente de uniformidad, dependiendo del valor obtenido en cada parámetro se asigna un valor numérico (establecido en tablas), el valor más alto que puede obtener un parámetro son 25 unidades, por tanto, mientras el valor **IC** se encuentre más cercano a 100 nos indica que el producto fluye libremente.

De acuerdo a esta clasificación, el valor **IC** obtenido para el lote producido empleando la alternativa no. 1 nos indica que se trata de una mezcla de flujo regular. El lote fabricado siguiendo la alternativa no. 2 muestra un valor **IC** que

indica que se trata de un producto con buenas características de flujo, finalmente, el lote producido mediante el proceso actual muestra el valor **IC** más bajo y está clasificado como un granulado de flujo aceptable.

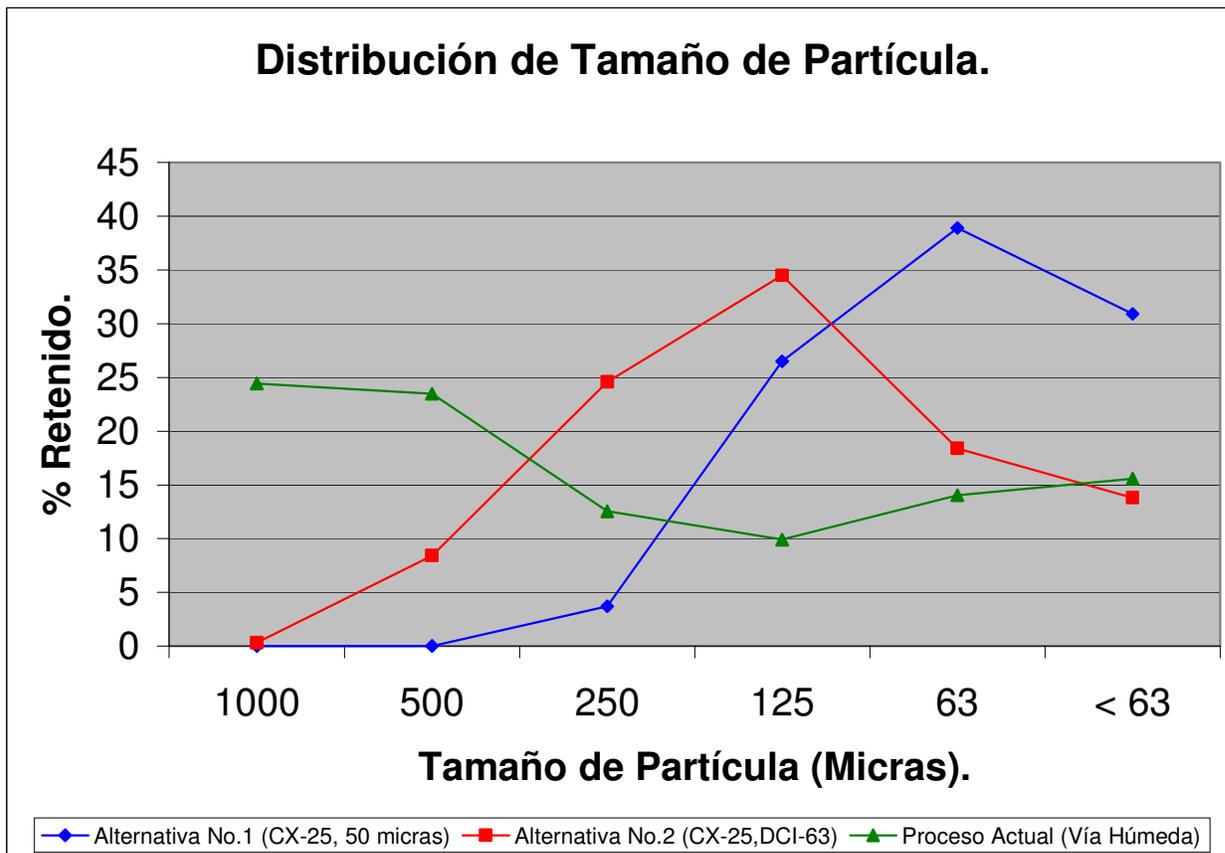
La información anterior nos indica claramente que de acuerdo a la clasificación de Carr, las mezclas obtenidas con las alternativas propuestas para compresión directa presentan mejores características de flujo en comparación con la mezcla obtenida con el proceso actual, lo anterior, nos da la pauta para pensar que obtendremos buenos resultados durante la compactación de éstas ya que el lote de referencia fabricado mediante el proceso actual no presentó ningún problema a pesar de tener el menor valor de **IC**.

