

302927

18.
2ej



UNIVERSIDAD
FEMENINA
DE MEXICO

UNIVERSIDAD FEMENINA
DE MEXICO

"EMPLEO DE LA PULPA DE PLATANO
DESECADA COMO MATERIA PRIMA PARA
LA ELABORACION DE UN EXCIPIENTE
DE COMPRESION DIRECTA DE TABLETAS"

T E S I S
para obtener el Título de
LICENCIADA EN QUIMICO
FARMACEUTICO BIOLOGO
presenta

Elba Rosa Salinas Rodríguez



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 1995

FALLA DE ORIGEN

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FALLA DE ORIGEN



**Recuerdo de la Generación "88-92"
de la carrera QFB-Farmacia, 1992
Universidad Femenina de México**

*Al Ser que más Adoro
por regalarme los dones más maravillosos
la vida y el amor*

Gracias Dios Mio

A los seres que más Amo

Mis Padres

*Por que no piden que los busque si los necesito;
siempre estan a mi lado, dispuestos
a entregar todo por mi,
porque no solo sufren con mi dolor
sino que saben crecer con mis éxitos*

*Gracias por su amor durante toda mi formación
personal y profesional*

A mis hermanas

*Por el amor y el apoyo que en todo momento
me brindan, haciendo con ello mi vida
más feliz y mi futuro más brillante*

A quien ruega a Dios por mi bienestar y realización personal

Gracias

EN MEMORIA

Con un gran amor

A quienes me dejaron por herencia

el más precioso tesoro

El recuerdo de sus consejos

La imagen de sus virtudes

El ejemplo de vida

y

La esperanza de unirnos en el cielo

Mis abuelitos:

Gregoria

Isidro

Chana

-

Mi Tia:

Sofia

Mi Hermano:

Victor

A mi Director de Tesis:

I.Q. Joaquín Pérez Ruelas

*Por el tiempo que me brindo, el apoyo y comprensión
en la realización de ésta investigación*

A mi Asesora Externa:

Q.F.B. María del Socorro Alpizar Ramos

*Por su valiosa amistad que me ha brindado
su entusiasmo y dedicación en la asesoría de este trabajo*

A mi Asesor Interno:

Q.F.B. Alfonso Raul Díaz Tagle

Al Honorable Jurado

Por el tiempo y dedicación en la revisión de este trabajo

Agradezco a:

*QUIMICA KNOLL DE MEXICO, S.A. DE C.V.
MEDIMPORT, S.A.*

La ayuda tecnológica para realizar pruebas de secado y compresión

*A mis compañeros y amigos del Laboratorio de
Tecnología Farmacéutica que me apoyaron y me brindaron
su amistad incondicional*

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La compresión directa de tabletas consiste en comprimir las tabletas directamente a partir del material en polvo sin modificar la naturaleza física de éste, por ello los excipientes empleados para compresión directa deben poseer propiedades cohesivas y de fluidez requeridas para que la formulación se pueda comprimir directamente; para ello se ha demostrado que la pulpa de plátano nuestra en su composición química compuestos tradicionalmente empleados en la Industria Farmacéutica como excipientes de comprimidos tales como: almidón, sacarosa y celulosa; es de esperarse que en conjunto la pulpa de plátano desecada podría constituir una excelente fuente de un excipiente de compresión directa que reúna las características de diluyente (sacarosa, almidón y celulosa) de aglutinante y desintegrante (almidón). Pudiéndose demostrar a través de una matriz de diseño.

JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

Ofrecer a la Industria Farmacéutica nuevas oportunidades para la fabricación de las formas farmacéuticas sólidas de administración oral; con el objeto de mejorar la eficiencia de las operaciones de compresión y la reducción de costos como política de trabajo sin sacrificar la calidad del producto; así una reducción de costos debe perseguir un incremento en la calidad farmacéutica del producto y un aumento en las ganancias de producción de comprimidos utilizando el menor espacio, tiempo, equipo, áreas de producción, energía, materias primas y la menor mano de obra posible asegurando productos de calidad. Por ello se precisa la introducción de aditivos capaces de impartir a la formulación las características granulométricas, reológicas y de compresibilidad precisas para su compresión directa, los cuales fluirán uniformemente durante el proceso de compresión, garantizando una producción lote a lote, no siendo necesario el proceso previo de granulación el cual eleva considerablemente los costos de producción.

OBJETIVO GENERAL:

- *Obtener un excipiente de grado farmacéutico para compresión directa de tabletas a partir de la pulpa de plátano desecada.*

OBJETIVOS PARTICULARES:

- *Optimizar la técnica de secado de la pulpa de plátano.*
- *Adecuación granulométrica y reológica de la pulpa de plátano desecada para su empleo como excipiente de compresión directa.*
- *Elaborar comprimidos a partir de la mezcla de un principio activo y la pulpa de plátano desecada.*

INDICE

INTRODUCCION

CAPITULO 1

EL PLATANO

1.1. Generalidades del plátano	4
1.1.1. Consideraciones generales	4
1.1.2. Antecedentes históricos	4
1.1.3. Taxonomía	4
1.1.4. Descripción botánica	4
1.1.5. Requerimientos ecológicos del cultivo	6
1.1.5.1. Clima	6
1.1.5.2. Suelos	6
1.1.6. Cambios químicos y físicos en el fruto durante la maduración.	6
1.1.7. Localización de plantíos	8
1.1.8. Variedades cultivadas en México	9
1.2. Generalidades de la pulpa de plátano	9
1.2.1. Contenido	9
1.2.2. Utilización del plátano	11

CAPITULO 2

COMPRESION DIRECTA

2.1. Justificación para la compresión directa	13
2.1.1. Manufactura de tabletas	13
2.1.2. Diagramas de flujo para los diferentes métodos de compresión	15
2.2. Propiedades de los granulados	17
2.3. Sustancias empleadas	19
2.4. Fenómeno de la compresión	21
2.4.1. Fases del proceso de compresión	21
2.5. Tecnología de la compresión directa y de la granulación húmeda	22
2.5.1. Ventajas y desventajas del método de compresión directa y el de granulación húmeda	23
2.6. Caracterización de granulados	26
2.7. Desarrollo farmacéutico de las tabletas de Vitamina "C" por compresión directa empleando diferentes mezclas de pulpa de plátano	32
2.8. Caracterización de tabletas	33

CAPITULO 3

METODOLOGIA

3.1. Equipo, materiales y materias primas empleadas	37
3.2. Métodos	
3.2.1. Formulaciones y métodos de fabricación para obtener excipientes para compresión directa	38
3.2.1.1. PEO's de manufactura para la obtención de excipientes de compresión	39
3.2.1.2. PEO's para caracterización granulométrica y reológica de los excipientes de compresión obtenidos	43
3.2.1.3. PEO's de manufactura de tabletas	47
3.2.1.4. PEO's para caracterización a producto terminado	52

CAPITULO 4

RESULTADOS

4.1. Cálculos	55
4.2. Resultados	57

CAPITULO 5

DISCUSION DE RESULTADOS

5.1. Conclusiones

5.2. Anexos

5.2.1. Almidón

5.2.2. Lactosa

5.2.3. Celulosa Microcristalina

5.2.4. Avicel PH 101

5.3. Bibliografía

INTRODUCCION

Los comprimidos pertenecen al grupo de los medicamentos con forma especial. No solamente están dosificados en cantidades determinadas para usarse una sola vez (ampollas, polvos dosificados), sino que además han sido llevadas a una forma adecuada (supositorios, óvulos vaginales, barras, tabletas). El darle forma exige en la mayor parte de los casos la adición de sustancias apropiadas para el fin que se persigue.

Los medicamentos comprimidos han ganado importancia constantemente en las últimas décadas, aunque hayan aparecido en el mercado formas farmacéuticas más modernas. Especialmente las cápsulas disfrutaron cada vez de una mayor aceptación desde el momento en que su producción permite una racionalización muy completa. El desarrollo de las tabletas hoy que relacionarlo con la tendencia de poner a disposición del paciente preparados farmacéuticos en polvo, dosificado y con forma.

Al aparecer la industrialización de las tabletas, éstas exigieron otros procedimientos de control de la fabricación y el diseño, como el control de la calidad; esta industrialización nos ha conducido a velocidades de fabricación cada vez mayores y con equipo también cada vez más sofisticado, lo cual ha provocado una sensibilización hacia los materiales y procesos, esto es, que para que el sistema de fabricación de tabletas continúe siendo confiable, se deben permitir cada vez menos desviaciones o menos tolerancias en las características de los materiales y de las operaciones del proceso, aumentando, además, el número de características o parámetros por controlar en los materiales, para conocerlos y reconocerlos mejor. Lo anterior ha significado un aumento en el control por alimentación adelantada o control de las materias primas, sin menoscabo del control por retroalimentación o control de las tabletas terminadas.

El desarrollo industrial de la fabricación y diseño de las tabletas, ha sido aparejado con el desarrollo de métodos y dispositivos que han permitido, no sólo el desarrollo de los equipos de proceso, sino también el desarrollo de los equipos de prueba, lo que ha permitido, a partir de la década de los 50's y con mayor énfasis en las últimas dos décadas, un estudio más pleno del fenómeno de aglomeración, conocido como tableteo (compresión), tanto en el proceso como en los materiales.

Sabemos que para que se lleve a cabo la preparación de este proceso se utilizan como coadyuvantes las sustancias más diferentes. Su elección se rige por la función que deben cumplir en la formación del cuerpo de la tableta, en su preparación o en su almacenamiento. Muchos coadyuvantes pueden utilizarse simultáneamente para varias funciones. Sin embargo cabe aclarar que, las propiedades y calidad del comprimido terminado son dependientes en gran parte de los coadyuvantes que incluye. Su correcta elección es difícil pero de gran importancia.

Teniendo en consideración lo anteriormente mencionado y sabiendo que actualmente los excipientes están viviendo tiempos difíciles, pues el número de sustancias que pueden ser empleadas como excipientes se han reducido considerablemente, y se ha limitado el uso parcial o total de excipientes como: el azúcar, los polioxietilenos, los para-hidroxibenzoatos, la PVP, varios edulcorantes y muchos colorantes sintéticos, etc., es de gran importancia el contar con alternativas para la obtención de nuevos excipientes (compresión directa) y/o la modificación de los ya existentes, que reúnan características adecuadas para su compresión.

Además de considerar que estudios anteriores, no relacionados con el desarrollo farmacéutico demostraron que la pulpa de plátano muestra en su composición química compuestos que tradicionalmente han sido empleados como excipientes de comprimidos tales como almidón, sacarosa y celulosa; de modo indudable, esto hace suponer que en conjunto la pulpa de plátano desecada (deshidratada) podría constituir una excelente fuente de un excipiente de compresión directa que reúna las características de diluyente (sacarosa, almidón, celulosa), de aglutinante y desintegrante (almidón). De aquí surgió el interés de estudiar y desarrollar una nueva alternativa promoviendo su empleo como excipiente en el proceso de compresión directa. Contribuyendo con la transformación del fruto por medio de procesos industriales, aprovechando así los excedentes de producción del mismo a través de la introducción de nuevas formas de

consumo.

Referencias que nos permiten considerar la posibilidad de alcanzar los objetivos de este trabajo en el cual se realizaran diferentes mezclas de pulpa de plátano con excipientes actualmente utilizados en la industria farmacéutica como excipientes de compresión para así obtener el excipiente ideal con las características granulométricas, reológicas y de compresibilidad; para su empleo como excipiente de compresión directa de tabletas.

CAPITULO I

EL

PLATANO

1.1. Generalidades de la pulpa de plátano

1.1.1. Consideraciones generales

El plátano o banana es la fruta tropical de mayor importancia en nuestro País, tanto por su sabor y valor nutritivo como por la abundancia de su producción en zonas calientes y su bajo costo en comparación con otras frutas de mayor consumo. A nivel comercial esta fruta presenta gran interés ya que excede con un margen mayor la producción de manzana y es aproximadamente igual a la producción combinada de todos los frutos cítricos.

1.1.2. Antecedentes históricos

Los plátanos comestibles son originarios de la India y Malasia. De estos países se distribuyeron a Asia continental, Polinesia y África. Más tarde, después del descubrimiento del Nuevo Mundo, este cultivo se extendió por toda América tropical, encontrando un clima adecuado y suelo fértil para su desarrollo.

En nuestro País las primeras plantas fueron llevadas al estado de Tabasco en 1866, de donde pasó a la región de Tuxtepec Oaxaca en 1916 y al estado de Chiapas en el año de 1923. Para 1925, Tabasco produjo y exportó 1 052 688 racimos, y para 1936 el volumen de exportación ascendió a 8 592 943 racimos, por lo que a la década de los 30s. se le conoce como "La Epoca de Oro" del cultivo del plátano, y en el cual se colocó nuestro país en el primer exportador de este fruto.

1.1.3. Taxonomía

El plátano es un vegetal herbáceo de la familia Musaceae del orden Ecitamínea. El género *Musa* es el más importante de esta familia. Linneo (1707-1778) fué quien primero lo clasificó dándole el nombre de *musa* en honor de Antonio Musa, sabio médico del imperio romano.

Por lo que respecta a las especies, las que más comunmente se mencionan son:

- *Musa paradisiaca*: plátano macho o para cocer.
- *Musa sapientum*: plátano común o banano. Esta especie incluye gran número de variedades, a las cuales se les asignan nombres locales en las diferentes regiones.
- *Musa cavendishii*: plátano enano o chico, de China y las Canarias.
- *Musa acuminata*: bananos de las Malayas.
- *Musa cormiculata*: de las Malayas.
- *Musa fehi*: morado, racimo erecto de los Archipiélagos del Pacífico.
- *Musa trogloditarum*: formas silvestres o semicultivadas.

1.1.4. Descripción botánica

El plátano (*Musa sp*) es un vegetal herbáceo, de grandes dimensiones; tiene apariencia de árbol debido al tamaño del pseudo-tallo, que alcanza hasta cinco a más metros de altura.

El tallo es subterráneo (rizoma), tiene yemas que dan origen a nuevas plantas, lo que quiere decir que el plátano se reproduce por medio de "hijos" o "puyones".

Las hojas son elípticas, aproximadamente de 2.5 a 3 metros de longitud por 0.60 ó 0.75 metros de ancho. Son de color verde claro, con el haz brillante y el envés blanquisco. Las hojas forman un penacho con la parte superior del pseudo-tallo, del que son continuación.

La floración se presenta en forma de espiga, constituida por un eje central o "raquis" en el que se adhieren las flores en grupos protegidos por grandes bractees de color violado. Estas se enrollan para poner al descubierto las flores y caen después de la fecundación.

Las flores se dividen en tres grupos:

- a) Flores femeninas: Poseen un nectario en la base que atrae a las aves e insectos, constituyendo el medio más adecuado para su fecundación, siendo las únicas que se desarrollan para dar lugar al fruto.
- b) Flores hermafroditas: Estas flores no se desarrollan y caen prematuramente dejando descubierta la porción del raquis en que han estado insertadas.
- c) Flores masculinas: Tienen en la parte superior un saco polínico y están colocadas en la parte final del raquis.

Las flores hembras al desarrollarse dan lugar a una baya de color verde claro, antes de la maduración y amarillo claro al presentarse ésta, de 15 a 25 cms. de largo por 4 ó 5 cms de diámetro; el fruto así formado se compone de dos partes, la cáscara, de consistencia fibro-pastosa, resistente y suave al tacto, y la pulpa, de consistencia de una pasta suave, harinosa, dulce, de sabor delicado y gusto aromático.

Observando detenidamente la parte central de cada fruta pueden apreciarse las semillas, sin desarrollo, en forma de pequeños puntos negros.

Las distintas especies y variedades de plátano se diferencian por su tamaño, la disposición y dimensiones de las hojas y principalmente la conformación del racimo; así como, la forma y tamaño de los frutos.

El tiempo necesario para el desarrollo de la fruta después de emerger la flor hasta el grado de cosecha, por lo general toma de 88 a 104 días, que es cuando se cortan los racimos para la exportación. A partir de este punto el crecimiento se acelera y finalmente al iniciarse la maduración, alcanza aproximadamente el doble del grosor.

Los racimos se colectan cuando sus frutos son ya bastante gruesos, pero mientras el pericarpio (cáscara) está todavía verde.

1.1.5. Requerimientos ecológicos del cultivo

El cultivo del plátano prospera adecuadamente entre los 30° y 31° de latitud norte y sur respectivamente, siendo posible también cultivarlo hasta los 38° de latitud norte y hasta los 35° de latitud sur.

1.1.5.1. Clima.

La temperatura propicia para el cultivo debe ser superior a 18 ó 20°C, la óptima varía entre 24° y 28°C. La altitud puede variar de 20 a 400 metros sobre el nivel del mar, aún cuando se encuentra en lugares de mayor altura como la región de Córdoba, Ver., localizada a 820 metros sobre el nivel del mar. Las regiones lluviosas superior al 70% son más apropiadas para el cultivo.

1.1.5.2. Suelos.

El plátano es una planta que exige suelos ricos en humus, bien drenados y profundos, de textura leve, areno-arcillosos, con una composición aproximada de arena 52%, arcilla 40%, humus 5%, y cal 3%.

1.1.6. Cambios químicos y físicos en el fruto durante la maduración

Para que el plátano pueda tener las características organolépticas para el consumo en forma fresca, requiere de una maduración lenta o rápida bajo condiciones de temperatura y humedad. Durante este proceso suceden cambios físicos y químicos partiendo del estado inmaduro, en que es verde, dura, harinosa y de sabor astringente. Conforme avanza la maduración, la fruta va adquiriendo gradualmente, el aroma característico, la textura suave y amarillo, y llega a ser dulce y agradable al paladar.

La maduración del plátano según datos bibliográficos se da en ocho grados y se pueden identificar por medio de los cambios de color que va experimentando la cáscara que envuelve al fruto. A continuación se presenta un cuadro en el que se especifica este cambio físico:

GRADO DE MADUREZ

GRADO	COLOR DE LA CASCARA
Grado 1	Verde
Grado 2	Verde con manchas amarillas
Grado 3	Más verde que amarillo
Grado 4	Más amarillo que verde
Grado 5	Amarillo con puntas verdes
Grado 6	Completamente amarillo
Grado 7	Amarillo con ligeras manchas café
Grado 8	Amarillo con grandes manchas café

Ref. Dehydrated Bananas and Food Technology,
21. Breke, J.F. and Allen, J. 1967.

Los factores y sus efectos, que producen estos cambios son los siguientes:

Relación pulpa-cáscara

En las etapas iniciales del desarrollo de la fruta, el peso de la pulpa es bajo mientras que el de la cáscara es alto. Conforme avanza la maduración, hay un aumento en la relación pulpa/cáscara, la cual es casi 1.2 en la fruta verde, 2.7 en la fruta madurando y 3.6 cuando la fruta está completamente madura.

Humedad

El agua proviene de los carbohidratos utilizados en la respiración y la utilizada en la hidrólisis del almidón, es igual durante la maduración y solamente en frutas sobremaduras se rompe este equilibrio.

La diferencia de presiones que se desarrollan durante la maduración, en que hay un aumento de presión osmótica en la pulpa y una disminución en la cáscara, origina una migración de agua desde el exterior al interior del fruto. Por esto el contenido de humedad aumenta conforme la fruta madura, como lo podemos ver a continuación:

Grado de madurez No.	1	2	3	4	5	6	7-8
Humedad en 100g. de pulpa	70.7	70.8	71.2	72.1	72.5	74.5	76

Sabor y aroma

Los frutos climatéricos como el plátano, no tiene aroma al momento de la cosecha, sino que lo desarrollan durante el periodo de maduración o post-cosecha, que va paralelo a un aumento en la respiración.

Después de la cosecha del fruto, el plátano produce etileno, llamado hormona de la maduración, que originan diversas reacciones metabólicas las cuales producen compuestos aromáticos de bajo peso molecular, que al ser liberados imparten el olor a la fruta. Además de cambios físicos y químicos en la textura, el color y la permeabilidad de las membranas del fruto.

Acidez

Los principales ácidos presentes en el plátano durante la maduración, en orden de importancia son: ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fórmico, ácido acético y trazas de ácido oxálico.

Conforme avanza la maduración, se observa un aumento gradual en la acidez de la pulpa, hasta un máximo en el punto climatérico, continuando con una caída ligera con el avance de la maduración. La pulpa es más ácida que la cáscara.

El constante incremento de acidez durante la maduración, puede deberse a la hidrólisis de la hemicelulosa. Alguno de los productos de esta hidrólisis son respirados y otros como los ácidos urónicos son oxidados a ácidos málico o succínico.

Taninos

El sabor astringente en los plátanos verdes esta asociada con la presencia de particulares formas oligoméricas de flavonoles llamados taninos. El contenido de compuestos fenólicos presentes es alto (800-900 mg/100g de pulpa fresca).

A continuación se presenta un análisis comparativo de los cambios físicos y químicos más relevantes que presenta el fruto en el grado 1 y 8 de su maduración

ANALISIS DEL PLATANO EN EL GRADO 1 Y 8

	GRADO 1	GRADO 8
COLOR	Verde	Amarillo con manchas café
CONSISTENCIA	Rigida	Blanda
OLOR	-	A fruta madura
SABOR	Acido	Dulce
HUMEDAD		77.8%
ALMIDON	21.5	1.5
AZUCARES REDUCTORES	0.24	15.31
AZUCARES TOTALES	2%	19%
SACAROSA		7.76%
ACIDEZ COMO ACIDO CITRICO		0.32%

1.1.7. Localización de plantíos

Con base a los datos de superficie cosechada durante 1992 de 73 754 h. Respecto a la producción total nacional de 1992, de 2 095 355 tons. y en el avance a julio de 1993 de 440 545 tons. Y atendiendo a la superficie cosechada que arroja las estadísticas de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos (SARH), el plátano se localiza en las siguientes principales entidades señaladas en orden decreciente de importancia.

En primer lugar para 1992, aparece el Estado de Chiapas con el 37.8 % del total nacional; le siguen, Tabasco con el 18.2%, Veracruz con el 15.0%, Michoacán con el 7.6%, Guerrero con el 5.5% y Colima 5.0%. Y para el avance de 1993 tenemos en primer lugar al Estado de Tabasco con el 77.1% del total nacional, seguido de Michoacán con el 11.6% y otros.

Por otro lado, al analizar el comportamiento de la producción platanera en México, encontramos

que el Estado de Jalisco, Nayarit, Chiapas, Colima y Tabasco fueron los principales estados exportadores de plátano controlada por la Confederación Nacional Productores de Hortalizas (CNPH), en la temporada 1989-1990.

1.1.8. Variedades cultivadas en México

En el país se cultivan actualmente las diez variedades de plátano siguientes:

- * Plátano tabasco o Roatón
- * Gramichel
- * Valery
- * Manzano
- * Dominico
- * Macho
- * Blanco
- * Morado
- * Oaxaca
- * Rombo

De éstas únicamente la variedad Roatón o Tabasco se dedica a satisfacer el mercado externo. Las variedades restantes se destinan exclusivamente para cubrir el consumo interno.

1.2. Generalidades de la pulpa de plátano

1.2.1. Contenido

El plátano posee valor alimenticio de primer orden, pero debemos agregar aquí, que no es un alimento completo. Es muy rico en hidratos de carbono, pero no ocurre lo mismo con las proteínas y la grasa. En muy pocos productos alimenticios encontramos reunidos dichos elementos, las vitaminas y las sales minerales en la proporción que requiere el organismo humano para su mantenimiento y equilibrio vital, por lo que es indispensable la dieta balanceada. Dentro de ésta el plátano no deja que desear. En un régimen en que se encuentre acompañado de la carne y de la leche, o de uno de estos dos alimentos en adecuada proporción, recibe de ellos el complemento de proteínas.

