

300627

3
2ej



UNIVERSIDAD LA SALLE

**ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS
INCORPORADA A LA U.N.A.M.**

**REDUCCION DE LA FRIABILIDAD CONSIDERANDO
LOS COMPONENTES DE LA FORMULACION Y LA
GEOMETRIA DE LOS PUNZONES.**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

PRESENTA:

FABIOLA MARQUEZ ORTEGA

DIRECTOR DE TESIS:

Q.F.B. JOAQUIN GONZALEZ ROBLEDO

MEXICO, D. F.

1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

272455



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

*"EL QUE LLEGA A ALGUNA PARTE ES
SOLAMENTE AQUEL QUE SUPO ELEGIR
ENTRE UN DILEMA. Y ELEGIR ES
SACRIFICAR.*

*EL BUEN ÉXITO NACE DE UN VALEROSO
RENUNCIAMIENTO".*

EMMA GODOY.

Gracias a Dios, por permitirme llegar al final de esta primera gran meta.

Con cariño:

Para mis padres, por brindarme todo su apoyo y su motivación para seguir siempre a delante.

Para mis hermanos Eduardo y Talina, por mantenerse siempre conmigo y apoyarme en todos mis proyectos.

Para mis profesores, por brindarme y compartir conmigo todos sus conocimientos. En especial al Q.F.B. Joaquín González por ser un excelente maestro y ser humano. Muchas gracias.

Para Abel, por motivarme siempre y apoyarme para la realización de este primer paso en mi vida profesional; y sobre todo por ser un ejemplo de un buen profesionalista. Gracias por mantenerme a mi lado todos estos años.

Para todas aquellas personas que me apoyaron en todos los momentos de mi vida y que se mantuvieron a mi lado, mil gracias.....

Gracias a Dios, por permitirme llegar al final de esta primera gran meta.

Con cariño:

Para mis padres, por brindarme todo su apoyo y su motivación para seguir siempre a delante.

Para mis hermanos Eduardo y Talina, por mantenerse siempre conmigo y apoyarme en todos mis proyectos.

Para mis profesores, por brindarme y compartir conmigo todos sus conocimientos. En especial al Q.F.B. Joaquín González por ser un excelente maestro y ser humano. Muchas gracias.

Para Abel, por motivarme siempre y apoyarme para la realización de este primer paso en mi vida profesional; y sobre todo por ser un ejemplo de un buen profesionista. Gracias por mantenerme a mi lado todos estos años.

Para todas aquellas personas que me apoyaron en todos los momentos de mi vida y que se mantuvieron a mi lado, mil gracias.....

INDICE

OBJETIVOS	1
HIPOTESIS	2
I. INTRODUCCION	3
II. GENERALIDADES	6
2.1 DEFINICIONES DE COMPRIMIDOS	9
2.2 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LAS TABLETAS	15
III. METODOS GENERALES DE FABRICACION	20
3.1 MÉTODO DE GRANULACIÓN HÚMEDA	21
3.2 GRANULACIÓN SECA	33
3.3 COMPRESIÓN DIRECTA	34
IV. CARACTERISTICAS Y PROPIEDADES DE LAS TABLETAS	37
V. EQUIPO Y MAQUINARIA	47
5.1 PRINCIPIOS DE LA COMPRESIÓN	48
5.2 MÁQUINAS TABLETEADORAS EXCÉNTRICAS	51
MONOPUNZÓICAS	53
5.3 TABLETEADORAS ROTATIVAS	57
5.4 EL PUNZÓN	61
5.5 INSTRUMENTACIÓN DE LAS TABLETEADORAS	65
5.6 AVANCES TECNOLÓGICOS EN LAS TABLETEADORAS	68
VI. SECCION EXPERIMENTAL	68
6.1 MATERIALES	74
6.2 METODOLOGÍA	78
RESULTADOS Y ANÁLISIS	78

OBJETIVOS

- OBJETIVOS GENERALES:

- Demostrar como afectan a la friabilidad de la forma farmacéutica TABLETA las variaciones en la geometría de los punzones y en los componentes de la formulación.

- OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar como se ve afectada la friabilidad de las tabletas al variar en las formulaciones el porcentaje del lubricante y el diluyente.
- Demostrar que las variaciones en la geometría de la punta de los punzones causará alteraciones considerables en la friabilidad de las tabletas.
- Evaluar las alteraciones en la friabilidad de las tabletas al variar la geometría de la punta de los punzones.

HIPOTESIS

- La friabilidad se afectará considerablemente al aumentar o disminuir la cantidad de diluyente (lactosa) y lubricante en la formulación de las tabletas.
- La friabilidad de las tabletas disminuirá al utilizar punzones cuya curvatura de su punta sea más profunda en comparación con punzones planos.

I. INTRODUCCION



Aunque son de aparición relativamente moderna en el campo de la Farmacia, los comprimidos han ido ganando una posición de preeminencia y continuo desarrollo dentro de las formas posológicas en una forma progresiva.

Los avances técnicos señalan que otras manufacturas han adoptado esta forma y sus métodos de producción.

Las tabletas por ser la forma de administración más popular, resulta de una serie de virtudes propias de ella:

- *Posología:* Su posología es inequívoca, versátil y razonablemente exacta.
- *Caracteres organolépticos:* Facilidad para enmascarar su olor, sabor, atenuar o anular su color.
- *Administración:* Su formato, carácter compacto y tamaño reducido, las hacen de fácil administración aún sin el clásico "sorbo de agua"; cumpliendo con las exigencias horarias de la posología.

Una cualidad de las tabletas es el de transformarse en otras forma farmacéuticas como son suspensiones, soluciones, etc.

Caracteres farmacotécnicos: Presentan pocas incompatibilidades; tienen mejor conservación; poseen una elegancia farmacéutica que va desde la elaboración,

características físicas de la tableta, sin caer en la extravagancia, hasta su envasado (blisters, envases de plástico o vidrio con sus respectivas características); facilidad para conferirle marcas de "identidad" como son números, letras, logotipos, etc.

Dentro de las características físicas más importantes que debe cumplir un comprimido, en este caso la tableta para una apariencia general buena, es la de tener una dureza y una friabilidad determinada, proporcionándole la eficacia, elegancia y versatilidad para el consumidor.

La experiencia y el conocimiento empírico de que a mayor fuerza de compactación menor friabilidad de las formas farmacéuticas sólidas, ha sido empleada por mucho tiempo, sin embargo, no son conocidos los mecanismos que actúan y si estos son semejantes para diferentes sustancias, además de los posibles efectos de la fuerza de compactación y la variación de la geometría de la punta de los punzones sobre las propiedades de las tabletas como su grosor o volumen y su disolución

En la formulación, los diluyentes y lubricantes mantienen una estrecha relación con la friabilidad.

La importancia de los diluyentes en el proceso de fabricación del comprimido es indiscutible. El diluyente ayuda a la compresión uniforme y en el fraccionamiento "a mano" del comprimido pequeño.

Por otro lado, los lubricantes resuelven la fricción de metal-metal (punzones-matriz) facilitando el juego mecánico de las piezas metálicas en el proceso de compresión realizado por los punzones.

La profundidad en la curvatura de los punzones varía dependiendo de la presentación que se le quiera dar al comprimido. Estos punzones se caracterizan de acuerdo a el movimiento de los polvos dentro del troquel.

Las tabletas requieren de una dureza y una friabilidad para reducir los choques mecánicos de manejo, manufactura, empaque y despacho, así como la resistencia a abusos cuando son manejadas por los consumidores.

Debido a que la friabilidad en la forma farmacéutica, tableta, es de vital importancia por la relación que mantiene con otras características físicas de esta forma farmacéutica, deben considerarse los excipientes de una formulación que puedan afectar dicha friabilidad.

Cabe señalar que durante los últimos 15 años en la tecnología farmacéutica existente, se han realizado dramáticos cambios en las formulaciones y en el proceso de manufactura de las formas farmacéuticas sólidas "TABLETAS" . Muchos de estos cambios han sido motivados por la introducción de nuevos equipos y de nuevos excipientes. Además, estudios acerca del mercado que ocupa esta forma farmacéutica por excelencia, han conducido a la investigación y desarrollo de todos los factores que pueden influir trascendentalmente en la elaboración de comprimidos.

II. GENERALIDADES



En el campo de la Farmacia, los comprimidos son la forma posológica que ha ganado una posición de preeminencia y continuo desarrollo en forma progresiva debido a la preferencia del consumidor por dicha forma farmacéutica. Tienen sus antecedentes en la llamada "terra sigillata" unos 500 años a. de J.C., los griegos retiraban de la isla de Lemnos en el Egeo, la arcilla que se halla en grandes depósitos naturales, y con religioso ceremonial lo amasaban en medallones que eran estampados con sello sacerdotal de autenticidad, de ahí el nombre de tierra sellada. Se utilizaba como absorbente (intoxicaciones, diarreas, etc.) y gozó de tan perdurable reputación que aún hoy los caolines de gran pureza para empleo farmacéutico figuran en el catálogo y farmacopeas como "bolo de Armenia" o bolo blanco.

Recién en el siglo XIX surge la mecanización necesaria para hacer posible su elaboración. Los primeros equipos se idearon para fabricar ladrillos [Mollierat, 1810] y briquetas de carbón; la conveniencia que se vio hacer por medio de prensado las minas de los lápices, impulsó la mecánica de la compresión. Se atribuye a Brockedon en Inglaterra, la invención de los primeros medios para hacer

comprimidos medicamentosos, y de hecho es el titular de la patente en 1843 para producir "píldoras, pastillas y minas de lápices por compresión en matrices", en la patente se mencionan los comprimidos de bicarbonato de potasio.

Desde el punto de vista científico, la elaboración de un medicamento se va transformando en una tarea que desborda el individualismo profesional de oficina y requiere la conjunción de esfuerzos multidisciplinarios. Esa tendencia se acentúa después de la Primera Guerra Mundial en que aparecen moléculas complejas y hábiles como integrantes realmente eficaces de las nuevas medicaciones.

Diversas circunstancias favorecen el desarrollo de esta forma farmacéutica y su generalización. En particular, la fácil administración de comprimidos de un analgésico de popularidad creciente como la aspirina. Simultáneamente se presentan así una cantidad de fórmulas medicamentosas hasta convertir al comprimido en forma de elección. Las farmacopeas abren sus páginas a un número creciente de comprimidos, y así la USP XI (1916) registra uno solo, la revisión XV (1955), algo más de cien, y la XIX (1975) casi doscientos.

Los avances técnicos mirados en perspectiva, señalan que otras manufacturas han adoptado esta forma farmacéutica y sus métodos de producción, en especial las industrias de alimento y golosinas, plásticos, cerámica blanca, metalurgia, química, etc., las cuales han contribuido a su vez con desarrollos técnicos y estudio básico de los problemas de la compresión. Sin embargo, desde el punto de vista tecnológico, el éxito ha pasado al frente, y la tecnología ha

quedado rezagada: los comprimidos se siguen elaborando por métodos y máquinas que son básicamente los mismos que a principios del siglo. recién en los últimos lustros se aprecia la tendencia a perfeccionamientos más sustanciales, incluyendo la automatización de su producción.

Uno de los principales problemas de la tecnología hoy en día es que mucha de ella, ninguna persona ha podido comprender más que una pequeña fracción de ésta y las divisiones arbitrarias entre nuestra tradicional disciplina es frecuentemente difícil de cruzar.

Los primeros estudios de compactación de los polvos fueron realizados por los ingenieros, debido al interés de los polvos metalúrgicos; la medida del desplazamiento se realizó por los físicos con el fin de estudiar la metrología pura.

Desde entonces, los instrumentos de compactación de los polvos han llegado a ser una herramienta indispensable en el descubrimiento e investigación de nuevas formas de producción de las tabletas. Estas técnicas demandan dos áreas que trabajarán en conjunto para el desarrollo de la tecnología en el campo de la farmacia cuya función será la compresión de los polvos; tales áreas son: el área física y electrónica; y por supuesto, la tecnología farmacéutica (farmacéuticos) cuya ayuda se dará debido a la operación de las máquinas y la fijación de su capacidad dentro de la industria farmacéutica.

El futuro de la forma farmacéutica "TABLETA" es indiscutible; ya que por sus grandes ventajas ha logrado abarcar un amplio mercado y conquistar el gusto de los pacientes. Sin embargo, actualmente se buscan formas nuevas de desarrollo para la elaboración de las mismas, así como diferentes fármacos que se puedan adaptar a esta forma farmacéutica.

2.1 DEFINICIONES DE COMPRIMIDOS ☹

Antes de comenzar el estudio de esta forma farmacéutica, es conveniente revisar las definiciones de la misma, ya que las distintas farmacopeas no son unánimes al respecto.

Para la USP son tabletas: "formas posológicas sólidas que contienen sustancias medicinales con o sin diluyentes adicionales. Pueden clasificarse de acuerdo al método de manufactura en tabletas moldeadas o tabletas comprimidas".

La definición USP requiere de varias aclaraciones; esta forma farmacéutica, anteriormente podía obtenerse a partir de polvos humedecidos que se forzaban, a espátula, dentro de un molde, y de aquí la denominación de tabletas moldeadas que registra la USP (esta forma ya no se emplea más). Tableta, por otro lado, es un derivado de tabla, y anteriormente se empleó en un sentido restringido, o las destinadas a disolverse en la boca, siendo como sólidos que contienen una gran

porción de azúcar con un fármaco y un mucílago para empastar, que tienen forma de tabla rectangular y pesan cerca de un gramo; se obtienen por troquelado de la pasta con posterior desecación.

Sin embargo, el término preferido para referirse a esta forma farmacéutica es el de comprimidos cuya definición es la siguiente:

"Forma farmacéutica sólida derivada de la forma polvo por compactación mecánica, formulados de manera tal, que cada comprimido represente una unidad posológica determinada".

El término comprimido hace específica diferencia a la distinción esencial de la forma posológica, que es la de conseguirse por presión. La definición que hemos dado tiene por mensaje recalcar, a parte del hecho de ser elaborado por presión compactante, la característica posológica incita a esta forma.

