

97

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA



DEPTO. DE PASANTES Y  
EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

VANPRESS, EXCIPIENTE PARA COMPRESION DI-  
RECTA Y SU MONOGRAFIA PARA INCLUSION EN  
LA FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS  
UNIDOS MEXICANOS.



T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

PAULINO ARTURO MONDRAGON ORTEGA

1980

M-21716



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

JURADO ASIGNADO  
ORIGINALMENTE

PRESIDENTE: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES  
VOCAL: Q.F.B. MARIO MIRANDA CASTRO  
SECRETARIO: Q.F.B. JOSE LEIS IBARRA AVILA.  
1er. SUPLENTE: Q.F.B. ALFREDO GARZON SERRA  
2do. SUPLENTE: Q.F.B. HECTOR JESUS JARA PARJEAT

SITIOS EN DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS ELI LILLY DE MEXICO S.A. DE C.V.

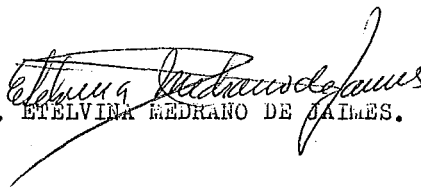
DEPARTAMENTO DE QUIMICA FARMACUTICA Y PRODUCTOS NATURALES

D.E.P. FACULTAD DE QUIMICA. U.N.A.M.

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA. FACULTAD DE MEDICINA. U.N.A.M.



SUSTENTANTE: PAULINO ARTURO MONDRAGON ORTEGA.



ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.

A Mis Padres:

por su profunda preocupación, esfuerzo y orientación continua.

A Mis Hermanos:

Por el cariño y amistad que mantenemos.

A Mi Novia, Batita;

Por su constante ayuda y motivación

A Mis Maestros:

Por su dirección, consejos y comentarios

Q.F.B. Etelvina Medrano de Jaimes

Q.F.B. Mario Miranda Castro

Q.F.B. José Luis Ibarnea Avila

Q.F.B. Héctor Jara Farjeat

Q.F.B. Rafael Zendejas Guizar

Al Dr. Giulio Galimberti:

Por su asesoría y consejos de gran valía

A las personas que me ayudaron en el  
desarrollo práctico del presente trabajo:

Q.F.B. Elvira Zavala Sánchez  
Q.F.B. Angelica Dorantes Guevara  
Q.F.B. Arturo López Anaya  
Q.F.B. Cesar Bustamante  
Q.F.B. Carlos Martínez Aquino

Al personal de producción de comprimidos de los  
Laboratorios Eli Lilly de México S.A. de C.V.

A Mis Amigos

A la Facultad de Química;

Por formar parte de ella



## I N D I C E

I.- INTRODUCCION .....	1
II.- ANTECEDENTES HISTORICOS .....	2
III.- DEFINICIONES DE COMPRIMIDOS .....	4
IV.- PRUEBAS ANALITICAS QUE SE REALIZAN SOBRE LOS COMPRIMIDOS .....	5
V.- FABRICACION DE COMPRIMIDOS .....	20
VI.- VANPRESS .....	33
VII.- PRUEBAS DE COMPRESION DIRECTA DE ACIDO ASCORBICO UTILIZANDO VANPRESS .....	38
VIII.- COMPARACION ENTRE EXCIPIENTES PARA COMPRESION DIRECTA UTILIZANDO COMO PRINCIPIO ACTIVO AC. ACETIL SALICILICO ....	60
IX.- COMPRIMIDOS DE METIMAZOLA, UTILIZANDO VANPRESS, POR COMPRESION DIRECTA ....	69
X.- CONCLUSIONES .....	77
XI.- BIBLIOGRAFIA .....	80

## I.- INTRODUCCION

Los comprimidos son la forma farmacéutica más utilizada en la Industria Farmacéutica en la actualidad, ésto es debido a las ventajas que representa tanto para el fabricante (producción, acondicionamiento, almacenamiento, etc...), como para el consumidor (comodidad en la administración, transportación, etc...).

El presente trabajo se delineó bajo una revisión bibliográfica, mostrando la evolución que ha tenido la fabricación y el uso de los comprimidos. Así mismo se marcan los parámetros analíticos empleados en el control de estas formas farmacéuticas desde el punto de vista físico, químico y de biodisponibilidad. Se revisan los excipientes que se utilizan dentro de las formulaciones de comprimidos y se analizan cada una de las técnicas de manufactura, equiparándolas entre sí por medio de las Operaciones Unitarias requeridas para cada una de éstas.

Se revisa la monografía de un producto llamado Vanpress, al cual se le analiza la capacidad que tiene como excipiente para Compresión Directa, y el comportamiento en diferentes condiciones de experimentación.

Por último se concluye el papel tan importante que desempeña la Compresión Directa como método de manufactura.

## II.- ANTECEDENTES HISTORICOS

Por manuscritos árabes que datan del siglo X escritos por Al-Zahrawi, se conoce el método de elaboración para comprimidos que se -- utilizaba en esa época: se preparaba un amasado el cual contenía el principio activo o "material curativo", se colocaba en los orificios de dos placas las cuales posteriormente se ensamblaban. Los problemas de adhesión de la masa a las placas los resolvieron untando aceite en éstas.

A Brockedon se le acredita la introducción de la fabricación de los comprimidos, ya que en 1845 registró la patente para poder producirlos.

De 1870 a 1880 se lograron grandes avances técnicos los cuales se mantuvieron en estricto secreto. En 1875 Joseph Remington inventó una máquina para fabricar comprimidos, la cual marca los fundamentos técnicos de las máquinas que se utilizan hoy en día.

Los países escandinavos fueron de los más adelantados en técnicas de producción, siendo en la farmacopea Sueca VII edición de 1901 en la que se publicó la elaboración del primer comprimido como forma farmacéutica dosificada.

En 1925 la X edición de la farmacopea Sueca publicó una monografía especial para los comprimidos además de cinco monografías de --- principios activos que tenían como forma farmacéutica la de comprimidos.