Desde 1919 el señor H. B. Lewis estudió con resultado positivo, el valor antiescorbútico del plátano; y la presencia de las vitaminas correspondientes, en el resultado de los análisis de otros muchos autores, confirma su opinión dada a conocer en "The Antiscorbutic value of the Banana". Journal de Biol. Chem., que más tarde consideró la doctora Anne Heck en "La Valeur Alimentaire de la Banane", julio de 1944.

Entre los viejos análisis para determinar la composición del plátano en su estado natural, merece atención el presentado en 1918 por la propia doctora Heck, del Centro de Documentación de l'Institut des Fruits et Agrumes Coloniaux citado, de Sigiura y Bénédict en un cuadro comparativo con otros alimentos, que se dan a continuación:

- * Agua 75.3%
- * Cenizas 0.8%
- * Proteínas 1.3%
- * Grasas 0.6%
- * Carbohidratos . . 22.0%

Las cenizas presentaron adecuado tenor (contenido) de sal, de magnesio, de potasa, de sosa, de ácido fosfórico, de cloro, de hierro y de azufre.

De un estudio realizado por el Instituto Nacional de la Nutrición en 1974, tomamos los siguientes datos del valor nutritivo que posee el plátano en 100 gramos de peso neto.

Porción comestible	68%
Calorías	86
Proteínas	1.4 g
Grasas	0.3 g
Carbohidratos	22.0 g
Calcio	12.00 mg
Hierro	1.78 mg
Tiamina	0.09 mg
Riboflavina	0.05 mg
Niacina	0.50 mg
Acido ascórbico	12.00 mg
Retinol	63.3MCQ

Según análisis practicados por Marciano y Muntz y citado en el estudio "El Plátano en México" de Adalberto Polis Celis, la fruta fresca del plátano tiene la siguiente composición química:

Agua	73.80%
Azúcar de caña	8.50%
Azúcar invertida	6.40%
Almidón	3.30%
Materias asociadas	1.60%
Materias grasas	0.30%
Pectina	0.60%
Celulosa	0.20%
Cenizas	1.10%
Cuerpos indeterminados	4.20%

1.2.2. Utilización del plátano

La transformación del producto por medio de procesos industriales, permite dar aprovechamiento a la fruta de calidad inferior y a los excedentes de la producción a través de la introducción de nuevas formas de consumo.

La industria alimenticia para consumo humano (infantil principalmente) y la que se dedica a la fabricación de alimentos balanceados, son las principales formas de transformación y consumo del producto. A su vez las empresas extranjeras NESTLE, GERBER Y KELLOG'S, así como la nacional MINSA, adquieren el plátano como materia prima para la fabricación de los siguientes productos:

- * Sopa de lentejas con tocino y plátano.*
- * Plátanos picados.*
- * Plátanos y plña.*
- * Cereal proteinado con manzana y plátano.*
- * Cereal de arroz con manzana y plátano.*
- * Cereal de avena con manzana y plátano.*
- * Jugo de naranja con manzana y plátano.*
- * Hojuelas de maíz y plátano.*
- * Hojuelas de plátano.*
- * Plátano acitronado.*
- * Puré de plátano.*
- * Pasta para elaboración de productos de confitería y repostería.*
- * Esencia de plátano.*

Las Compañías, NESTLE y GERBER producen alimentos para niños, que generalmente van asociados a cereales y a otros frutos. Las otras dos empresas elaboran hojuelas, harina y maizena y otros productos de consumo directo; así como materia prima para usarse en helados, purés, batidos, leches malteadas, confitería, pastelería y repostería.

Su uso como alimento se justifica conociendo su análisis bromatológico.

El reducido volumen demandado por estas empresas en conjunto, varía entre 500 y 600 toneladas anuales. Por otra parte, a nivel regional son elaborados "dulces" agregándole plátano previamente cortado en rebanadas, miel o melaza de azúcar, dejándolo acitronar. Este tipo de industria se practica a nivel familiar y su requerimiento de materia prima es insignificante ya que su consumo se limita a la región sur del país.

La demanda industrial, se complementa con la exportación de plátano con un más elevado grado de maduración hacia los Estados Unidos, donde es procesado y convertido en puré absorbiendo aproximadamente de 600 a 700 toneladas anuales.

Finalmente, parte de la producción se utiliza como complemento alimenticio para ganado vacuno y porcino preferentemente, aunque su demanda es mínima y no se ha cuantificado.

La escasa industrialización del plátano en nuestro país, la falta de una campaña continua de demostración sobre las diversas formas de preparación y su constante existencia en estado fresco en el mercado, son la causa de un consumo muy bajo de los derivados de esta fruta.

La magnitud de la demanda industrial de plátano, de acuerdo a la información presentada, oscila entre 1 200 y 1 300 toneladas anuales, cantidad que no llega al 0.09% de la producción obtenida en 1978, que fué de 1 383 762.

CAPITULO II

COMPRESION

DIRECTA

2.1. Justificación para la compresión directa

Las tabletas se han definido, como formas farmacéuticas sólidas dosificadas que contienen sustancias activas o fármacos mezclados con algún material diluyente y que se preparan por compresión o moldeo, generalmente en forma de cilindro plano con ambas caras planas o biconvexas.

Estas formas farmacéuticas han sido ampliamente usadas debido a que presentan ventajas tanto para el productor como para el consumidor (paciente). Para el caso del laboratorio, existe el atractivo de poder usar métodos de manufactura simples y económicos, facilidad de empaque, almacenamiento, manejo y envío. Por su parte el, paciente se beneficia al poder recibir fácil y exactamente el fármaco que requiere y llevarlo consigo cómodamente.

Aunque el fundamento mecánico básico para la elaboración de tabletas permanece casi sin cambios, la tecnología que se usa actualmente para la manufactura de las mismas presenta un gran avance al compararla con sus primeras etapas. Esto se debe, entre otras cosas, a que la Industria Farmacéutica en su afán de una innovación continua ha realizado esfuerzos para comprender más claramente los fenómenos fisicoquímicos que se llevan a cabo en la compresión de tabletas y los factores que posteriormente afectan la disponibilidad de él o los fármacos contenidos en estas formas farmacéuticas posterior a su administración oral. A esto agregamos que tanto el equipo como la maquinaria que se utiliza para la producción de comprimidos ha sufrido grandes mejoras, tanto para su eficacia (velocidad) como en su eficiencia (calidad uniforme del producto).

Es bien sabido que hasta los años 50's la gran mayoría de las tabletas producidas en el mundo fueron manufacturadas por un proceso que requiere la granulación previa de polvos, cuya razón principal es la de impartir a la mezcla de ingredientes activos y excipientes buenas propiedades de flujo, compresibilidad y mezclado, esto debido a que anteriormente no existían los excipientes principalmente diluyentes y aglutinantes ni la maquinaria adecuada para la compresión de tabletas por métodos más sencillos.

Aunque la granulación húmeda es el método más ampliamente usado para la preparación de tabletas, es posible, sin embargo, comprimir las tabletas sin granulación previa, esto debido a que actualmente existen métodos de fabricación por vía seca, además de contar con excipientes que poseen características adecuadas para su compresión y la existencia de una nueva maquinaria aplicados al desarrollo de nuevos productos.

2.1.1. Manufactura de tabletas

En forma general se puede decir que la manufactura de las tabletas se puede realizar mediante dos métodos:

- I. Moldeo**
- II. Compresión**

El método más usado en la actualidad es el de compresión, debido a que es empleado para una producción a gran escala característica que lo diferencia del método por moldeo el cual sólo es utilizado en operaciones a pequeña escala y hoy en día, no tiene gran importancia.

La elaboración de tabletas por el método de compresión, se puede realizar en forma general mediante dos vías:

II.1) Vía Húmeda

II.2) Vía Seca

Y estos a su vez presentan diversas modalidades, como podemos observar en la tabla No. 1.

MANUFACTURA DE TABLETAS

MÉTODOS

I. MOLDEO

II. COMPRESION

II.1) VIA HUMEDA

A) Granulación húmeda

B) Coprecipitado

II.2) VIA SECA

C) Compresión directa

D) Doble compresión

E) Granulación directa

F) Granulación por fustón

Tabla No.1

2.1.2. Diagramas de flujo para los diferentes métodos de compresión.

Los pasos que siguen en general cada uno de estos métodos pueden observarse en las tablas No.2 y 3.

MANUFACTURA DE TABLETAS

PASOS DEL PROCESO

II.1) VIA HUMEDA:

A. GRANULACION HUMEDA:

- a) Tamizar fármacos y excipientes
- b) Mezclar
- c) Preparar el aglutinante
- d) Mojar la mezcla de polvos
- e) Granular
- f) Secar
- g) Romper el granulado
- h) Mezclar
- i) Comprimir

B. COPRECIPITADO:

- a) Tamizar
- b) Mezclar
- c) Disolver la mezcla de polvos
- d) Evaporar el disolvente
- e) Romper el coprecipitado
- f) Mezclar
- g) Comprimir

II.2) VIA SECA:

C. COMPRESION DIRECTA:

- a) Tamizar fármacos y excipientes
- b) Mezclar
- c) Comprimir

D. DOBLE COMPRESION:

- a) Tamizar
- b) Mezclar
- c) Comprimir (slug)
- d) Triturar
- e) Mezclar
- f) Comprimir

Tabla No.2

E. GRANULACION DIRECTA:

- a) Tamizar fármacos y excipientes
- b) Mezclar
- c) Calentar la mezcla
- d) Enfriar y mezclar
- e) Romper el granulado
- f) Mezclar
- g) Comprimir

F. GRANULACION POR FUSION:

- a) Tamizar
- b) Fundir el acarreador
- c) Mezclar con fármaco y excipientes
- d) Enfriar y mezclar
- e) Romper el granulado
- f) Mezclar
- g) Comprimir

Tabla No.3

Cabe mencionar que cada uno de estos métodos posee sus propias ventajas y desventajas; aplicaciones específicas y restricciones. La elección de uno de ellos dependerá de diversos factores, entre los que se deben considerar tenemos, las propiedades y la dosis del o los fármacos que se desean administrar; la disponibilidad, el costo del equipo y de las materias primas requeridas así como su aceptación por las disposiciones sanitarias.

2.2. Propiedades de los granulados

La compresión directa está definida, como el proceso por el cual las tabletas son comprimidas directamente a partir de la mezcla de ingredientes activos y excipientes en polvo sin modificar su naturaleza física.

Hay que tener presente que hace algunos años la compresión directa de tabletas se reservaba a un pequeño grupo de productos químicos cristalinos los cuales poseían todas las características físicas necesarias para la formación de una buena tableta. Este pequeño grupo comprende sustancias como:

- Sales de potasio (Clorato, Cloruro, Yoduro, Bronuro, Nitrato, Permanganato, etc)
- Cloruro de amonio
- Metenammina
- Ácido acetil salicílico
- Ácido ascórbico
- Ácido bórico

Estos materiales, poseen propiedades cohesivas y de fluidez que posibilitan su compresión directa.

Dado que muchos de los fármacos (principios activos) carecen de suficiente densidad, características de compresión satisfactorias o flujos adecuados se hace necesario el uso excipientes que impartan o mejoren dichas propiedades a la formulación de tabletas para compresión directa. Llegando a establecer que los granulados para obtener una buena tableta deberán de cumplir con los siguientes requisitos:

- 1) Partículas uniformes
- 2) Adhesión mínima
- 3) Buen flujo
- 4) Cohesión máxima
- 5) Humedad óptima

1) Partículas uniformes:

El tamaño de partícula es un factor de suma importancia en estos materiales. Se ha sugerido que el tamaño de partícula del material debe ser el adecuado al tamaño del comprimido a formar, ya que tamaños de partículas grandes para comprimidos pequeños proporciona huecos y vacíos dentro de la matriz de la máquina compresora; por otro lado tamaños de partícula pequeños para formar comprimidos de mayor tamaño ocasionaría mermas de material por manejar cantidades grandes de polvo. Hay que recordar que cantidades adecuadas de finos dentro de la matriz son aceptados, debido a que ayudan a fortalecer la unión partícula-partícula.

2) Adhesión mínima:

La adhesión de las partículas es un factor que debe de tratar eliminarse, ya que ocasiona comprimidos defectuosos, además de problemas en la maquinaria, ya que si el material no presenta una adhesión mínima éste puede quedar adherido a los punzones, a la matriz o a la tolva alimentadora, ocasionándose retardos y pérdidas tanto en producción como en materiales.

La adhesión generalmente se resuelve a base de uso de lubricantes, además de un buen ángulo de reposo en la tolva alimentadora.

3) Buen flujo:

El escurrimiento o fluidez de las partículas para lograr el llenado adecuado de la matriz, dependerá de un sin número de factores como son: tamaño de partícula, ángulo de reposo, fricción con el contenedor (tolva alimentadora).

En cuanto al tamaño de partícula surgen discrepancias, debido a que al encontrarse el material en determinado ángulo de reposo, tenderán a fluir con mayor rapidez aquellas partículas que tengan diámetros mayores, por lo que su momento de inercia estará dada por:

$$i_o = 2/5 mr^2$$

donde:

- i_o = número de inercia
- m = masa de la partícula
- r = radio de la partícula

La inercia u oposición de una partícula al acelerarse por encontrarse en un plano inclinado, del ángulo α , se opondrá más o su movimiento de inercia será mayor en partículas de mayor diámetro y masa pero una vez vencida esta fuerza de oposición las velocidades de estas partículas será mayor que aquellas que presentarían las que tuvieran diámetros o masas inferiores.

Al analizar lo anterior, se encontró que hay posibilidad de que existan problemas de diferencias en conveniencias de tamaño de partícula entre dos puntos claves en el material: cohesión Vs escurrimiento, por lo que se hace necesario determinar un tamaño de partícula intermedio que no afecte estas propiedades de las partículas que van a integrar una formulación.

4) Cohesión máxima:

El material a empacar presentará una cohesión máxima cuando el tamaño de partícula sea mínimo, hasta un límite, ya que la unión partícula-partícula será más fuerte por haber una mayor superficie de contacto. Griffith postuló que a presiones ejercidas sobre el comprimido alrededor o arriba de 100 kg/cm², la fuerza de aplaste decrece considerablemente debido a la formación de laminación perpendicular al eje de la compresión (la unión de los gránulos en un plano paralelo a la dirección de compresión parece ser más fuerte que las uniones en el plano normal a la dirección de compresión), dando lugar al fenómeno de laminado o capeo.

La teoría de Griffith solamente puede aplicarse a compuestos que tienen una fuerte unión partícula-partícula, indicándose esto, por una fractura en el comprimido cuando éste se rompe.

Orewan, utilizó la teoría de Griffith para partículas no porosas policristalinas, sugiriendo que la fuerza de dichos materiales era inversamente proporcional a la raíz cuadrada del diámetro del gránulo.

2.3. Sustancias empleadas

Considerando lo anterior, cabe aclarar que las tabletas cuyo principio activo representa la porción principal del peso total de la tableta es necesario que este posea las características físicas requeridas para que la formulación pueda ser comprimida directamente. Por el contrario, si el principio activo contenido en una tableta es de hasta un 25% deberán ser formulados con un diluyente apropiado que actúe como vehículo para el fármaco.

Algunos materiales que han sido identificados como adecuados para la compresión directa entre otros son:

<u>Material</u>	<u>Nombre comercial</u>
• Almidón pregelatinizado	STA-Rx 1500
• Celulosa microcristalina NF	Avicel PH-101, Avicel PH-102, Avicel PH-103, Avicel PH-105. Elcema-Solka-Flo
• Lactosa	Spray dried
• Lactosa	Fast-Flo
• Lactosa anhidra	
• Fosfato dicalcico	Encompress special
• Carbonato de magnesio	
• Mantol granular	

Como aditivos a estas sustancias Diluentes-Aglutinantes se pueden incluir, desintegrantes, lubricantes y/o deslizantes.

De los desintegrantes usados en compresión directa podemos mencionar algunos como:

<u>Material</u>	<u>Nombre comercial</u>	<u>Conc. usual</u>
• Almidón	Matz, papa, mandioca	en un 5-10%
• Almidones modificados	Glicolato sódico de almidón (Explotab o Primogel)	en un 1-8%
• Celulosa microcristalina	Avicel PH-101, PH-102 Avicel RL-591 (Celulosa microcristalina con CMC como dispersante).	en un 5-15%
• Derivados de celulosa solubles en agua	Metil celulosa Carboximetil celulosa sódica Hidroxiopropil metil celulosa	en un 5-10%

• Alginato de sodio		en un 2-5%
• Gomas	Veegum	en un 5-10%
• Polivinilpirrolidona de enlace cruzado	PVP XL Kollidon CE5050	en un 0.5-5%

Los lubricantes empleados tanto para compresión directa como para vía húmeda son de dos tipos:

Insolubles en agua:

<u>Material</u>	<u>Nombre comercial</u>	<u>Conc. usual</u>
• Estearatos metálicos	Magnesio, calcio, zinc	0.15-2% en la mezcla final
• Acido estérico triple prensado	Sterotex	1-2%
• Talco libre de asbesto		5-10%
• Almidón de maíz		5-10%
• Aceites vegetales hidrogenados		1-2%

Solubles en agua:

<u>Material</u>	<u>Nombre comercial</u>	<u>Conc. usual</u>
• Polietilenglicol	Carbowax 4000 a 6000	5-10%
• Benzoato de sodio		5-10%
• Acetato de sodio		

Los deslizantes y antiadherentes más comunes son:

<u>Material</u>	<u>Nombre comercial</u>	<u>Conc. usual</u>
• Sílicas ultrafinas	Cab-o-sil	0.1-0.5%
• Celulosa microcristalina	Syloid	0.1-3%
• Almidón de maíz		5-10%
• Celulosa microcristalina	Avicel PH-101, PH-102	5-15%
• Talco libre de asbesto		1-5%
• Estearatos metálicos		0.25-1%

2.4. Fenómeno de la compresión

La compresión es una operación unitaria cuyo objetivo principal es dar forma a mezclas de masas en granos y/o polvo, apelmazándolos por acción de la presión en una máquina tableteadora; por lo que la masa requiere que sea homogénea para garantizar una exactitud de dosificación, además de tener buenas propiedades de flujo, compresibilidad y lubricación. La presión deberá ser elegida de modo que los comprimidos se disgregen de nuevo y así el fármaco quede liberado y biodisponible para su acción terapéutica.

La unidad funcional básica de la tableteadora es un juego de herramientas consistentes en una matriz y un punzón superior e inferior.

Las tableteadoras son básicamente de dos tipos:

- La unitaria o estacionaria
- La multiestacionaria rotativa

2.4.1. Fases del proceso de compresión

Las fases o procesos físicos que se realizan durante la compresión directa son:

1) Mezcla de polvos: (Mezcla uniforme)

Los activos y excipientes deberán ser mezclados en seco para dar una mezcla uniforme.

2) Llenado de la matriz con el granulado: (Flujo uniforme)

La mezcla de polvos debe fluir a la matriz de la tableteadora uniformemente.

3) Compresión del polvo: (Eliminación de espacios vacíos por movimiento del polvo-masa compactada-tableta)

- a.) Rearreglo de partículas
- b.) Deformación de partículas
- c.) Fragmentación
- d.) Unión
- e.) Deformación de cuerpos sólidos

La compresión de la máquina debe compactar el polvo en una tableta dura.

4) Eyección de la tableta:

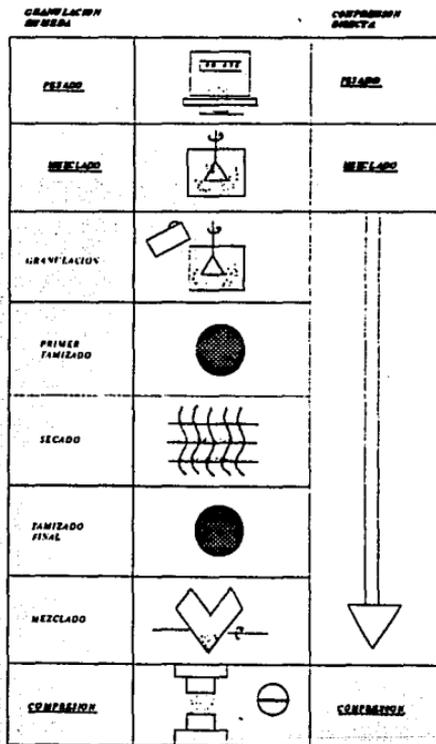
La tableta deberá salir de la matriz sin romperse y con mínima fricción con las paredes de la misma.

Una mezcla de polvos no solo debe ser capaz de ir a través de las mencionadas fases, para dar una tableta dura y con baja friabilidad con una dosis uniforme del principio activo en cada tableta, sino que debe de hacerse esto a gran velocidad, para poder ser comparativa con la granulación húmeda o seca en la industria moderna.

2.5. Tecnología de la compresión directa y de la granulación húmeda

La sencillez de la compresión directa es obvia, las tabletas se comprimen directamente a partir de la mezcla de los componentes activos y excipientes en polvo. Estas mezclas fluirán uniformemente durante la compresión no siendo necesario el proceso de granulación.

Así, los 8 pasos de manufactura de tabletas por granulación húmeda puede acortarse a 3 pasos mediante la técnica de la compresión directa.



2.5.1. Ventajas y desventajas del método de compresión directa y el de granulación húmeda

Al comparar el método de compresión directa y el de granulación húmeda se pueden apreciar las ventajas y las desventajas que cada método presenta.

GRANULACION HUMEDA

COMPRESION DIRECTA

COMPRESIBILIDAD

Tabletas con poca dureza para sustancias poco compresibles

Problemas potenciales para activos en dosis altas

FLUIDEZ

Excelente en muchos casos

Muchas formulaciones pueden requerir de un deslizante

TAMAÑO DE PARTICULA

Mayor con un rango amplio

Bajo con un rango pequeño

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Masa y secado inducido

Puede ocurrir la segregación en el almacenamiento, tolva y máquina.

MEZCLADO

Alta fuerza de corte

Baja fuerza de corte para obtener el mezclado

LUBRICANTE

Menos sensible a las durezas por un sobremezclado

Mezclado mínimo con Estearato de Magnesio.

DESINTEGRACION

Problemas con el granulado

Niveles menores se consiguen

DISOLUCION

El fármaco se humecta durante el proceso

Puede presentar problemas de disolución por el granulado

Generalmente más baja que la compresión directa.

No se humedece, puede necesitar un tensoactivo

La disolución puede ser baja si hay cristales grandes.

Generalmente mayor que la granulación húmeda

FLEXIBILIDAD DE FORMULACION

La granulación cubre imperfecciones de los materiales.

Las propiedades de los materiales deben ser cuidadosamente definidos.

ESTABILIDAD

Problemas con calor o humedad

La disolución puede bajar con el tiempo

No existe humedad o calor.

La disolución raramente cambia.

VELOCIDAD DE LA TABLETEADORA

Puede ser rápido.

Puede requerir baja velocidad

POLVO

Menor cantidad de polvo

Mayor cantidad de polvo

COLOR

Obscuros ó pastel

Pastel sólamente

De lo anterior y recordando que la industria farmacéutica viene realizando grandes esfuerzos para mejorar la eficiencia de las operaciones de compresión y de una reducción de costos como política de trabajo sin que se sacrifique la calidad del producto, podemos mencionar que:

La tecnología de la compresión directa le ahorra a la Industria Farmacéutica:

• **Energía:**

No hay granulación, secado, ni tamizado.

• **Tiempo:**

Maneja el mínimo de materiales, menor tiempo de limpieza.