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos en la determinación de la distribución del tamaño de partícula de las mezclas en estudio con la finalidad de hacer las comparaciones correspondientes. Cabe señalar que dichas determinaciones también se realizaron por duplicado, registrando en cada caso el valor promedio obtenido:

Tabla 6. Distribución de Tamaño de Partícula.

Tamiz	Abertura malla (micras)	%Retenido		
		Alternativa No.1 (CX-25, 50µm)	Alternativa No. 2 (CX-25, DCI-63)	Proceso Actual
Malla 18	1000	0.0	0.3	24.44
Malla 35	500	0.0	8.4	23.49
Malla 60	250	3.7	24.6	12.54
Malla 120	125	26.5	34.5	9.90
Malla 230	63	38.9	18.4	14.04
Base	< 63	30.9	13.8	15.59

Gráfica 1. Distribución de Tamaño de Partícula.



Como se puede notar, el lote fabricado con el proceso actual muestra una distribución de tamaño de partícula bastante dispersa ya que en todas las mallas se retuvo granulado y cerca del 50% se encuentra entre la malla 18 (1000 μm) y la malla 35 (500 μm), sin embargo, el 50% adicional se distribuye en las mallas restantes y consta de partículas que van desde < 63 μm hasta 250 μm . Lo anterior, nos hace pensar en posibles problemas durante la compresión ya que la recomendación es tener una distribución de tamaño de partícula lo más estrecho posible y no más del 10% de polvo libre.

Al analizar la distribución de tamaño de partícula de la alternativa no. 2 vemos que ésta presenta un margen mucho más estrecho en comparación con el lote el lote fabricado con el proceso actual debido a que cerca del 60% de las partículas están entre 60-120 μm y presenta la menor proporción de partículas finas < 63 μm con tan solo un 13.8 %.

Finalmente, la alternativa no. 1 a pesar de presentar un margen de distribución mucho más estrecho que el lote fabricado con el proceso actual con aproximadamente el 65% de sus partículas entre 120-230 μm , también presenta la mayor proporción de partículas finas menores a 63 μm lo que como ya se mencionó puede representar problemas durante su compactación.

5.2.5 Fabricación de lotes piloto de 8.0 Kg de cada una de las formulaciones propuestas.

El siguiente paso de este estudio consistió en la compresión de las mezclas obtenidas (alternativa no. 1, 2 y proceso actual). En esta etapa es necesario hacer mención que las condiciones de fabricación de tabletas de CX-25 fueron las mismas para todas las mezclas:

- 1) Tableteadora: Fette 2000.
- 2) Velocidad de la Tableteadora: 100,000 Tabs/hr.
- 3) Presión Principal de Compresión: 35 KN.
- 4) Velocidad de Llenado (Fill-o-Matic): 7.0 rpm.
- 5) Zona de Compactación: 3.0 mm.

Los resultados obtenidos en esta etapa se analizan en los siguientes puntos que incluyen los resultados obtenidos como control en proceso durante la compresión de las mezclas obtenidas.

5.2.6 Registro de los Controles en Proceso: Peso Promedio, Dimensiones, Dureza, Tiempo de Desintegración y % de Friabilidad.

Las determinaciones realizadas como control en proceso para asegurar la manufactura de tabletas de CX-25 de calidad de acuerdo a los criterios de aceptación internos son las siguientes:

- a) Peso Promedio.
- b) Espesor.
- c) Dureza.
- d) Tiempo de Desintegración.
- e) % de Friabilidad.