Existen numerosas variantes y subformas derivadas de los comprimidos. Pueden ser:

⊖ **Tabletas comprimidas.** Las tabletas comprimidas son preparadas por compresión simple, presentando diversas figuras y tamaños, los cuales contienen una sustancia medicinal adicionada, entre ellos se encuentran aditamentos de la formulación tales como: a) diluyente o rellenos, los cuales son añadidos cuando existe la necesidad de agregar volumen a la formulación para la preparación de

tabletas con un tamaño específico; b) aglutinantes o adhesivos, los cuales promueven la adhesión de las partículas de la formulación permitiendo la preparación de la granulación y la integridad de la tableta terminal; c) desintegradores o agentes disgregantes, los cuales promueven el rompimiento de las tabletas después de la desintegración a partículas pequeñas para una rápida disponibilidad del fármaco; d) antiadherentes, deslizantes y lubricantes o agentes lubricantes, los cuales mejoran la fluidez del material a tabletear dentro de la tolva, previniendo que los punzones y la tolva sufran de adhesiones debidas a los materiales utilizados en la formulación, y produciendo en las tabletas un resplandor o lustre; e) aditamentos misceláneos, tales como colorantes y saborizantes.

Después de la compresión, algunas tabletas pueden ser recubiertas con materiales que se mencionarán a continuación:

☉ **Tabletas de múltiple compresión.** Son preparadas por sometimiento de las mismas a más de una compresión. El resultado puede ser una tableta multicapa o una tableta dentro de otra tableta. El interior de la tableta contiene al núcleo y el exterior una porción denominada "cubierta". Las tabletas cubiertas son preparadas inicialmente por la compactación de una porción de material de relleno en la tolva o matriz y la adición de uno o más materiales de relleno a la misma tolva o matriz. Cualquiera de los rellenos puede ser añadido en el orden que más convenga para dar lugar a la tableta y dependiendo del número de capas de la misma. Usualmente, cualquier porción de material de relleno contenía diferentes agentes medicinales separados unos de otros por razones de incompatibilidad; para proveer

al fármaco el liberarse en dos o más estados o simplemente por la apariencia de una tableta multicapa. Generalmente, cualquier porción del relleno es coloreada para preparar una coloración múltiple tan bien como una tableta multicapa. Para la compresión de este tipo de tabletas se requiere de máquinas especiales en donde la formación de la tableta se realice dentro del troquel para la segunda compresión se utilizará un nuevo material de relleno alrededor del núcleo de la tableta.

☉ **Tabletas con cubierta de azúcar.** Las tabletas comprimidas pueden ser recubiertas con una capa coloreada o incolora de azúcar. El recubrimiento es soluble en agua y se disuelve rápidamente después de su ingestión. El propósito de este tipo de tabletas es el de proteger el fármaco del aire y la humedad y proveer de una barrera al gusto y al olfato, con el fin de fomentar otro diferente; así como la mejora de la apariencia de las tabletas comprimidas. La desventaja de las tabletas con cubierta de azúcar, es el tiempo y la experiencia requerida para este proceso y el incremento del tamaño y peso de la tableta comprimida. Las tabletas recubiertas pueden tener variaciones del 50% en su peso y su tamaño en comparación a una tableta sin recubrimiento.

☉ **Tabletas coloreadas de azúcar.** Las tabletas coloreadas de azúcar tienen una importancia histórica debido a que el chocolate alguna vez se utilizó para el recubrimiento y coloración de las tabletas comprimidas.

Hoy en día, el chocolate ha sido reemplazado por otros colorantes, tales como óxidos de hierro que se utilizan para simular el color chocolate.

☉ **Tabletas de film-coated.** Estas tabletas son tabletas recubiertas con una delgada capa de polímeros solubles o insolubles en agua capaces de formar un film sobre la tableta. Este film es generalmente coloreado y tiene la ventaja sobre el recubrimiento de azúcar en que es más durable, menos voluminoso y requiere menor tiempo para su aplicación. La ruptura de la cubierta se realiza en el tracto gastrointestinal.

☉ **Tabletas con cubierta entérica.** Son tabletas con cubierta que resiste a la disolución o disrupción en el estómago pero no en los intestinos, con lo cual se permite el tránsito de la tableta a través del estómago en favor de la desintegración de la tableta y la disolución del fármaco así como de la absorción de los intestinos.

Estas técnicas son utilizadas en los casos en el que el fármaco es destruido por los ácidos gástricos; irritación de la mucosa intestinal o cuando se trata de evitar el estómago para mejorar la absorción del fármaco en los intestinos para una extensión significativa.

☉ **Tableta sublingual o bucal.** Estas tabletas son generalmente planas u ovaladas; cuya intención es la de su disolución en la cavidad bucal (tabletas

bucal) o debajo de la lengua (tabletas sublinguales) para ser absorbidas por la mucosa oral. Estas tabletas son utilizadas en casos en los que se destruyen por los jugos gástricos o cuya absorción es muy pobre en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, pocos fármacos pueden ser absorbidos en la cavidad bucal. Solo unas cuantas tales como la nitroglicerina y esteroides hormonales poseen esta capacidad.

Las tabletas cuya administración es bucal, son preparadas de tal forma que puedan ser mordidas o cuya disolución se realice lentamente; mientras que las sublinguales se disuelven prontamente para dar un efecto rápido del fármaco.

⊖ **Tabletas masticables.** Estas tabletas son suaves y poseen una rápida desintegración al ser masticadas o permiten su disolución en la boca produciendo una base cremosa de un especial sabor y color a manitol. Este tipo de tabletas son especialmente utilizadas en formulaciones para niños y son comúnmente empleadas en formulaciones de tabletas vitamínicas. Se han encontrado otros usos para la administración de antiácidos y antiflatulentes. Este tipo de tabletas son preparadas por compresión.

⊖ **Tabletas efervescentes.** Estas tabletas se preparan por compresión del granulado de las sales efervescentes o de otros materiales que tienen la capacidad de liberar gas cuando se encuentran en contacto con el agua. Comercialmente, las tabletas analgésicas-alcalinizadas son frecuentemente hechas de efervescencia

para fomentar la rápida desintegración y disolución cuando son añadidas a agua o alguna bebida acuosa.

⊖ **Tabletas hipodérmicas.** Son tabletas moldeadas hechas completa y fácilmente a partir de ingredientes solubles en agua, antiguamente se destinaban para su empleo en la fabricación de preparados para inyección hipodérmica. Aunque los inyectables apropiados pueden prepararse por filtración estéril de la solución resultante, las soluciones parentales estables o los polvos para solución normalmente se presentan en viales o cartuchos estériles monodosis o multidosis y los comprimidos hipodérmicos rara vez se emplean ahora con este propósito. Se emplean por vía oral o sublingual cuando se requiere una rápida disponibilidad del fármaco, como en el caso de tabletas de nitroglicerina.

Sin embargo, la dificultad de obtener la esterilidad y la oportuna disponibilidad de un gran número de fármacos en forma inyectable en donde algunos tendrán su disposición de jeringas han sido eliminados por las tabletas hipodérmicas.

2.2 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LAS TABLETAS ⊖

Esta forma posológica para administrar fármacos que son activos por vía oral posee una serie de ventajas y virtudes en comparación a otras formas farmacéuticas.

POSOLOGIA. En el comprimido la posología es inequívoca, versátil y razonablemente exacta. Con fundamento en una formulación adecuada, y con auxilio de la maquinaria moderna, cada comprimido contiene la cantidad de fármaco(s) activo(s) que proclama el marbete. No hay error de indicación: un comprimido representa una dosis, quedando la facultad de acudir a las fracciones (1/2, 1/4, etc.) que darán latitud terapéutica a la medicación.

CARACTERES ORGANOLEPTICOS. Diversos fármacos, drogas vegetales y adyuvantes, poseen caracteres peculiares y a veces ofensivos para los sentidos. Es posible, y de modo fácil en el caso de los comprimidos, enmascarar su olor o sabor, atenuar o anular su color, ya sea utilizando técnicas de recubrimiento, o bien de microencapsulación, compresión en multicapa, etc. Incluso, por medio de sabores, escencias y colores, pueden hacerse atractivos para el consumidor.

ADMINISTRACION. Su formato, carácter compacto y tamaño reducido, los hacen de fácil administración, aún en muchos casos, sin el clásico "sorbo de agua". Son aceptados por el paciente con facilidad, incluyendo niños, ancianos y dementes que son los más reacios a la medicación. A diferencia de las formas líquidas, no requieren medidas, siendo su volumen reducido. Pueden ser almacenados en envases modernos de termomoldeado (blisters), envases de vidrio o de aluminio, siendo el más utilizado por su comodidad los blisters. Su ingestión en público se disimula fácilmente, cosa que no se puede decir de otras formas farmacéuticas, permitiendo de esta forma el cumplimiento de las exigencias orarias de la posología sin escrúpulos o traumas sociales.

Otra ventaja, es que los comprimidos tienen la facilidad de transformarse en otra forma farmacéutica, como suspensión, solución, etc., debido a su facilidad de deslizamiento y disolución en los líquidos. Con ello se simplifica a menudo, su aceptación o ingestión.

CARACTERES FARMACOTECNICOS. Diversos rasgos de los comprimidos los hacen atractivos para el técnico:

- Poseen pocas incompatibilidades. Tomando las precauciones de formulación y manufactura, los comprimidos como forma posológica sólida de bajo contenido acuoso y posibilidad de separar materiales reactivos entre sí, constituye la forma de menos incompatibilidades, menos aún que las que tienen los polvos de que derivan, dado que la superficie que exponen al aire es mucho mejor.
- Mejor conservación. La estabilidad de esta forma es superior a las de las forma líquidas o plásticas, con lo que las fechas de vencimiento de los fármacos percederos serán más lejanas.
- Elegancia farmacéutica. Todo lo que sale de la mano del farmacéutico debe tener el clásico sello de elegancia que caracteriza este arte. Los comprimidos permiten, sin caer en la extravagancia, hacerlo con poca penuria, merced a la selección de formato, color o el envasado, lo cual dará una sello de individualización a los preparados.

- **Identificación.** Dentro de la gran diversidad de las formas que se puede conferir a los comprimidos, el empleo de recursos adicionales como marcas, letras, palabras, números, colores o combinaciones de estos, permite identificar la naturaleza y categoría del fármaco presentado.

A pesar de todas estas ventajas, existen algunas limitaciones que alejan a los comprimidos de la forma farmacéutica ideal, y aunque es posible minimizarlas, puede que en algunas circunstancias se transforme en genuinas inconvenientes:

- Muchas personas, sobretodo las lactantes y los pacientes en estado de coma, no pueden ingerir comprimidos. Queda, como se dijo, el recurso heterodoxo de diluirlos en líquidos de boca (saliva), en general agua. Esta maniobra perjudica la exactitud posológica.
- Son de manufactura compleja. Pese a que constantemente se trata de perfeccionar las operaciones para su preparación, los comprimidos exigen muchas manos y equipos, y por ende, se encuentran reiterablemente sujetos a incidencia del error humano. En consecuencia, deben multiplicarse los controles para reducirlos al mínimo.
- Son de biodisponibilidad permanentemente cuestionada. Para poder ejercer su efecto terapéutico, deben disgregarse los comprimidos en los flujos entéricos; luego, los fármacos activos que los componen, disolverse para que

entonces se produzca la transferencia al medio interno. Aquí comienza su historia biofarmacéutica y terapéutica. Es un camino, que por ser un comprimido, en ocasiones se hace largo, conspirando contra la rapidéz de acción la cual puede duplicarse en tiempo a la que normalmente se espera.

- Debido a que es un material comprimido, puede presentar el fenómeno de *FRIABILIDAD** que se considera como una desventaja en la administración del medicamento, ya que existe la duda de la dosis del principio activo que forma parte de esta forma farmacéutica.

*FRIABILIDAD: Es la propiedad que poseen algunos materiales o estructuras que los hacen ser fácilmente desmenuzables [9].

MÉTODOS GENERALES DE FABRICACIÓN



Solamente pocas sustancias pueden ser comprimidas directamente a tabletas sin un tratamiento adicional. Algunos químicos que pueden ser comprimidos directamente son el cloruro de amonio, el ácido benzoico, el ácido cítrico, el citrato de cafeína, por mencionar algunos.

Esto ha sugerido que la estructura cristalina puede ser un factor en determinar si la sustancia puede ser comprimida directamente. La estructura cristalina cúbica aparece proporcionando así mismo lo mejor para la compresión directa. Durante la compresión de un material las partículas son fracturadas y forzadas a un acercamiento de unas con otras. Puesto que la estructura cúbica es la misma a lo largo de todos los ejes, no hay la orientación iónica requerida o la unión van der Waals entre las partículas. Si el sistema no es cúbico, alguna orientación podría ser necesaria y la unión entre las partículas podría ser menos probable.

La mayoría de los materiales requieren de un tratamiento previo para asegurar la formación y el libre flujo en la tableteadora. Estos tratamientos previos son conocidos como granulación. La granulación es el proceso por el cual el polvo fino es convertido en gránulos con las propiedades mencionadas anteriormente para asegurar un llenado

uniforme de la cavidad del toivo, formación de la tableta y fácil expulsión de la tableta terminada.

Tres métodos son los más utilizados para la preparación de comprimidos, estos métodos son: el método de granulación húmeda, el método de granulación seca y el método de compresión directa

3.1 METODO DE GRANULACIÓN HUMEDA

En el método de granulación húmeda se utiliza un granulado en solución para impartir adhesión a los ingredientes y así podrán formar gránulos e impartir firmeza en las tabletas cuando sean comprimidas. Generalmente, se utiliza una solución granulante porque un aglutinante en solución es más efectivo que la misma cantidad del aglutinante en polvo seco.

Algunos de los agentes granulantes más utilizados en granulación húmeda son los siguientes (ver tabla 3A):


<i>SUSTANCIA</i> 	<i>PORCENTAJE DE FLUIDO DE GRANULANTES</i>
Acacia	10 - 20
Alcohol	--
Derivados de celulosa	5 - 10
Gelatina	10 - 20
Glucosa	25 - 50
Polivinilpirrolidona	3 - 15
Almidón	5 - 10
Azúcar	70 - 85
Agua	

Tabla 3A

Los ingredientes activos frecuentemente constituyen una pequeña parte del total de las tabletas. El diluyente se utiliza para incrementar el volumen de las tabletas a un tamaño conveniente. Los diluyentes farmacéuticos comunes son el carbonato de calcio, manitol y lactosa.