* **Equipo:**

Las unidades de granulación, secado y tamizado no son necesarios.

* **Excipientes y disolventes:**

En su mayoría son tabletas de menor tamaño por lo tanto se requiere menor cantidad de ingredientes.

* **Espacio:**

Al ser las tabletas más pequeñas, la cantidad de las mismas en un kilogramo será mayor; habrá mayor productividad y por lo tanto un menor costo de embarque.

* **Cuartos de producción:**

Al no utilizarse máquinas de granulación, secado y tamizado hay menor probabilidad de que ocurra una contaminación cruzada.

En general la tecnología de compresión directa comparada con la tecnología de granulación húmeda:

* *Disminuye costos y aumenta ganancias*

* *Garantiza una producción uniforme lote a lote*

* *Asegura productos de alta calidad.*

2.6. Caracterización de granulados

La calidad es comunmente pensada como un grado de excelencia. En en el extenso sentido de la palabra, puede ser considerado como una especificación que deben respetarse dentro de tolerancias o límites dados. En esta forma el nivel o la excelencia del producto pueden ser considerados como un nivel promedio de la calidad más elevada que pueda ser obtenida independientemente del costo. La uniformidad del producto puede ser descrita en términos de límites mínimos o más comunmente una tolerancia entre el más alto límite controlado.

La siguiente etapa al igual que posteriormente en la caracterización de tabletas, se dispone de instrumentos y procedimientos por los cuales estas características de interés para el consumidor del producto pueden ser medidas. Estos métodos deberán ser precisos y tan exactos como sean posible, al mismo tiempo rápidos, simples y baratos. Los métodos objetivos deberán ser usados donde se requieran.

Considerando lo anterior, durante el desarrollo de este trabajo se realizarán las siguientes determinaciones fisicoquímicas a los granulados obtenidos:

- Velocidad de flujo
- Densidad aparente
- Densidad real
- Densidad verdadera
- Angulo de reposo
- Tamaño de partícula
- Humedad

1) Velocidad de flujo:

Uno de los aspectos más importantes de los polvos y de los granulados es el que tengan buenas propiedades de flujo, pues ello va a influir en el llenado homogéneo de la matriz de la máquina de comprimir, permitiendo la obtención de las formas farmacéuticas sólidas que presenten pequeñas variaciones de peso. Hay que tomar en cuenta que el llenado de la matriz se hace volumétricamente y que la dosificación únicamente es correcta cuando el polvo presenta propiedades de flujo adecuadas.

La capacidad de flujo de una sustancia es el resultado de numerosos factores. que al interferir unos sobre otros dan a cada material una fluidez característica. Entre estos factores se encuentran la densidad, la porosidad, la estructura atómica, la composición química, la forma y tamaño de las partículas, su distribución granulométrica y la humedad.

Así, el flujo se puede definir como la disponibilidad que tiene un polvo o granulado a deslizarse en forma homogénea por medio de la gravedad u otras fuerzas, de la tolva a la cavidad de la matriz, proporcionando una dosificación y compactación adecuada.

Un material que no tiene un flujo libre tiende a fluir como partículas aglomeradas en una masa, lo que causa problemas durante su manejo, sin embargo, si un polvo tiene un buen flujo no causará problemas durante el mezclado y fluirá bien en cualquier tipo de tolva, siendo más fácil su manejo.

En las tabletas un polvo con alto grado de fluidez proporciona las siguientes ventajas:

- 1) Un flujo suave del material que minimiza la formación de cámaras de aire.
- 2) El llenado de la cámara de la matriz es más exacto, lo que no sólo incrementa el peso promedio

y disminuye el coeficiente de variación de peso, sino que también crea una presión igual durante la compresión.

- 3) Incrementa la reproducibilidad de los parámetros de velocidad, dando como resultado una dureza, friabilidad y velocidad de disolución consistente en las tabletas.
- 4) Finalmente, las velocidades altas de producción pueden ser mantenidas.

También podemos considerar que las siguientes propiedades pueden transformar cualquier masa en partículas de buen flujo:

- 1) Gran tamaño de partícula (pequeña área superficial/unidad de peso).
- 2) Forma más o menos esférica.
- 3) Mínima actividad electrostática.
- 4) Baja higroscopicidad.
- 5) Alta densidad.

2) Densidad:

La densidad, es el parámetro que relaciona la masa de un cuerpo con su volumen, solamente representa una constante exacta cuando la superficie del cuerpo carece de poros, rugosidades o canaliculos capilares. Sin embargo, la mayoría de las sustancias empleadas para fines farmacéuticos y especialmente las sometidas a procesos de granulación, no cumplen con estas exigencias, lo que dificulta la obtención de datos fiables de densidad.

En términos generales se pueden considerar tres tipos de densidades de interés farmacéutico:

a) **Densidad verdadera:** que expresa la masa del producto que ocupa un volumen en un centímetro cúbico sin considerar los espacios intraparticulares ni los interparticulares, generalmente expresada en gramos por c.c. o en kg por metro cúbico o por litro. Al formular, sirve para escoger excipientes con densidad parecida a la del fármaco, y evitar problemas de segregación al momento del mezclado como en la tolva de la tableteadora.

Su determinación se realiza aunque con ciertas limitaciones, por métodos usuales de desplazamiento de líquidos en picnómetro.

b) **Densidad aparente:** o densidad referida al volumen total que se define por la relación de la masa del producto al volumen total ocupado por la misma, incluyendo los poros abiertos y cerrados; depende de la distribución del tamaño de las partículas, la tendencia a adherirse unas con otras y de su forma. Las partículas pueden empaquetarse de tal manera que dejen grandes espacios vacíos entre sus superficies, formando así un polvo ligero de pequeña densidad aparente. Por el contrario, también las partículas más pequeñas pueden introducirse entre los espacios que dejan las más grandes, formando un polvo pesado de gran densidad aparente. Se determina por métodos normales con probetas especiales que contienen un determinado peso de la sustancia y en las que se puede medir el volumen ocupado por el sólido.

La densidad aparente representa un dato de gran importancia en la preparación de formas sólidas, pues de ella dependerá el tipo de matriz empleada y en general, el volumen del recipiente necesario para alojar un determinado peso del material obtenido.

c) **Densidad de consolidación:** se conoce como la masa de las partículas divididas por el volumen total empacado.

La estimación de la densidad aparente y la densidad verdadera, permite el cálculo de porosidad que se define como la relación entre el volumen vacío respecto al volumen total ocupado por el granulado. Conforme aumenta la porosidad de un lecho pulverulento, aumenta la posibilidad de laminación de los comprimidos obtenidos. El % de compresibilidad es el parámetro que indica en forma indirecta la fluidez del mismo, entre más compresible sea el material menos fluido.

% COMPRESIBILIDAD	GRADO DE FLUIDEZ
5 - 15	EXCELENTE
12 - 16	BUENO
18 - 21	REGULAR
23 - 35	POBRE
33 - 40	MUY POBRE

3) **Angulo de reposo:**

Si consideramos que el flujo de un polvo o granulado depende del número de puntos de contacto o fuerzas de fricción entre las partículas, ya que las partículas irregulares y ásperas aumentan la fuerza de fricción. Estas fuerzas de fricción pueden ser expresadas en términos de el ángulo de reposo, que puede ser estático o dinámico. El ángulo de reposo estático se puede definir como el máximo ángulo posible entre la superficie de una pila de polvo y el plano horizontal. Franklin y Johanson, encontraron que la medida del ángulo de reposo usando como variable un cilindro rotativo provee un método que proporciona una mejor reproducibilidad (ángulo dinámico).

Es conveniente recordar que, existen fuerzas que afectan esta determinación como la fricción entre las partículas, el tamaño y forma de las mismas así como la humedad. Muchos autores han estudiado estos factores, determinando que, por lo general el ángulo de reposo aumenta cuando el tamaño de partícula disminuye además se ha encontrado que a medida que aumenta el coeficiente de esfericidad (haciéndose las partículas más irregulares), el ángulo de reposo aumenta, así como también, la humedad que contenga el polvo lo va hacer más o menos cohesivo y con ello ocasiona una variación en el ángulo de reposo, determinando que a mayor contenido de humedad del polvo o granulado mayor será el ángulo de reposo y viceversa.

La relación del ángulo de reposo con el flujo de un polvo o granulado lo podemos observar a continuación:

FLUJO	ANGULO DE REPOSO
EXCELENTE	25° - 30°
BUENO	31° - 35°
REGULAR	36° - 45°
POBRE	46° - 55°
MUY POBRE	56° - 80°

4) **Tamaño de partícula:**

La granulometría tiene por objeto determinar las dimensiones y la forma de todas y cada una de las partículas o gránulos que se encuentran en una porción de materia.

La forma y el tamaño de las partículas son parámetros que condicionan numerosas propiedades de los polvos, y en el campo farmacéutico su estudio adquiere un carácter vital puesto que gran parte de la actividad de los medicamentos está supeditada a los aspectos granulométricos del fármaco y de los coadyuvantes que constituyen las diversas formas farmacéuticas.

Por lo tanto, es necesario señalar algunas notas características de su trascendencia desde los puntos de vista tecnológico y biofarmacéutico.

a) **Tecnológico:**

La preparación de formas farmacéuticas exige disponer de productos con un tamaño de partícula determinado, ya que esto influye en:

- *La reología: un incremento en la proporción de finos contribuye a una disminución de la fluidez de un polvo.*
- *La uniformidad de peso y contenido.*
- *Las características mecánicas (dureza, friabilidad, etc)*
- *La homogeneidad y estabilidad de la mezcla de materiales que están condicionadas al empleo de partículas de tamaño similar.*
- *La estabilidad fisicoquímica: un aumento en la proporción de finos entraña un incremento en la superficie y por lo tanto de la reactividad y de los riesgos de degradación.*
- *Los caracteres organolépticos.*

b) **Biofarmacéutico:**

La importancia que tiene el tamaño de partícula en la disponibilidad es fácil de deducir, dado que el fármaco para actuar, éste debe estar disuelto; el tamaño modifica la velocidad de disolución admitiéndose que ésta es, de algún modo, inversamente proporcional al diámetro de las partículas siempre y cuando el tamaño sea inferior a una micra.

El método de tamizado comprende la selección y acomodo de una serie de mallas, en orden tal que la malla más abierta quede arriba y la más cerrada quede abajo, se coloca la muestra y se agita para que por su tamaño se separen selectivamente todas las partículas.

El resultado de la prueba de tamizado depende de varios factores, entre los que se pueden mencionar:

- *El movimiento de los tamices.*
- *La selección de la abertura de las mallas.*
- *Tiempo de tamizado.*
- *La naturaleza del material.*
- *La forma, densidad y humedad de las partículas.*

Existen diferentes tipos de distribución para el análisis y representación de polvos; entre los que se pueden mencionar:

1) Distribución de potencias (Gates-Gaudin-Schumann):

$$D(X) = (X / X_{\max})^m$$

donde:

X_{\max} = Tamaño de partícula máximo.

X = Valores determinados del tamaño de partícula.

m = Valor recíproco que representa la amplitud de la distribución.

Se grafica el logaritmo natural de la frecuencia, o sea el número del tamaño de partícula o del peso de las partículas en porcentaje de manera acumulativa ($D(X)$), contra logaritmo natural del diámetro de las partículas; obteniéndose con esto una recta si es que la distribución de las partículas del polvo corresponden a una distribución de potencias o doble logarítmica.

2) Igualdad de Weibull:

$$R(X) = e^{-\left(x/x'\right)^n}$$

donde:

x' = Tamaño de partícula en la cual es retenido el 36.8% en la malla o pasa el 63.2%.

n = Medida recíproca para la dispersión de la distribución.

x = Diámetro de las partículas.

Se grafica el doble logaritmo de la frecuencia acumulativa dada en %, $\ln(\ln R(X))$, contra el logaritmo natural del tamaño de partícula. Si el polvo corresponde a esta distribución se obtendrá una línea recta.

3) Distribución normal o de Gauss:

$$N(X) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-\frac{(x-x_{50})^2}{2\sigma^2}} \cdot dx$$

donde:

x_{50} = Diámetro que divide en dos partes la distribución, o sea el diámetro correspondiente al 50% de la frecuencia acumulativa ($N(X)$).

σ = Medida directa de la dispersión de la distribución.

Se grafica directamente la frecuencia acumulativa ($N(X)$) contra el diámetro de las partículas sobre una escala de probabilidad.

4) Distribución normal-logarítmica:

La diferencia con la distribución anterior es que se grafica en escalas de probabilidad contra logaritmo.

$$N(X) = \frac{1}{\sigma \ln(2\pi)^{1/2}} \int_{-\infty}^x e^{-\frac{(\ln x - \ln x_{50})^2}{2\sigma^2 \ln^2}} \cdot d \ln(x)$$

donde:

x_{50} = Diámetro que divide en dos partes la distribución.

$\sigma \ln$ = Desviación estándar logarítmica que es una medida de dispersión de la distribución y que corresponde con el $\ln X_{90}/X_{10}$.

2.7. Desarrollo farmacéutico de tabletas de Vitamina "C" por compresión directa empleando las diferentes mezclas de pulpa de plátano

La fórmula empleada para el desarrollo farmacéutico de tabletas de vitamina "C" por compresión directa en la cual se emplearían los coadyuvantes obtenidos a base de pulpa de plátano tabasco, fue la fórmula patrón desarrollada en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química de la U.N.A.M., para obtener tabletas masticables de Vitamina "C" de 125.0 mg., con peso promedio de 669 mg/tab \pm 3% y de 8-10 kg/cm² de dureza.

FORMULA PATRON

Acido ascórbico C-97
Ascorbato de sodio SA-99
Lactosa USP
Avicel PH 101
Color amarillo FDyC No.5
Sabor limón FD-8949-D
Estearato de Magnesio
Sacarina sódica USP.

De esta fórmula patrón se sustituyeron todos sus excipientes por las mezclas obtenidas de pulpa de plátano tabasco con los diferentes materiales comunmente empleados en la elaboración de comprimidos, y de ésta manera observar cual de éstas, posee propiedades adecuadas de fluidez, cohesividad y compresión. En otras palabras que reúna las características ideales de diluyente, aglutinante y/o desintegrante, que ayude a mejorar las operaciones de compresión seguida de una reducción de costos como política de trabajo sin que se sacrifique la calidad del producto.

FORMULA DESARROLLADA

Acido ascorbico C-97
Ascorbato de sodio SA-99
Excipiente (fórmula A, ó B ó..ó G) c.b.p. 1 tab.

2.8. Caracterización de tabletas.

La calidad representa el conjunto de características que posee un producto, que define y determina su aceptabilidad.

El criterio de calidad ha evolucionado inevitablemente con el tiempo, siendo una medida del progreso científico-técnico en un determinado campo. Las exigencias impuestas a los comprimidos hace un cuarto de siglo nos parecen hoy en día simples, cuando no burdas. Hoy en día las comprobaciones de la calidad de los comprimidos están determinados básicamente por las farmacopeas, ya que en ellas se expresan los requisitos que debe reunir esta forma posológica para calificarse como terapéuticamente útil. Además de que cada laboratorio desarrolla sus propios niveles y controles de calidad.

Existen múltiples parámetros de comprobación de la calidad, siendo los más comunes:

a) Caracteres organolépticos:

- Apariencia visual.
- Olor.
- Textura.
- Sabor.

b) Caracteres geométricos:

- Forma y marcas.
- Dimensiones (diámetro, corona o espesor).

c) Caracteres mecánicos:

- Dureza.
- Resistencia mecánica.

d) Caracteres químicos:

- Ensayo de los fármacos.
- Ensayo de los productos de degradación.
- Ensayo de contaminantes.
- Contenido de agua (humedad).

e) Caracteres posológicos:

- Uniformidad de peso.
- Uniformidad de contenido.

f) Caracteres de estabilidad:

- Estabilidad del fármaco.
- Estabilidad con color.
- Efectos de la humedad.
- Efectos de la luz.
- Efectos del color.
- Condiciones de reposición.

g) Caracteres de biodisponibilidad:

- *Tiempo de desintegración.*
- *Velocidad de disolución.*

La jerarquía de cada uno de estos caracteres no es la misma. Los geométricos, los posológicos, los de biodisponibilidad y el ensayo del fármaco son los que se determinan con mayor frecuencia.

Las determinaciones fisicoquímicas realizadas a las tabletas fueron:

- *Dureza*
- *Friabilidad*
- *Variación de peso*

1) Dureza (resistencia mecánica):

En general los comprimidos deben mostrar una suficiente resistencia mecánica para que puedan soportar sin daños los inevitables golpes y roces provocados por el movimiento en el envasado, transporte y almacenamiento, y lo suficientemente suaves para poder ser partidas, si es que el paciente debe tomar la mitad de la tableta.

La dureza se define como la resistencia de un material a deformación permanente por un penetrador de tamaño específico y forma de peso conocida.

La resistencia a la presión es la presión que se ejerce a lo largo de un diámetro medida en el momento de la aparición de la primera grieta o rotura.

2) Friabilidad:

A pesar de que las tabletas cubran su requerimiento de dureza, es posible sin embargo, que tengan tendencia a fragmentarse o desmoronarse. Esta tendencia puede ser cuantificada como friabilidad, la cual es medida con un friabilizador.

Mediante la determinación del desgaste por rodamiento y sacudidas es posible calcular la abrasión. Se expresa en forma de porcentaje y se refiere al peso de comprimidos.

3) Variación de peso:

La cantidad de polvo que se coloca en la matriz determina el peso resultante. Esta cantidad depende de la geometría de la matriz y de las propiedades de flujo del polvo de la mezcla para comprimir.

Las tabletas al ser comprimidas por interacción mecánica, es de esperar que los comprimidos tengan un peso individual razonablemente igual entre ellos, ya que la constancia de la dosis presupone que el mismo no se desvía de los límites.

En general, al comenzar la operación de compresión y una vez asentada la máquina, se hacen los ajustes adecuados para intentar que se logre un peso teórico que contendrá la dosis declarada del fármaco.

En primer término debe considerarse la calidad y el estado de la máquina. Siendo un equipo de precisión, muchas veces no se le trata como tal, y esto implica que los factores mecánicos incidan para que no se cumpla el postulado fundamental de la compresión. La matriz debe medir siempre el mismo volumen,

lo que trae como consecuencia que el producto tenga el mismo peso.

En segundo término, las desviaciones de peso, que son el caso más común, pueden originarse por la deficiencia de homogeneidad dimensional en el granulado de alimentación. Esto implica que el comprimido que se elabora con granos más gruesos, sea poroso y en consecuencia presente un menor peso.

Las farmacopeas operan sobre comprimidos sin recubrimiento. A continuación se presentan las tolerancias en la variación de peso.

TOLERANCIA EN LA VARIACION DE PESO DE COMPRIMIDOS SIN RECUBRIR

SEGUN U.S.P.

<i>Peso promedio individual de los comprimidos</i>	<i>Diferencias de porcentaje tolerada</i>
130 mg o menos	$\pm 10.0 \%$
130 mg a 324 mg	$\pm 7.5 \%$
más de 324 mg	$\pm 5.0 \%$

SEGUN B.P. (British Pharmacopoeia)

<i>Peso promedio individual de los comprimidos</i>	<i>No más de dos diferirán en más de</i>	<i>Ninguno diferirá más de</i>
80 mg o menos	$\pm 10.0 \%$	$\pm 15.0 \%$
80 mg a 250 mg	$\pm 7.5 \%$	$\pm 12.5 \%$
250 mg o más	$\pm 5.0 \%$	$\pm 10.0 \%$

CAPITULO III

METODOLOGIA

3.1. Equipo, materiales y materias primas empleadas

La infraestructura física de que se dispone pertenece al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (U.N.A.M) y consta básicamente de lo siguiente:

EQUIPO:

- (1) Balanza analítica marca Sartorius mod. 207 MP.
- (1) Balanza analítica marca Oerling mod. NA164.
- (1) Balanza electrónica digital marca Mettler mod. PK-36.
- (1) Flujómetro marca Erweka. Tipo GDT.
- (1) Friabilizador de comprimidos marca Erweka.
- (1) Horno de secado marca JM Ortiz (con 7 charolas de acero inoxidable).
- (1) Licuadora marca Osterizer
- (1) Mezclador de doble listón marca Erweka mod. AR-400.
- (1) Medidor de dureza marca Erweka
- (1) Desintegrador marca Elecsa
- (1) Rotap
- (1) Tableteadora unitaria marca Killian & Co. Tipo KS
- (1) Teclado y CPU monitorre GAMMA.
- (1) Monitor SAMSUNG.
- (1) Impresora Laser Hewlett Pack.

MATERIAL:

- (3) Vasos de precipitados de 50 ml.
- (2) Vasos de precipitados de 2000 ml.
- (1) Vaso de precipitados de 1000 ml.
- (1) Vidrio de reloj
- (2) Picnómetros de semisólidos.
- (1) Probeta de 250 ml.
- (2) Probetas de 25 ml.
- (2) Celdas cilíndricas de 2 cm. de diámetro. por 10 cm. de largo.
- (6) Cajas petri.
- (1) Agitador de vidrio.
- (8) Charolas de acero inoxidable para horno de secado.
- (4) Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm.
- (1) Cronómetro.
- (3) Cucharones medianos de plástico.
- (3) Espátulas de acero inoxidable y mango de madera (15cm).
- (3) Espátulas de cromo-níquel.
- (2) Espátulas de plástico.
- (1) Juego de tamices (20, 40, 60, 80, 100, 150 y base).
- (2) Tapones de hule de 2 cm. de diámetro.
- (1) Tijeras
- (3) Tramos de gasa de 50 x 50 cm.
- (1) Regla métrica de 30cm. de longitud.
- (1) Vernier

Papel glassine
Papel craft
Bolsas de polietileno de 2kg. y 5kg.

EQUIPO DE SEGURIDAD:

Guantes de cirujano.
Cofia
Cubrebocas
Bata

MATERIAS PRIMAS:

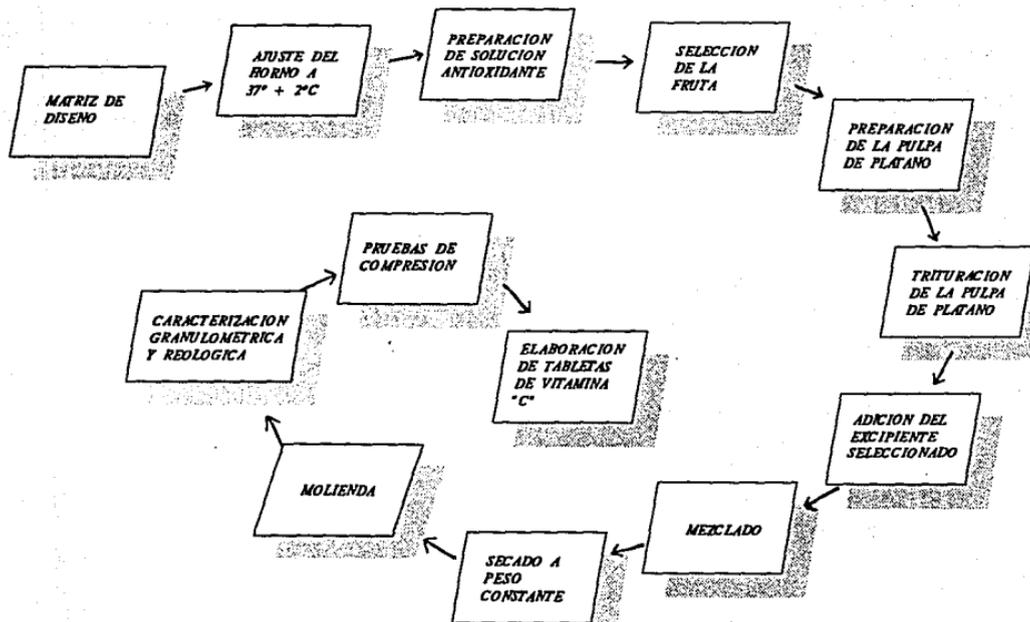
Plátano tabasco.
Excipiente "A"
Excipiente "B"
Excipiente "C"
Excipiente "D"
Vaselina líquida.
Acido ascórbico
Ascorbato de sodio.
Bisulfito de sodio.
Estearato de magnesio.
Agua destilada.