En 1946 la XI edición de la farmacopea Sueca enlistaba 79 monografías de comprimidos, mientras que la edición de 1963 incluyó no -- menos de 137 monografías de principios activos en la forma de compri

midos.

En el presente, los comprimidos son la forma farmacéutica predominante. Una encuesta realizada por la Cámara Nacional de los Laboratorios Farmacéuticos en 1975, reveló que el 31% de los medicamentos comercializados en México eran comprimidos, el 20% soluciones orales y el 18% soluciones inyectables.

### III.- DEFINICIONES DE COMPRIMIDOS

#### 1. Farmacopeicas u Oficiales.

a. La Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos (IV edición 1974) define a los comprimidos o tabletas como sólidos -- de forma generalmente cilíndrica, aplanada, biconvexa u otra, que -- son administrados por la vía oral.

b. La United State Pharmacopeia (XIX edición) define a los comprimidos como formas sólidas dosificadas que contienen substan--- cias medicinales mezcladas con excipientes, los cuales pueden ser -- útiles a la formulación.

c. La Farmacopea Francesa los define como preparaciones de consistencia sólida que contienen una alta proporción de diluyente, - una pequeña cantidad de substancia medicamentosa y que generalmente se administra por vía oral en donde se desintegra y disuelve.

#### 2. Prácticas.

Los comprimidos o tabletas son una forma farmacéutica sólida do sificada, de diferentes formas y medidas, destinados generalmente a administración oral. Por presentarse esta forma farmacéutica en es- tado sólido generalmente presentan una elevada estabilidad.

#### IV.- PRUEBAS ANALITICAS QUE SE REALIZAN SOBRE LOS COMPRIMIDOS

Estas pruebas van encaminadas a determinar, en las diferentes etapas de manufactura, las características que vayan presentando los materiales, para así poder determinar los procedimientos adecuados para su tratamiento y obtención de productos que satisfagan las especificaciones del Centro Oficial que regule a los medicamentos ----- (S.S.A.) y del laboratorio de que se trate.

Las pruebas analíticas se dividen en:

1. Pruebas Físicas
2. Pruebas Químicas
3. Biodisponibilidad

##### 1. Pruebas Físicas

Las pruebas físicas tienen por objeto determinar las características y el comportamiento de los materiales que integran la formulación durante las diferentes etapas de manufactura, acondicionamiento, transporte y consumo del producto, con lo que se podrá conocer por medio de los resultados obtenidos si este cae dentro de las especificaciones establecidas para el mismo.

Las pruebas a las cuales se someten los comprimidos son:

##### a. Aspecto

Deben de tener un aspecto que cause buena impresión en el paciente ya que esto ayudará a que éste tenga confianza en el medicamento que va a ingerir, ya que de lo contrario, causará en el paciente desconfianza en la capacidad que pueda tener el medicamento de -- alivio y curación.

b. Peso y Tamaño de los Comprimidos

El llenado de la matriz de la máquina compresora determinará el peso del comprimido, el cual deberá estar de acuerdo con el peso que se indique en el marbete del producto. Los pesos de los comprimidos deben de controlarse continuamente, y en caso de alteraciones, se -- tendrá que ajustar la máquina al peso indicado.

La U.S.P. da como limite y promedio de tolerancia para varia--- ción de pesos los siguientes datos:

Peso del Comprimido	Porciento de Variación Promedio Permitida
13 mg o menos	15
13 a 130 mg	10
130 a 324 mg	7.5
más de 324 mg	5

Se pesan veinte comprimidos individualmente y se calcula el peso promedio. La variación de peso en dos comprimidos no debe de diferir en más del porcentaje señalado. Con los datos obtenidos de peso de veinte comprimidos se elabora un histograma de distribución de pesos.

Los comprimidos pueden ser masticables, pero la mayoría de ---- ellos deben deglutirse enteros, por lo que el tamaño de los comprimi dos debe de ser tal que no cause problemas su ingestión. El tamaño ideal del comprimido es aquel que contenga un total de peso máximo - de 700 - 750 mg. En caso de que se requiera hacer comprimidos de ma yor peso, es recomendable que la dosis sea la que varíe, esto es, en lugar de tomar un comprimido de 800 mg. será mejor tomar dos compri-

midos de 400 mg. cada uno del mismo producto ya que un comprimido mayor puede causar problemas en la ingestión.

El espesor del comprimido puede variar sin cambios en el peso - del comprimido, debido a diferencias en la densidad del granulado y en la presión de compresión aplicada, ocasionando problemas en el -- acondicionamiento del producto.

#### c. Color

Si los comprimidos van a colorearse, con lo que van a adoptar - una apariencia de mayor estética, se deben de utilizar colorantes o - mezclas de estos que se encuentren aprobados por el órgano oficial - de control de medicamentos (S.S.A. en México y la F.D.C. en Estados Unidos de Norteamérica), debido a que se recomiendan limitaciones -- en el uso de alguno de ellos.

Además la adición de color a los comprimidos va a ayudar a tener un mayor control del producto durante su producción, evitando -- así, confusiones entre diferentes productos.

Los colores claros son los más recomendables para los comprimidos, debido a que los colores oscuros ocasionan manchas en el producto. Se recomienda en todos los casos, de usar la cantidad mínima posible de colorantes, ya que estos en general tienen un alto nivel de toxicidad.

#### d. Sabor

Los comprimidos destinados a masticarse o chuparse deben de tener algún sabor para evitar que el paciente detecte el sabor del medicamento, el cual generalmente es poco agradable. El sabor que se le debe de proporcionar al medicamento debe de ser aquel que este de acuerdo a la formulación del producto y al gusto del consumidor.



Generalmente este tipo de comprimidos están hechos de una base saborizante soluble (manitol, glicina, lactosa, dextrosa, etc...) -- las cuales tienen propiedades edulcorantes.

También en el caso de los sapígenos es importante escoger y emplear productos de calidad farmacéutica.