Los pasos requeridos en la preparación de tabletas pueden separarse como se menciona a continuación:

1. Pesado y mezclado de los ingredientes;
2. Preparación de la granulación húmeda;
3. Tamizado de la masa húmeda dentro de los pellets o gránulos;
4. Secado;
5. Tamizado de la masa seca;
6. Lubricación y mezclado; y
7. Tableteo por compresión. 1)

1) ANSEL, C. HOWARD. PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM AND DRUG DELIVERY SYSTEMS. 1990 FIFTH EDITION P P. 167

La granulación es importante, ya que es este paso del proceso el que determina la operación de la máquina tableteadora y las propiedades de las tabletas.

3.1.1 PESADO Y MEZCLADO

Los ingredientes activos y cualquier agente diluyente o desintegrante requerido en la formulación es pesado en las cantidades requeridas para la preparación del número de tabletas a ser producidas y son mezclados enteramente; generalmente en un mezclador de polvos para tabletas.

La selección de diluyentes se basa en parte, en la experiencia adquirida en la preparación de tabletas y también en el costo y compatibilidad de los ingredientes de la formulación.

Los agentes desintegrantes incluyen almidón, estearato de potasio y derivados del estearato como el estearato de sodio, estearato de glicolato, derivados de celulosa como carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y otros materiales que se expanden o esponjan en exposición con la humedad.

La cantidad total de desintegrante no siempre se añade a la mezcla diluyente-fármaco, pero una porción (en algunas ocasiones la mitad de la requerida) es reservada para una posterior adición con el lubricante para la preparación de la granulación del fármaco.

En algunas ocasiones los polvos mezclados son pasados a través de una malla o tamiz apropiado para afinar el gránulo y eliminar las masas de la compactación de los polvos durante el mezclado.

3.1.2 PREPARACION DE LA GRANULACION HUMEDAD

Para que la mezcla de polvos fluya fácil y libremente de la tolva hacia el interior del troquel, en ocasiones es necesario convertir la mezcla de polvos a gránulos que fluyan libres, llamando a este proceso GRANULACION. Esto se logra por adición de un líquido aglutinante o un adhesivo a la mezcla de polvos, pasando la masa humedecida a través de un tamiz con el tamaño necesario generalmente de malla 6 a 8 y por un granulador oscilante o un molino de martillo. La masa húmeda es recolectada y se seca la granulación: se pasa a través de un segundo tamiz con malla más pequeña que la anterior para la reducción del tamaño del gránulo. El agente aglutinante presente en las tabletas también contribuye a la adhesión de los gránulos manteniendo la integridad de las tabletas después de la compresión. Si el fármaco es afectado por el aglutinante acuoso, pueden utilizarse agentes aglutinantes no acuosos o estos pueden ser añadidos en seco (vía seca). En general, la acción aglutinante es más efectiva cuando la mezcla de adhesivos con los polvos se realiza en forma líquida. La cantidad de agente aglutinante utilizada es decisión del operador y dependerá de los componentes de la formulación.

Pequeñas cantidades de solución granulante se deberán añadir con amasadura. La masa no deberá sentirse viscosa, pero deberá formar una bola al ser presionada en las manos. El exceso de solución granulante causará que la masa llegue a ser viscosa, ocasionando dificultad para el paso a través de la malla del tamiz durante el proceso de tamizado de la granulación y requerirá de un largo tiempo de secado. La excesiva solución granulante puede hacer tabletas duras con un largo tiempo de

disgregación; por otro lado, la insuficiencia de aglutinante lleva a una pobre adhesión, es decir, existirán tabletas con cuarteaduras.

Debe tomarse en cuenta que el exceso de humedad da como resultado en los gránulos que estos no sean lo suficientemente duros para un tableteo apropiado; el exceso de humedad usualmente da como resultado tabletas demasiado suaves que tienden a desmoronarse.

La solución granulante es mezclada detenidamente utilizando mezcladores de listón o un mezclador adecuado a la granulación.

3.1.3 SECADO DE LA GRANULACION HUMEDA

El granulado es dispersado en la bandeja y colocado en capas que no deben exceder la ½ in. para su secado o bien en recipientes cuya capacidad de carga varía de acuerdo al método de secado a utilizar.

Los métodos de secado se clasifican en dos; el estático y el dinámico, ambos con sus respectivas ventajas y desventajas:

- **ESTATICO**

1. Horno de resistencias o charlas: Consiste en pasar aire caliente por las resistencias.

VENTAJAS. Hay una distribución uniforme del calor, no hay fractura de partículas y no

se mueve el granulado.

DESVENTAJAS. Requiere mayor tiempo en comparación con otros métodos y tiene un elevado precio.

2. Secado por vacío: Este método de secado es poco utilizado debido a las ventajas que ofrece el lecho fluidizado; consiste en bajar el punto de ebullición del solvente

VENTAJAS. Se utiliza para productos termolábiles y tiene un tiempo de secado intermedio.

DESVENTAJAS. Es un método muy sofisticado, que requiere de sistemas complejos y grandes inversiones.

- DINAMICO

1. Secado por lecho fluidizado: Se utiliza para secar, granular o recubrir. Este método de secado es muy utilizado y el secado es mediante fluidización de los gránulos por aire caliente.

VENTAJAS. El tiempo requerido es alrededor de 2 a 3 horas variando de acuerdo al producto, con manejo de elevados volúmenes de granulado; dispone de un sistema de recubrimiento (tabera granuladora); se reduce la manipulación, la mano de obra y la contaminación microbiana.

DESVENTAJAS. Existen fracturas de los gránulos lo que provoca la existencia de finos y el choque de partículas que generan cargas electrostáticas.

3.1.4 TAMIZADO

Sus objetivos principales son el homogenizar el tamaño de la partícula y el eliminar impurezas (ver tabla 3.1).

Parámetros importantes durante el tamizado:

1. Velocidad del tamizado;
 2. Tamaño de malla; influencia del grosor de la malla; y
 3. Presión ejercida al momento de tamizar.
- + Molienda: Tiene por objeto, reducir el tamaño de partícula con el fin de no tener problemas en el secado, mezclado y compresión. Especie de tamizado mecánico.

Parámetros importantes durante la molienda:

1. Velocidad, tiempo y tipo de molino.

TAMIZADORES

<i>TIPO</i>	<i>ACCION</i>	<i>TAMAÑO</i>	<i>USADO EN</i>	<i>NO USADO EN</i>
Cutter (Fitzmill)	Corte	Malla 20-80	Vegetales y fibras	Fácilmente desmenuzables
Revolving	Fración impacto	20-80	Finos abrasivos	Materiales suaves
Martillos	Impacto	4-325	Casi todos los productos	Materiales abrasivos
Rodillo	Presión	20-200	Materiales suaves	Materiales abrasivos
Barros oscilantes	Fricción trituración	20-200	Suaves, fibrosos	Materiales abrasivos

Granulados en húmedo

Tabla 3.1

3.1.5 MEZCLADO

Sus objetivos son crear uniformidad y buena distribución de ingredientes. Existen dos tipos de mezclado: el seco y el húmedo, los que serán elegidos de acuerdo al tipo de granulado.

Mezcladores secos. Mezcladores de pantalón, mezcladores de doble cono.

Mezclado húmedo. Mezcladores de tipo planetario, mezcladores de tipo listón o cinta helicoidal.

Parámetros importantes durante el mezclado.

1. Velocidad, tiempo y tipo de mezclador.
2. El tiempo debe ser uniforme.

Dentro de los procesos de fabricación, existe una relación entre los factores críticos de las operaciones unitarias y la calidad del producto obtenido, tal relación se muestra en la siguiente tabla:

OPERACIONES UNITARIAS

<i>OPERACION</i>	<i>FACTOR CRITICO</i>	<i>CARACTERISTICA DE CALIDAD</i>	<i>PROCESOS</i>	<i>PRODUCTO</i>
Mezclado	Tiempo, velocidad, método	Uniformidad de mezclado	Tiempo, RPM, velocidad	Concentración de principio activo
Tamizado	Tamaño, malla, carga	Tamaño de partícula	Empleo de malla correcta	Granulometría
Secado, lecho fluidizado	Tiempo, temperatura, entrada y salida de aire, velocidad del aire, caudal de vapor	Tamaño de granulado y humedad	Tiempo, temperatura, relación de ambas temperaturas, velocidad del aire	Humedad, granulometría

Tabla 3.2

3.1.6 LUBRICACION

Un lubricante es una sustancia que es añadida a la granulación para ayudar al flujo del granulado; para reducir la fricción de las paredes del troquel; para prevenir la viscosidad a la superficie de los punzones y troquel y para ayudar en la expulsión de la tableta terminada. Un lubricante tiene una elevada superficie específica, lo cual le permite revestir un largo número de granulados. Los lubricantes utilizados, usualmente pasan a través de un tamiz de malla de 200 para garantizar el tamaño pequeño de sus partículas. La cantidad de lubricante empleado no deberá de exceder el 1%. Los lubricantes comunes son: estearato de calcio, glicina, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.

Existen sustancias que también se emplean en la elaboración de las tabletas y su función es similar a la de los lubricantes; sus diferencias radican en:

- **Lubricantes.** Son utilizados para la reducción de la fricción durante el proceso de compresión; previene la fricción y desgaste entre las superficies. Ejemplos: estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico.
- **Antiadherente.** Son utilizados para prevenir el "pegado" de los ingredientes de la formulación de las tabletas a los punzones y matrices durante el proceso de tableteo. ejemplos: estearato de magnesio, talco y almidón de maíz.
- **Disgregantes.** Son utilizados para mejorar las propiedades de flujo en la mezcla de polvos, dan fluidez en la tolva. Ejemplos: talco, almidón y sílica.

En el método de granulación húmeda, generalmente se añade un lubricante en seco a la granulación después de secar el tamizado. De esta manera cualquier gránulo es cubierto por el lubricante pudiendo ser polvoreado sobre la granulación desparramada a través de un tamíz de malla muy fina o en el mezclador de polvos.

La cantidad de lubricante utilizada puede variar desde rangos muy bajos del 0.1% del peso de la granulación hasta llegar a un 5%. Esto dependerá del tipo de tableteadora que se utilice en el proceso.

Es importante el agregar un agente disgregante para causarle a la tableta la ruptura en pequeñas partículas en el tracto gastrointestinal. El almidón seco es el agente desintegrante más utilizado, puede ser secado a 100° para remover el agua absorbida por la atmósfera.

El lubricante y el agente disgregante se añaden a la granulación y son mezclados poco a poco para que el granulado no se rompa. Una vez terminados todos estos pasos, la formulación está lista para la compresión.

Dentro del proceso de tableteo, antes de la compresión, existen factores importantes que deben tomarse en cuenta para la existencia de uniformidad de la partícula ya que de ella dependerá el comportamiento del granulado. Tales factores se enuncian a continuación:

*PROBLEMAS QUE SE PRESENTAN
DURANTE LA ETAPA DE COMPRESION*



<i>RIESGOS</i>	<i>CAUSAS</i>	<i>PREVENCIÓN</i>
"Descabezado" de tabletas	Falta de lubricación de punzones (efecto antiadherente). Llenado incompleto de la matriz (ver lubricación)	Lubrican los punzones perfectamente antes de tabletear Vigilar la buena lubricación de la mezcla.
Laminación de tabletas (oclusión de aire)	Exceso de "finos". No existe uniformidad en los gránulos	Controlar el tiempo y velocidad del mezclado adecuados (velocidad de polvo)
Falta de dureza en la tableta (consistencia)	El exceso o falta de presión provoca una laminación de la tableta	No aplicar poca presión o exceso de la misma
Espesor incorrecto de la tableta (altura)	El punzón inferior está más abajo de la posición correcta. Dosificación incorrecta por problemas de fluidez en la tolva	Ajuste correcto del punzón inferior Buena lubricación del polvo y de la tolva
Variación de peso en la tableta	El exceso o falta de presión provoca una laminación de la tableta	No aplicar poca presión o exceso de la misma
Dureza alta	Exceso de presión por los punzones. Exceso de dureza en los gránulos	Estandarizar la presión en los punzones. Controlar la cantidad correcta de aglutinante.
Variación en la dureza	Falta de presión en los punzones.	Controlar la presión ejercida por los punzones.
Dureza baja	Falta de aglutinante o presión de compactación	Controlar la cantidad de aglutinante y la presión.
Rayado de la tableta	Falta de lubricación en la matriz Matriz gastada forma pequeños bordes	Buena lubricación de la matriz. Trabajar con matrices en buenas condiciones.
Variación de dureza y peso en las tabletas	"Empaquetamiento" de polvos en la tolva por efecto deslizando deficiente.	Estandarizar y controlar la cantidad de deslizando adicionado durante el proceso.
Variación de peso y dureza en las tabletas.	"Empaquetamiento" de la mezcla de polvos en la tolva por efecto <i>lubricante deficiente</i>	Estandarizar y controlar la cantidad de lubricante adicionado durante el proceso.
Aumento en el tiempo de disolución de la tableta	Exceso de lubricante y/o deslizando en la formulación.	Estandarizar y controlar las cantidades agregadas siguiendo la fórmula maestra

Tabla 3.3

3.1.7 COMPRESION

La compresión es el proceso mediante el cual convertimos nuestro granulado en la forma farmacéutica tableta.

La máquina tableteadora está constituida principalmente de:

- a) Punzón superior.
- b) Matriz o tolva.
- c) Punzón inferior.
- d) Porta punzones.

El principio de compresión está constituido por seis pasos:

1. Llenado de la matriz o tolva por el polvo mediante el alimentador.
2. Descenso del punzón superior.
3. Compresión.
4. Ascenso del punzón superior.
5. Combinación: expulsión de la tableta por ascenso del punzón inferior.
6. Nuevamente llenado de la matriz y expulsión de la tableta de la máquina.

El punzón superior es ajustable para controlar el espesor y la dureza de la tableta. Una tableta dura y delgada es formada por la posición encapotada del punzón superior.

El punzón inferior da el peso de la tableta.