3.2. Métodos

3.2.1. Formulaciones y métodos de fabricación para obtener excipientes para compresión directa.

Considerando que la pulpa de plátano es 75% agua y 25% sólidos, se elaboró una matriz de diseño en la cual se realizaron varias mezclas de pulpa de plátano tabasco con diferentes excipientes comunmente empleados en la industria farmacéutica en la elaboración de comprimidos en diferentes proporciones y de estas formulaciones se determinó cual de ellos es el coadyuvante ideal, mediante la determinación de sus propiedades granulométricas, reológicas y de compresibilidad. Todas las fórmulas siguieron el diagrama de flujo que a continuación se presenta:

DIAGRAMA DE FLUJO



MATRIZ DE DISEÑO

<i>PROPORCIÓN</i>		<i>EXCIPIENTE "A"</i>			<i>EXCIPIENTE "B"</i>			<i>EXCIPIENTE "C"</i>			<i>EXCIPIENTE "D"</i>		
		<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>									
<i>PULPA DE PLATANO TABASCO</i>	<i>1</i>	*			*	*		*			*		
	<i>2</i>	*						*					
	<i>3</i>										*		

**TECNOLOGIA FARMACEUTICA**

MANUFACTURA DE TABLETAS (OBTENCION DEL EXCIPIENTE)			PROYECTO PULPA DE PLATANO	
			Proo.: TFTE000-A	Pag.: 1 de 4
Escrita por: Q.T. Elba Rosa Salinas Rodriguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquin Pérez Ruelas	En vigor: Septiembre 1993.	
			Substituye a: Nuevo	

I) PRODUCTO:
PULPA DE PLATANO TABASCO DESECADA

II) DESCRIPCION:
Mezclas homogéneas, de color amarillo a café claro, libre de materia extraña. De sabor y olor característico.

III) FORMULACION:

COMPONENTES:

Pulpa de plátano tabasco fresca.
Excipiente "A"
Excipiente "B"
Excipiente "C"
Excipiente "D"

IV) MATERIAL Y/O EQUIPO EMPLEADO:

- Horno de secado marca JM Ortiz (con 7 charolas de acero inoxidable).
- Balanza electrónica digital marca Mettler mod. PK-36.
- Licuadora marca Osterizer
- Vasos de precipitados de 2000 ml y 1000 ml.
- Probetas de 250 ml (1).
- Agitador de vidrio.
- Charolas de acero inoxidable para horno de secado (7).
- Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm. (4).
- Cronómetro.
- Cucharones medianos de plástico (2).
- Espátula de acero inoxidable y mango de madera (15cm).
- Tramos de gasa de 50 x 50 cm (2).
- Papel glassine
- Papel craft
- Bolsas de polietileno de 2 kg
- Agua destilada.
- Bisulfito de sodio.

**TECNOLOGIA FARMACEUTICA**

MANUFACTURA DE TABLETAS (OBTENCION DEL EXCIPIENTE)			PROYECTO PULPA DE PLATANO	
			Proo.: FTTE000-A	Pag. 2 de 4
Escrita por: Q.T. Elba Rosa Salinas Rodriguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquín Pérez Ruíz	En vigor: Septiembre 1993.	
			Substituye a: Nuevo	

V) SEGURIDAD:

El personal involucrado en la manufactura y control de los granulados de pulpa de plátano desecada debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia (cubrecabello), cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje (esto incluye barniz para uñas).

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el personal responsable de los mismos.

VI) PROCEDIMIENTO:

A) SURTIDO Y PESADO DE MATERIAS PRIMAS:

- 1) Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas.
- 2) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas requeridas.
- 3) Verificar que las materias primas que van a emplearse estén aprobadas.
- 4) Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas.
- 5) Identificar cada una de las materias primas.
- 6) Transferir las materias primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura asignado.
- 7) Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido.
- 8) Depositar las materias primas (contenedores originales de), en el almacén.

B) MANUFACTURA DEL GRANEL:

- 1) Verificar el orden y la limpieza del área de proceso, equipo y material.
- 2) Identificar el área de proceso.
- 3) Ajustar el horno a $35^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- 4) Preparar una solución de bisulfito de sodio 0.5%.
- 5) Registrar peso neto de la pulpa de plátano.
- 6) Impregnar la pulpa de plátano en la solución de bisulfito de sodio 0.5% durante 2 minutos.
- 7) Escurrir la pulpa de plátano durante 2 minutos.
- 8) Triar la pulpa de plátano.

**TECNOLOGIA FARMACEUTICA**

MANUFACTURA DE TABLETAS (OBTENCION DEL EXCIPIENTE)			PROYECTO PULPA DE PLATANO	
			Pao.: FTED006-A	Pag. 3 de 4
Escrita por: Q.T. Elba Rosa Salinas Rodriguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: Septiembre 1993.	
			Substituye a: Nuevo	

9) Adicionar el excipiente seleccionado (A ó B ó C ó D).

10) Mezclar hasta homogenización.

11) Registrar peso neto de la mezcla húmeda (peso inicial).

12) Secar la mezcla obtenida a una temperatura de $35^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ hasta llegar a peso constante.

13) Registrar peso neto de la mezcla seca (peso final).

14) Transferir la mezcla seca en una bolsa de polietileno e identificar.

15) Registre en las bitácoras de área y maquinaria (equipo), la información solicitada.

16) Al finalizar el proceso verificar el orden y la limpieza del área y equipo empleados.

CONCILIACION PARCIAL:

Peso Teórico: _____ gramos (a)
 Peso Obtenido: _____ gramos (b)
 Mermas: _____ gramos

RENDIMIENTO: $a / b \times 100 =$ _____.

OBSERVACIONES: _____

C) MOLIENTA:

1) Verificar la limpieza del área, equipo y material.

2) Identificar el área de proceso.

3) Reducir las mezclas obtenidas a tamaño de partícula deseado.

4) Recibir el granel en una bolsa de polietileno, identificar y pesar.

5) Registre en las bitácoras de áreas y equipo, la información solicitada.

6) Al finalizar la molienta verificar el orden y la limpieza del área y equipo empleados.



TECNOLOGIA FARMACEUTICA

MANUFACTURA DE TABLETAS (OBTENCION DEL EXCIPIENTE)			PROYECTO PULPA DE PLATANO	
			Pro.: TFE006-A	Pag. 4 de 4
Escrita por: Q.T. Elba Rosa Salinas Rodriguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquin Pérez Ruelas	En vigor: Septiembre 1993.	
			Substituye a: Nuevo	

CONCILIACION PARCIAL:

Peso Teórico: _____ gramos (a)
 Peso Obtenido: _____ gramos (b)
 Mermas: _____ gramos

RENDIMIENTO: $a / b \times 100 =$ _____.

OBSERVACIONES: _____

D) ACONDICIONAMIENTO:

1) El granel obtenido se acondicionará en bolsas de polietileno, debidamente identificadas y pesadas. En un lugar fresco y seco.

CONCILIACION FINAL:**MERMAS DE ACONDICIONAMIENTO:**

MERMAS POR CONTROL EN PROCESO: _____ gramos.
 MERMAS POR ACONDICIONAMIENTO: _____ gramos.

RENDIMIENTO FINAL: gramos obtenidas / gramos teoricas x 100 = _____.

COMENTARIOS FINALES: _____

**TECNOLOGIA FARMACEUTICA**

<i>CARACTERIZACION REOLOGICA Y GRANULOMETRICA DEL EXCIPIENTE</i>			PROYECTO PULPA DE PLATANO	
Escrita por: Q.T. Elba Rosa Salinas Rodriguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquín Periz Ruelas	Pro.: TTT'001	Pag. 1 de 4
			En vigor: Septiembre 1993.	
			Substituye a: Nuevo	
I) PRODUCTO: PULPA DE PLATANO DESECADA				
II) DESCRIPCION: <i>Gránulos homogéneos, de color anarillo a café claro, libre de materia extraña. De sabor y olor característico.</i>				
III) FORMULACION:				
COMPONENTES: <i>Pulpa de plátano tabasco. Excipiente (A ó B ó C ó D)</i>				
IV) MATERIAL Y/O EQUIPO EMPLEADO: <ul style="list-style-type: none"> - Balanza analítica marca Sartorius mod. 207 MP. - Balanza analítica marca Oerling mod. NA164. - Balanza electrónica digital marca Mettler mod. PK-36. - Flujómetro marca Erweka. Tipo GDT. - Rotap - Vasos de precipitados de 50 ml (3). - Picnómetros de semisólidos (2). - Probetas de 25 ml (2). - Celdas cilíndricas de 2 cm. de diámetro. por 10 cm. de largo (2). - Cajas petri de vidrio (6). - Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm. (2). - Cronómetro. - Cucharones medianos de plástico (2). - Espátula de acero inoxidable y mango de madera (15cm). - Espátulas de cromo-niquel (2). - Espátula de plástico. - Juego de tamices (20, 40, 60, 80, 100, 150 y base). - Tapones de hule de 2 cm. de diámetro (2). - Tramos de vaso de 50 x 50 cm (2). 				

**TECNOLOGIA FARMACEUTICA**

<i>CARACTERIZACION REOLOGICA Y GRANULOMETRICA DEL EXCIPIENTE</i>			PROYECTO PULPA DE PLATANO	
			Pro.: TFT1'001	Pag. 2. de 4
Escrita por: Q.T. Elba Rosa Salinas Rodriguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: Septiembre 1993.	
			Substituye a: Nuevo	
<ul style="list-style-type: none">- Regla métrica de 30cm. de longitud.- Vernier- Papel glassine- Papel craft- Vaselina líquida.- Agua destilada.				
V) SEGURIDAD: <i>El personal involucrado en la manufactura y control de los granulados de pulpa de plátano desecada debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia (cubrecabello), cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje (esto incluye barniz para uñas).</i> <i>El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el personal responsable de los mismos.</i>				
VI) PROCEDIMIENTO: 1) Verificar el orden y la limpieza del área, equipo y material. 2) Identificar el área de proceso. 3) Realizar las determinaciones granulométricas y reológicas de los granulados.				
A) Densidad aparente (Çb): A1) Vaciar 12 g. de granulado a una probeta de 25 ml. A2) Leer el volumen ocupado por el polvo y anotar.				
B) Densidad real (Çr): B1) Dejar caer la probeta de la sección A2. desde una altura de 1 cm., 25 veces y anotar B2) Leer el volumen ocupado por el polvo y anotar. B3) Repetir los pasos B1. y B2. hasta completar 100 caídas.				

**TECNOLOGIA FARMACEUTICA**

<i>CARACTERIZACION REOLOGICA Y GRANULOMETRICA DEL ENCRIPTANTE</i>			PROYECTO PULPA DE PLATANO	
			Pao.: IFTV001	Pag. 5 de 4
Escrita por: Q.F. Elba Rosa Salinas Rodriguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquin Pérez Ruelas	En vigor: Septiembre 1993.	
			Substituye a: Nuevo	

C) Densidad verdadera (ζ_v):

- C1) Pesar el picnómetro de semisólidos, vacío, y anotar el peso.
- C2) Llenar el picnómetro con VASELINA LIQUIDA, pesar y anotar el peso.
- C3) Vaciar la VASELINA LIQUIDA.
- C4) Colocar 1.500 g. de granulado en el picnómetro, adicionar VASELINA LIQUIDA hasta la mitad del picnómetro, dejar reposar 10 min., llenar el picnómetro con VASELINA LIQUIDA, pesar y anotar el peso.
- C5) Lavar el picnómetro, llenarlo con AGUA DESTILADA, pesar y anotar peso.

D) Angulo de reposo (α):

- D1) Colocar una hoja de papel glassine sobre la mesa y sobre ésta poner el tapón de hule. Emboñar la celda cilíndrica hueca en el tapón.
- D2) Hacer pasar poco a poco el granulado en la celda de tal forma que el granulado llene la misma.
- D3) Sostener con la mano izquierda el tapón de hule y con la mano derecha sostener la celda. En un solo movimiento, rápido y cuidadoso, levantar la celda de tal forma que el granulado fluya y forme un cono.
- D4) Medir la altura formada por el granulado y anotar.

E) Velocidad de flujo (VF):

- E1) Hacer pasar granulado por el flujómetro y recibir el granulado en un recipiente.
- E2) Pesar la cantidad de granulado que pasó por el flujómetro y anotar.
- E3) Ver la lectura de tiempo del flujómetro (tiempo que tarda en pasar el granulado) y anotar.

F) Tamaño de partícula:

- F1) Colocar en forma ascendente las siguientes mallas:
Base, 150, 100, 80, 60, 40 y 20.
- F2) Colocar sobre la malla No. 20, 25.000 g. de granulado y tapar.
- F3) Colocar la pila de mallas sobre el "ROTAP" y someter a agitación y golpeteo durante 5 min.
- F4) Pesar el granulado de cada una de las mallas y la BASE y anotar.

**TECNOLOGIA FARMACEUTICA**

<i>CARACTERIZACION REOLOGICA Y GRANULOMETRICA DEL EXCIPIENTE</i>			<i>PROYECTO PULPA DE PLATANO</i>	
<i>Escrita por:</i> Q.T. Elba Rosa Salinas Rodriguez	<i>Revisada por:</i> QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	<i>Aprobada por:</i> I.Q. Joaquín Pérez Ruelas	<i>Pro.: FT/1/001</i>	<i>Pag. 4 de 4</i>
<i>En vigor:</i> Septiembre 1993.				
<i>Substituye a:</i> Nuevo				

G) % de humedad:

G1. PERDIDA AL SECADO.

G1.1.) Ajustar la balanza de pérdida al secado a temperatura de 65°C.

G1.2.) Colocar en la charola de la balanza 3 g. de granulado de tal forma que éste quede esparcido sobre toda la superficie de la charola.

G1.3.) Esperar que el granulado lleve a peso constante y anotar el tiempo y peso final.

**TECNOLOGIA FARMACEUTICA**

MANUFACTURA DE TABLETAS (COMPRESION)			PROYECTO PULPA DE PLATANO		
			Pro.: FTTE006-B	Pag. i de 5	
Escrita por: Q.T. Elba Rosa Salinas Rodríguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: Septiembre 1993.		
			Substituye a: Nuevo		
I) PRODUCTO: TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C"					
II) DESCRIPCION:					
Tableta redonda biconvexa lisa					
Color amarillo crema a café					
DIMENSIONES: Diámetro: 12 mm.					
Gresor: 5 mm.					
Peso promedio: 669 mg \pm 3%					
Dureza: 8 - 10 kg/cm ² .					
Tamaño estandar del lote: 200 tabletas					
III) FORMULACION:					
COMPONENTES:					
		<i>para una tableta</i>	<i>para 200 tabletas</i>		
Acido ascórbico C-97		84.0 mg	16.8 g		
Ascorbato de sodio SA-99		50.5 mg	10.1 g		
Excipiente (formulación A ó B ó...ó G) c.b.p.		659.0 mg	131.8 g		
IV) MATERIAL Y/O EQUIPO EMPLEADO:					
- Tamices de acero inoxidable No. 60 y 20 (1)					
- Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm (2)					
- Espátula de acero inoxidable y mango de madera (1)					
- Cucharón de plástico mediano (2)					
- Vaso de precipitados de 100 ml (1)					
- Termómetro (1)					
- Vidrio de reloj mediano					
- Tramos de gasa de 50 x 50 cm (2)					
- Cronómetro (1)					
- Calibrador Vernier (1)					
- Papel glassine					
- Papel craft					

**TECNOLOGIA FARMACEUTICA**

MANUFACTURA DE TABLETAS (COMPRESION)			PROYECTO PULPA DE PLATANO.	
			Pao.: TFTE006-B	Pag. 2 de 5
Escrita por: Q.T. Elba Rosa Salinas Rodríguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquín Peréz Ruelas	En vigor: Septiembre 1993.	
			Substituye a: Nuevo	

- Bolsas de polietileno de 2 kg
- Balanza analítica marca Sartorius mod. 207 MP
- Balanza electrónica digital marca Mettler mod. PK-36
- Mezclador de doble liston marca Erweka mod. AR-400
- Tableteadora unitaria marca Killian & Co. Tipo KS
- Friabilizador de comprimidos marca Erweka
- Medidor de dureza marca Erweka
- Desintegrador marca Elecsa
- Parrilla eléctrica

V) SEGURIDAD:

El personal involucrado en la manufactura y control de las tabletas debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia (cubrecabello), cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningun tipo de joyeria o maquillaje (esto incluye barniz para uñas).

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el personal responsable de los mismos.

VII) PROCEDIMIENTO:

A) SURTIDO Y PESADO DE MATERIAS PRIMAS:

- 1) Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas.
- 2) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de la materias primas requeridas.
- 3) Verificar que las materias primas que van a emplearse esten aprobadas.
- 4) Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas.
- 5) Identificar cada una de las materias primas.
- 6) Transladar las materias primas una vez que han sido verificadas al cubiculo de manufactura asignado.
- 7) Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido.
- 8) Depositar las materias primas (contenedores originales de), en el almacen.



TECNOLOGIA FARMACEUTICA

MANUFACTURA DE TABLETAS (COMPRESION)			PROYECTO PULPA DE PLATANO	
			Pro.: TFTE006-R	Pag. 3 de 5
Escrita por: Q.T. Elba Rosa Salinas Rodriguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: Septiembre 1993.	
			Substituye a:	Nuevo

B) MANUFACTURA DEL GRANEL:

- 1) Verificar el orden y la limpieza del área de proceso, equipo y material.
- 2) Identificar el cubículo de proceso.
- 3) Tamizar el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio y el excipiente A ó B ó...G.
- 4) Colocar las materias primas en la mezcladora de doble listón y mezclar durante 5 minutos a mediana velocidad.
- 5) Vacíe la mezcla en una bolsa de polietileno; identifique y pese la mezcla obtenida.

CONCILIACION PARCIAL:

Peso Teórico: _____ gramos (a)
Peso Obtenido: _____ gramos (b)
Mermas: _____ gramos

$$\text{RENDIMIENTO: } a / b \times 100 = \underline{\hspace{2cm}}$$

OBSERVACIONES: _____

C) COMPRESION:

- 1) Verificar el orden y la limpieza del equipo y cubículo de proceso.
- 2) Identificar el cubículo de proceso.
- 3) Ajustar la tableteadora, empleando punzones de 12 mm de diámetro, lisos y convexos.
- 4) Comprimir las tabletas con las siguientes especificaciones:



TECNOLOGIA FARMACEUTICA

MANUFACTURA DE TABLETAS (COMPRESION)			PROYECTO PULPA DE PLATANO	
			Pro.: TFTE006-B	Pag. 4 de 5
Escrita por: Q.T. Elba Rosa Salinas Rodríguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquín Pérez Ruelas	En vigor: Septiembre 1993.	
			Substituye a: Nuevo	

DUREZA: 8 - 10 kg/cm²
 PESO : 669,0 mg/tab \pm 3% (648,9 - 689,0 mg)
 FRIABILIDAD: Máximo 1 %
 T. DE DESINTEGRACION: Máximo 20 minutos.

- 5) Una vez que la tableteadora este ajustada, proceder a comprimir. Verificando cada 4 minutos el peso promedio, dureza y friabilidad.
- 6) Registrar los datos obtenidos en la gráfica de control en proceso correspondiente.
- 7) Al finalizar la compresión verifique el orden y la limpieza del equipo y cubículo de proceso.
- 8) Reciba el granel (tabletas a granel), en una bolsa de polietileno, identifique y pese.
- 9) Registre en las bitácoras de cubículos y maquinaria (equipo), la información solicitada.

CONCILIACION PARCIAL:

PESO TEORICO: _____ gramos (a)
 PESO OBTENIDO: _____ gramos (b)

MERMAS:

MUESTRA PARA CONTROL DE CALIDAD = _____ tabs.
 AJUSTE DE EQUIPO: _____ tabs.

RENDIMIENTO: $a / b \times 100$ _____

OBSERVACIONES: _____



TECNOLOGIA FARMACEUTICA

MANUFACTURA DE TABLETAS (COMPRESION)			PROYECTO PULPA DE PLATANO	
			Pro.: TFTE006-B	Pag. 5 de 5
Escrita por: Q.T. Elba Rosa Salinas Rodríguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquín Peréz Ruelas	En vigor: Septiembre 1993.	
			Substituye a:	Nuevo

D) ACONDICIONAMIENTO:

1) El granel obtenido se acondicionará en frascos ambar, debidamente identificado y pesado.

CONCILIACION FINAL:

CANTIDAD TEORICA: _____ tabs.
CANTIDAD OBTENIDA: _____ tabs.

MERMAS DE ACONDICIONAMIENTO:

MERMAS POR CONTROL EN PROCESO: _____ tabs.
MERMAS POR ACONDICIONAMIENTO: _____ tabs.

RENDIMIENTO FINAL: tabs. obtenidas / tabs. teoricas x 100 = _____.

COMENTARIOS FINALES: _____



TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CARACTERIZACION A PRODUCTO TERMINADO			PROYECTO PULPA DE PLATANO													
			Pro.: TFTV002	Pag. i de 2.												
Escrita por: Q.T. Elba Rosa Salinas Rodriguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquín Peréz Ruelas	En vigor: Septiembre 1993.													
			Substituye a: Nuevo													
<p>I) PRODUCTO: TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C"</p> <p>II) DESCRIPCION: Tableta redonda biconvexa lisa Color amarillo crema a café Tamaño estandar del lote 200 tabletas</p> <p>DIMENSIONES: Diámetro: 12 mm. Grosor: 5 mm. Peso promedio: 669 mg \pm 3% Dureza: 8 - 10 kg/cm².</p> <p>III) FORMULACION:</p> <p>COMPONENTES:</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>para una tableta</th> <th>para 200 tabletas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acido ascórbico C-97</td> <td>84.0 mg</td> <td>16.8 g</td> </tr> <tr> <td>Ascorbato de sodio SA-99</td> <td>50.5 mg</td> <td>10.1 g</td> </tr> <tr> <td>Excipiente (formulación A ó B ó...ó G) c.b.p.</td> <td>639.0 mg</td> <td>131.8 g</td> </tr> </tbody> </table> <p>IV) MATERIAL Y/O EQUIPO EMPLEADO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Balanza analítica marca Sartorius mod. 207 MP. - Balanza analítica marca Oerling mod. NA164. - Friabilizador de comprimidos marca Erweka. - Medidor de dureza marca Erweka - Desintegrador marca Elecsa - Vaso de precipitados de 1000 ml. - Agitador de vidrio. - Vidrio de reloj. - Cronómetro. - Tramos de gasa de 50 x 50 cm. (2). - Vernier - Papel glassine - Agua destilada. 						para una tableta	para 200 tabletas	Acido ascórbico C-97	84.0 mg	16.8 g	Ascorbato de sodio SA-99	50.5 mg	10.1 g	Excipiente (formulación A ó B ó...ó G) c.b.p.	639.0 mg	131.8 g
	para una tableta	para 200 tabletas														
Acido ascórbico C-97	84.0 mg	16.8 g														
Ascorbato de sodio SA-99	50.5 mg	10.1 g														
Excipiente (formulación A ó B ó...ó G) c.b.p.	639.0 mg	131.8 g														



TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CARACTERIZACION A PRODUCTO TERMINADO			PROYECTO PULPA DE PLATANO	
Escrita por: Q.T. Elba Rosa Salinas Rodríguez	Revisada por: QFB. Ma. del Socorro Alpizar Ramos	Aprobada por: I.Q. Joaquín Pérez Ruelas	Pro.: TFTV002	Pag. 2 de 2
			En vigor: Septiembre 1993.	
			Substituye a: Nuevo	

V) SEGURIDAD:

El personal involucrado en la manufactura y control de las tabletas debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia (cubrecabello), cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de Joyería o maquillaje (esto incluye barniz para uñas).