#### e. Uniformidad de Los Comprimidos

La uniformidad de comprimido se logra al obtener una buena calidad en la granulación y por la eficacia de la máquina compresora. -- Los problemas que se presentan en la uniformidad de comprimido son -- debidos generalmente a la falta de fluidez del granulado dentro de -- la matriz.

Thompson en 1958 determinó el coeficiente de uniformidad (el recíproco del coeficiente de variación de peso, espesor y dureza) de -- los comprimidos, como función del porcentaje de finos en la granula-- ción. El porcentaje de finos necesarios se determina y será el que producirá una medida máxima en fluidez.

El coeficiente de uniformidad se determinó por incremento de lu bricante:

$$Z(\bar{y}/r) = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2^2$$

$\bar{y}$  = Promedio del parámetro, peso, espesor, dureza.

$r$  = Desviación estandar.

Arambulo et al. (1953) determinó que la desviación estandar pa ra varios parámetros de comprimidos era proporcional al diámetro al cuadrado de partícula arriba de un tamaño de partícula de 500 micró metros; alcanzando el mínimo de desviación entre 400 y 500 micróme-- tros, pero comienza a aumentar nuevamente a los 324 micrómetros.

La uniformidad en los comprimidos no solo es función de la calidad de granulación, sino también de las condiciones en que se efectúe la compresión en la máquina.

#### f. Porosidad y Tamaño de Poro

Porosidad es definida como el porcentaje de interespacios en el comprimido y es calculado por medio de la densidad del comprimido y de sus ingredientes.

El porcentaje de porosidad se calcula de la manera siguiente:

$$\text{Porcentaje de Porosidad} = \left(1 - \frac{\text{densidad aparente}}{\text{densidad verdadera}}\right) 100$$

El tamaño de poro se puede determinar a partir de la porosidad calculando la superficie específica del comprimido.

La compresión de materiales causa, en el caso de los comprimidos, un considerable incremento en la superficie específica de éste, presumiblemente debido a nuevas superficies que se forman por el rompimiento de la partícula original; pero como caso contrario tenemos cuando la presión de compresión se eleva por encima de un cierto valor crítico, el área superficial específica se verá reducida, ocasionando ésto a su vez, la disminución de la penetración del fluido gástrico-intestinal en el comprimido produciéndose así un retardo en la desintegración y en la disolución de éste.

La dimensión media del tamaño de poro puede ser aproximada por la siguiente ecuación:

$$D = V/k \cdot A$$

D = Medida efectiva del diámetro del poro

A = Área superficial específica de la masa del comprimido en  $\text{cm}^2$

$k$  = Constante geométrica igual a 3 si los poros son considerados de forma esférica.

$V$  = El espacio vacío expresado en c.c./c.c.

#### g. Friabilidad

Se conoce como friabilidad a la pérdida de peso que sufren los comprimidos ocasionada por rodamiento o agitación de los comprimidos dentro de su contenedor. Esta prueba se determina introduciendo una muestra en una especie de caja rodante o giratoria llamada friabilador, cuya velocidad recomendada es de 25 revoluciones por minuto, durante 4 minutos.

La diferencia de peso dividida entre el peso original del comprimido da el porcentaje de friabilidad. Valores de friabilidad satisfactorios para un comprimido, son aquellos que dan una pérdida de peso inferior al 0.8%.

Cuando se presenten problemas de Laminación de Comprimidos, los valores de friabilidad no deben de calcularse.

#### h. Laminación

Parece ser que la laminación está asociada con la fuerza de unión que se forma entre las partículas de relativa baja o pobre fuerza de unión.

Los factores que pueden afectar la laminación de un comprimido son:

La fuerza relativa de unión partícula partícula.

El englobamiento de aire.

La velocidad de la máquina de compresión.

La medida del comprimido.

### i. Dureza

La dureza es el parámetro empleado para describir la resistencia de los comprimidos al transporte mecánico, el cual se muestra en fracturas, roturas y abrasión durante la elevada velocidad del acondicionamiento y transportación. La dureza puede definirse también como una medida de resistencia a la tensión o ruptura.

El método de prueba o de análisis puede ser seleccionado en base al tipo de contenedor a utilizar y de las condiciones de consumo del producto. En general se mide convencionalmente la fuerza necesaria para romper un comprimido.

Incrementos en la dureza de los comprimidos pueden producir comprimidos con mayor lustre y menos friables, pero a su vez habrá menor tamaño de poro y de porosidad, ocasionándose problemas en la desintegración y disolución del comprimido.

La dureza es medida convenientemente por un analizador de dureza. La dureza se expresa en kilogramos de fuerza requerida para romper al comprimido.

La dureza es proporcional al logaritmo de la fuerza de compresión.

### j. Desintegración o Disgregación

La F.N.E.U.M. IV edición 1974, define al tiempo de desintegración, como el tiempo necesario para que los comprimidos sumergidos en un líquido convencional y mantenidos en agitación continua se desintegren, y quede sobre la malla del aparato de desintegración un residuo en forma de masa suave sin núcleo palpablemente duro.

La desintegración del comprimido depende de las propiedades fisicoquímicas de los materiales involucrados en la formulación en sus diversas etapas de manufactura; como materia prima, como granulado y

como comprimido.

El aparato de desintegración recomendado por la F.N.E.U.M. consta de un dispositivo cesta-gradilla, la cual está equipada con dos discos de plástico de cerca de 9 cm de diámetro y de 6 mm de espesor cada uno y con seis perforaciones de 24 mm de diámetro aproximadamente, dispuestas a igual distancia del centro de la placa y equidistantes una de otra. Los discos están separados y sostenidos verticalmente por tubos de vidrio de 23.5 mm de diámetro externo, 21.5 mm de diámetro interno y  $7.75 \pm 0.25$  cm de longitud, cuyos extremos están abiertos. El disco superior está provisto de una placa de acero inoxidable de cerca de 9 cm de diámetro y de 1 mm de espesor, con seis perforaciones, cada una de 20 mm de diámetro aproximadamente, las cuales deben de coincidir con las perforaciones del disco superior de plástico y con el extremo superior de los tubos de vidrio. El disco de plástico inferior tiene en su superficie inferior un tamiz de alambre de acero inoxidable (malla 10), fijo mediante tornillos; un eje central de acero inoxidable (flecha), de cerca de 8 cm de longitud, unido a la placa superior de acero inoxidable. Su extremo superior termina en un orificio a través del cual pasa un alambre o resorte de acero inoxidable. Los discos de plástico, placa de acero inoxidable y malla de acero inoxidable se mantienen unidos y rígidos mediante tres pernos.