3.2 GRANULACIÓN SECA

El método de granulación seca se conoce también como precompresión o doble compresión. En el método de granulación seca, el granulado no se forma por humedecimiento o adición de un agente aglutinante a la mezcla de principio activo y demás componentes de la tableta pulverizados, pero se realiza por compactación de numerosas mezclas de masa y subsecuentemente el quebrantamiento y corte de esas piezas a gránulos pequeños. Por este método cualquier ingrediente activo o diluyente, tiene propiedades cohesivas para las diversas y numerosas masas que se formen. Este método es especialmente aplicable para materiales que no pueden ser preparados por el método de granulación húmeda debido a su sensibilidad a la humedad o a las elevadas temperaturas que requieren para su secado

Para comenzar, se deben pesar y mezclar los ingredientes de la misma manera que en el método de granulación húmeda. Posteriormente, el polvo es comprimido dentro de pellets de aproximadamente 1 pulgada de diámetro. Esto se hace posible debido al flujo de los polvos dentro de la tableteadora para pre-compresión, facilitado por la amplia cavidad y a que las tabletas no necesitan ser de un tamaño y peso exacto. Uno de los constituyentes que puede ser el componente activo o el diluyente (en caso de ser necesario) debe de poseer propiedades cohesivas. El material en polvo, al estar seco, contiene una gran cantidad de aire y al comprimirlo, este aire se expulsa formándose, como consecuencia, una masa bastante densa. Cuanto más

tiempo se le proporcione a los polvos para que dicho aire se escape, de mejor calidad será la tableta. En la compresión para una granulación seca, se recomienda que los punzones a utilizar sean de faz o punta plana, ya que de esta manera la compresión resulta más fácil con mejores resultados.

La briqueta resultante a la pre-compresión debe ser lo suficientemente dura que se romperá sin producir una excesiva cantidad de polvo. Los trozos (SLUGS) se desquebrajan al ser presionados por la mano o por un molino y pasan a través de un tamiz de tamaño de malla que sea necesaria. El lubricante es añadido de manera usual, mezclándose con suavidad y el material se comprime para dar como resultado a las tabletas.

En ocasiones, dicho proceso de granulación requiere de presiones excesivas para obtener la cohesión de ciertos materiales, dando como resultado un aumento en el tiempo de disolución y afectando la biodisponibilidad del fármaco.

La ventaja de la granulación en seco es la eliminación del calor y de la humedad en el proceso.

3.3 COMPRESION DIRECTA

En la fabricación de tabletas por el método de compresión directa, los excipientes utilizados deben ser materiales con propiedades de fluidez y compresibilidad sin modificar la índole física de los mismos. Los excipientes especiales, se colocan en los

alimentadores, los cuales permitirán la preparación de ciertas tabletas por compresión directa debido a la acción de deaireación del alimentador la cual consiste en hacer más densa la masa de polvos y les permiten fluir igualmente y completamente dentro de las cavidades del troquel bajo presiones moderadas.

Esta deaireación también elimina el aire atrapado dentro de la tolva al ser comprimida las tabletas, de tal modo que se reduce la causa mayor del desquebrajamiento o del rompimiento de las tabletas en la compresión.

El desquebrajamiento o rompimiento de las tabletas puede causarse por numerosos factores que no se limitan sólo a las tabletas que se realizan por compresión directa.

Estos factores pueden ser:

- Los punzones que no están perfectamente limpios y relativamente suaves.
- Los troques con imperfecciones o viejos
- Mucha presión o compresión puede causar este desquebrajamiento.
- Cuando la granulación no es lo suficientemente suave.

Generalmente hay una porción de "finos" o de polvos finos los cuales resultan cuando la granulación seca es tamizada originando cantidades que van generalmente del 10 al 20% del peso de la granulación necesarios para el llenado apropiado de la cavidad del troquel. Sin embargo, un exceso de finos puede conducir al desquebrajamiento de las tabletas.

Cuando una gran cantidad de aire es atrapado en las tabletas a esta condición se le denomina LAMINARIDAD. En la laminaridad las tabletas aparecen cuarteadas y rotas a los lados debido a la expansión que ocurre cuando se realiza presión o la compresión.

La compresión directa presente muchas ventajas por encima de la compresión por vía seca o de la compresión por vía húmeda, de tal forma que ha sido considerada como el método preferido del futuro. Esta preferencia ha sido debido a la facilidad con la que se puede automatizar, y actualmente, muchos de los fármacos son elaborados sin grandes cantidades de excipientes debido a que el fármaco mismo representa la porción principal del peso de la tableta total, y en ocasiones dichos excipientes son necesarios para otros tipos de granulaciones.

IV CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES DE LAS TABLETAS



La importancia de las propiedades físicas de las tabletas son de vital importancia ya que de ellas dependerá la calidad de las mismas, por lo que se deberá poner especial énfasis en la medición de cada uno de estos parámetros.

DIMENSIONES. Durante la producción de tabletas se mantiene una inspección frecuente para el espesor y peso de las tabletas, los cuales deben estar dentro de las especificaciones. El procedimiento consiste en pesar veinte tabletas sin cubierta (capa entérica) individualmente y calcular su peso promedio.

PESO DE LA TABLETA. La cantidad de relleno colocado dentro de la tableta comprimida determinará el peso de la tableta resultante. El volumen de relleno (granulado o polvo) que se colocará dentro del troquel deberá ajustarse conforme se produzcan las primeras tabletas para obtener tabletas con contenido y peso deseado. El ajuste necesariamente se realiza durante la formulación de las tabletas, el cual se basa en el peso de las tabletas terminadas. Por ejemplo, si una tableta que contiene 20 mg. de un fármaco y de éstas se producirán 10,000 tabletas; se emplearán 200 g. del fármaco en la formulación. Después de la adición de los aditivos farmacéuticos tales como diluentes, lubricantes y aglutinantes, la formulación puede llegar a pesar 2000 g. lo

lo que significa que cualquiera de las tabletas debe pesar 200 mg. para un tableta que contendrá 20 mg del fármaco. De este modo, la cantidad del relleno en el troquel debe ser ajustada para limitar un volumen de granulación que pese 200 mg. Una vez que el relleno es colocado adecuadamente se comienza la producción.

Durante la producción es necesario mantener un control de la calidad, realizando revisiones periódicas para el peso de las tabletas. Durante la producción es donde se debe determinar la causa de cualquier problema y realizar los ajustes necesarios.

Naturalmente, el tamaño de las tabletas que se producen dependen no solamente del volumen y del peso del relleno, sino también del diámetro del troquel y de la presión aplicada para la compactación del relleno.

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO. Para cerciorarse de que cada tableta contiene la cantidad de fármaco especificada y con una mínima variación entre las tabletas de una misma tanda, la USP establece la prueba de uniformidad de contenido para ciertas tabletas. Esta importancia fue adquirida debido a la necesidad de seguridad en la disponibilidad fisiológica del fármaco dentro del organismo, por lo que dicha prueba se encuentra en la monografía para todas las tabletas revestidas y no revestidas.

La variación de contenido, se puede aplicar a los sólidos que no contengan otras sustancias agregadas. El método consiste en pesar individualmente y con precisión 10 tabletas y calcular, posteriormente, el peso promedio de las mismas. Las tabletas serán

pulverizadas finamente hasta obtener una mezcla homogénea. En caso de no poderse obtener una mezcla homogénea de esta forma, se pueden utilizar los disolventes adecuados u otros procedimientos para preparar soluciones que contengan todo el ingrediente activo y utilizar alícuotas (porciones) de dicha solución de acuerdo al procedimiento especificado para las mismas. Se realizará la valoración del principio activo, utilizando el procedimiento indicado en la monografía del fármaco para la determinación de la uniformidad del contenido. Posteriormente, se calculará el peso del ingrediente activo equivalente a un promedio de la unidad de dosis, ya sea: utilizando los resultados obtenidos de la valoración o utilizando los resultados obtenidos en el procedimiento especial. Los cálculos a realizar para la determinación del contenido, serán específicos a la monografía del producto y a lo establecido en la farmacopea de uso vigente.

INFLUENCIA DE LA FUERZA DE COMPRESION. El granulado se comprime en la máquina tableteadora y es aquí donde se incrementa el área específica de la superficie, conforme se incrementa la fuerza de compresión. Este incremento en el área específica de la superficie, indica que el granulado es fracturado a pequeñas partículas.

La unión del granulado en un plano paralelo a la dirección de la compresión, parece ser más fuerte que la unión en un plano normal a la dirección de la compresión.

ESPESOR DE LAS TABLETAS. Como se mencionó anteriormente, el espesor deseado de las tabletas puede coordinarse con el volumen del relleno arrojado al troquel; el diámetro del troquel y la presión que se aplica al relleno (granulado o polvos) por los punzones. Para producir tabletas con uniformidad en el espesor durante la

producción y entre la producción para la misma formulación, debe cuidarse que se ejerza el empleo de volúmenes iguales de relleno y que se aplique siempre la misma presión. Las tabletas de un mismo producto, pueden tener variaciones en cuanto a tamaño, lo que ocasionaría alarma en el paciente debido a la variación en un medicamento que puede ser conocido con anterioridad por él; y al mismo tiempo causar problemas a nivel industrial en el proceso de empaquetamiento.

Para evitar todos estos problemas, las tabletas son medidas con un calibrador durante la producción para un espesor uniforme y que esté de acuerdo a las especificaciones del fármaco elaborado.

Esto podría dejar de señalar que desde el momento en que se aplica presión no solamente se afecta el espesor de las tabletas, sino que también se afecta la dureza. Desde otro punto de vista, es probablemente más importante el hecho de que el espesor de las tabletas es variado más por el tamaño del troquel y el relleno dentro del mismo que por la presión. Los ajustes de presión se realizan primeramente para controlar la suavidad o la dureza de las tabletas.

DUREZA Los factores que pueden afectar a la dureza de las tabletas pueden ser la fuerza ejercida durante la compresión y las características de la granulación.

Ciertas tabletas, tales como las pastillas o las tabletas bucales de las cuales se intenta que se disuelvan lentamente, son hechas intencionalmente duras; otras, que son comprimidas por trituración se intenta que se disuelvan rápidamente, por lo que son

hechas más suaves que las de disolución lenta. En general, las tabletas pueden ser lo suficientemente duras para resistir golpes o "maltratos" durante el proceso de empaquetamiento, despacho y manipulación normal y no obstante ser lo suficientemente suaves para disolverse o desintegrarse apropiadamente después de administrarse o ser rotas por los dedos cuando solo una parte de la tableta se va a ingerir.

Numerosas pruebas de dureza miden los grados de fuerza (kilogramos, pounds o unidades arbitrarias) que se requieren para romper un tableta. En la industria, una fuerza de 4 kilogramos es considerada como el mínimo permitido para considerar que una tableta que ha elaborado satisfactoriamente. Las tabletas tienen una dureza de 4 a 8 kilogramos.

La determinación de dureza se realiza durante la producción para determinar los ajustes en la presión de las tabletas comprimidas.

La dureza es proporcional al logaritmo de la fuerza de compresión. En la elaboración de tabletas, la dureza y la densidad aparente incrementan conforme a la fuerza de compresión incrementa, observándose que la porosidad decrece. Un incremento en la dureza puede producir una disminución en la friabilidad y una brillantez en la tableta; pero una disminución en la porosidad reducirá la penetración de los líquidos gastrointestinales a los poros de la tableta, lo cual ocasionará que la desintegración de la tableta dentro del tracto gastrointestinal, sea más lenta y probablemente menos efectiva.

La determinación de la dureza de las tabletas es a través del uso de un friabilador. Este aparato determina la friabilidad de las tabletas (la tendencia de las mismas a "desmoronarse") permitiendo a la tableta girar y caer dentro de un tambor giratorio. Las tabletas son pesadas antes y después de un número específico de giros y posteriormente se determina el peso perdido por las mismas. La resistencia a la pérdida de peso indica la resistencia de las tabletas a la abrasión en el manipulado normal, empaquetamiento y despacho.

DISGREGACION. Para que los componentes medicinales de las tabletas lleguen a ser completamente disponibles por la absorción del tracto gastrointestinal; las tabletas primero deben desintegrarse y liberar el fármaco en los fluidos del cuerpo para su disolución. La prueba de disolución en tabletas es también importante para aquellas tabletas que contienen agentes medicinales (tales como antiácidos y antidiarreicos) los cuales no intentan ser absorbidos, pero deben tener una acción local dentro del tracto gastrointestinal.

Todas las tabletas realizadas bajo la USP deben pasar la prueba oficial de disgregación, la cual es realizada *in vitro* con aparatos especiales para dicha prueba.

En resumen, este aparato consiste en una estructura que consta de una cesta enrejillada que contiene 6 tubos de vidrio colocados de manera vertical y en cuyo fondo está constituido de una malla 10 de alambre de acero inoxidable. Durante la prueba, la tableta se coloca en cualquiera de los 6 tubos de vidrio. La cesta enrejillada se eleva y se sumerge a una distancia de 5 a 6 cm a una velocidad de 30 strokes por minuto (29 a 32 ciclos por minuto). El volumen del fluido se ajusta de manera que la

cesta nunca se encuentre a menos de 2.5 cm por debajo de la superficie del fluido o por encima del fondo del recipiente con el fluido. Este recipiente puede ser un vaso de precipitados, pero algunos equipos más modernos tienen incluido el recipiente que contendrá el líquido.

Para determinar el tiempo de disgregación, la tableta se coloca en cualquiera de los tubos de vidrio, posteriormente se añade un disco. Este disco se encuentra perforado y acanalado, con lo que se intenta simular el movimiento del tracto gastrointestinal, ya que el disco se moverá al ser sumergida la canasta en el fluido.

El agua debe mantenerse a una temperatura de 37°C y el proceso se realizará en un tiempo de 30 min. (este tiempo puede variar debido a la naturaleza de las tabletas).

El tiempo de disgregación es el tiempo requerido para la ruptura de la tableta y que las partículas caigan a través de la malla o hasta que se tenga una masa suave, no palpable, con restos del núcleo en la malla.

La disgregación de la tableta depende de las propiedades físicas y químicas de la granulación y de la dureza y porosidad de la tableta.

Si una o dos tabletas no se desintegran durante el tiempo especificado, la prueba se repite con doce tabletas más. Durante el tiempo límite especificado por la USP no deben desintegrarse menos de 16 ó 18 tabletas.

El logaritmo de la disgregación es proporcional a la fuerza de compresión. Como la dureza incrementa, el tiempo de disgregación llega a ser largo debido a que la tableta es menos porosa y el fluido no penetra con facilidad. Un agente granulante puede prolongar la disgregación si éste es lento para hidratar o absorber la humedad.