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el personal responsable de los mismos.

VI) PROCEDIMIENTO:

1) Verificar el orden y la limpieza del área de proceso, material y equipo.
2) Identificar el área de proceso.

A) Dureza:

A1) Colocar la tableta en el probador de dureza y activar el motor, anotar.
A2) Repetir el paso A1. a 10 ó 20 tabletas y anotar.
A3) Determinar la dureza promedio, el rango de dureza y anotar.

B) Friabilidad:

B1) Pesar 10 ó 20 tabletas en la balanza analítica y anotar peso inicial.
B2) Ajustar el friabilizador a 25 r.p.m.
B3) Colocar las tabletas anteriormente pesadas en el friabilizador.
B4) Hacer girar el friabilizador durante 3 min.
B5) Pesar nuevamente las tabletas en la balanza analítica y anotar peso final.

C) Variación de peso:

C1) Pesar individualmente 20 tabletas y anotar peso.
C2) Calcular peso promedio.
C3) Repetir los pasos C1 y C2 durante todo el proceso de compresión, en lapsos de 3 a 5min.
C4) Determinar peso promedio, rango de peso y anotar.

CAPITULO IV

RESULTADOS

4.1. Cálculos

1) Densidad aparente (ζ_b)

$$\zeta_b = (12 / \text{volumen}) = \text{--- g/ml}$$

2) Densidad de consolidación (ζ_r)

$$\zeta_{25} = (12 / \text{volumen}) = \text{--- g/ml}$$

$$\zeta_{50} = (12 / \text{volumen}) = \text{--- g/ml}$$

$$\zeta_{75} = (12 / \text{volumen}) = \text{--- g/ml}$$

$$\zeta_{100} = (12 / \text{volumen}) = \text{--- g/ml}$$

3) Densidad verdadera (ζ_v)

$$\zeta_v = ((B * E) / (A + B + C - D)) = \text{--- g/ml}$$

A = Peso del picnómetro vacío

B = Peso del granulado

C = Peso de la vaselina

(peso del picnómetro con vaselina - peso del picnómetro vacío)

D = Peso del picnómetro con granulado y vaselina

E = Densidad de la vaselina

$$\zeta_v = (\text{densidad del granulado} / \text{densidad del agua})$$

4) Angulo de reposo (ϕ)

$$\tan \phi = (h / r)$$

$$\phi = \text{arc tan } (h / r)$$

h = altura

r = radio

5) Velocidad de flujo (VF)

$$VF = (m / t) = \text{--- g/s}$$

m = gramos de granulado

t = tiempo en segundos

6) Tamaño de partícula

MALLA	DIAMETRO (μ m)	PESO (%) (ni)
20	> 841.0	i1
20/40	630.5	i2
40/60	335.0	i3
60/80	213.5	i4
80/100	163.0	i5
100/150	127.0	i6
BASE	< 105.0	i7

Σ ni

Media aritmética

$$X_a = (\sum niXi) / N$$

Media de superficie

$$X_s = ((\sum ni(Xi)^2) / N)^{1/2}$$

Media de volumen

$$X_v = ((\sum ni(Xi)^3) / N)^{1/3}$$

Media de volumen de superficie

$$X_{vs} = (\sum ni(Xi)^3) / (\sum ni(Xi)^2)$$

Media de peso

$$X_w = (\sum ni(Xi)^4) / (\sum ni(Xi)^3)$$

7) Porosidad

$$P = (1/C_b) - (1/C_v)$$

8) Espacio vacío

$$EV = ((1/C_b) - (1/C_v)) / (1/C_b)$$

9) % Compactabilidad

$$\%C = ((C_r - C_b) / (C_r)) * 100$$

CARACTERIZACION DE POLVOS

FORMULACION "A"

DETERMINACION	LOTE A-1	LOTE A-2	LOTE A-3
Ça	0.5223	0.5176	0.5502
Çr 100	0.6082	0.5991	0.6322
Çv	1.4599	1.4002	1.4242
P	1.2291	1.2179	1.1154
EV	0.6444	0.6318	0.6104
% C	14.1191	13.6173	12.9669
α	42.9915	43.9957	45.9088
VF	10.2289	8.7307	12.4073
Xa	398.5661	407.6760	383.7440
Xs	458.8920	466.9943	447.4579
Xv	498.8475	505.4778	489.8630
Xvs	589.4982	592.2201	587.1102
Xw	613.0420	613.9590	611.9450

Ça: Densidad aparente Çr100: Densidad real Çv: Densidad verdadera P: Porosidad EV: Espacio vacío
 % C: % Compactabilidad α: Angulo de reposo VF: Velocidad de flujo Xa: Media aritmética
 Xs: Media de superficie Xv: Media de volúmen Xvs: Media de volúmen de superficie Xw: Media de peso

CARACTERIZACION DE POLVOS

FORMULACION "B"

DETERMINACION	LOTE B-1	LOTE B-2	LOTE B-3
ζa	0.7001	0.7177	0.7126
$\zeta r 100$	0.7879	0.8053	0.8079
ζv	1.4802	1.5505	1.5447
P	0.7502	0.7483	0.7562
EV	0.5225	0.5371	0.5438
% C	11.1424	10.8668	11.8012
α	38.6598	37.7689	38.6598
VF	10.2567	10.7637	11.2618
Xa	448.1383	469.0432	461.7845
Xs	496.9277	514.2782	507.4164
Xv	528.1706	542.1807	536.2209
Xvs	596.6730	602.6094	598.8281
Xw	615.1791	617.8166	615.7752

ζa : Densidad aparente $\zeta r 100$: Densidad real ζv : Densidad verdadera P: Porosidad EV: Espacio vacío
 % C: % Compactabilidad α : Angulo de reposo VF: Velocidad de flujo Xa: Media aritmética
 Xs: Media de superficie Xv: Media de volumen Xvs: Media de volumen de superficie Xw: Media de peso

CARACTERIZACION DE POLVOS

FORMULACION "C"

DETERMINACION	LOTE C-1	LOTE C-2	LOTE C-3
Ça	0,6877	0,6768	0,6617
Çr 100	0,7938	0,7704	0,7418
Çv	1,4869	1,5410	1,5170
P	0,7811	0,8288	0,8521
EV	0,5363	0,5648	0,5593
% C	13,3333	12,1164	12,3624
α	37,4372	39,7689	39,7689
VF	10,4502	11,3536	9,1827
Xa	508,1521	509,5439	496,3668
Xs	541,9614	542,2678	531,9400
Xv	562,8900	562,8394	554,6640
Xvs	607,2032	606,3535	603,0655
Xw	619,4799	618,9843	617,4401

Ça: Densidad aparente Çr100: Densidad real Çv: Densidad verdadera P: Porosidad EV: Espacio vacío
 %C: % Compactabilidad α: Angulo de reposo VF: Velocidad de flujo Xa: Media aritmética
 Xs: Media de superficie Xv: Media de volumen Xvs: Media de volumen de superficie Xw: Media de peso

CARACTERIZACION DE POLVOS

FORMULACION "D"

DETERMINACION	LOTE D-1	LOTE D-2	LOTE D-3
Ça	0,5338	0,8386	0,5192
Çr 100	0,6606	0,6807	0,3322
Çv	1,4219	1,4125	1,4926
P	1,1705	1,1494	1,2560
EV	0,6195	0,6240	0,6490
% C	19,1882	20,8827	21,5695
α	55,0171	56,0919	55,5786
VF	12,3344	11,0684	11,0429
Xa	393,7186	394,5736	397,9764
Xs	456,2671	454,5962	458,5942
Xv	497,1981	494,6436	498,5794
Xvs	590,4049	585,6330	589,3131
Xw	613,5077	610,5099	612,7740

Ça: Densidad aparente Çr100: Densidad real Çv: Densidad verdadera P: Porosidad EV: Espacio vacío
 %C: % Compactabilidad α: Angulo de reposo VF: Velocidad de sup Xa: Media aritmética
 Xs: Media de superficie Xv: Media de volumen Xvs: Media de volumen de superficie Xw: Media de peso

CARACTERIZACION DE POLVOS

FORMULACION "E"

DETERMINACION	LOTE E-1	LOTE E-2	LOTE E-3
Ça	0,4904	0,5110	0,4973
Çr 100	0,5588	0,5724	0,5678
Çv	1,4642	1,4339	1,4628
P	1,3569	1,2601	1,3273
EV	0,6697	0,6410	0,6620
% C	12,2483	10,6569	12,4150
α	38,6598	37,4396	39,7689
VF	8,5875	7,6396	9,1987
Xa	368,4474	422,3814	352,9416
Xs	421,4110	469,0678	409,9484
Xv	461,8652	502,0153	452,7925
Xvs	554,7967	575,0154	552,3817
Xw	592,6430	602,1090	590,9408

Ça: Densidad aparente Çr100: Densidad real Çv: Densidad verdadera P: Porosidad EV: Espacio vacío
 %C: % Compactabilidad α: Angulo de reposo VF: Velocidad de flujo Xa: Media aritmética
 Xs: Media de superficie Xv: Media de volúmen Xvs: Media de volumen de superficie Xw: Media de peso

CARACTERIZACION DE POLVOS

FORMULACION "F"

DETERMINACION	LOTE F-1	LOTE F-2	LOTE F-3
Ça	0,6008	0,5300	0,4935
Çr 100	0,7434	0,6436	0,5815
Çv	1,4431	1,3802	1,4009
P	0,9712	1,1626	1,3128
EV	0,5837	0,6132	0,6474
% C	19,1667	17,6490	15,0794
α	45,9088	43,9957	43,9957
VF	13,1233	12,7400	10,1735
Xa	456,5562	392,7245	410,5665
Xs	503,3663	451,1386	464,3037
Xv	532,8864	490,6419	500,5374
Xvs	597,2217	580,3287	581,7082
Xw	614,7040	606,7835	606,8322

Ça: Densidad aparente Çr100: Densidad real Çv: Densidad verdadera P: Porosidad EV: Espacio vacío
 %C: % Compactabilidad α: Angulo de reposo VF: Velocidad de flujo Xa: Media aritmética
 Xs: Media de superficie Xv: Media de volumen Xvs: Media de volumen de superficie Xw: Media de peso

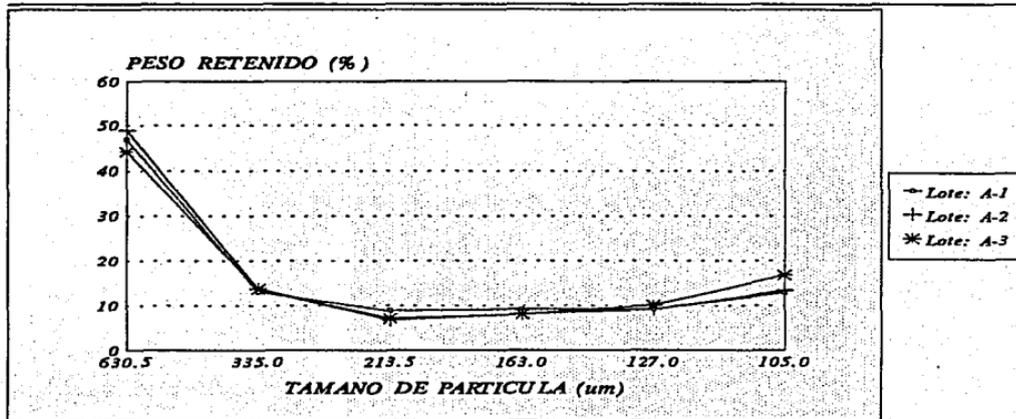
CARACTERIZACION DE POLVOS

FORMULACION "G"

DETERMINACION	LOTE G-1	LOTE G-2	LOTE G-3
Ça	0,5642	0,5554	0,5677
Çr 100	0,6718	0,6684	0,6932
Çv	1,4262	1,4140	1,4279
P	1,0714	1,0935	1,0616
EV	0,6078	0,6094	0,6026
% C	16,0114	16,9133	18,1063
α	45,9088	45,0000	45,0000
VF	12,1756	12,7196	11,8566
Xa	426,1114	421,8697	425,1058
Xs	478,0117	473,5669	476,4109
Xv	512,0271	508,1144	510,4981
Xvs	587,4917	584,8802	586,1293
Xw	609,6873	608,4180	609,0869

Ça: Densidad aparente Çr100: Densidad real Çv: Densidad verdadera P: Porosidad EV: Espacio vacío
 %C: % Compactabilidad α: Angulo de reposo VF: Velocidad de flujo Xa: Media aritmética
 Xs: Media de superficie Xv: Media de volúmen Xvs: Media de volumen de superficie Xw: Media de peso

DISTRIBUCION DE TAMANO DE PARTICULA
% PESO RETENIDO vs TAMANO DE PARTICULA
FORMULACION "A"

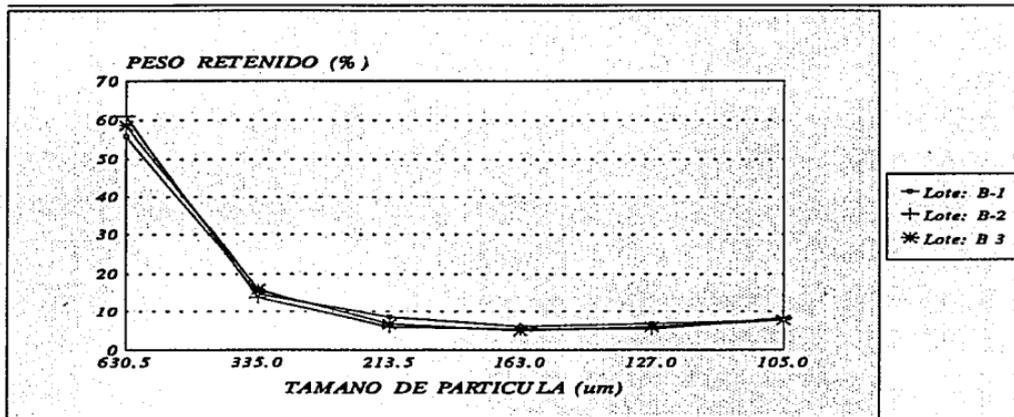


DIAMETRO (Xi)	LOTE A-1	LOTE A-2	LOTE A-3
630,5	46,9333	48,9333	44,2666
335,0	13,0666	13,7333	13,7333
213,5	8,8000	6,6666	7,0666
163,0	9,2000	8,1333	8,0000
127,0	9,0666	9,0666	10,1333
105,0	12,9333	13,4666	16,8000

DISTRIBUCION DE TAMANO DE PARTICULA

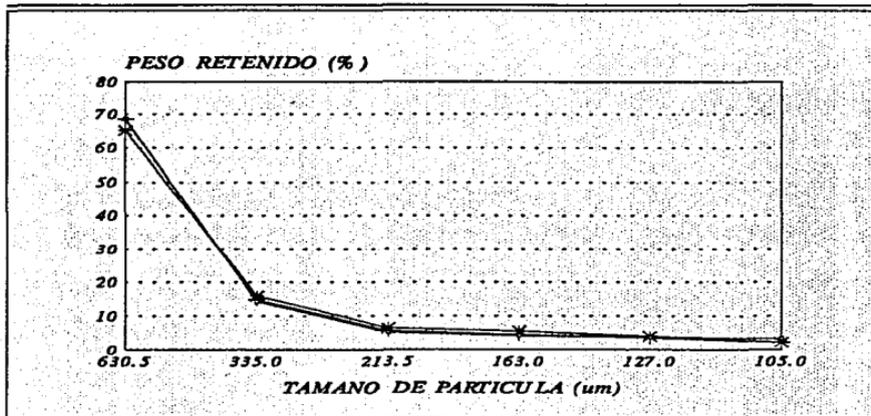
% PESO RETENIDO vs TAMANO DE PARTICULA

FORMULACION "B"



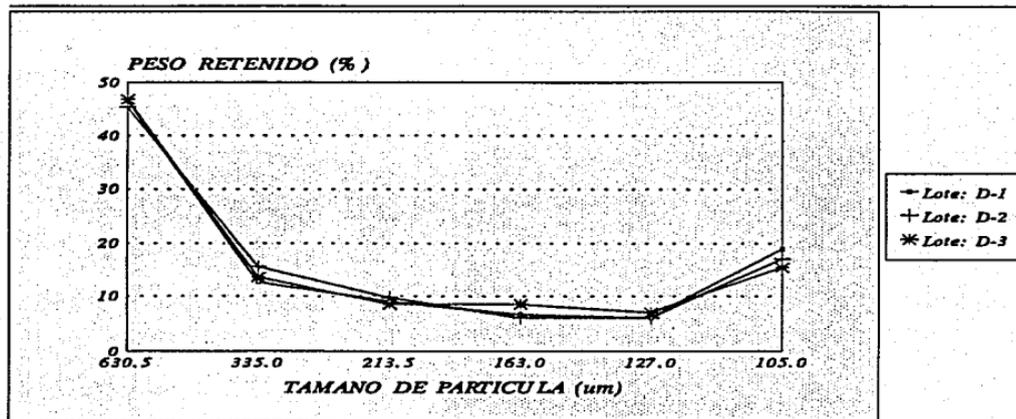
DIAMETRO (xi)	LOTE B-1	LOTE B-2	LOTE B-3
630,5	56,0000	61,0666	58,6666
335,0	15,0666	14,1333	16,1333
213,5	8,5333	5,8666	6,6666
163,0	6,0000	5,3333	4,9333
127,0	6,6666	5,3333	5,8666
105,0	7,7333	8,2666	7,7333

DISTRIBUCION DE TAMANO DE PARTICULA
% PESO RETENIDO vs TAMANO DE PARTICULA
FORMULACION "C"



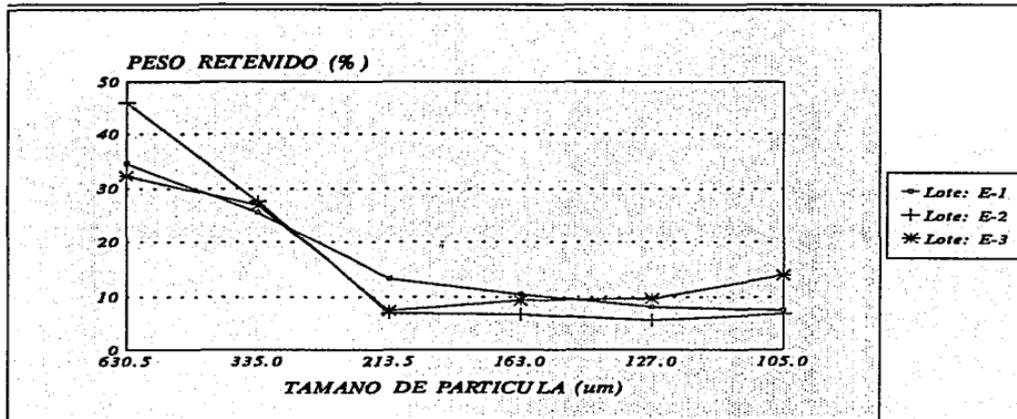
DIAMETRO (xi)	LOTE C-1	LOTE C-2	LOTE C-3
630,5	68,6666	68,5333	65,2666
335,0	14,4000	15,0666	16,1333
213,5	5,3333	5,7333	6,5333
163,0	4,4000	4,6666	5,6666
127,0	3,8666	3,7333	4,1333
105,0	3,3333	2,2666	2,2666

DISTRIBUCION DE TAMANO DE PARTICULA
% PESO RETENIDO vs TAMANO DE PARTICULA
FORMULACION "D"



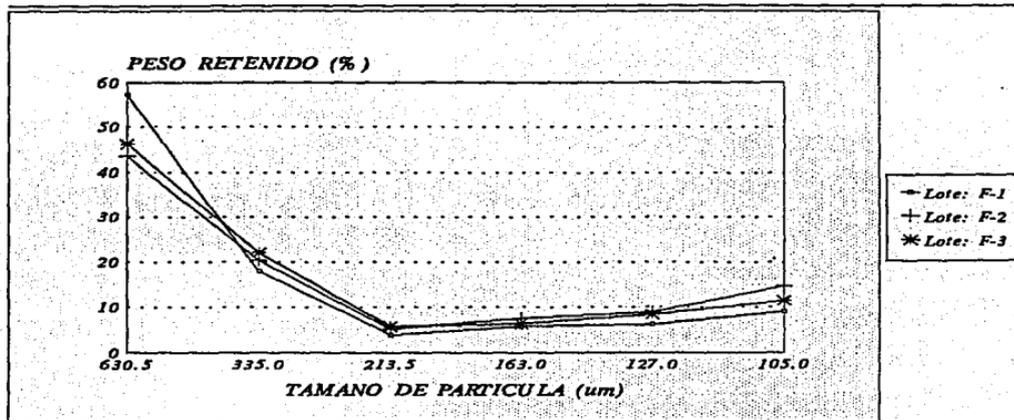
DIAMETRO (Xi)	LOTE D-1	LOTE D-2	LOTE D-3
630,5	46,5333	45,3333	46,8000
335,0	12,6666	15,6000	13,6000
213,5	9,0666	9,7333	8,5333
163,0	6,6666	6,1333	8,5333
127,0	6,1333	6,1333	7,0666
105,0	18,9333	17,0666	15,4666

DISTRIBUCION DE TAMANO DE PARTICULA
% PESO RETENIDO vs TAMANO DE PARTICULA
FORMULACION "E"



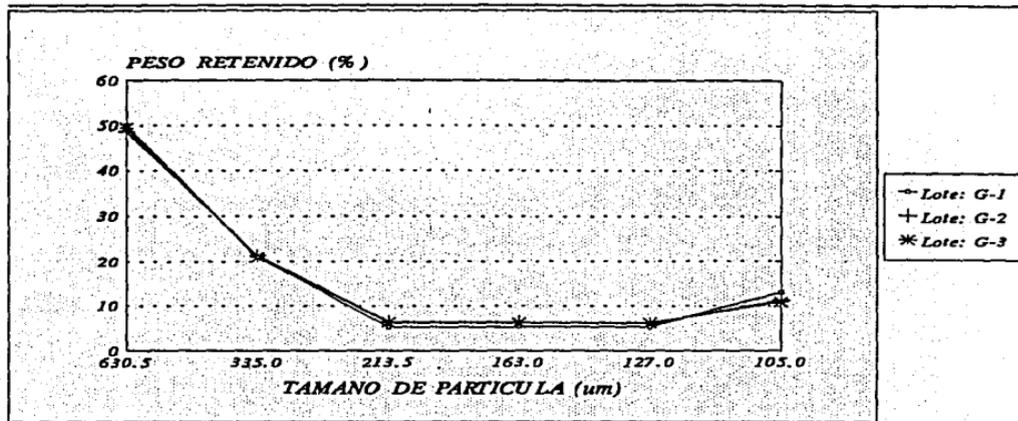
DIAMETRO (Xi)	LOTE E-1	LOTE E-2	LOTE E-3
630,5	34,6666	45,8666	32,4000
335,0	25,6000	27,6000	26,9333
213,5	13,3333	7,0666	7,4666
163,0	10,5333	6,8000	9,4666
127,0	8,2666	5,7333	9,7333
105,0	7,6000	6,9333	14,0000