Los resultados obtenidos en cada uno de los controles en proceso efectuados durante la manufactura de tabletas de CX-25 son los siguientes:

Tabla 7. Peso Promedio

ETAPA DE PROCESO	PESO PROMEDIO		
	CX-25 Vía Húmeda	CX-25, 50 µm Compresión Directa	CX-25, DCI-63 Compresión Directa
INICIO	330.1 mg C.V. = 1.6%	331.0 mg C.V. = 1.6%	325.2 mg C.V. = 0.9%
MEDIO	329.9 mg C.V. = 1.3%	328.3 mg C.V. = 1.3%	325.0 mg C.V. = 0.7%
FIN	330.8 mg C.V. = 1.8%	330.2 mg C.V. = 1.7%	324.1 mg C.V. = 0.8%
Criterio de Aceptación ⁶	Peso Promedio: 330 mg (\pm 2%) 323.8 – 336.6 mg Peso individual: 330 mg (\pm 5%) 313.5 – 346.5 mg		Peso Promedio: 326 mg (\pm 2%) 319.5 – 332.5 mg Peso individual: 326 mg (\pm 5%) 309.7 – 342.3 mg

Tabla 8. Espesor.

ETAPA DE PROCESO	ESPESOR PROMEDIO		
	CX-25 Vía Húmeda	CX-25, 50 µm Compresión Directa	CX-25, DCI-63 Compresión Directa
INICIO	4.91 mm C.V. = 1.5%	4.94 mm C.V. = 1.7%	4.68 mm C.V. = 1.2%
MEDIO	4.94 mm C.V. = 1.6%	4.81 mm C.V. = 1.4%	4.80 mm C.V. = 1.0%
FIN	4.95 mm C.V. = 1.8%	4.81 mm C.V. = 1.9%	4.90 mm C.V. = 1.3%
Criterio de Aceptación	4.50 – 5.0 mm		

⁶ El criterio de aceptación para las tabletas de CX-25, DCI-63 es diferente debido a que estas tabletas se comprimen a un peso menor ya que la fórmula está ajustada específicamente para la fabricación de tabletas de 200 mg; en donde el 63% de la formulación corresponde a 205.4 mg de CX-25 considerando el 2.7 % de humedad y el 37 % restante corresponde a 120.6 mg de excipientes, dando un total de 326 mg de peso final.

Tabla 9. Dureza.

ETAPA DE PROCESO	DUREZA PROMEDIO		
	CX-25 Vía Húmeda	CX-25, 50 µm Compresión Directa	CX-25, DCI-63 Compresión Directa
INICIO	211 N C.V. = 2.0%	153 N C.V. = 1.9%	270 N C.V. = 1.5%
MEDIO	206 N C.V. = 2.1%	149 N C.V. = 2.2%	265 N C.V. = 1.6%
FIN	215 N C.V. = 2.3%	148 N C.V. = 1.8%	208 N C.V. = 1.6%
Criterio de Aceptación	Mínimo 40 N		

Tabla 10. Tiempo de Desintegración.

ETAPA DE PROCESO	DESINTEGRACIÓN		
	CX-25 Vía Húmeda	CX-25, 50 µm Compresión Directa	CX-25, DCI-63 Compresión Directa
INICIO	00'31"	00'29"	00'49"
	00'45"	00'47"	00'57"
MEDIO	00'36"	00'28"	00'44"
	00'46"	00'38"	00'55"
FIN	00'38"	00'25"	00'47"
	00'51"	00'31"	00'55"
Criterio de Aceptación	Menor a 15 min		

Tabla 11. % de Friabilidad.

ETAPA DE PROCESO	FRIABILIDAD		
	CX-25 Vía Húmeda	CX-25, 50 µm Compresión Directa	CX-25, DCI-63 Compresión Directa
INICIO	0.225 %	0.410 %	0.280 %
MEDIO	0.193 %	0.560 %	0.230 %
FIN	0.314 %	0.530 %	0.220 %
Criterio de Aceptación	Menor a 1.0 %		

Los resultados obtenidos como control en proceso durante la manufactura de tabletas de CX-25 empleando las diferentes alternativas propuestas por compresión directa y el método de manufactura actual cumplen con los criterios de aceptación internos. Sin embargo, es necesario hacer mención que durante la compresión del lote correspondiente a la alternativa no. 1 (CX-25, 50 μm) se presentaron problemas de adherencia a punzones. Lo anterior, tuvo como consecuencia la obtención de tabletas con apariencia no deseada debido a que una de las caras se “desgastó”, adicional a lo anterior, se puede notar que son tabletas con dureza y friabilidad mucho menor en comparación con los dos lotes restantes.