El agente disgregante se incorpora dentro de la tableta para acelerar la ruptura de la tableta a gránulos, los cuales se disolverán o liberarán más rápidamente el fármaco. Un agente disgregante no llega a ser gel o viscoso, debido a que la capa viscosa puede retardar la disgregación y la disolución. El almidón seco es probablemente el agente disgregante más frecuentemente utilizados.

Cuando se aplica una fuerza de compresión muy baja, las tabletas tienen una gran cantidad de espacios desocupados y el agua penetra fácilmente a la tableta. Esto podría explicarse de la siguiente manera: los gránulos húmedos del almidón se hinchan ocasionando un periodo de retraso hasta que el almidón tiene la suficiente humedad para llenar los huecos y para tocar la estructura de la tableta hasta que se ejerza una fuerza, esta fuerza será la fuerza de compresión. A una elevada fuerza de compresión la porosidad es baja y el tamaño de partícula es pequeño. El tiempo de disgregación incrementa, debido a la disminución del proceso de penetración del agua a la tableta y a que el almidón no funciona como agente disgregante hasta que es humedecido.

DISOLUCION. Cualquier intento *in vitro* para simular las condiciones *in vivo* no pueden ser completamente exitosos debido a que no es posible la reproducción completa de las condiciones fisiológicas.

Es posible que un fármaco sea muy soluble y por lo tanto pueda ser filtrado fuera de la tableta antes de la desintegración de la misma. Estas tabletas deberían ser rechazadas debido a que no se conocieron los estándares de desintegración. Controversialmente, una tableta podría desintegrarse rápidamente, pero el fármaco podría no estar disponible para el paciente. Estas tabletas deberían ser aceptadas de acuerdo a las pruebas de desintegración, pero son terapéuticamente inaceptables y potencialmente peligrosas. La disponibilidad del fármaco proveniente de una tableta debe ser probada en bases clínicas lo que comprueba la formulación.

Usualmente, el porcentaje de disolución de un fármaco en el tracto gastrointestinal es el porcentaje límite de pasos en la transportación del fármaco.

Un tiempo de disolución debería ser más indicativo de la disponibilidad de un fármaco proveniente de una tableta que una prueba de desintegración.

Por la utilización de algunas técnicas y de aparato estandarizados, se puede encontrar la cantidad de fármaco en solución a varios intervalos de tiempo. La liberación del fármaco proveniente de una tableta podría expresarse como el porcentaje de disolución, o simplemente como el tiempo requerido para que una cierta cantidad de fármaco sea disuelto.

El tiempo de disolución en algunos casos ha sido relacionada al porcentaje de excreción del fármaco. La disolución de una tableta puede determinarse en aparato aprobados por la USP. El aparato de disolución está compuesto por una cesta enrejillada de una malla 40 de acero inoxidable y está colocada de manera que

descienda a 1.0 cm. del fondo de la vasija. Los discos para retener a la tableta no se utilizan en el método de disolución. Este método se utiliza cuando la solubilidad es menor que una unidad de dosificación por 100 ml.

Otro aparato para determinar la disolución de una tableta consiste en una cesta giratoria en donde se coloca la tableta. La cesta giratoria es un cilindro con 3.6 cm. en elevación y 2.5 cm. de diámetro. Alrededor y en el fondo de la cesta giratoria se encuentra una malla 40 de acero inoxidable revestida. La cesta giratoria es fijada por tres pinzas a una varilla de 30 cm. con un diámetro de 6 mm. La cesta giratoria y la varilla son fijadas a un motor agitador con opciones de regulación en la velocidad en donde se puede variar la velocidad desde 25 a 200 r.p.m. En una prueba de disolución se colocan 900 ml. de fluido a 37° en un frasco de 1000 ml. con 4 orificios en la tapa. Se coloca un termómetro en uno de los orificios de la tapa. Se coloca una tableta en la cesta giratoria y la varilla giratoria es pasada a través del centro del orificio en la tapa del frasco la cual se fija al motor agitador. El aparato es colocado de tal manera que la cesta sea sumergida a 2.0 cm. de la profundidad del frasco. La agitación se realiza a la velocidad especificada en la monografía del medicamento. Este aparato se utiliza cuando la solubilidad es menor que una unidad de dosificación por 100 ml.

Los solventes para la prueba de disolución utilizados en orden de preferencia son: agua purificada, simulación de fluido gástrico sin pepsina y buffers de pH de 4, 5, 6 ó 7.

V. EQUIPO Y MAQUINARIA



Uno de los problemas de la tecnología hoy en día, es que mucha de ella no ha podido ser comprendida completamente y sólo una pequeña fracción ha logrado ser parte del desarrollo intelectual del ser humano; y las divisiones arbitrarias entre nuestras disciplinas tradicionales son frecuentemente difíciles de cruzar.

Algunos estudios en la compactación, por ejemplo, han sido realizados por ingenieros, cuyo interés ha radicado en los polvos metalúrgicos; así como la medición del desplazamiento de los mismos en el interés de la metrología pura realizada por los físicos. El interés en el campo de la compresión ha generado un creciente número de publicaciones relacionadas a las técnicas de instrumentación.

Hace 140 años que William Brockendon publicó su patente para las píldoras moldeadas, tabletas y el negro del plomo o grafito por presión de troqueles. Las píldora comprimidas o tabletas -como se han llegado a conocer- han llegado a tener un incremento popular. Todas las propiedades de las tabletas han llegado a ser entendidas, así como la dependencia de muchas de estas propiedades en magnitud de la fuerza que se les aplica. Aún no se llegaba a la mitad del Siglo XX cuando se realizaron estudios significativos en la fuerza de aplicación para las tabletas. Desde

entonces, las tableteadoras han llegado a ser una herramienta indispensable en la investigación de las mismas, conservando restos de un técnica, la cual continúa demandando dos áreas: los expertos en física o electrónica para diseñar, dar servicio e interpretar la capacidad o potencia desde un punto de vista electrónico; y los técnicos farmacéuticos que especifiquen las demandas en el equipo, para operarlo y fijar su capacidad farmacéuticamente.

Ambos talentos trabajan conjuntamente, sin embargo, la situación más común en la que se encuentra nuestra industria, es que contamos con farmacéuticos que utilizan aparato que no comprenden completamente y los ingenieros electrónicos diseñan o colocan aparatos que pueden o no satisfacer las demandas necesarias de la industria o del usuario, dando con esto un incremento en las posibilidades de confusión y malos entendidos por ambas partes. Es por ello que es importante el trabajo de manera conjunta para satisfacer las demandas de cualquiera de los dos lados y así obtener mejoras y productividad a corto plazo.

5.1 PRINCIPIOS DE LA COMPRESION

El interés principal de Brockedon fue la compresión de polvo de grafito para producir un sustituto del grafito natural de Cumberland utilizado en el grafito de lápiz, pero pronto reconoció las posibilidades de aplicar el mismo principio a las formas de dosificación de medicamentos. Desarrolló las tabletas comprimidas siendo las tabletas

de bicarbonato de potasio unas de las más populares y comercializadas tan pronto como fueron creadas.

Las nuevas preparaciones no tuvieron un éxito de inmediato, pero en 1890 fue posible leer en el *Squire's Companion to the British Pharmacopeia* la conveniencia de la compresión de discos de bicarbonato de potasio. Desde entonces, la compresión de tabletas ha asumido una gran importancia además de dar una forma de dosificación disponible en la farmacia o botica hoy en día. Las tabletas pueden, actualmente, incorporarse a una gran variedad de materiales activos y en el control de los niveles de dosificación. Son internacionalmente conocidas y aceptadas y su producción puede llegar a ser rápida y no costosa.

La unidad mecánica básica de la compresión de las tabletas consiste en dos punzones de acero dentro de una cavidad con matriz de acero. La tableta se forma debido a la presión que ejercen los punzones dentro de la cavidad de la matriz, la cual también es conocida como celda. Como consecuencia de la presión ejercida a los polvos por los punzones y la matriz, se forma la tableta, la cual adopta la forma de los mismos. En la industria farmacéutica son de uso común las tabletas redondas, sin embargo, pueden adoptar diversas formas como oval, capsular, cuadrada, triangular o irregulares de otro tipo, lo cual se basa en la "estética" que se les quiera dar a las mismas. Otro punto importante que cabe señalar, es que la curvatura que presentan las tabletas está determinada por la curvatura de los punzones. Los diámetros que han sido satisfactorios y que a menudo se mencionan como estándar, son: 4.5 mm, 5.5 mm, 7.1 mm, 7.9 mm, 8.7 mm, 11.1 mm, 12.7 mm, 14.2 mm, 15.8 mm, 17.4 mm y 19 mm.

En el caso de las tabletas ranuradas que se pueden romper en mitades o en cuartas partes, se utilizan punzones con crestas en sus caras, aunque se señaló que las variaciones entre las mitades de las tabletas es mucho mayor que en las tabletas intactas. Las tabletas talladas o resaltadas con símbolo o iniciales requieren punzones cuyas caras se encuentren en relieve o talladas con diseños correspondientes.

Mucha veces el uso que se le dará a una tableta determina la forma de las mismas; por ejemplo, las tabletas efervescentes suelen ser grandes, redondas y planas, mientras que las vitamínicas se preparan, en la mayoría de los casos, con forma de cápsula. Las tabletas que han sido preparadas con punzones cuya concavidad es muy profunda muchas veces parecen ser redondas y al ser revestidas tienen el aspecto de píldoras.

Debe de considerarse que para producir tabletas comprimidas físicamente perfectas deberá de mantenerse en buenas condiciones el estado de los punzones y de las matrices. Estos elementos deben de estar perfectamente pulidos y mantenerse libres de herrumbre e imperfecciones. En casos en donde el material a comprimir pica o erosiona las matrices, se utilizan matrices revestidas de cromo. Para el caso de los punzones, no se deben dejar caer sobre superficies duras, debido a que sus bordes finos pueden astillarse y dar como resultado tabletas de mala calidad. Cuando los punzones se encuentran dentro de la máquina, no se debe permitir que los punzones superiores e inferiores tomen contacto entre ellos porque se producirá una rebaba o aplanamiento de los bordes, dando como consecuencia el casqueteado de las tabletas. Esto se debe observar muy particularmente en los punzones cóncavos.

Una tableta puede ser rechazada automáticamente en cuanto no satisfaga las necesidades o parámetros establecidos. Sin embargo, en orden de producir una tableta satisfactoria, es necesario el combinar una formulación conocida o a la que se le asegure un éxito junto con el control propio del proceso de tableteado. Ambas de estas consideraciones involucran la necesidad de realizar mediciones exactas, lo cual no significa que sea exclusivo de un solo tipo de tabletas, esto se puede extender a cualquier tableta que sea realizada por compresión.

Por ejemplo, cualquier tableta farmacéutica debe de cumplir las especificaciones establecidas en la farmacopea (considerándose, por supuesto, la última edición de la misma así como el país de origen); debe de caer dentro de los límites de aceptación de dureza, friabilidad y peso, y debe ser capaz de liberar sus ingredientes activos al paciente de manera particular. Todos estos requerimientos fueron desconocidos en el tiempo de Brockedon, cuando el principal criterio para la realización de tabletas había sido el hecho de que las tabletas debían ser lo suficientemente duras para ser transportadas sin el riesgo de desmoronamientos, ocasionando en las mismas que al llegar al tracto digestivo quedaran ilesas ante la acción abrasiva del mismo.

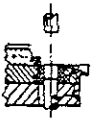
5.2 MAQUINAS TABLETEADORAS EXCENTRICAS O MONOPUNZOICAS.

5.2.1 MONOPUNZON

Todas las máquinas tableteadoras, de cualquier diseño, cuentan por lo menos con un punzón, con su troquel, matriz y con un motor. Sin embargo, algunas pueden ser

trabajadas mediante movimientos manuales. Entre la fuente de poder y el punzón, se pueden adicionar varios componentes mecánicos a través de los cuales se transmitirá energía para los mismos.

La compresión en las tableteadoras monopunzoicas es sencilla y rápida. Esta comienza de la siguiente manera: la zapata de alimentación cargada con la granulación se sitúa sobre la cavidad de la matriz, posteriormente la matriz es llenada. La zapata de alimentación se desliza y raspa todo el exceso de granulación que ha entrado a la cavidad matrizada. El punzón superior desciende para comprimir la granulación en la cavidad de la matriz, posteriormente se retrae y el punzón inferior sube para eyectar la tableta. Al volver la zapata de alimentación para llenar la cavidad, ésta empuja la tableta comprimida y la saca de la plataforma de la matriz. (fig. 5.1)



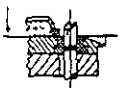
a) Posición de salida.



b) Llenado.



c) Presión desde arriba



d) Presión desde abajo.

(descenso de la mesa)



e) Lanzamiento.

(ascenso de la mesa)



f) Empujar y llenar.

FIG. 5.1

El peso de la tableta se determina por el volumen de la cavidad de la matriz; el punzón inferior es ajustable para aumentar o reducir el volumen de la granulación y acrecentar o disminuir así el peso de la tableta.

Al eyectarse de la máquina las tabletas, después de la compresión, éstas suelen ser acompañadas de polvo y de granulación no comprimida. Para retirar este polvo, inmediatamente después de que las tabletas son expulsadas pasan sobre un tamiz o desbarbador vibrátil y se limpian con un pico aspirador.

5.3 TABLETEADORAS ROTATIVAS

Las tableteadoras rotativas son llamadas así, debido a que la cabeza de la tableteadora que consiste en punzones inferiores, superiores y matrices giran sobre un rodillo. Antes de continuar con la explicación de las tableteadoras rotativas, se señalarán los componentes básicos de las mismas:

1. Una tolva(s) en la cual se encuentra la granulación y alimenta a la tableteadora con la misma para su compresión.
2. Matrices que definen el tamaño y forma de la tableta.
3. Punzones para la compresión de la granulación dentro de las matrices.

4. Engranaje de levas para guiar el movimiento de los punzones.
5. Un mecanismo de alimentación del granulado desde la tolva a la matriz.

Las máquinas rotativas son muy ventajosas para producir en gran escala. Están constituidas por un cabezal que tiene una cantidad de juegos de punzones y matrices que gira continuamente mientras desciende de la tolva la granulación para formar las tabletas. Esta granulación pasa por un bastidor de alimentación y llega a las matrices las cuales se encuentran dispuestas en una gran placa de acero que gira debajo de la misma. Este método promueve el llenado uniforme de las matrices y como consecuencia, el peso exacto de las tabletas. Las matrices son las encargadas de definir el tamaño y la forma de la tableta.