El diseño de la cesta-gradilla puede variar siempre y cuando las especificaciones de los tubos de vidrio y de la malla se mantengan constantes. Cada tubo está provisto de un disco de algún material plástico transparente adecuado, de densidad entre 1.18 y 1.20 con toda la superficie suave, forma cilíndrica, de  $9.5 \pm 0.15$  mm de -

grueso y  $20.7 \pm 0.15$  mm de diámetro, con cinco perforaciones, cada una de 2 mm, que atraviesan el disco, una de las cuales es el eje central y las otras están equidistantes entre sí a una distancia radial de 6 mm. Sobre los lados del disco hay 4 ranuras en forma de "V", equidistantes entre sí y perpendiculares a los extremos del cilindro.

El procedimiento para efectuar la prueba de desintegración del comprimido es la siguiente:

En cada uno de los tubos de la cesta-gradilla, se deposita el comprimido muestra, encima de éstos se coloca un disco y el aparato se pone en movimiento (28 a 32 revoluciones por minuto), usando como líquido de inmersión agua a  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , o bien el líquido especificado en la monografía respectiva. Al transcurrir el tiempo especificado, la cesta-gradilla se eleva para separar del líquido de inmersión los comprimidos y éstos se observan. Todos los comprimidos deben de haberse desintegrado completamente. En caso de no suceder esto con uno o dos comprimidos, la prueba se repite con otros 12 comprimidos, de un total de 18 comprimidos ensayados, cuando menos 16 deben de desintegrarse completamente.

La desintegración rápida y total de los comprimidos es un factor de suma importancia, ya que de lograrse el principio activo del medicamento podrá disolverse en el medio y absorberse, aunque la desintegración no implica la solubilización de los principios activos, y por lo tanto su absorción.

Los fluidos convencionales generalmente utilizados en la prueba de desintegración son: Fluido gástrico simulado, Fluido intestinal simulado y algunas veces simplemente agua.

Los factores que afectan el tiempo de desintegración son;

1.- Incrementos en la dureza del comprimido ocasionan incrementos en el tiempo de desintegración.

2.- Si el aglutinante utilizado en la formulación es lentamente hidratado, la penetración de los fluidos será difícil, por lo que el tiempo de desintegración se alarga.

3.- A mayores concentraciones de lubricante en la formulación, mayor tiempo de desintegración del comprimido.

4.- A mayor tamaño de partícula, mayor tiempo de desintegración.

## 2. Pruebas Químicas

Las pruebas químicas que se realizan sobre los comprimidos tienen como objetivo determinar que la cantidad de principio activo presente en el comprimido sea el especificado en el marbete, así como determinar la presencia de impurezas en los demás materiales integrantes de la formulación etc... .

a. Identificación de los materiales integrantes de la formulación

Se realiza por medio de ensayos químicos específicos, según lo señale la monografía de cada uno.

b. Exactitud de la dosis

El requerimiento Farmacopeico para el análisis de la exactitud de la dosis, es dirigido a la determinación de la variación de peso del comprimido, pero ésta puede también efectuarse por valoración -- del principio activo, según lo indique su monografía, conociendo de ésta forma la cantidad exacta de principio activo presente en una --

muestra de comprimidos.

c. Impurezas en los comprimidos

las impurezas que se encuentren deberán ser las que le proporcionen los excipientes y principio activo utilizados, sin que éstas impurezas excedan las indicadas en la monografía de cada uno de los materiales que intervienen en la formulación.

d. Control bacteriológico

Estudios realizados sobre el almidón de papa (1) el cual se utiliza como diluyente y desintegrante, demostrarán que contenía un elevado número de bacterias coliformes, las cuales al encontrarse en -- condiciones de crecimiento adecuado (medio y temperatura) proporcionadas por la Granulación Húmeda, se multiplicaban considerablemente.

El límite superior propuesto para comprimidos es de 100 microorganismos por gramo de comprimido, por lo que es necesario controlar las condiciones de higiene de los procesos de manufactura.

### 3. Biodisponibilidad

La biodisponibilidad es un concepto que se refiere a la capacidad que tiene una forma farmacéutica de liberar el principio activo en el tiempo y cantidad adecuados, para que llegue al sitio de acción y actúe.

Cuando un medicamento se administra por alguna vía diferente a la intravenosa, la rapidez y la magnitud de liberación se verán afectadas por las características de la forma farmacéutica y por las diferencias fisiológicas entre los pacientes.

(1) Kallings et al.; Acta Pharm. Suecica. 3, 219 (1966)



Los comprimidos es la forma farmacéutica más utilizada, pero al mismo tiempo es la que presenta mayores dificultades con respecto a la utilización del principio activo para su absorción, ésto es debido a los diversos métodos de fabricación y a la naturaleza y cantidad del excipiente utilizado.

El comprimido para ejercer su efecto terapéutico indicado por el principio activo después de tragarse, debe de pasar por el tracto gastrointestinal, en donde se va a desintegrar, disolver y posteriormente a absorber.

La absorción de una substancia con actividad terapéutica puede modificarse por:

a. Factores biológicos: edad, sexo, peso, enfermedades patológicas, etc... .

b. Factores ambientales: alimentación, lugar de trabajo, - costumbres, hora de administración, etc... .

c. Factores inherentes a la forma farmacéutica: principio activo, excipientes, procedimiento de manufactura y todas las propiedades físicas del comprimido.