Por otra parte, es importante hacer notar que en las determinaciones de espesor, peso y dureza se obtienen los menores coeficientes de variación mediante el empleo de la alternativa no. 2, lo anterior, nos indica que dicho proceso es aún más consistente que el proceso actual y se puede garantizar una mayor homogeneidad de lote.

6.0 Conclusiones.

- ✓ En función de la investigación realizada de las propiedades reológicas del fármaco CX-25, concluimos que éste no posee las propiedades intrínsecas necesarias para su empleo en un proceso de manufactura por compresión directa y que se requieren excipientes adecuados que mejoren sus propiedades reológicas.
- ✓ Los resultados obtenidos nos permiten concluir que es posible cambiar el proceso de manufactura actual de tabletas de CX-25 (de granulación vía húmeda a compresión directa).
- ✓ La Alternativa No. 2 es la que ofrece las mayores ventajas al productor ya que:
 - a) Reduce significativamente las etapas de proceso necesarias para la producción de tabletas de CX-25 y con ello los costos y el tiempo que de éstas derivan.
 - b) Las tabletas de CX-25 fabricadas cumplen al 100 % con los criterios de aceptación internos que garantizan la calidad de su producción.

7.0 Bibliografía.

1. Remington, “Farmacia”. Editorial Médica Panamericana, 20^a Edición, Impreso en Argentina, 2003.
2. Douglas McCormick, “Evolutions in direct compression: the principles of direct compression haven’t changed in more than a century. So why can the topic still pack a ballroom?”. Pharmaceutical Technology, April, 2005.
3. Satish K. Nachaegari, “Coprocesed excipients for solid dosage forms”. Pharmaceutical Technology, January, 2004.
4. Ignacio Navascués y Francisco Hernández, “Operaciones farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión)”. Panace@ Vol. 3, No. 8. Junio, 2002.
5. M. en C. Ma. Del Socorro Alpizar Ramos y Dr. Efrén Hernández Baltazar, “Formas Farmacéuticas Sólidas”. México, 2004.
6. James Swarbrick y James C. Boylan, “Enciclopedia of Pharmaceutical Technology” , Volumen 6, Marcel Dekker,1992.
7. Lieberman H. A., and Lachman L. “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets”, Vol. 1,2. Marcel Decker Inc. First Edition. USA, 1982.
8. Wells Y. James “The Physicochemical Properties of Drug Substances”. First Edition. Ed. John Wiley & Sons. USA. 1990.
9. Clark G. Wesley & Crag D. Brater . “Farmacología Médica”. 13^a Edición. Editorial Mosby. USA. 1992.
10. Yee Young Lloyd & Koda-Kimble Mary Anne “Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs”. Sixth Edition. Applied Therapeutics Inc. Vancouver, WA., 1992.
11. Mc. Van Bárbara “Referencias Farmacéuticas: Manual de Consulta”. 1^a Edición. Editorial Manual Moderno. México, 1995.
12. Goodman y Gilman “Bases Farmacológicas de la Terapéutica”. 9^a Edición. Editorial Mc. Graw-Hill Interamericana. México, 1996.

13. “European Pharmacopeia”. Third Edition. European Department of the Quality Medicines within the Council of Europe, Strasbourg, June, 1996.
14. “Drug Interactions Monographs 1996”. Applied Therapeutics, Inc. USA, 1997.
15. “United States Pharmacopeia XXIV”. Mack Publishing Company. 24th Edition USA, 2000.
16. Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar Ramos “Aplicación del Diseño de Experimentos en el Estudio de Ibuprofeno”. México D.F. 2001.
17. Handbook of Pharmaceutical Excipients. The Pharmaceutical Press 2nd Edition. London, 1994.