La compresión tiene lugar a medida que los punzones superiores e inferiores pasan entre un par de rodillos. Tal acción produce un lento efecto de presión sobre el material que está en la cavidad de la matriz desde arriba y desde abajo, dando oportunidad para que el aire atrapado salga.

En la mayoría de los modelos rotativos, hay una liberación de la presión excesiva que amortigua cada compresión y evita los golpes y los esfuerzos indebidos en la máquina.

Cuando comienza el ciclo de compresión, (fig. 5.2) el granulado es almacenado en la tolva. Posteriormente, es vaciado dentro del alimentador (A), el cual posee diversos compartimientos interconectados mutuamente. Estos compartimientos

esparcen el granulado sobre una amplia área y les da tiempo a los punzones para su llenado (B). Mediante un engranaje de levas inferior (C) , los punzones inferiores ascienden en línea vertical permitiendo nuevamente el llenado de las tolvas. Posteriormente, los punzones pasan a través de la leva (E) para controlar el peso de las tabletas, ya que dicha leva actúa dando la cantidad deseada de polvo dentro de las tolvas.

Al final del alimentador, se encuentra una hoja limpiadora (D) que remueve el exceso de granulado y lo dirige alrededor de la torre, regresándolo de nuevo al alimentador (A). Posteriormente, los punzones viajan sobre el rodillo (F, G) y simultáneamente los punzones superiores penetran a una distancia establecida dentro de los troqueles, mientras que los punzones inferiores son elevados para comprimir y compactar el granulado dentro de las matrices. Como en toda maquinaria, debe de controlarse ciertos parámetros de medición, tal es el caso de los punzones inferiores, a los cuales se les regula su ascenso y descenso de acuerdo a la variación de la altura del rodillo inferior, lo mismo sucede con el punzón superior.

Una vez efectuada la compresión, el punzón superior es retirado siguiendo el ascenso de la leva superior (H) y el punzón inferior es elevado por la leva inferior (I), dicho punzón llevará a las tabletas al parejo o ligeramente por encima de la superficie de las matrices. La posición exacta que llevará al desplazamiento de las tabletas se regula por un perno llamado BOTON EYECTOR.

Las tabletas formadas golpean la cuchilla limpiadora, la cual se encuentra unida a la estructura de alimentación, los punzones inferiores entran de nuevo a la estructura de la tableteadora debido al movimiento del puente de levas y comienza nuevamente el ciclo de tableteado.

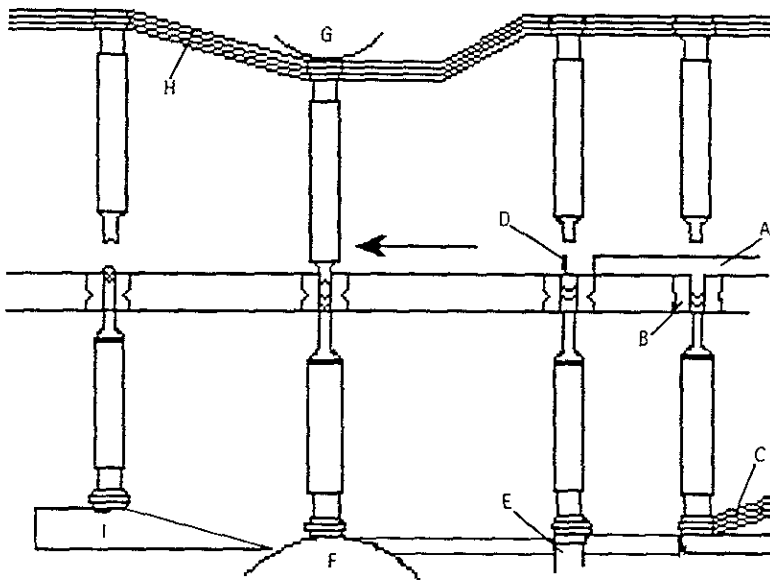


FIG. 5.2 Proceso de compresión.

Las ventajas que presentan las tableteadoras rotativas, es que se pueden adecuar de acuerdo a las necesidades de la producción, de tal forma que se les puede adicionar más tolvas, alimentadores, puente de levas y rodillos de compresión, sin afectar la naturaleza de las tableteadoras (fig.. 5.3).

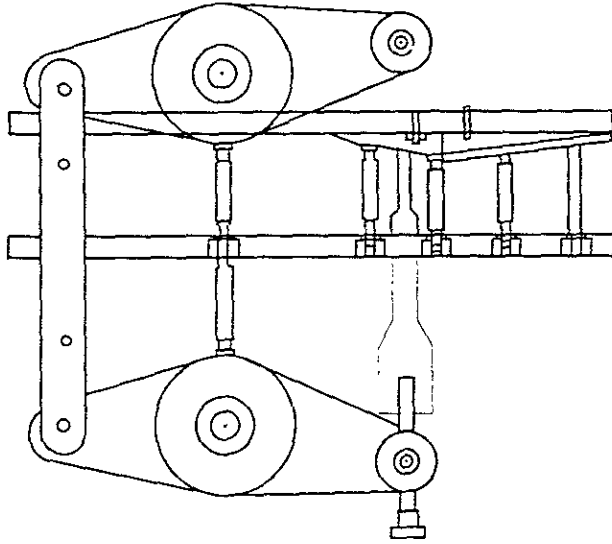


FIG. 5.3. El esquema muestra algunas de las partes que se pueden agregar a una tableteadora rotativa.

5.4 EL PUNZON

Desde algunos puntos de vista, el punzón por sí mismo representa los mejores sitios para la medición de las fuerzas aplicadas durante la compresión: está relacionado de manera directa en su asociación con esas fuerzas y es independiente de cualquier defecto mecánico de todo el proceso de tableteado. La característica ventajosa que presentan los punzones como herramientaje, es que estos pueden ser removidos de la tableteadora en cualquier momento y adecuarlos a las necesidades del producto a

fabricar de acuerdo a su forma o características principales y todos aplicarán la misma fuerza de compresión durante el proceso de tableteado. (fig. 5.4)

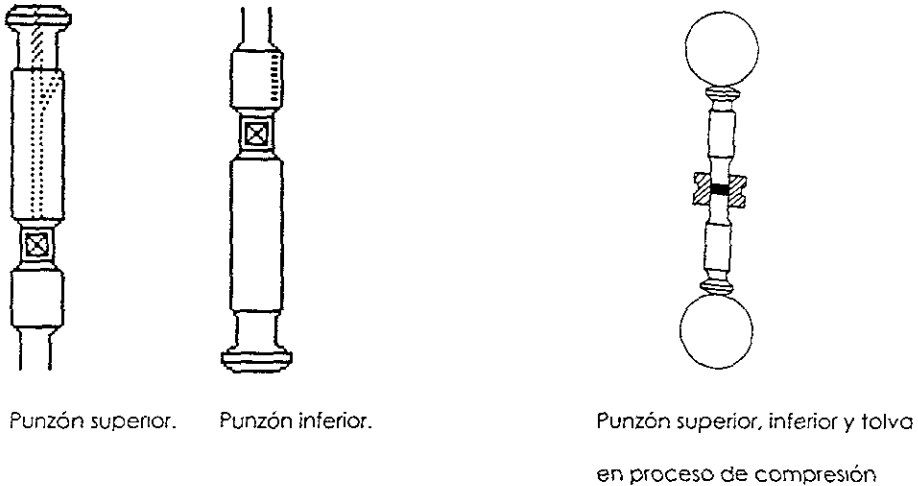
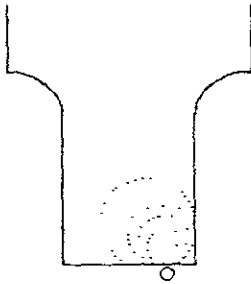


FIG 5.4

Sin embargo, cabe señalar que la acción de cambio de punzones en una máquina tableteadora puede ser desventajoso, debido a que se requieren de ciertos cuidados y de extenso conocimiento del funcionamiento de la máquina tableteadora, así como de los punzones, ya que de no ser así, cualquier descuido o falla alterará el origen principal de las tabletas.

La relación existente entre el granulado y el punzón es sumamente importante, ya que las características que deben presentar los polvos durante el proceso de compresión son importantes para un exitoso desarrollo de tabletas. Si la superficie a compactar es irregular o desigual en comparación con todo lo demás; la fuerza ejercida por la punta del punzón será de igual manera desigual.

El proceso de compactación desde un punto de vista físico consiste en el contacto entre dos cuerpos rígidos, uno contra otro (punzón y granulado) (fig. 5.5) Sin embargo, debe señalarse que el contacto entre ambos no se realiza completamente; a nivel microscópico, esos puntos de contacto se encuentran separados en dos superficies.



Punzón en contacto con partícula del granulado.



Partícula de granulado al momento de la compresión.

FIG 5.5

El análisis de las dos caras en contacto, muestra las áreas localizadas de presión alrededor de dichos puntos de contacto, los cuales, vistos en tres dimensiones podrían ser denominados como bulbos de presión con superficies concéntricas de igual tensión.

Sin embargo, a cierta distancia de dichas caras, la presión llega a ser progresivamente más uniforme, y desde el punto de vista de ingeniería, se distribuye mejor para su medición. Se puede argumentar de cierta forma que en la compresión, la carga se extenderá a través de toda la cara del punzón, por lo que los puntos de contacto no existen por mucho tiempo.

Por otro lado, el acto de compresión, por sí mismo, no necesariamente resulta en una distribución compuesta de las fuerzas a través de la cara del punzón o del material dentro de la tableta resultante. Si la granulación original no es uniformemente distribuida en la tolva antes de su compresión, podrían por lo menos, algunos de los componentes irregulares del granulado aparecer en la tableta resultante. Tales rastros o trazas se reflejan como variaciones en la cantidad de relajamiento de la superficie de la tableta (laminaridad).

Debe tomarse en cuenta que la magnitud de cualquiera de estos problemas, dependerá en gran medida del origen o la naturaleza del granulado, tamaño de partícula, dureza de su superficie y la uniformidad en el llenado de la matriz.

En el caso de las máquinas tableteadoras rotativas, el punzón puede traer algunas complicaciones adicionales. Desde el momento en que el punzón viaja a

través de una guía, la cual no se encuentran completamente libre de fricciones, crea variaciones en el proceso de compresión. Es importante poner extremo cuidado en tal punto, ya que se deben balancear las guías para que exista uniformidad en la fuerzas aplicadas por todos y cada uno de los punzones que integran la máquina tableteadora. Las fuerzas centrífugas, resultantes del movimiento de las guías, pueden afectar la uniformidad de la compresión, naturalmente, esto sucederá si existen huecos dentro de la matriz después de su llenado, un ejemplo de tal problema es la compresión de tabletas gruesas a altas velocidades.

5.5 INSTRUMENTACION DE LAS TABLETEADORAS

Actualmente, ninguna de las formulaciones ni los procesos de control subsecuentes podrían ser posibles sin el uso extensivo de la instrumentación adecuada.

La mecánica simple o el medidor de la presión hidráulica fueron alimentado para algunas máquinas tableteadoras durante los años 30's; pero el programa o plan de la instrumentación moderna ha sido casi enteramente dependiente del crecimiento industrial electrónico, desarrollándose primero durante los años 50's.

Claramente existieron dos divisiones en el trabajo científico; las cuales estuvieron íntimamente involucradas. Pudieron ser vistas en términos de investigación, por un lado; y por el otro, en términos de desarrollo. En la primer área se encuentran los grupos académicos, quienes están en primer lugar interesados con los físicos y los principios fundamentales del proceso de compactación. En la segunda área, son los laboratorios

industriales que trabajan para mejorar sus formulaciones de fármacos existentes y establecer maneras prácticas de elaboración de cada una de sus formulaciones. Ambos grupos han realizado mucho en favor de nuestro entendimiento general, del proceso de compresión y al mismo tiempo, la manufactura de las tabletas comerciales ha sido capacitada para desarrollar un sistema de control integral que opere con un mínimo de la supervisión humana. No obstante, muchas áreas aún restan de ser investigadas y más técnicas de instrumentación son constantemente desarrolladas.

En el pasado, muchos descubrimientos valiosos, se obtuvieron mediante las máquinas tableteadoras monopunzoicas o excéntricas, en donde los propios laboratorios añadieron su propia instrumentación: la construcción de la tableteadora monopunzoica dejó por sí misma la unión de componentes útiles para las mediciones. Es bien reconocido. Sin embargo, que las máquinas de este tipo tienen diferentes características en comparación con las máquinas rotativas, las cuales han gozado del encargo de casi toda la producción comercial.

Muchos grupos de investigación interesados con la aplicación industrial de la producción de tabletas, han considerado esto como una justificación para construir más sistema de instrumentación elaborados de las máquinas tableteadoras rotativas; además, esto usualmente ha involucrado a un amplio rango de dificultades prácticas. La instrumentación de las máquinas rotativas, proveen información que es directamente relevante para las condiciones que se presentan día a día durante la producción y puede ser virtualmente indispensable para estudios en algunos materiales. No obstante,

una formulación preliminar es usualmente trabajada con la simple -y no costosa- máquina tableteadora monopunzoica.

La mayoría de los laboratorios cuya producción radica en el proceso de compresión, tienen ambos tipos de máquinas tableteadoras.

La tableteadora de tipo rotativa, indudablemente puede proporcionar un modelo exacto de las condiciones de producción, pero como se ha visto, éste normalmente requiere grandes cantidades de material, los cuales bien podrían ser raros o escasos para la preparación de las formulaciones. Aparte de esto, cualquier máquina tableteadora estándar, utilizada experimentalmente, podría solamente representar otras máquinas del mismo tipo. En orden para vencer estas dos desventajas, algunos grupos de investigación han estructurado máquinas monopunzoicas experimentales en las cuales, el punzón superior e inferior son manejados individualmente por ariete hidráulico, con el fin de simular la operación para la preparación de tabletas individuales o únicas, por lo que son utilizadas con muy poco material, además pueden ser reprogramadas para representar el movimiento característico de los punzones de máquinas tableteadoras con rangos de producción diferentes (excéntricas o rotativas).