En este último punto podemos señalar también las propiedades fisicoquímicas del principio activo que afectan la biodisponibilidad: Solubilidad, polimorfismo, hidratación, formación de complejos, - - - - absorción, tamaño de partícula, solubilidad en lípidos, constante de disociación, coeficiente de partición, estabilidad e hidrólisis en - el tracto gastrointestinal.

Los factores relacionados con la composición y el método de fabricación de los comprimidos que también pueden afectar la biodisponibilidad son:

- a. Cantidad y tipo de diluyente
- b. Método de fabricación empleado
- c. Tamaño de granulo
- d. Tipo y cantidad de aglutinantes
- e. Cantidad, tipo y forma de adicionar desintegrante
- f. Fuerza de compresión
- g. Humedad durante la manufactura
- h. Condiciones de almacenamiento

La prueba que se efectúa para conocer si el principio activo está en condiciones de absorberse es la prueba de Disolución, la cual trata de simular las condiciones "in vivo" efectuandolas "in vitro", pero como se sabe, es imposible tratar de reproducir las condiciones psicológicas y físicas del individuo.

La prueba de Disolución es mucho más indicativa de la utilidad o aprovechamiento del principio activo que la prueba de Desintegración, aunque como ya se ha dicho, la desintegración de un comprimido no garantiza que el principio activo vaya a solubilizarse, siendo éste último paso el que se considera de primordial importancia para la absorción biológica o biodisponibilidad.

Existen varios tipos de aparatos para realizar las pruebas de Disolución, pero lo cierto es que ninguno de ellos puede asemejar -- las condiciones "in vivo". El aparato de disolución está formado -- fundamentalmente de cuatro partes:

- a. Un baño de agua con control de temperatura
- b. Un recipiente adecuado de vidrio o de cualquier otro material inerte.
- c. Un motor de velocidad variable

d. Una canastilla cilíndrica de acero inoxidable

La temperatura que debe de tener el sistema de prueba deberá -- ser de  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ .

El recipiente de vidrio o de otro material inerte deberá ser cilindrico con el fondo ligeramente cóncavo, de 16 cm de alto y 10 cm de diámetro interior y con capacidad aproximada de 1000 ml.

La boca del recipiente está bordeada y lleva adaptada una cu---bierta que tiene 4 orificios, uno de los cuales se encuentra en el --centro por donde pasará la flecha del motor, el cual proporciona agitación al medio. En otro de los orificios se adapta un termómetro, y en los dos restantes uno será para sacar alicuotas del medio y so--meterlas a análisis y el otro será para reemplazar la alicuota que --se tomó y así poder mantener un volumen constante de fluido.

La canastilla de acero inoxidable consta de 2 partes; una supe--rior la cual va ensamblada a la flecha del motor y la otra que es --una parte movil cilíndrica de acero inoxidable trenzado.

El medio de disolución será el especificado para el medicamento según su monografía.

Consideraciones Farmacocinéticas

La distribución de un principio activo es frecuentemente --un proceso rápido y el equilibrio de difusión se establece rapidamente entre la sangre y los compartimentos corporales. En caso de ocu--rrir una lenta distribución de un principio activo el cual es rapidamente eliminado, el equilibrio de difusión puede ser inasequible. -- Bajo éstas condiciones la concentración de principio activo en la --

sangre no se correlaciona facilmente con la concentración del principio activo en el sitio de acción.

Desproporcionadamente, elevados niveles sanguíneos de principio activo pueden ser requeridos para alcanzar los niveles efectivos en el sitio de acción. Estos niveles elevados pueden ser indeseables - desde el punto de vista toxicológico, particularmente si el sitio de toxicidad difiere de el sitio de la respuesta farmacológica y reside en un compartimento que no ofrece barreras a la distribución del --- principio activo, ocasionando ésto un gran peligro para el paciente.

## V.- FABRICACION DE COMPRIMIDOS

### 1. Introducción

Los comprimidos, como todas las demás formas farmacéuticas requieren de métodos de producción confiables los cuales no ocasionen variaciones o pérdidas en la actividad del medicamento, no obstante las elevadas velocidades de producción de éste.

Difícilmente el o los principios activos que integran un medicamento, el cual tiene como forma farmacéutica la de comprimido, tienen la capacidad de poseer por si mismos características de compresibilidad, con lo que podrían prescindir de excipientes, además de que día a día se sintetizan nuevos principios activos los cuales tienen gran potencia, por lo que se necesitarían muy pocas cantidades de estos para elaborar el comprimido, con lo que quedaría un comprimido demasiado chico, difícil de manejar y de comprimir.

### 2. Excipientes que se utilizan

#### a. Diluyente

Los diluentes se utilizan para ajustar el tamaño y el peso del comprimido. En la formulación de un nuevo agente terapéutico la compatibilidad del diluyente debe de considerarse y posteriormente se seleccionan en base a experiencias y costos.

Como ejemplo de diluentes tenemos: lactosa, almidones, sacarosa glucosa, cloruro de amonio, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, glicina, caolin, sulfato de calcio dihidratado, etc... .

#### b. Aglutinante

Son agentes que se utilizan para proporcionar cohesividad al material en polvo, ocasionando con esto granulado de dureza y ta-

maño considerable. La elección de un buen aglutinante en la formulación debe de ser estudiado, ya que de éste agente van a depender una serie de factores como son: disolución, desintegración, dureza, etc.

Materiales comunmente utilizados como aglutinantes son: almidón, gelatina, sacarosa, lactosa, melaza, gomas naturales, gomas sintéticas (acacia, alginato de sodio, extracto de moho irlandés, carboximetilcelulosa, metil celulosa), polivinilpirrolidona, Veegum, etc.

Los agentes aglutinantes se utilizan en solución o en la forma anhidra, dependiendo de los ingredientes de la formulación y del proceso de manufactura.