DISTRIBUCION DE TAMANO DE PARTICULA
% PESO RETENIDO vs TAMANO DE PARTICULA
FORMULACION "F"



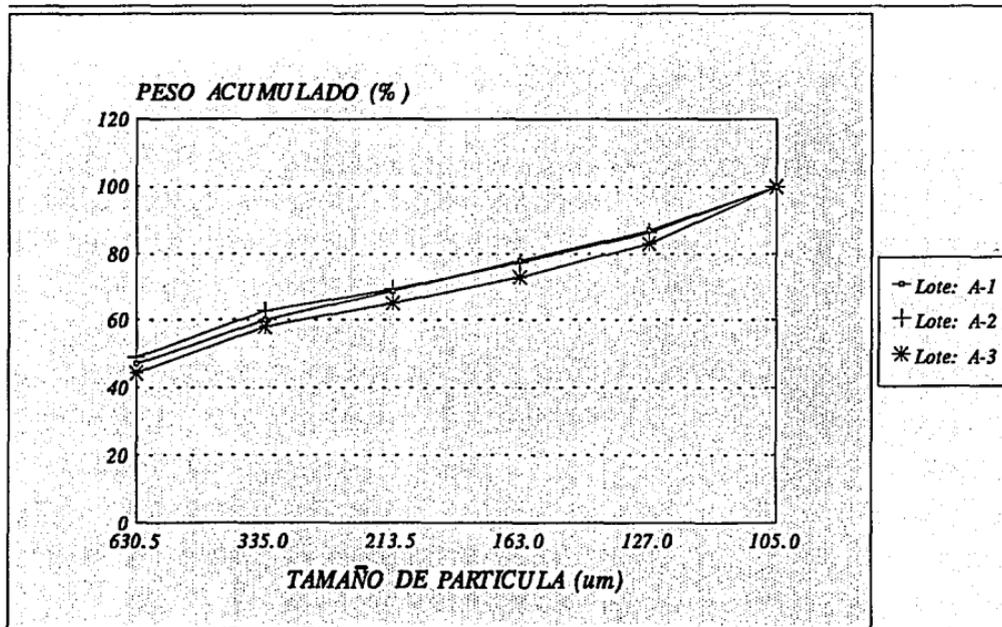
DIAMETRO (X1)	LOTE F-1	LOTE F-2	LOTE F-3
630,5	57,3333	43,6000	46,2666
335,0	18,0000	20,4000	22,1333
213,5	3,8666	5,0666	5,6000
163,0	5,7333	7,3333	6,2666
127,0	6,1333	8,8000	8,2666
105,0	8,9333	14,8000	11,4666

DISTRIBUCION DE TAMANO DE PARTICULA
% PESO RETENIDO vs TAMANO DE PARTICULA
FORMULACION "G"



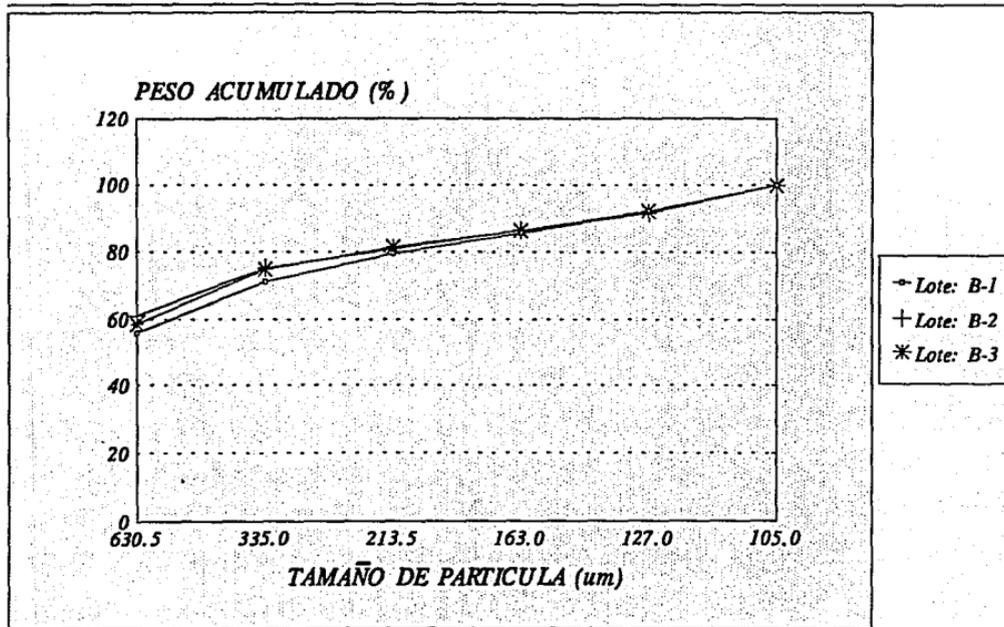
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

% PESO ACUMULADO vs TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "A"



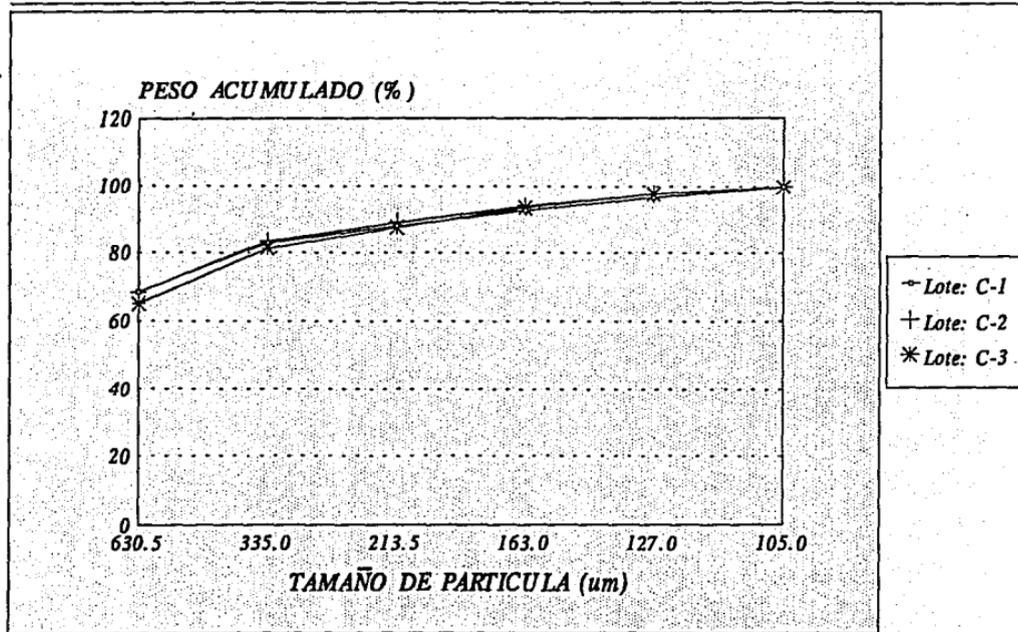
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

% PESO ACUMULADO vs TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "B"



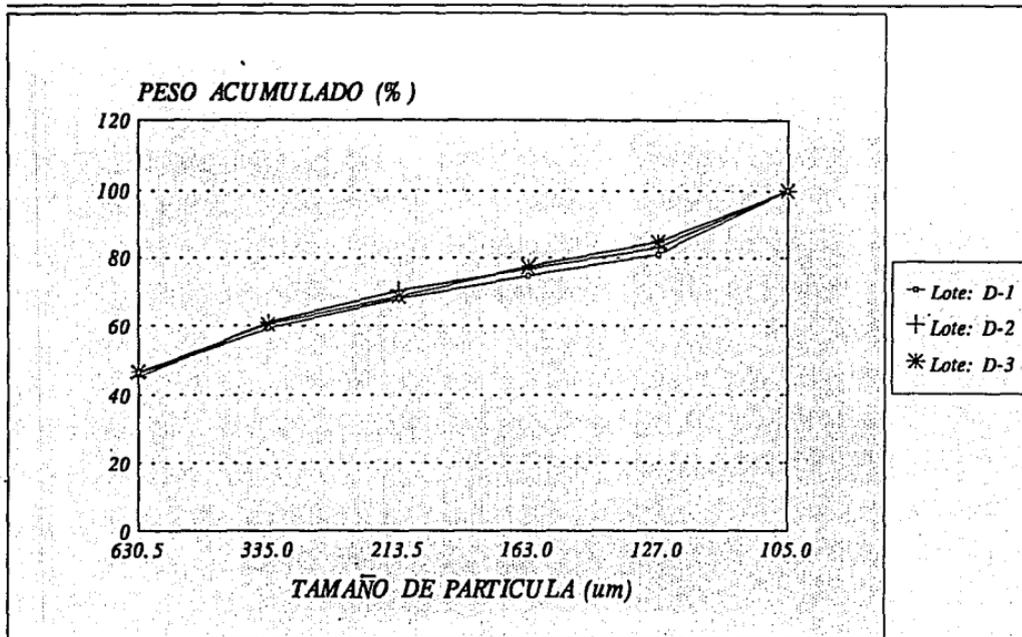
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

% PESO ACUMULADO vs TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "C"



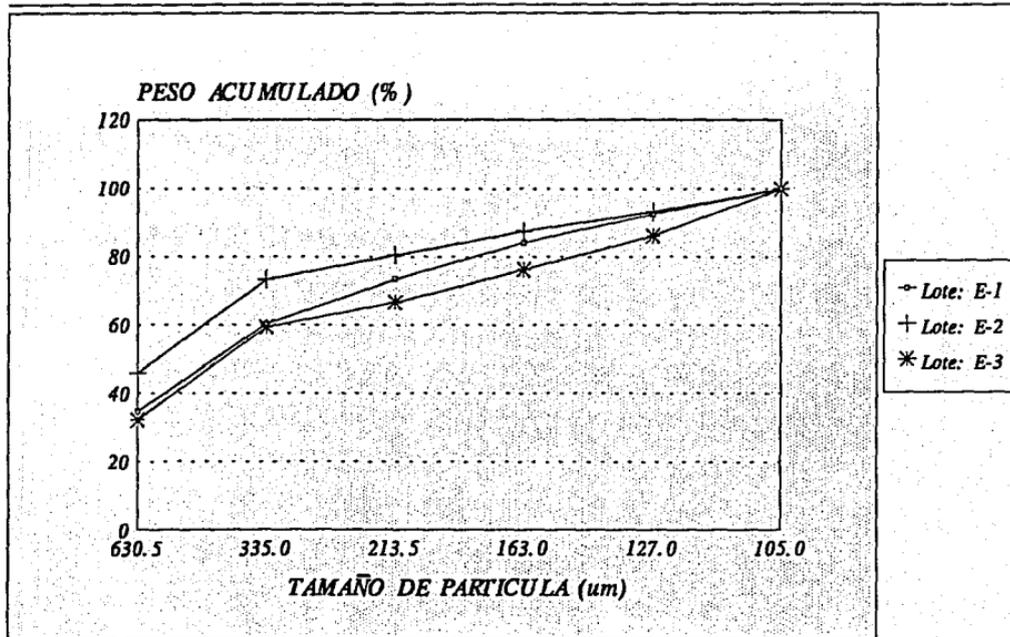
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

% PESO ACUMULADO vs TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "D"



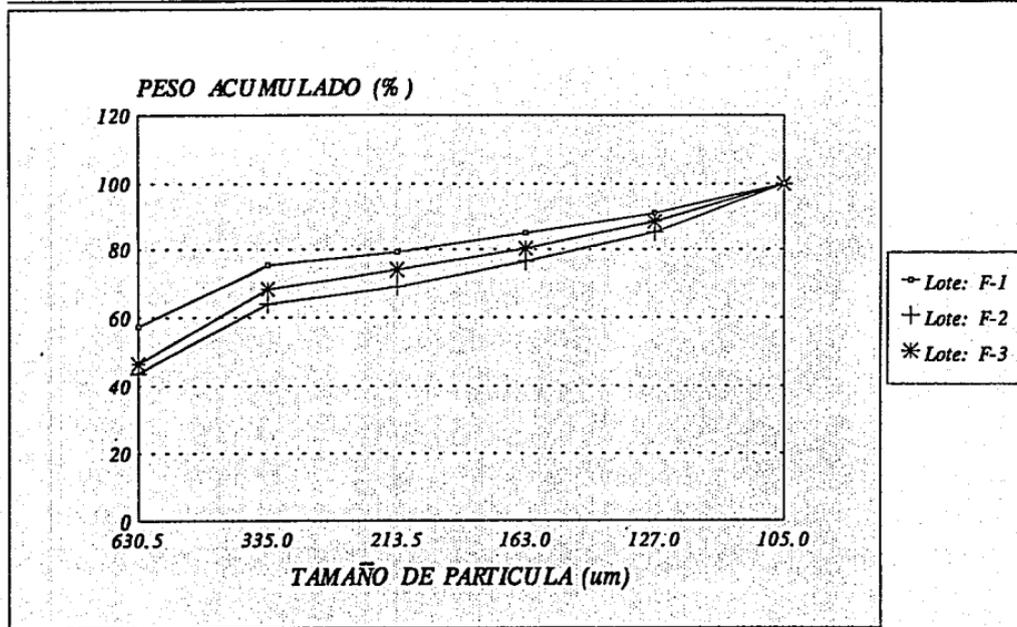
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

% PESO ACUMULADO vs TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "E"



DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

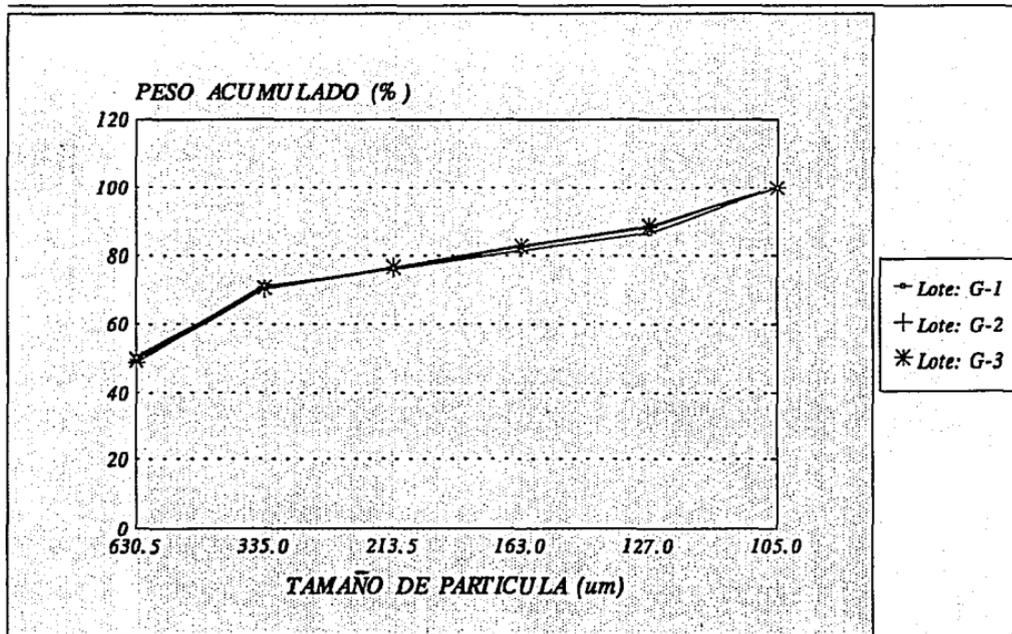
% PESO ACUMULADO vs TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "F"



DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

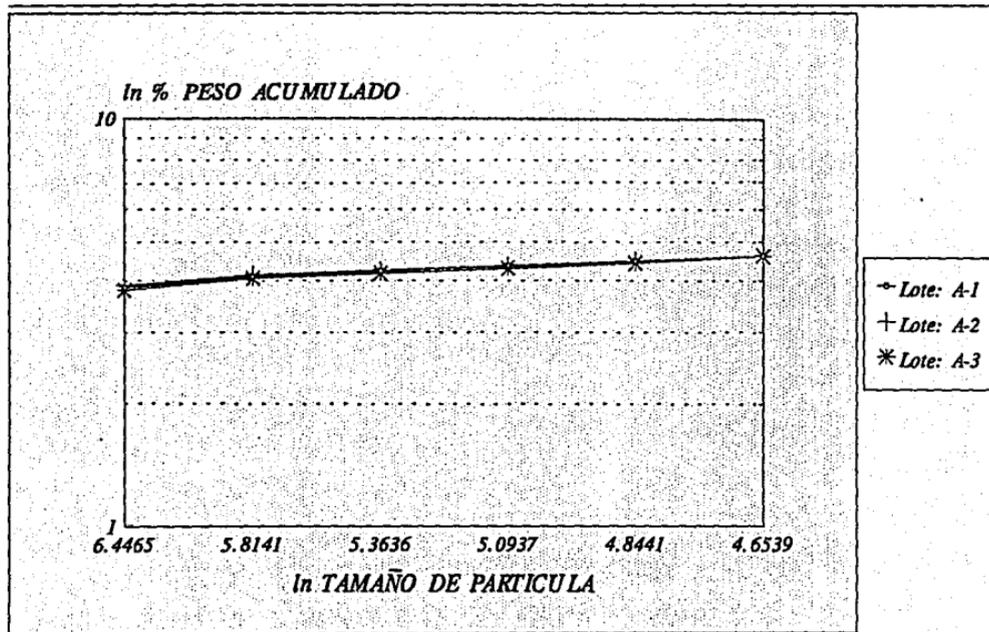
% PESO ACUMULADO vs TAMAÑO DE PARTICULA

FORMULACION "G"



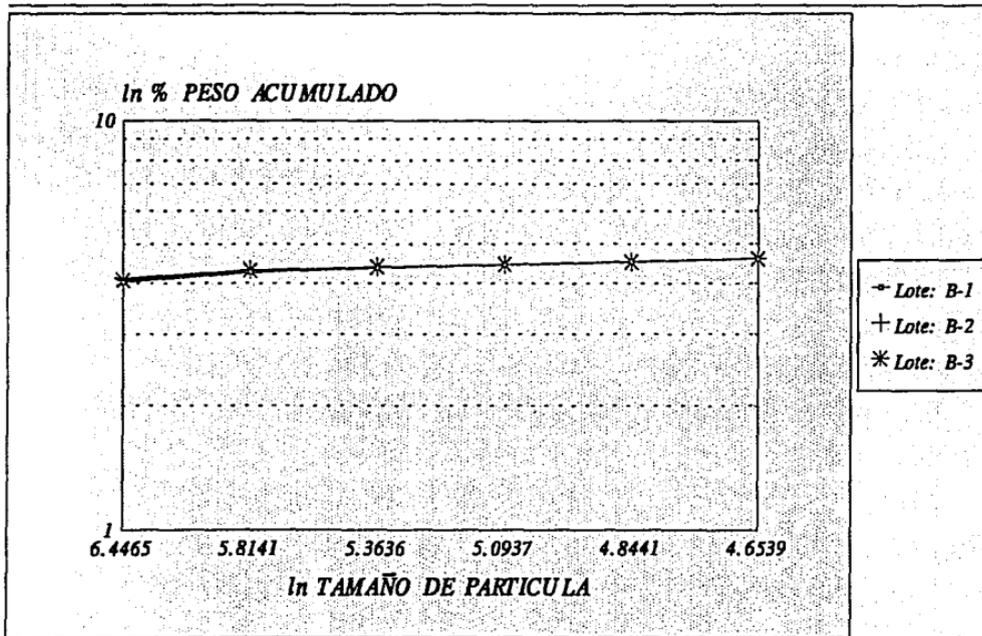
DISTRIBUCION DE POTENCIAS

ln % PESO ACUMULADO vs *ln* TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "A"



DISTRIBUCION DE POTENCIAS

ln % PESO ACUMULADO vs ln TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "B"

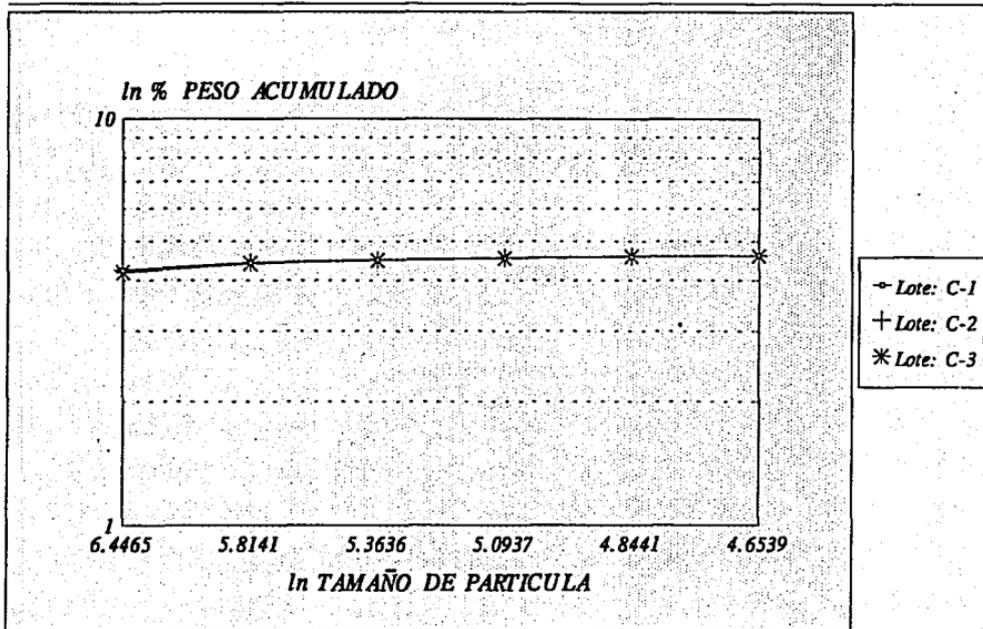


* Lote: B-1
+ Lote: B-2
* Lote: B-3

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

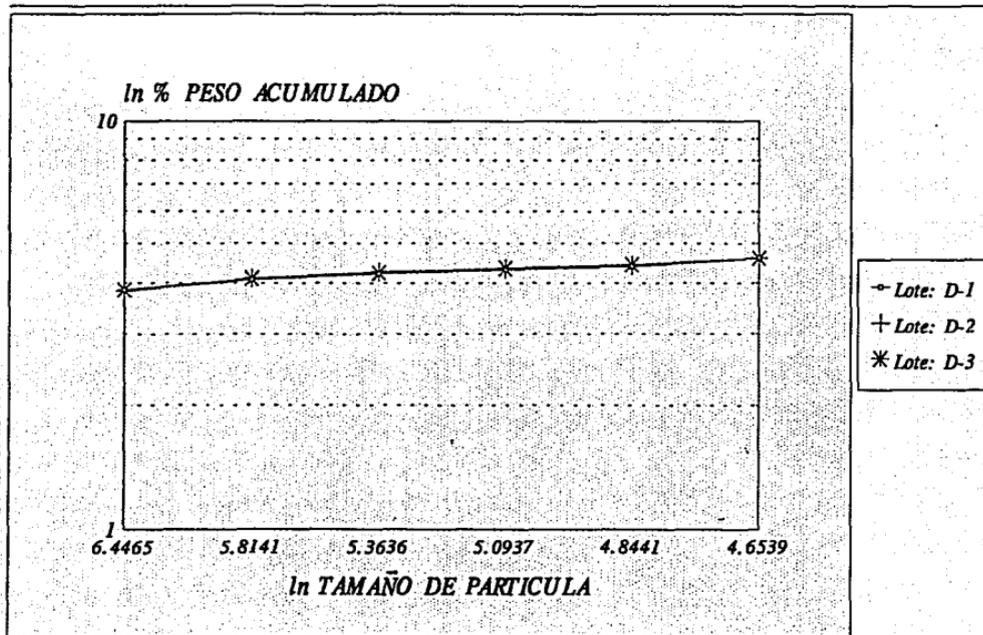
DISTRIBUCION DE POTENCIAS

\ln % PESO ACUMULADO vs \ln TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "C"