5.5.1 FACTORES CRITICOS DE VARIACION

Con una escogida guía de máquinas disponibles para instrumentación, hay un amplio rango de factores que podrían, en algún tiempo, necesitar ser medidos: estos factores variables podrían incluir cualquiera de las siguientes:

1. Punzón superior, fuerza de precompresión
2. Punzón inferior, fuerza de precompresión
3. Punzón superior, principal fuerza de compresión
4. Punzón inferior, principal fuerza de compresión
5. Fuerza de expulsión
6. Punzón superior, fuerza de elevación
7. Punzón inferior, fuerza de descenso
8. Esfuerzo tangencial de la pared de la matriz
9. Desplazamiento del punzón superior
10. Desplazamiento del punzón inferior
11. Velocidad de operación de la máquina
12. Temperatura del troquel o punzón.

También podrían existir cambios en la post-compresión de la tableta manifestándose en ella misma y estos podrían ser vistos como variaciones en algunas o en todas las propiedades siguientes:

13. Temperatura
14. Dimensiones
15. Impedancia eléctrica
16. Resistencia a la humedad
17. Resistencia de tensión
18. Emisión acústica

Por lo tanto, la tableta final, debe estar dentro de los límites prescritos de:

19. Dureza
20. Friabilidad
21. Solubilidad
22. Peso

Sin embargo, la fuerza de compactación y la velocidad de las máquinas podrían ser las variables más importantes, además de otras, tales como la fuerza de elevación del punzón, la cual podría requerir algunos monitoreos para garantizar que se conservará dentro de los límites aceptables.

Las variables numeradas del 1. al 8. por ejemplo, son todas definidas como fuerzas, por otro lado, las que van del 9. al 11. pueden ser vistas como desplazamientos, y las últimas variables son de temperatura.

5.6 AVANCES TECNOLOGICOS EN LA TABLETEADORAS

Tanto las tableteadoras rotativas como las excéntricas han tenido un desarrollo importante en la industria. Tal desarrollo se ha basado en las necesidades de

producción y en la mejora de la calidad de las tabletas. La adición de instrumentación automática o computarizada como el DATA CONTROL ha ayudado a un desarrollo de la industria produciendo a gran escala tabletas de diferente forma, tamaño y formulación.

Uno de los avances tecnológicos de gran importancia es la integración del DATA CONTROL, el cual es un sistema computarizado integrado a las máquinas tableteadoras, desde el cual se pueden regular todos los parámetros del proceso de tableteado que anteriormente se realizaban de manera manual o mecánica. Esto ha constituido una gran ayuda al operador de las máquinas tableteadoras y una gran ventaja para la producción:

- Todos los datos del proceso pueden ser colectados y guardados en la memoria hasta su interpretación final, ya sea por el mismo DATA CONTROL o por el operador.
- Tiene alta capacidad en memoria RAM.
- Cualquier problema durante la compresión es almacenado dentro del DATA CONTROL y el operador puede ser informado del mismo.
- Todas y cada una de las variables durante el proceso de compresión pueden ser reportadas gráficamente por el DATA CONTROL y ser almacenados a conveniencia del usuario para posteriores usos del mismo producto.

El desarrollo y avance de las máquinas tableteadoras se ha visto influenciado en gran medida por las exigencias de las GMPs, por lo que los materiales con los que

anteriormente se utilizaban para la fabricación de máquina tableteadoras han sido mejorados o sustituidos por materiales de mejor calidad y mayor tiempo de duración.

Cabe señalar que a pesar de poderse obtener una mayor producción, debido a las altas velocidades con las que se trabaja y al mejor control de todos los parámetros del tableteo, aún hay mucho por hacer para la optimización y mejoramiento de las condiciones de la compresión los cuales han sido vislumbrados a un corto plazo.

El concluir con los avances tecnológicos en el área de tableteadoras demuestra la importancia que dicha forma farmacéutica ha adquirido a lo largo de los años. Las ventajas que ofrecen la automatización de los procesos gracias a las mejoras de las máquinas tableteadoras ha dado pie a mayor número de investigaciones y a una competencia de mejora continua, cuyo objetivo principal es la excelencia en la calidad de los productos así como de la maquinaria utilizada para los mismos.

VI. SECCIÓN EXPERIMENTAL



El capítulo de la sección experimental se encuentra dividido en materiales y metodología. En la sección de materiales, se describirán las propiedades de los excipientes utilizados en la formulación del fármaco *BUSCAPINA*.

6.1 MATERIALES

Fármaco (Farmacología): Buscapina sustancia (Bromuro de N-butil hiocina), también conocido en el campo de la investigación como B.2011. Es la sustancia más interesante desde el punto de vista farmacológico humano. Su acción farmacológica ha sido estudiada a fondo por Wick y publicada en 1951.

Su acción es la de las bases amónicas y por lo tanto, posee una selectividad contra los ganglios intratumorales, pero con una característica importante que le da personalidad y es la nula o escasa acción sobre las terminales nerviosas.

A continuación se exponen de manera resumida algunos de sus rasgos característicos muy particulares:

1. Actúa sobre los plexos autónomos intracervicales, dependiendo del vago como excitador; es decir, deprime la función ganglionar vagótropa.
2. Inhibe la función muscarínica como la nicotínica, y así mismo, como todas las sales cuaternarias amónicas, posee un ligero efecto cumarínico.
3. Posee una acción tóxica letal tres veces mayor que la atropina.
4. Los efectos secundarios de la N-butil-hiocina sobre la pupila, secreción salival y corazón son muy inferiores a los de la atropina, hasta el punto en que sólo en inyección intravenosa y en dosis muy alta (de 30-40 mg o más) se presenta una taquicardia de 110-120 pulsaciones y discreto aumento de la presión sanguínea, y raras veces resequedad de la boca con trastornos visuales.

Así pues, la buscapina es una interesante aportación de la terapéutica espasmolítica moderna y debe ser incluida en el grupo de los llamados "bloqueadores ganglionares" o "gangliopléjicos" que ya desde 1915, en que Burne y Date, emplearon el tetraetilamonio

abrieron un campo nuevo a la acción frenadora sobre el sistema vagal, deteniendo o inhibiendo los impulsos en esas estaciones intermedias llamadas células ganglionares intratumorales.

EXCIPIENTES:

a) GELATINA. Conocida también como crocina BY19, Farmogel A; Farmogel B. La gelatina es un término genérico para la mezcla de fracciones de proteína purificadas obtenida, ya sea por la hidrólisis ácida parcial (gelatina tipo A) o por la hidrólisis alcalina parcial (gelatina tipo B) del colágeno animal. La gelatina puede estar formada por la mezcla del tipo A y del tipo B. Las fracciones de proteína que forman a la gelatina consisten casi de manera completa de aminoácidos unidos conjuntamente por uniones de amida para la formación de plímeros lineales, variando su peso molecular desde 15,000 - 250,000.

Es comúnmente utilizada como agente incrementador de la viscosidad, agente de revestimiento, formados de películas, agente suspensor. Es utilizada en numerosas formulaciones farmacéuticas, también es comúnmente utilizada en las cápsulas suaves o duras de gelatina. Es prácticamente inodora e insaborosa.

La gelatina es un material anfotérico, reaccionando con ácidos y bases. Es también una proteína y como tal muestra propiedades químicas características de las proteínas, por ejemplo, la gelatina puede ser hidrolizada por más sistemas proteolíticos para dar lugar a sus componentes aminoácidos. La gelatina también puede reaccionar con aldehídos y azúcares, polímeros aniónicos y catiónicos, electrolitos, preservativos y surfactantes. Se precipita al contacto con alcohol, cloruro, éter, sales de

mercurio y ácido tánico. Algunas de estas interacciones pueden ser explotadas favorablemente en conjunto con la propiedades físicas de la gelatina.

Diversos grados de gelatina son comercialmente disponibles con diferentes tamaños de partícula, pesos moleculares, etc.

b) LACTOSA. Conocida también como 4-(B D.galactósido)-d-glucosa-microtosa, farmatosa, Tabletosa y Zeparox.

La lactosa es comúnmente utilizada como diluyente o relleno de tabletas y cápsulas. Generalmente el grado a escoger de lactosa depende de la forma de dosificación que se va a utilizar. Para la compresión directa, los grados de lactosa frecuentemente utilizados llevan pequeñas cantidades de fármaco permitiéndole a la tableta el ser elaborada sin ningún tipo de granulación. Los grados de lactosa utilizados para la compresión directa son más fluidos y más compresibles que la lactosa cristalina o el polvo de lactosa y están generalmente compuestos de lactosa spray-dried el cual contiene a. lactosa monohidratada pura a lo largo, combinada con una pequeña cantidad de lactosa amorfa. Usualmente los grados finos de lactosa son comúnmente utilizados en la preparación de tabletas por el método de granulación húmeda o cuando el mezclado durante el proceso se realiza aparte, en donde el tamaño fino de partícula permite un mejor mezclado con otros ingredientes de la formulación y la utilización de aglutinantes más eficientemente.

La lactosa es inodora y ligeramente dulce; la α -lactosa es aproximadamente 15% tan dulce como la sucrosa, mientras que la β -lactosa es más dulce que la α -lactosa. La lactosa es incompatible con aminoácidos, aminofilina y anfetaminas.

c) ESTERATO DE MAGNESIO. También conocido como E572; HyQual; octadecanoato de magnesio, sal de ácido esteárico de magnesio. El estearato de magnesio es un compuesto de magnesio con una mezcla de ácidos orgánicos sólidos obtenidos de grasas y consiste principalmente de porciones variables de estearato de magnesio y palmitato de magnesio. Se utiliza en tabletas y cápsula como lubricante a concentraciones de 0,25-5,0%. El estearato de magnesio es un polvo fino, blanco, con olor y sabor característico. Es resbaloso al tocarlo y rara vez se adhiere a la piel. El estearato de magnesio es incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro, también al mezclarse con fuertes materiales oxidantes.

El estearato de magnesio es hidrofóbico y puede retardar la disolución de fármacos de forma sólida, por lo que se utilizan bajas concentraciones en las formulaciones. El estearato de magnesio puede también incrementar la friabilidad de las tabletas.

d) ALMIDON DE MAIZ. Es utilizado como diluyente de tabletas y cápsulas; disgregante, aglutinante. Dentro de las formulaciones farmacéuticas, el almidón de maíz es utilizado como un excipiente primario de los sólidos orales. Como diluyente, el almidón es utilizado para facilitar el mezclado o el proceso de aglutinamiento en las operaciones de manufactura. Es uno de los disgregantes más comunes en las formulaciones de tabletas a concentraciones de 3-15% p/p.

El almidón posee un discreto olor y sabor. Cuando es utilizado como diluyente o disgregante en las formas farmacéuticas sólidas, el almidón se considera inerte bajo las condiciones normales de empaquetamiento. Sin embargo, al ser convertido en pasta es inestable y atacado por microorganismos.

EQUIPO

- Mezclador planetario con capacidad de 5 Kg.
- Horno Stokes (eléctrico resistencias)
- Tableteadora Kilian Pharma de 15 punzones.
- Punzones biconvexos de 11 mm de diámetro, 5.3 mm de altura, radio de curvatura de 9.25 mm.
- Punzones bipianos de 11 mm. de diámetro , 3.4-3.7 mm. de altura.
- Durómetro SCHLEUNIGER Mod. 4M
- DETECTOR DE HUMEDA
- Friabilador ELECSA.

6.2 METODOLOGIA

Para la realización de este estudio, las condiciones de manufactura y los controles en proceso se mantuvieron constantes:

Espesor 0.4 mm

Dureza 4 scu.

Peso 0.369 g.

Las formulaciones utilizadas se encuentran en la tabla 6.1 la cual muestra las variaciones en los punzones, diluyentes y lubricantes para cada uno de las mismas.

La elaboración del fármaco se realizó de la siguiente manera:

El fármaco y los excipientes se mezclaron en un mezclador planetario con capacidad de 5 Kg. durante un tiempo de 10 minutos a velocidad constante. Cada formulación fue dividida en dos partes: la primer parte se denominó granulado de NOVALGINA la segunda parte granulado de ALMIDON

GRANULACION. Para el granulado de NOVALGINA, se preparó la solución de granulación (humectante) disolviéndose la gnetina en alcohol etílico y agua desmineralizada, se agregó posteriormente el ácido clorhídrico con mezclado constante.

En el mezclador planetario se mezcló la buscopina sustancia y la dipirona sódica por un lapso de 10 minutos. El granulado se humectó con la solución de

granulación (grenetina) mezclándose el granulado humectado 20 minutos más. Después fue vaciado en un contenedor de vidrio y cerrado herméticamente.

Para el granulado de almidón, la solución de granulación (humectante) se preparó disolviendo el almidón soluble en alcohol etílico y agua desmineralizada. En el mezclador planetario se mezcló el almidón de maíz y la lactosa por un lapso de tiempo de 10 minutos, humectándose posteriormente con la solución de granulación (almidón soluble), mezclándose el granulado humectado por 20 minutos más. Posterior a la granulación, fue vaciado en un contenedor de vidrio y cerrado herméticamente.

Ambos granulados se colocaron en charolas de metal cubiertas con papel glacé y se secaron en horno Stokes a temperatura de 80°C durante 1 hora con 30 minutos. Se tamizó en seco a través de una malla de 1.2 mm y posteriormente se realizó la mezcla final en seco en un mezclador planetario con capacidad de 5kg. por un tiempo de 10 minutos.

El granulado se almacenó en contenedores de vidrio herméticamente cerrados y el contenido de humedad (ver CONTENIDO DE HUMEDAD) se realizó previo a la compresión.

CONTENIDO DE HUMEDAD. El contenido de humedad de los granulados se realizó durante el proceso de secado hasta lograr una humedad relativa del 4%.

COMPRESION. Todas las formulaciones fueron comprimidas por medio de la máquina tableteadora rotativa KILIAN PHARMA II de 15 punzones, utilizando de acuerdo a la formulación los punzones bicóncavos o los punzones biplanos. La fuerza de compresión fue regulada de acuerdo a la dureza y al peso de las tabletas obtenidas de la compresión, manteniendo cada uno de estos parámetros constantes.