#### c. Desintegrantes

Son sustancias que se adicionan a la formulación para facilitar la ruptura o desintegración del comprimido, obteniéndose como resultado un elevado número de partículas pequeñas, las cuales presentan una mayor superficie de contacto al fluido disolvente, en comparación con el que ofrecería el comprimido intacto. Los desintegrantes funcionan hinchándose al absorber humedad.

Materiales utilizados como desintegrantes son: alginatos, almidón, agar, pectina, bentonita, ácido algínico, aerosil, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, esponja natural, resinas intercambiadoras de iones, carboximetilcelulosa, etc... .

#### d. Lubricante

El lubricante tiene varias funciones importantes: asegura la fluidez de los granulos, previene la adhesión del material en la superficie de la matriz, punzones, tolva alimentadora, reduce la fricción interpartícula y facilita la eyección del comprimido.

El lubricante tiene una elevada superficie específica, por lo -

que puede cubrir un gran número de gránulos. Generalmente el lubricante debe de pasarse por un tamiz (malla # 200). Las cantidades de lubricante utilizado no deben de afectar las propiedades como son de integración y disolución.

Para añadir el lubricante a la formulación debe de procederse - cuidadosamente, mezclandose con el granulado seco.

Como lubricantes se utilizan; estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, glicina, talco, sterotex, almidón, ácido bórico, etc... .

#### e. Adsorbentes

son sustancias químicamente inertes, las cuales tienen la habilidad de adsorber líquidos. El fino estado de subdivisión de -- los adsorbentes le confiere esa característica.

Como ejemplo de adsorbentes que se utilizan son: caolin, bentonita, aerosil, hidróxido de aluminio, etc... .

### 3. Procedimientos de fabricación de comprimidos

Existen tres métodos de producción de comprimidos: Granulación Húmeda, Doble Compresión y Compresión Directa. Los dos primeros métodos requieren de un pretratamiento para poder lograr la formación del comprimido.

El pretratamiento al que se someten esos métodos de producción se conoce como "Granulación", el cual es un procedimiento por medio del cual los polvos finos son convertidos a gránulos, los cuales --- tienen propiedades de fluidez y de compactación, asegurando así el llenado de la matriz y el libre escurrimiento en la tolva alimentadora.

Las técnicas de granulación persiguen tres propósitos principales:

- a. Mejorar la fluidez del material
- b. Proporcionar una distribución uniforme del ingrediente activo.
- c. Ayudar a la formación de la estructura del comprimido

A continuación se revisan cada uno de los tres métodos de producción de comprimidos.

#### a. Granulación Húmeda

Es el método de manufactura más utilizado. Se prepara una mezcla de principio activo y diluyente, la cual se humedece con suficiente cantidad de fluido granulante hasta formar una masa consistente. Al pasar la masa por un tamiz adecuado adquiere la forma de granulado. La cantidad de fluido granulante (contiene al aglutinante) debe de determinarse cuidadosamente, debido a que si la masa queda muy seca el grado de granulación será insuficiente y los gránulos formados tenderán a partirse o quebrarse después del secado, y por el otro lado, si la masa queda muy húmeda difícilmente se podrá hacer pasar -- por el tamiz, ocasionandose que se pegue en el y que además el secado sea difícil.

Después de obtener el granulado, se mete a un horno para secarse a baja temperatura (40-60°C) el tiempo necesario; temperaturas de secado mayores, ocasionarán que en la cubierta del granulado se forme una costra que impida que la parte interna del granulado se seque por lo que al comprimir dicho granulado habrá adhesión en los punzones.



Ya seco el granulado se pasa por un tamiz más cerrado, adicionándose posteriormente el desintegrante y el lubricante, quedando así lista la mezcla para la compresión.

El método de granulación húmeda se resume en las siguientes etapas:

1. Pesado de ingredientes (principios activos, excipientes)
2. Preparación de la solución granulante
3. Mezclado de principio activo con excipientes (diluyente)
4. La mezcla se humedece por adición de cantidades adecuadas de solución granulante, hasta obtener un amasado adecuado
5. La masa húmeda se pasa por un tamiz para formar el granulado
6. Se seca el granulado en un horno a temperatura adecuada
7. El granulado seco se pasa por un tamiz adecuado para su compresión
8. Se adiciona el lubricante y el desintegrante al tamizado y se mezclan
9. Troquelado de la mezcla.

#### b. Doble Compresión

La precompresión se utiliza como método preliminar en casos donde la granulación húmeda no es conveniente como: cuando el principio activo se descompone con la humedad y las temperaturas de el secado, cuando se utilizan substancias que incrementen demasiado su volumen con la humedad.

La preparación del granulado se efectúa bajo condiciones secas. Se mezcla el principio activo con aglutinante, desintegrante, lubri-

cante y diluyente, posteriormente la mezcla se comprime en una máquina de compresión de gran potencia formándose así comprimidos de gran tamaño (diámetro de 2,5 - 5 cm). Estos comprimidos o bloques son -- posteriormente molidos y pasados por un tamiz apropiado al tamaño final del comprimido.

Finalmente se adiciona más lubricante al granulado, se mezclan, y se comprime la mezcla.

El método de doble compresión se puede resumir en los siguientes seis pasos:

1. Pesado de ingredientes (principios activos, excipiente)
2. Mezclado de los materiales anteriores
3. Precompresión de la mezcla dando origen a grandes comprimidos.
4. Molido y tamizado de los comprimidos anteriormente formados.
5. Adición de más lubricantes al granulado, y mezclado.
6. Compresión de la mezcla.

#### c. Compresión Directa

La compresión directa es un método de manufactura que puede proporcionar grandes ventajas en todo orden.

Para poder utilizar éste método de manufactura, es necesario -- contar con un material que reúna determinadas características específicas, químicas y físicas.

Se ha sugerido que la estructura cristalina de estos materiales puede ser un factor determinante para que la substancia pueda comprimirse directamente. La estructura cúbica cristalina se presta a la

compresión directa, ya que su molécula no requiere de orientación específica para realizar la unión iónica o de Van der Waals entre las partículas. Si el sistema no fuera cúbico sería necesaria alguna orientación de la molécula, con lo que la unión entre las partículas sería menos probable.