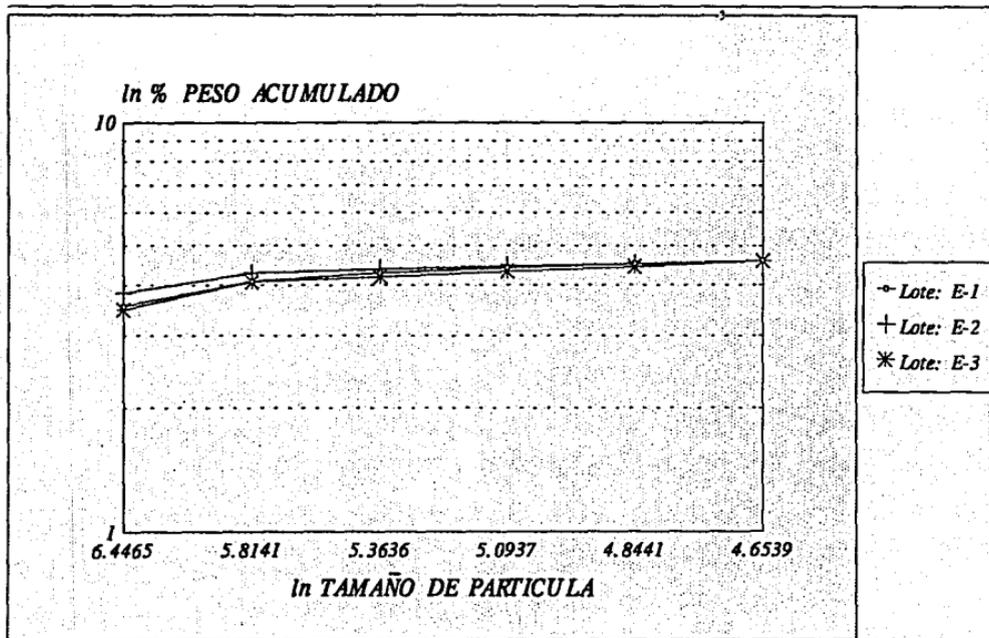
DISTRIBUCION DE POTENCIAS

ln % PESO ACUMULADO vs *ln* TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "D"



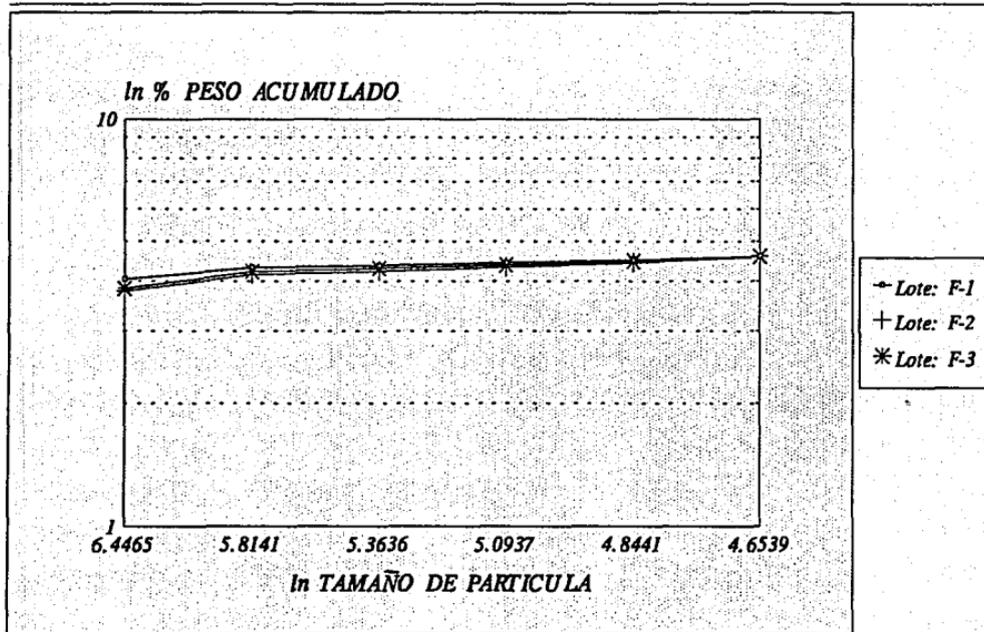
DISTRIBUCION DE POTENCIAS

ln % PESO ACUMULADO vs *ln* TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "E"



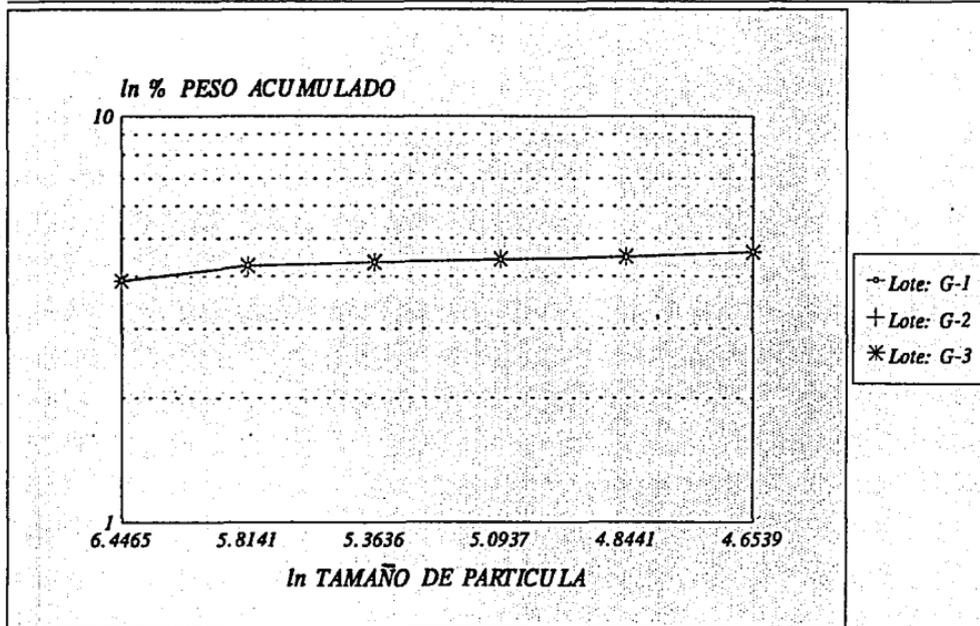
DISTRIBUCION DE POTENCIAS

ln % PESO ACUMULADO vs *ln* TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "F"



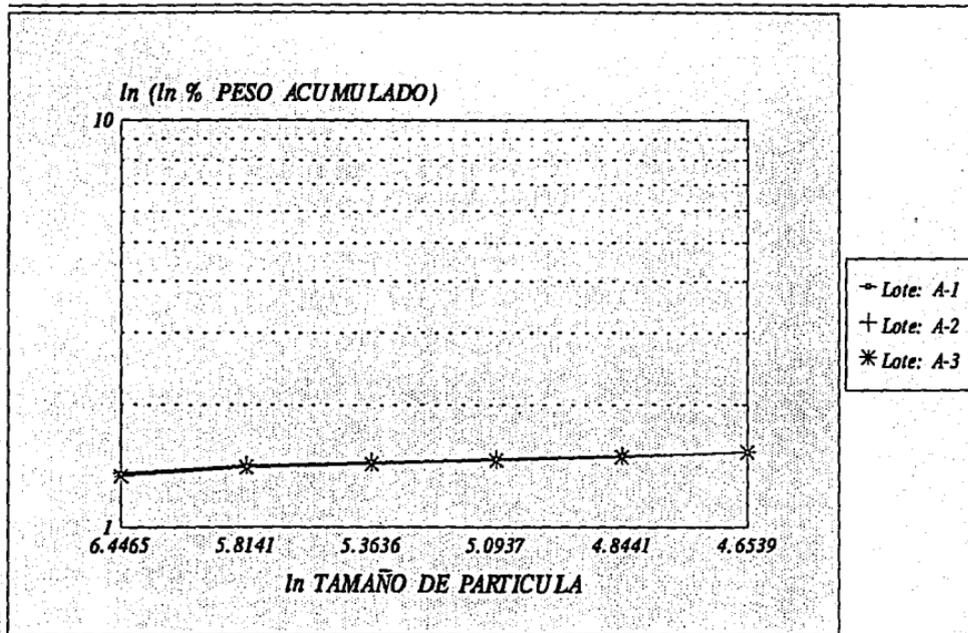
DISTRIBUCION DE POTENCIAS

ln % PESO ACUMULADO vs *ln* TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "G"



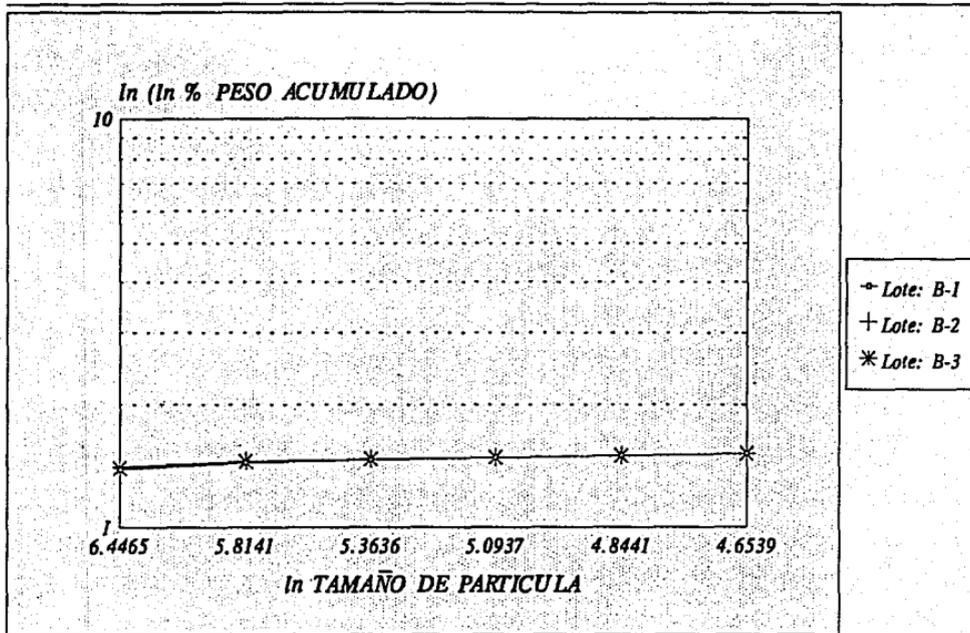
IGUALDAD DE WEIBULL

$\ln(\ln \% \text{ PESO ACUMULADO})$ vs $\ln \text{ TAMAÑO DE PARTICULA}$
FORMULACION "A"



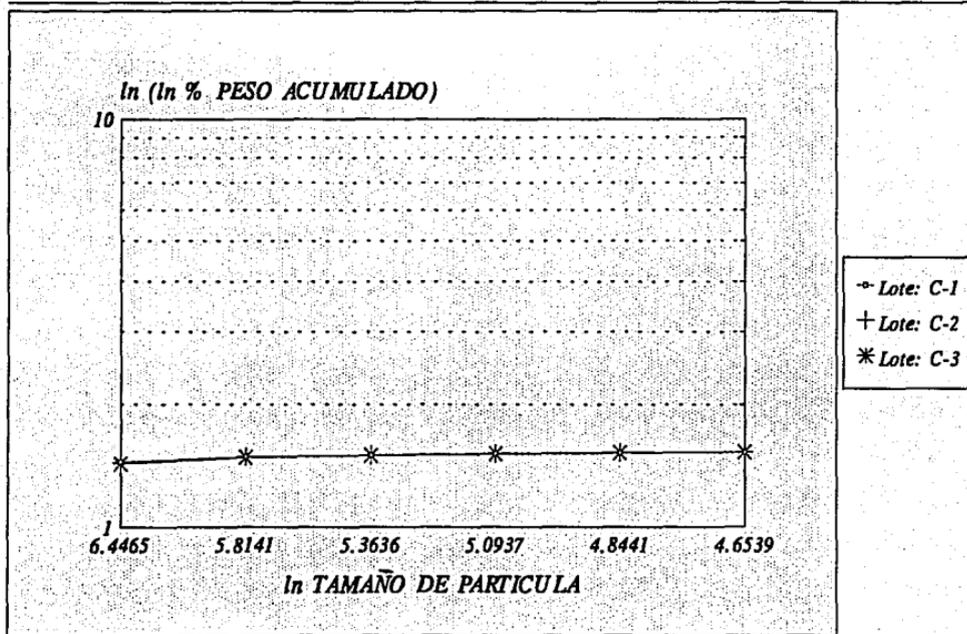
IGUALDAD DE WEIBULL

$\ln(\ln \% \text{ PESO ACUMULADO})$ vs $\ln \text{ TAMAÑO DE PARTICULA}$
FORMULACION "B"



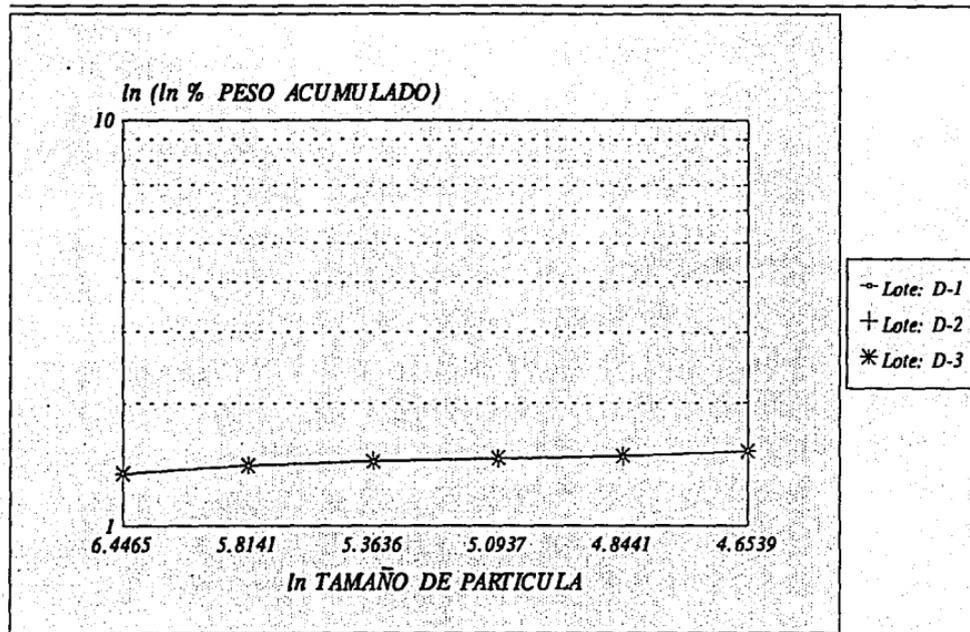
IGUALDAD DE WEIBULL

$\ln(\ln \% \text{ PESO ACUMULADO})$ vs $\ln \text{ TAMAÑO DE PARTICULA}$
FORMULACION "C"



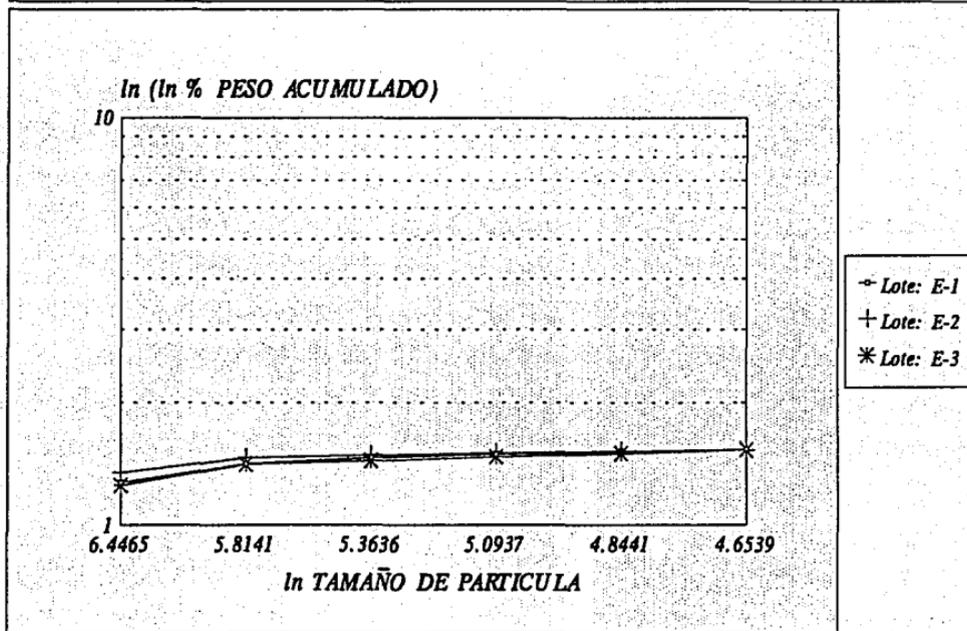
IGUALDAD DE WEIBULL

$\ln(\ln \% \text{ PESO ACUMULADO})$ vs $\ln \text{TAMAÑO DE PARTICULA}$
FORMULACION "D"



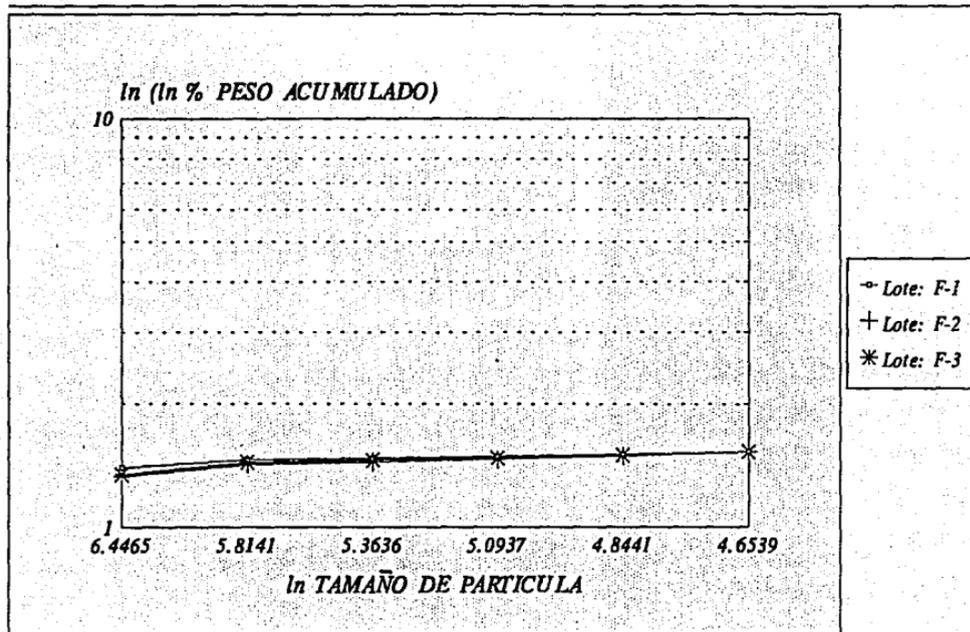
IGUALDAD DE WEIBULL

$\ln(\ln \% \text{ PESO ACUMULADO})$ vs $\ln \text{ TAMAÑO DE PARTICULA}$
FORMULACION "E"



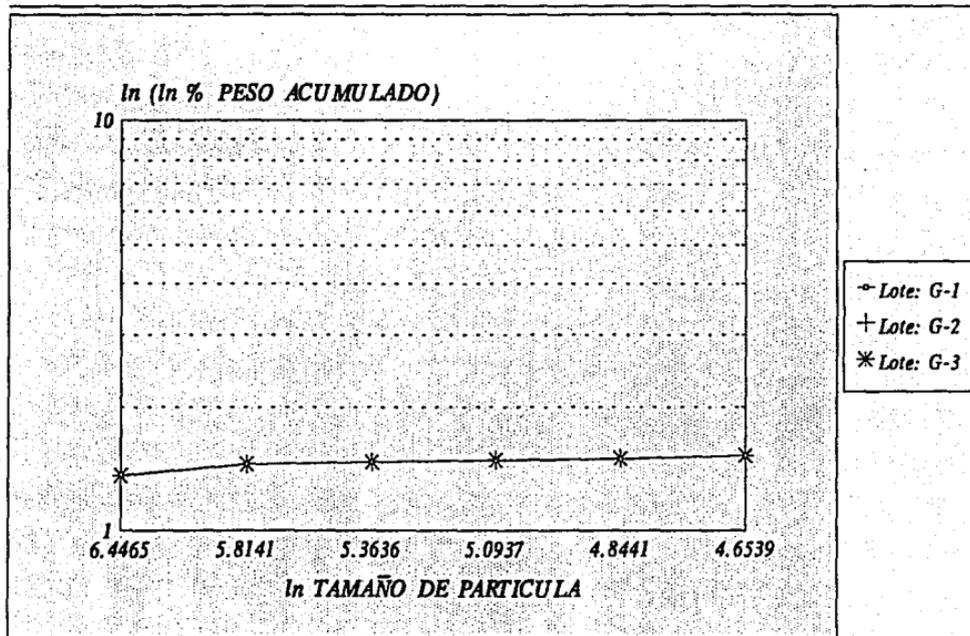
IGUALDAD DE WEIBULL

*ln(ln % PESO ACUMULADO) vs ln TAMAÑO DE PARTICULA
FORMULACION "F"*



IGUALDAD DE WEIBULL

$\ln(\ln \% \text{ PESO ACUMULADO})$ vs $\ln \text{ TAMAÑO DE PARTICULA}$
FORMULACION "G"



CAPITULO V

DISCUSION DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

Y

SUGERENCIAS

DISCUSION DE RESULTADOS

a) De la elección del fruto.

El fruto empleado como materia prima fué platano tabasco de grado de madurez de 6-7; grado apropiado en el cual por referencias bibliográficas además de estar listo para su venta y consumo, su valor nutritivo es excelente.

Las características físicas del fruto fueron:

- * La cáscara presentó un color que iba desde completamente amarillo hasta amarillo con escasas manchas de color café.
- * La pulpa presentó una consistencia suave, de color amarillo cremoso, de sabor dulce y agradable al paladar y de olor característico.

b) De las mezclas para obtener los granulados.

La estabilidad del color impartido al fruto por el bisulfito de sodio como antioxidante, se observó que dejándolas un tiempo a la acción del oxígeno del aire, el color disminuía ligeramente; pero cuando éstas mezclas permanecían en el horno al calor su color se intensificaba.

Con la elaboración de un lote piloto se comprobó que el % de humedad del fruto en el grado de madurez de 6-7 era aproximadamente igual al 75% y el otro 25% eran sólidos.

Se realizaron 3 lotes de un kilogramo de sólidos de cada formulación (7 formulaciones), todos bajo las mismas condiciones de manufactura; a los cuales se les realizó por triplicado cada una de sus determinaciones granulométricas y reológicas.