FRIABILIDAD DE LAS TABLETAS. Se utilizó un friabilador ELECSA. De cada formulación se tomaron 20 tabletas y se cepillaron con un cepillo de dientes suaves para la remoción de todas las partículas adheridas. Posteriormente, se pesaron grupos de tabletas, los cuales poseían 20 tabletas. Cada grupo de éstas se colocaron (20 tabletas) dentro del tambor rotatorio del friabilador. El tambor se giró durante 4 minutos o bien a 100 revoluciones por minutos. Al terminar el periodo de giro, cada una de las tabletas fueron removidas con pinzas y pesadas. La prueba se realizó por duplicado para cada formulación calculándose posteriormente el porcentaje de friabilidad.

	F1		F1		F2		F2	
	PUNZÓN BICÓNVEXO		PUNZÓN BIPLANO		PUNZÓN BICÓNVEXO		PUNZÓN BIPLANO	
	CANTIDAD (gr)	%	CANTIDAD (gr)	%	CANTIDAD (gr)	%	CANTIDAD (gr)	%
GRENETINA	20,7	1,004	20,7	1,004	20,7	1,004	20,7	1,004
BUSCAPINA SUSTANCIA	51,17	2,482	51,17	2,482	51,17	2,482	51,17	2,482
DIPYRONA SÓDICA	1300	63,05	1300	63,05	1300	63,05	1300	63,05
ALMIDÓN SOLUBLE	24	1,164	24	1,164	24	1,164	24	1,164
ALMIDÓN DE MAÍZ	416	20,176	416	20,176	416	20,176	416	20,176
LACTOSA	240	11,64	240	11,64	244,5	11,858	244,5	11,858
ESTEARATO DE MAGNESIO	10	0,485	10	0,485	5,5	0,267	5,5	0,267

	F3		F3		F4		F4	
	PUNZÓN BICÓNVEXO		PUNZÓN BIPLANO		PUNZÓN BICÓNVEXO		PUNZÓN BIPLANO	
	CANTIDAD (gr)	%	CANTIDAD (gr)	%	CANTIDAD (gr)	%	CANTIDAD (gr)	%
GRENETINA	20,7	1,004	20,7	1,004	20,7	1,004	20,7	1,004
BUSCAPINA SUSTANCIA	51,17	2,482	51,17	2,482	51,17	2,482	51,17	2,482
DIPYRONA SÓDICA	1300	63,05	1300	63,05	1300	63,05	1300	63,05
ALMIDÓN SOLUBLE	24	1,164	24	1,164	24	1,164	24	1,164
ALMIDÓN DE MAÍZ	416	20,176	416	20,176	417	20,176	416	20,176
LACTOSA	231,5	11,179	231,5	11,179	242,75	11,749	242,25	11,749
ESTEARATO DE MAGNESIO	18,5	0,945	19,5	0,946	7,75	0,376	7,75	0,376

TABLA 6.1 MATRIZ DE DISEÑO.

RESULTADOS Y ANALISIS

PORCENTAJES DE FRIABILIDAD

FORMULACION	CONCAVO	PLANO
F1	0.104	
F1	0.127	
F1'		0.21
F1'		0.273
F2	0.208	
F2	0.305	
F2'		0.322
F2'		0.324
F3	0.755	
F3	1.061	
F3'		0.121
F3'		0.182
F4	0.068	
F4	0.069	
F4'		0.092
F4'		0.084

TABLA 7.1

PUNZON CONCAVO

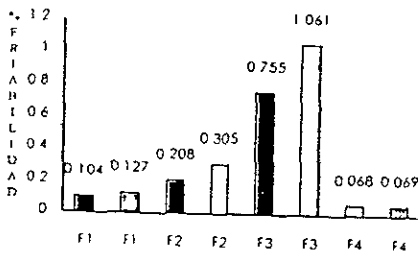


TABLA 7 A

PUNZON PLANO

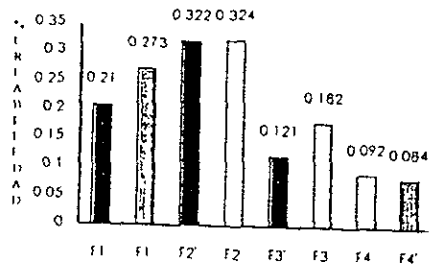


TABLA 7 B

Los resultados de la tabla 7.1 y las gráficas 7.A y 7.B muestran que las formulaciones que contenían mayor cantidad de lactosa (formulación F4, F4', F1 y F1') presentaron menor friabilidad que las formulaciones F2, F2', F3 y F3'.

Al comparar la friabilidad de las tabletas comprimidas con los punzones biplanos y con los punzones biconvexos (gráfica 7.A y 7.B) se observa que la friabilidad de las tabletas comprimidas con los punzones biconvexos es menor que las tabletas comprimidas con los punzones biplanos.

Comparando las formulaciones que tuvieron menor friabilidad, y tomando en consideración las variables en formulación así como en la geometría de la punta del punzón, la formulación ideal es la F4. La formulación F4 tuvo mayor cantidad de diluyente y menor cantidad de lubricante en comparación con la formulación F3, la cual presentó el fenómeno de laminaridad, observándose que tal fenómeno fue más notorio en los punzones biconvexos.

Por otro lado, la formulación F1 también presentó una menor friabilidad; sin embargo, se observa que la cantidad de lubricante fue mayor que la de la formulación F4. Y por último, la formulación F2 presentó mayor friabilidad en comparación con la F4, observándose que poseía mayor cantidad de lactosa en comparación con todas las demás formulaciones.

Es importante observar, que al modificar los componentes de la formulación se produce un impacto sobre la friabilidad.

Una elevada friabilidad puede deberse a un exceso de lubricación; a un granulado excesivamente seco, o a un exceso de diluyente, elevando éste último, la dureza de las

tabletas y por consiguiente su laminaridad. Este fenómeno se observa notoriamente en las formulaciones F3 y F3' (ver matriz de diseño).

Debido a la dureza de las tabletas realizadas con las formulaciones F3 y F3', durante la prueba de friabilidad, presentaron de manera notoria el fenómeno de "capping" ya que las porciones que se perdían al momento de golpear las tabletas con el tambor del friabilizador eran muy grandes y en ocasiones éstas se partían a la mitad.

En el caso de la formulación F2 y F2': el exceso de lubricante produjo un aumento de la friabilidad; sin embargo, a pesar de esta característica en su formulación (ver matriz de diseño), no se produjo el fenómeno de laminaridad como en las formulaciones F3 y F3'.

De los resultados obtenidos en la experimentación, las formulaciones F1 y F4 presentaron, en comparación con las demás formulaciones, una menor friabilidad. Sin embargo, la que presenta un mejor comportamiento es la formulación F4, ya que su contenido de lactosa fue mayor y el de estearato de magnesio fue menor en comparación con la formulación F1.

Se debe recordar que el lubricante, que en éste caso es el estearato de magnesio, su principal función es la de reducir la acción de fricción entre los punzones y las paredes del troquel durante el proceso de compresión, así como durante el proceso de expulsión de la tableta. Sin embargo, un exceso del mismo, puede ocasionar una reducción en la dureza de las tabletas y provocar el fenómeno de laminaridad.

En el caso de la lactosa, su función en la formulación es la de dar la dureza requerida de la tableta, en donde la cantidad se determinará de manera proporcional a los demás componentes de la formulación.

Cabe señalar que no solamente la friabilidad se da por los componentes en la formulación; sino también por factores pertenecientes a la parte de equipo durante la compresión.

El principal factor, fue los punzones con características diferentes en cuanto a la profundidad de la punta (biconvexos o biplanos).

Se observa que los punzones biconvexos; es decir los que poseen una profundidad, dan como consecuencia tabletas con una friabilidad mínima y en ocasiones nula en comparación con los punzones biplanos.

Este comportamiento se explica de la siguiente manera. Los polvos al ser comprimidos, presentan un movimiento axial y uno radial, siendo mayor el movimiento axial debido a la fricción ocasionada entre la pared del troquel (punzón) y los polvos que se localizan en la periferia del mismo. Sin embargo, los polvos que se encuentran en la parte superior, es decir, en contacto con la cara del punzón, presentan un movimiento axial, que va desde central a periférico, lo que va a disminuir la friabilidad de la tableta durante la compresión.

Durante la compresión, los movimientos axiales y radiales presentados por los polvos, se ven afectados por la fuerza en la compresión; influyendo también el hecho de que entre más profunda sea la punta del punzón, la fuerza resultante actuará cercana a la cara del punzón, y los polvos que mantienen contacto con la misma, se verán afectados en sus movimientos axiales y radiales de los mismos.

De lo cual se explica la recomendación para la formulación F4 (ver matriz de diseño).

CONCLUSIONES



Al someter una formulación a variables tales como cambios en los componentes de la formulación (lubricante y diluyente) así como en el proceso de compresión, la friabilidad se ve afectada de manera directa.

Tal como se mostró en los resultados la formulación ideal es la formulación F4, debido a que presentó menor friabilidad en comparación con las demás formulaciones.

De ahí que los componentes de la formulación para el proceso de compresión tenga gran importancia. En éste caso, tal componente es el lubricante, ya que al reducir la fricción, causa también una disminución relativa del movimiento axial (central o periférico), por lo que al incrementar la cantidad de lubricante, existirá un efecto más pronunciado para los punzones cuya punta se más profunda.

Debido a que la TABLETA es la forma farmacéutica más empleada día a día por sus grandes ventajas, es sometida a perfeccionamientos que van desde el proceso de fabricación, administración al paciente y presentación a nivel de mercado

El objetivo de este trabajo se cumplió de manera exitosa, ya que se demostró que las tabletas son sensibles a cualquier variación durante su proceso de fabricación; de igual forma, el hecho de que las tabletas sean comprimidas con punzones bipianos presentan una friabilidad menor y en ocasiones nula.

La disminución del fenómeno de fiabilidad o su completa eliminación da como consecuencia una presentación atractiva para el paciente, así como eficiencia en su administración y maniobrabilidad duradera.

Por otro lado, el futuro de la maquinaria utilizada para el proceso, avanza a pasos agigantados, observándose hoy en día la existencia de máquinas tableteadoras con paneles de control digitalizados, y las facilidades para cambiar de partes, así como para realizar su limpieza aceleran los procesos de fabricación dando como consecuencia coberturas más amplias en cuanto a los productos realizados por cada laboratorio en sus ventas.

El puesto ocupado hoy en día por la forma farmacéutica TABLETA será difícil de suplantar por otra forma farmacéutica, por lo menos durante mucho tiempo; y considerando su importancia, ésta se verá siempre favorecida por los avances tecnológicos y científicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Casas, Eduardo "EL N-BUTIL BROMURO DE HIOSCINA EN CLÍNICA DIGESTIVA". Actual Med. Granada, España. 31, 3-8.
2. FMX Corporation, Food and Pharmaceutical Products division. "PROBLEMS SOLVER AND REFERENCE MANUAL". FMC Corporation, 1984, avicel. FMC Trademark.
3. Foley, V.L., and Belcatro, P.F. "FROM BULLETS TO PILLS: THE MECHANIZATION OF TABLET MANUFACTURING", Pharm. Technol. 11 (9), 110-116 (1987)
4. Helman, José. "FARMACOTÉCNIA TEÓRICA Y PRÁCTICA" Tomo IV. De. Continental. México, 1980-1981. p.p. 1630-1631, 1687-1691, 1709-1711, 1718-1721.
5. Howard, C. Ansel; Popovich, G. Nicholas. "PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM AND DRUG DELIVERY SYSTEMS". Fifth edition. De. Lea and Febige. 1990. p.p. 190-192.
6. Huckle, P.D., and Summers, M.P., "THE USE OF STRANGE GAUGES FOR RADIAL STRESS MEASUREMENT DURING TABLETING", J. Pharma. Pharmacol., 27, 722-725 (1985).
7. Jeanin, C; Mangeot, A; Verain, A. "INGENIERÍA FARMACÉUTICA". De. El Manual Moderno. 1987, p.p. 518, 520-524, 527.
8. Lachman, Leon; Lieberman, A. Herbert, Koning, I. Joseph. "THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIA PHARMACY". Third edition. De. Lea and Feberg. Philadelphia, 1986. p.p. 76-77, 320-323.
9. Lieberman, A. Herbert; Lachman, Leon, "PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS". Second edition, rev. and expanded. De. Marcel Dekker, N.Y. 1989-1990.
10. Ministerio de sanidad y consumo de España "INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS" tomo I. De. Cinsa. 1989. p p 935-936.
11. Paroff, Eugene. "PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY". De. Burges Publishing Company. Minneapolis, Minn. 1971. p.p. 58-59, 64-65, 73-76, 80-86.
12. Racz, I.C. "DRUG FORMULATION". De. John Wiley and Sons. New York, 1989. p.p. 226-227, 240-243, 352.
13. Ragnarsson, G., and Sjögren, J., "FORCE DISPLACEMENTS MEASUREMENTS IN TABLETING", J. Pharm. Pharmacol., 37, 1454-150 (1985)
14. Remington, Joseph. "THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY". Vol. II. 19th. edition. De. Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania 18042, 1995. p.p. 1615-1641.
15. Remington, Joseph. "REMINGTON FARMACIA". 17ª edición Ed. Panamericana. Trad. Mario A. Merino y Lucía Barcelona de Guerrero. Buenos Aires, Argentina. 1987.
16. Rubinstein and James. "PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY: TABLETING TECHNOLOGY". Ed. Ellis Harwood. Chichester, England, 1987.

17. Rubinstein, M.H. "PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY: DRUG STABILITY". Ed Ellis Harwood. Chichester, England, 1989.
18. Shangraw, F. Ralph. "A SURVEY OF CURRENT INDUSTRIAL PRACTICES IN THE FORMULATION AND MANUFACTURE OF TABLETS AND CAPSULES". Pharmaceutical Technology. 1993. 1, 32-44.
19. Wade and Weller. "HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTES". Ed. American Pharmaceutical Association. Second edition. Washington, 1994. p.p. 199-201, 252-254, 247-260, 280-282, 483-487.
20. Watt, Peter, "TABLETS MACHINES INSTRUMENTATION: PRINCIPLES AND PRACTICE". Ed. Willer and sons. p.p. 249, 260, 270, 272.
21. Wells, James "PHARMACEUTICAL PREFORMULATION. THE PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF DRUG SUBSTANCE". Ed. Ellis Harwood. Chichester, England. 1987.