Como características físicas el material debe de contar con:

#### 1. Uniformidad de partícula

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

#### 2. Cohesión

El material a compactar presentará una cohesión máxima --- cuando el tamaño de partícula sea mínimo, ya que la unión partícula-partícula será más fuerte por haber una mayor superficie de contacto. Griffith postuló que presiones ejercidas sobre el comprimido (alrededor o arriba de  $100 \text{ Kg/cm}^2$ ), la fuerza de aplaste decrece considerablemente debido a la formación de laminación perpendicular al eje de la compresión, (la unión de los granulos 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 comprimidos - 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 materiales no poroso policristalinos, sugiriendo que la fuerza de dichos materiales era - inversamente proporcional a la raíz cuadrada del diámetro del grano:

$$F_{co} = Kd^{-1/2}$$

d = diámetro del grano medio

K = Constante

Esta ecuación asume que ocurren quebraduras en algunas hendiduras del cristal, pero el grano límite resiste la propagación de la - hendidura, no continuandola a los granos más cercanos y además que, la presión requerida para propagar quebraduras o rupturas a través - del límite es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del tamaño del grano.

### 3. Esgurrimiento

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

En cuanto a 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 dado por:

$$i_o = \frac{2}{5} mr^2$$

$i_o$  = momento 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, de ángulo  $\alpha$ , se opondrá más o su momento de inercia será mayor en partículas de mayor diámetro y masa pero una vez vencida ésta fuerza de oposición las velocidades de estas partículas será mayor que aquellas que presentarían las que tuvierán diámetros y masas inferiores.

Al analizar lo anterior, encontramos que surgirán problemas por diferencias en conveniencias de tamaño de partícula entre 2 puntos claves en el material: Cohesión vs. Escurrimiento, por lo que será necesario determinar un tamaño de partícula intermedio que no afecte éstas propiedades de las partículas que van a integrar una formulación.

#### 4. Adhesión

La adhesión de las partículas es un factor que debe de tratarse de eliminarse, ya que ocasiona comprimidos defectuosos, además de problemas en maquinaria, ya que el material se puede quedar adherido a los punzones, a la matriz, a la tolva alimentadora, ocasionando retardos y pérdidas tanto en producción como en materiales.

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

La compresión directa de los comprimidos que contienen pequeñas

cantidades de principio activo, puede efectuarse con un material que reúna las propiedades antes descritas, para poder así lograr la compresión.

El procedimiento de manufactura por compresión directa se resume en las siguientes etapas:

1. Pesado de materiales (principio activo, excipiente)
2. Mezclado
3. Tamizado
4. Compresión de los materiales

4. Operaciones Unitarias necesarias para cada método de fabricación y maquinaria necesaria.

OPERACION UNITARIA	G.H.	D.C.	C.D.	MAQUINARIA
1. Pesado	X	X	X	Báscula
2. Mezclado	X	X	X	Mezclador
3. Preparación de solución granulante	X	-	-	Tanque de Acero Inoxidable
4. Precompresión	-	X	-	Compresora de matriz y punzón grande
5. Granulado	X	X	-	Granulador
6. Secado	X	-	-	Horno
7. Tamizado	X	X	X	Tamiz Mecánico
3. Mezclado	X	X	-	Mezclador
9. Compresión	X	X	X	Compresora de punzón definido

5. Ventajas y desventajas de la compresión directa contra los otros métodos de compresión

Analizando la Tabla Comparativa anterior se pueden sacar - los siguientes resultados:

Comparando Compresión Directa (C.D.) contra Granulación Húmeda (G.H.); La C.D. requiere unicamente de 4 operaciones unitarias a comparación de las 8 que requiere la G.H. Las demás ventajas son: Se evita que el material entre en contacto con la humedad, lo que podría ocasionar alteraciones en las propiedades del principio activo y demás componentes de la formulación, pérdidas de estabilidad; se evita el secado del granulado, con lo que se ahorra tiempo, gastos de servicios, etc...; así como se evitan también posibles alteraciones del producto.

En general, se evitan manejos excesivos e innecesarios del producto, los cuales alteran las características de éste, afectando con esto la imagen de nuestros productos.

#### Desventajas:

Como desventaja podemos anotar su limitación a su aplicación dependiendo de la cantidad de principios activos dentro del comprimido.

#### Comparando Compresión Directa contra Doble Compresión:

Se evita llevar a cabo una precompresión en la C.D., lo cual ocasiona gastos adicionales debidos a la necesidad de contar con una máquina precompresora.

Se evita repetición de operaciones unitarias, ya que el mezclado tendría que repetirse.



C.D. aventaja además a la D.C. en los demás servicios: Horas---  
hombre, electricidad, etc... .

Como desventaja:

No anotamos ninguna, ya que la Compresión Directa en caso de que el producto contenga una cantidad elevada de principios activos, podrá hacerse una Doble Compresión, con lo que se equipararían.

En resumen la Compresión Directa logra ventajas tan dignas de tomarse en cuenta como son: Aumentos en la producción, al hacerse innecesaria la granulación, secado, precompresión con lo que se logra ahorro de tiempo.

La Compresión Directa evita que los materiales de la formulación sufran manipulaciones en exceso, logrando así disminuir notablemente la contaminación y las posibles alteraciones de los productos, lo que podría ocasionar alteraciones en sus propiedades físicas, químicas y consecuentemente en la Biodisponibilidad del medicamento.

## VI.- VANPRESS

### 1. Definición

El Vanpress es una mezcla calculada de carbohidratos y silicatos, los cuales le confieren la propiedad de autocompresión.

Vanpress es un excipiente que permite la fabricación de comprimidos y grageas con notables ahorros, ya que sus componentes son productos de fabricación nacional, siguiendo el procedimiento de manufactura de compresión directa.