Las especificaciones sensoriales que presentaron las mezclas fueron específicas para cada uno de ellos como podemos observar a continuación:

	FORMULACION						
	A	B	C	D	E	F	G
Color	Amarillo cremoso	Amarillo cremoso	Café claro	Rosa claro cremoso	Amarillo cremoso	Amarillo cremoso	Café Claro
Olor	C a r a c t e r í s t i c o						
Sabor	Dulce	Muy dulce	Agridulce	Algo insaboro	Muy Dulce	Dulce	Agridulce

c) Las características granulométricas.

Se trató que el tamaño de partícula para todos los granulados se estandarizara; cabe aclarar aquí que el proceso de molienda lejos de haber sido el más complicado fué el que más contribuyó a que el producto resultante dicha molienda no fuera uniforme en tamaño.

A pesar de esta desventaja podemos observar en las gráficas de distribución de tamaño de partícula que en su mayoría todos los granulados presentan una distribución si no ideal al menos aceptable.

Sabiendo que una distribución controlada de tamaño de partícula ayuda a disminuir la segregación de finos y/o ingredientes activos durante el mezclado y la compresión; tener un mejor flujo de las mezclas en las tolvas de la máquina tableteadora y dentro de las matrices, asegurando con ello un peso uniforme al usar máquinas de alta velocidad y/o flujo forzado. Además de que el tamaño y la forma de la partícula repercuten en la biodisponibilidad del producto final.

d) De la reología de los granulados.

Con la caracterización de los granulados, se observa que las fórmulas desarrolladas en el presente trabajo tienen en común muchas de sus propiedades.

* Sus densidades aparente, real y verdadera son muy similares entre sí como podemos observar a continuación:

	FORMULACION						
	A	B	C	D	E	F	G
Densidad aparente	0.5300	0.7101	0.6754	0.6305	0.4995	0.5114	0.5626
Densidad real	0.6131	0.8003	0.7686	0.5578	0.5663	0.6561	0.6778
Densidad verdadera	1.4281	1.5257	1.5149	1.4423	1.4536	1.4080	1.4227

de tal forma que al ser mezclados con el principio activo en ninguno de los casos se presentó problemas de segregación durante el mezclado, ni durante el tiempo en que las mezclas se encontraban contenidas en la tolva alimentadora durante el proceso de compresión.

* El % de compactabilidad de las formulaciones fueron las siguientes:

	FORMULACION						
	A	B	C	D	E	F	G
% Compresibilidad	13.5677	11.2701	12.6040	20.5468	11.7734	17.2983	17.0103

De acuerdo a estos resultados y considerando los datos bibliográficos de que un % de compactabilidad oscilante entre 5-15% determinan que son granulados con excelente grado de fluidez por lo cual podemos decir que las formulaciones A, B, C y E poseen un grado de fluidez bueno, mientras que las formulaciones D, F y G aunque están fuera de estos límites presentaron buena fluidez por lo que se puede establecer que para poder tener un buen flujo no se necesita contar con un valor específico teórico sino que hay que tomar en cuenta las características de cada componente y el comportamiento de éstos al momento de comprimir.

* El ángulo de reposo de todas las formulaciones como a continuación se presentan.

	FORMULACION						
	A	B	C	D	E	F	G
Angulo de reposo	44.2986	38.3628	38.9916	55.5625	38.6227	44.6334	45.3029

indican que el flujo dichos valores estan considerados fuera de los límites de un excelente grado de fluidez según datos bibliográficos que opinan que para que exista un flujo bueno el ángulo de reposo debe oscilar de 25-35°. Sin embargo, el comportamiento de estos polvos durante el proceso de compresión es todo lo contrario.

En general se puede afirmar, que los granulados, no presentan problemas de flujo ni segregación. Confirmando con ésto la posibilidad de una reproducibilidad del proceso.

e) Del proceso de compresión.

A continuación se presentan los valores de la caracterización de tabletas como producto terminado.

FORMULACION

	A	B	C	D	E	F	G
Color	amarillo cremoso	amarillo cremoso	café claro	rosa claro cremoso	amarillo cremoso	amarillo cremoso	café claro
Olor	<i>C a r a c t e r í s t i c o</i>						
Sabor	Agridulce	Agridulce	Astringente	Agridulce	Agridulce	Agridulce	Astringente
Peso promedio	670mg/tab	669mg/tab	696mg/tab	683mg/tab	678mg/tab	692mg/tab	700 mg/tab
Rango	± 3%	± 3%	±4.5%	± 3%	± 2%	± 2%	± 4.0%
Dureza Promedio	5kg/cm ²	5kg/cm ²	3kg/cm ²	12kg/cm ²	10kg/cm ²	9kg/cm ²	4kg/cm ²
Rango	±1.5kg/cm ²	±1.5kg/cm ²	±0.6kg/cm ²	±1.5kg/cm ²	±1.5kg/cm ²	±2kg/cm ²	±0.5kg/cm ²

De dichos resultados podemos decir que las formulaciones guardan estre si cierta similitud de sus características organolépticas (color, olor, sabor). Con todo ello las formulaciones A, B, C, presentan una desventaja pues los excipientes de compresión obtenidos presentan aspecto de aglomeración al almacenarlo, no ocurriendo lo mismo cuando éstos se encuentran en la tolva alimentadora. Estos granulados presentan un buen flujo, una adhesión mínima a las paredes de la matriz en el tiempo de compresión utilizado, aunque no una buena cohesividad puesto que la dureza máxima alcanzada durante el proceso de compresión para las formulaciones A y B es de 5 kg/cm², su rango de dureza es de ±1.5 kg/cm². Los caracteres organolépticos de las tabletas obtenidas de estas formulaciones son buenos, su aspecto es agradable a la vista, su sabor agradable al paladar aunque al masticarlas éstas den una sensación chiclosa. El rango de variación de peso de las tabletas es de un ±3%.

Las formulaciones C y G al ser comprimidas no presentan buenas características de compresión, la dureza máxima alcanzada por estos granulados es de 4 a 4.5kg/cm², su sabor astringente no es muy agradable y las tabletas obtenidas también provocan sensación chiclosa. La variación de peso de las tabletas es un tanto elevado, confirmando con esto que dicha formulación podría ser descartada. A pesar de esta desventaja el flujo de éstos, tanto en máquinas excéntricas como en rotativas de 6 estaciones fué buena, no se observó adhesión a los punzones ni aún a las paredes de la matriz.

De las formulaciones D, E y F, se obtuvieron tabletas con buenos caracteres organolépticos, su

aspecto es muy bueno a la vista, su sabor agradable al gusto, alcanzando una dureza excelente con rangos de dureza y de variación de peso mínimos. Considerándose en este proyecto las formulaciones de mayor aceptación.

A todo esto podemos agregar que las tabletas presentaron un % de friabilidad adecuada inferior a 0,5%.

El % de humedad máxima para los excipientes de compresión obtenidos fué de 2-3%. De aquí que se puede considerar que el proceso de secado en horno para este caso sí puede ser empleada siendo de esta forma una operación unitaria aceptable y segura.

No obstante cabe aclarar que tanto materias primas, equipo, cuartos de producción y todos los procesos empleados en éste proyecto siguieron los lineamientos establecidos por las GMP's.

5.1. CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

Con base a los objetivos planteados al principio del presente trabajo y a los resultados obtenidos a través del desarrollo del mismo, se puede concluir que la realización de este proyecto a nivel industrial podría ser factible por las siguientes ventajas:

1. El desarrollo de las formulaciones se base en la utilización de equipos sencillos, de fácil manejo e instalación, sin tecnologías costosas y extrañas a la infraestructura actual de la Industria Farmacéutica Mexicana.

2. La materia prima principal requerida es de fácil adquisición en el mercado mexicano, su disponibilidad es abundante y constante durante todo el año y su costo es bajo en comparación con otros frutos de mayor consumo.

3. Los productos desarrollados cuentan con una vida de anaquel mayor a diferencia de la fruta fresca.

4. Los granulados obtenidos presentan características granulométricas, reológicas y de compresibilidad precisas para su compresión directa. La adhesión de estos granulados a los punzones y matrices de las máquinas tableteadoras tanto excéntricas como rotativas de seis estaciones fué nula en el tiempo de operación determinado.

5. Las tabletas como producto terminado presentaron caracteres organolépticos agradables (sabor, textura, etc) con dureza adecuada a la forma de dosificación de administración oral.

6. Cooperan con el desarrollo de la Industria Farmacéutica.

7. Son productos de alta calidad nutritiva y de efectos colaterales nulos.

8. Al ser procesados estos productos no existe emisión de contaminantes, preservando así nuestro ecosistema.

Con todas estas características tanto de los granulados como de las tabletas podemos considerar la posibilidad de ofrecer a la Industria Farmacéutica una nueva alternativa para la utilización de alguna de las diferentes mezclas de pulpa de platano tabasco para la fabricación de las formas farmacéuticas de administración oral. Ayudando a mejorar con esto la eficiencia de las operaciones de compresión y la reducción de costos como política de trabajo sin que se sacrifique la calidad del producto aumentando con ello las ganancias en la producción de comprimidos utilizando el menor espacio, tiempo, equipo, áreas de producción, energía, materias primas y la menor mano de obra posible asegurando productos de calidad, sobre todo ahora que la situación de la Industria Farmacéutica a nivel mundial demanda que los procesos de manufactura de los medicamentos sean más rentables y productivos y den lugar a productos eficaces, seguros y estables. Además de aprovechar al máximo la producción de este fruto, contribuyendo en gran parte con el progreso y desarrollo de nuestro País; así como también ser un estímulo para la investigación científica, el desarrollo tecnológico y la docencia de las ciencias farmacéuticas.

No obstante de las ventajas señaladas anteriormente la elaboración de los productos desarrollados en este trabajo, a gran escala, se enfrentará a ciertas dificultades, principalmente a la predisposición y exigencias de la Industria Farmacéutica para el uso de que un producto alimenticio industrializado forme parte de la composición de ciertas formas medicamentosas y al costo que éste pueda adquirir, que aún cuando pudiera considerarse elevado, no lo es si se considera su sabor y valor nutritivo comparada a otros excipientes de uso farmacéutico.

Sin embargo sería recomendable la realización de un estudio de mercado amplio y confiable para conocer la aceptación y potencialidad del consumo y precisar el volumen de producción a gran escala de este producto. Además de un estudio de estabilidad y la preservación de su valor nutritivo aún después de su procesamiento.

En relación al costo de los productos desarrollados, es necesario hacer notar que la materia prima principal es el plátano tabasco, del cual su costo es bajo comparado con otros frutos y su disponibilidad en el mercado es durante todas las épocas del año, así como la de los otros excipientes empleados en el desarrollo de dicho proyecto.

A pesar de estos inconvenientes, el plátano es un excelente fuente de hidratos de carbono de alta calidad y su consumo esta ampliamente ligada a las costumbres culinarias mexicanas; no hay que olvidar que México es uno de los principales países productores de este fruto, por lo que es necesario ampliar fuentes de aprovechamiento de esa inmensa cantidad del mismo.

Una de las formas de reducir costos en la elaboración de los productos desarrollados a nivel industrial, sería la asociación de los Agricultores con Industrias Deshidratadoras y éstas a su vez con la Industria Farmacéutica, ya que con esto tendrán un costo de la materia prima más reducida, sin tener que depender de intermediarios para la venta de sus productos, ya que los intermediarios son los que obtienen las principales ganancias derivadas del comercio del fruto, dejando a los agricultores una ínfima ganancia, principalmente cuando hay épocas de sequía, cuando los frutos no tienen el peso adecuado o son demasiado maduros, a pesar de que éste es apio en todos los aspectos para su consumo humano.

Por otra parte, conviene hacer notar que los productos desarrollados en este trabajo, han sido estudiados con anterioridad en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad Complutense de Madrid, no con mucho éxito, debido a que el precio de este fruto es muy elevado en dicho País, además de que el fruto es deshidratado por liofilización, operación unitaria que aumenta considerablemente el costo de producción del producto.

En éste proyecto, el secado constituye uno de los procesos más importantes, sino es que el principal. De la adecuada realización de este proceso depende la calidad del producto obtenido y por lo tanto el éxito de este proyecto.

Así mismo existen en nuestro País plantas deshidratadoras, que si se les propone dicho proyecto éstas podrían elevar la calidad de sus productos deshidratados, para así poder ser empleados en la Industria Farmacéutica según especificaciones sanitarias, en las que el producto no debe alterar la biodisponibilidad del fármaco y de así contribuir al desarrollo farmacéutico.

En cuanto al trabajo futuro, acerca de la industrialización de éstos productos, se puede hacer notar las siguientes consideraciones:

- * Se recomienda un estudio exhaustivo del valor nutritivo que posee el producto terminado.*
- * Realizar estudios de estabilidad acelerada y de anaquel tanto a los agentes de compresión obtenidos como a la forma farmacéutica desarrollada.*
- * Las características de los productos mencionados, permiten un ligero procesamiento sin que sus cualidades sensoriales se vean afectadas adversamente, lo que facilita el logro de un proceso térmico seguro, tanto en lo que respecta a la salud pública como a la ecología.*
- * Que la facilidad de realizar un sobreprocesamiento térmico no sea un pretexto de una inadecuada higiene durante el proceso de elaboración o una calidad deficiente del producto terminado.*

** Que de acuerdo al seguimiento de este proyecto y una vez que se vieron las necesidades de introducir nuevo equipo de proceso, éstos sean adaptados y validados.*

** Por último, los resultados obtenidos en el presente trabajo, como se ha venido mencionando sugiere se profundicen y amplíe el desarrollo de nuevos proyectos, tanto en lo referente a los aspectos tecnológicos como de mercadotecnia y comercialización del mismo.*

5.2 Anexos

5.2.1. Almidón de maíz

Propiedades:

Masas blancas irregulares, angulares o polvo fino. Constituido principalmente de granos poligonales, redondeados o esferoidales de aproximadamente 35 μm de diámetro, generalmente con una hendidura central circular o polirradial; inodoro.

Compuesto por el polisacrido amiloso, el cual es un polímero de estructura más bien lineal, formado por unidades de glucosa anhidra conectados por enlaces alfa 1,4.

Se obtiene por medio de un cocimiento a 62-72°C, en el que se gelatiniza el almidón y después esta pasta es secada y reducida a tamaño de partícula deseada.

Solubilidad: Insoluble en agua fría y alcohol.

Límites microbianos: Ausencia de patógenos.

pH: Entre 4.5 y 7.0.

Pérdida por secado: 14%.

Residuo de ignición: No más del 0.5%, determinado en 2.0 g. de la muestra calcinada a 575°C \pm 25°C.

Hierro: 10 p.p.m.

Dióxido de azufre: 80 p.p.m.

Densidad aparente: 0.650 g/cm³.

Densidad compactada: 0.820 g/cm³.

% empleado en compresión: 5-20%

COMENTARIO:

Este material no es usado como diluyente-aglutinante mayorista, pues para obtener dureza adecuada de las tabletas, es necesario aplicar mucha fuerza de compresión.

5.2.2. Lactosa

Propiedades:

Polvo o masa cristalina blanca y dura, sabor dulce, inodoro; soluble en agua; insoluble en éter y cloroformo; muy escasamente soluble en alcohol. Estable al aire; p.e. 1.525; p.f. descompone a 203.5°C. No tóxico.

Se obtiene industrialmente del suero de la leche de las vacas. Un buen número de distintas formas cristalinas son obtenidas por diferentes métodos de secado y cristalización, estas formas varían

principalmente en su contenido de la forma cristalina o amorfa y en su contenido de alfa y beta lactosa, y de su estado químico hidratada o anhidra.

Límites microbianos: No más de 100 colonias/g. Ausencia de patógenos.

Residuo de ignición: No más de 0.1%.

Rotación óptica: Entre +52.2° a +52.8°.

pH: 4.0 a 6.5 en una solución al 10%

Arsénico: No más de 1.0 p.p.m.

Metales pesados: No más de 5 p.p.m.

Plomo: No más de 0.1 p.p.m.

Densidad aparente: 691 mg/cm³.

Densidad compactada: 743 mg/cm³.

Flujo: 39 g/seg.

COMENTARIO:

La lactosa principalmente la anhidra fast-flo y spray dried son más ampliamente empleadas en compresión directa como diluyente-aglutinante mayoritario, aunque no es usada como ingrediente único para compresión directa, pues la mayoría de las fórmulas que las contenga será necesario incluir un agente desintegrante y uno lubricante.

5.2.3. Celulosa Microcristalina

Propiedades:

Polvo fino, cristalino, inodoro. Consiste de partículas no fibrosas que fluyen libremente y que pueden ser comprimidos aglutinándose en tabletas, las cuales se desintegran rápidamente en agua.

La celulosa microcristalina es una celulosa purificada parcialmente despolimerizada y preparada por la hidrólisis de alfa-celulosa, obtenida con ácidos minerales como una pulpa de material fibroso de la planta. Contiene no menos del 97% y no más del 102% de celulosa, calculado sobre sustancia seca.

Solubilidad: Es ligeramente soluble en solución (1:20) de hidróxido de sodio; casi insoluble en agua, en ácidos diluidos y en la mayoría de los disolventes orgánicos.

Pérdida al secado: No más del 5%. Secar 3 hrs. a 105°C.

Residuo de ignición: No más del 0.05%.

Metales pesados: No más de 0.001%.

Densidad aparente: 0.28 g/cm³.

Densidad compactada: 0.43 g/cm³.

COMENTARIO:

La celulosa microcristalina especialmente el avicel en sus diferentes grados es tal vez el excipiente más ampliamente empleado en compresión directa. Es un buen diluyente-aglutinante, que se comprime o compacta fácilmente y da excelente dureza a la tableta, además favorece la desintegración y la disolución del principio activo.

No se ha reportado incompatibilidades con otros ingredientes o principios activos.

5.2.4. Avicel PH 101

Propiedades:

Polvo fino cristalino, inodoro. Consiste de partículas no fibrosas que fluyen libremente y que pueden ser comprimidas aglutinandose en tabletas los cuales se desintegran rápidamente en agua.

Solubilidad: *Es ligeramente soluble en solución (1:20) de NaOH; casi insoluble en agua, en ácidos diluidos y en la mayoría de los disolventes orgánicos.*

pH: *El 12.5% dispersa en agua tiene un pH entre 5.5 y 7.0.*

Tamaño de partícula: 50µm.

Densidad aparente: 0.320g/cm³.

Densidad compactada: 386 mg/cm³.

% empleado en compresión directa: 5-20%.

5.2. BIBLIOGRAFIA

- 1) Anuario Estadístico de la Producción Agrícola de los Estados Unidos Mexicanos, Dirección General de Estadística Agrícola, SARH, 1991. Pags. 291. 570.
- 2) Anuario Estadístico de la Producción Agrícola de los Estados Unidos Mexicanos, Dirección General de Estadística Agrícola, SARH, 1992. Pags. 314. 632.
- 3) BADUI DERGAL, Salvador, Química de los alimentos, Editorial Alhambra Mexicana, México, 1982.
- 4) Boletín Anual Temporada 89/90, Confederación de Productores de Hortalizas CNPH., México, Noviembre 1990.
- 5) BREKKE, J. F. and ALLEN, J. (1967) Dehidrated bananas and Food Technology, 21.
- 6) COOPER J. and RESS J. E. (1972) Tableting research and Technology. *Journal of Pharmaceutical Sciences* (61) 1511.
- 7) DUKSTERHUIS, Jan J. (1992) Aplicaciones del Phatmatose en Procesos de Compresión Directa (Lactosa) *pharmaNEWS*. 3 (3) 38-42.
- 8) Econotecnia Agrícola. El cultivo del plátano (Musa sp.) Producción, Economía y Comercialización, SARH. 1979. 9-24.
- 9) Electroquímica Mexicana, S.A. de C.V. (1991) Funcionalidad compresional y de tableteo de un grado experimental de tamaño de partícula grande de celulosa microcristalina *pharmaNEWS*. 5 (2) 15-17; 6 (2) 25-27 y 7 (2) 28-31.
- 10) Estudio sobre comercialización de frutas y hortalizas en México, SARH, 1982. 167-177.
- 11) FERNANDEZ, K.M. et. al. (1979) Physical Changes During Ripening of Silver Bananas, *J. Food Sci.* 44 (4) 1254-1255.
- 12) Fruit Dispatch Company, Chemical and Physical Changes in Banana During Ripening and their Relation to Flavor and Food Value, United Fruit Company, 1942.
- 13) GAMBOA, A.Carlos (1991) Aplicaciones del Avicel. polvo seco en tableteo *pharmaNEWS* 10 (2) 23-27; 11 (2) 36-42. y 12 (2) 36-39.
- 14) Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, U.S.A.
- 15) HELMAN, José, Farmacotécnica teórica y práctica, México, 1981.
- 16) KAY, D.E. The processing of banana products, *South Pac. Comm. Econ. Dev. Sect. Tech. Inf.* 17 (2), 37-41.
- 17) LACHMAN, Leon, et. al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 11ª edición, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.
- 18) LOESECKE, H. W. Won, Bananas, 2a. edición, Interscience Publishers Inc., New York, 1950.
- 19) MALETTO, S. et.al. (1973) The Tecnology of Banana meal manufacture *Ann. Fac. Med. Vet.* Torino, 20, 250-262

- 20) MARTIN, Eric, COOK, E. Fullerton, et. al. Remington's, Practice of Pharmacy, 11ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1976.
- 21) MEDECIGO M. Carlota, VILLAFUERTE R. Leopoldo. (1993) Compactabilidad de materiales con diferente tamaño de partícula Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 1 (24) 17-24.
- 22) MONTEJO DE GARCINI G, Vicente, Tecnología Farmacéutica texto para el Ingeniero Químico, traducción de la 4ª edición alemana, Ed. Acribia, Zaragoza (España) 1981.
- 23) PARERA E., SALAZAR R., CEMELI J., FAULI E., Y DEL POZO A. (1977) Compresión Directa: Estudio de los parámetros físicos más importantes. Ciencia e Industria Farmacéutica 9, 222.
- 24) PISTONO S, Raschieri, Desecación de los productos vegetales, Reverté, S.A., México, 1955.
- 25) RALPH F.S. (1991) Compressed tablets by direct compression pharmaNEWS. 11 (2) 25-35. y 12 (2) 26-35.
- 26) RAMIREZ MARTINEZ, J.R. et. al. (1977) Astringency in an Intermediate Moisture Banana Product J. Food Sci. 42 (5) 1201-1203.
- 27) RUIZ O. Manuel. Tratado elemental de botánica, 3a. edición, ESCLAL, México, 1950.
- 28) SANCHEZ RIOS, Armando, El cultivo del plátano, producción, economía y comercialización, SARHDGEA, México, Diciembre 1979, 48 pag.
- 29) SHER AHMED KHAN and RAFIULLAH. Dehydration of banana Sci. Ind. 7, 295-296.
- 30) Sistema Ejecutivo de Datos Básicos, Dirección General de Estadística Agrícola, SARH, Julio 1993.
- 31) Sistema del Producto Plátano para el D.F., DDF Coordinación General de Abasto y Distribución COABASTO, Central de Abasto CEDA., Serie Temática Sistema Producto, México, D.F.
- 32) SWARBRICK, James and BOYLAN, J. C. Direct Compression Tableting Enciclopedia of Pharmaceutical Technology. 4
- 33) Instituto Nacional de la Nutrición, Tablas de Valor Nutritivo de los Alimentos Mexicanos, México, 1974.
- 34) TRESSL, R. and DRAWERT F. (1973) Biogenesis of Bananas Volatiles J. Agr. Food Chem. 21, 560.
- 35) VILLAFUERTE R. Leopoldo. (1990) Compactabilidad de tabletas de una mezcla de dos componentes almidón de maíz-lactosa Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 3 (21) 20-27.