El Vanpress, que es un polvo granuloso, se mezcla con el o los principios activos y se comprime. La proporción a utilizar de Vanpress dependerá esencialmente de las características físicas y de la cantidad de principio activo, pero se pueden recomendar todas las variaciones comprendidas entre 3al y 1al, es decir entre el 75 y 50% de Vanpress y el 25 y 50% de principios activos.

Con Vanpress se obtienen comprimidos de características constantes y biodisponibilidad mejorada; alta dureza y disgregación rapidísima.

El procedimiento de fabricación de comprimidos se agiliza, ya que no se requiere de hornos, ni granuladores, con lo que el producto sufre un número notablemente menor de manipulaciones con menores riesgos de contaminaciones, bajas de potencia, mermas y errores, además en lugar de tener que analizar previamente 4 ó 5 materias primas que constituyen normalmente el excipiente, se tiene solamente que analizar la calidad de una sola substancia.

Finalmente los componentes de Vanpress garantizan la estabilidad del medicamento y la atoxicidad del excipiente.

En costos de materiales Vanpress puede permitir un ahorro de -- hasta un 36%, comparándolo con algunas fórmulas tradicionales para la manufactura por vía húmeda y por vía seca.

Vanpress permite ahorros aún más sensibles en costos de operación. Los tiempos de trabajo, de los hombres y de las máquinas, se reducen a la mitad en comparación con los tiempos necesarios para fabricar comprimidos siguiendo los procedimientos tradicionales, esto sin considerar la diferencia de costos de los análisis de las materias primas.

## 2. Especificaciones y Procedimientos Analíticos

Vanpress consta de las siguientes características:

### a. Aspecto

Cristales de color blanco grisáceo, sin olor y sin sabor.

### b. Solubilidad

Practicamente insoluble en agua y en la mayoría de los solventes orgánicos, parcialmente soluble en ácidos y alcalis diluidos.

### c. pH. En suspensión acuosa al 10% es de 7.0 ( $\pm 1$ )

### d. Densidad Aparente

Por el método de la Comisión Mixta de Contacto para la determinación de densidad del material a granel, es de  $0.830 \text{ g/cm}^3 \pm 10\%$

### e. Pérdida al Secado.

No es mayor de 13%.

### f. Oxidantes

Tratar 5 g con 5 ml de agua y 1 ml de ácido acético, agitando hasta obtener una suspensión homogénea, agregar 0.5 ml de solución saturada de yoduro de potasio, mezclar y dejar reposar 5 minu--

tos. No se observa coloración azul, café o violeta.

g. Carbonatos

Mezclar 1 g con 5 ml de agua y agregar 2 ml de ácido clorhídrico. No se produce efervescencia.

h. Cloruros

Tratar 1 g con 10 ml de agua y 2 ml de ácido nítrico, agitar mecánicamente 30 minutos, agregar 10 ml de agua y filtrar agregar al filtrado 1 ml de nitrato de plata S.R. la turbidez producida no es mayor de la que se obtiene con 1 ml de solución 0.02 N de ácido clorhídrico.

i. Hierro

En un matraz cónico de 50 ml con tapón esmerilado se depositan 500 mg de muestra, agregar 20 ml de HCl diluido 1:5, se coloca el tapón y se agita fuertemente durante 5 minutos. Se filtra la suspensión, se lava con algunos ml de agua, se diluye con agua hasta 50 ml y agregar aproximadamente 40 mg de cristales de persulfato de amonio y 3 ml de S.R. de Sulfocianuro de amonio; cualquier coloración roja producida no es más oscura que la de un control que contiene 1 ml de solución tipo de hierro.

j. Metales Pesados

Se pesan aproximadamente 500 mg de muestra y se colocan en un crisol adecuado, se agrega suficiente ácido sulfúrico para humedecerla y con cuidado se incinera a baja temperatura hasta que se carbonice totalmente. A la masa contenida en el crisol se le agregan 2 ml de ácido nítrico, 5 gotas de ácido sulfúrico y se calienta cuidadosamente hasta el desprendimiento de humos blancos; enseguida se incinera entre 500 y 600°C hasta que el carbón se haya quemado. Se

enfria, se agregan 4 ml de ácido clorhídrico diluido 1:2, se tapa y se pone en baño de vapor durante 15 minutos y se evapora lentamente, se destapa y se evapora hasta sequedad. El residuo se humedece con una gota de ácido clorhídrico, se le agregan 10 ml de agua caliente y se digiere durante 2 minutos. Se le adiciona gota a gota S.R. de amoniaco hasta que la solución sea justamente alcalina al papel tornasol; se diluye con agua a 25 ml y con ácido acético diluido, se -- ajusta el pH entre 3 y 4, se filtra y se lava el crisol y el filtro con 10 ml de agua, los filtrados y los lavados reunidos se diluyen con agua hasta 40 ml y se mezcla. Estos no deberán tener una coloración más oscura que la de una solución Tipo que contenga 30 p.p.m. de plomo diluida con agua a 25 ml, a la cual se le agregan suficiente S.R. de amonio hasta obtener un pH entre 3 y 4 con papel tornasol y posteriormente se diluye a 40 ml.

#### k. Identificación

Tratar 1 g de muestra con 20 ml de agua y agitar hasta obtener una suspensión homogénea. Calentar a ebullición durante 2 minutos y dejar enfriar. A una porción de la masa obtenida agregar yodo S.R., se observa una coloración de azul violeta a azul intenso.

#### l. Límite Microbiológico

Satisface las pruebas microbiológicas para *Salmonella* y -- *Escherichia coli*.

### 3.- ESTUDIO DE TOXICIDAD.

Se efectuó el estudio de toxicidad del Vanpress, lograndose aplicar en los animales de prueba, dosis bastante elevadas, las cuales no pudieron incrementarse debido a problemas mecánicos que se presentaron( atascamiento de jeringas y agujas) por la naturaleza del producto.

Se efectuaron las siguientes pruebas con el producto Vanpress:

ANIMALES DE PRUEBA	PESO	SECCION	DOSIS APLICADA	VOLUMEN DE SUSPENSION	TIEMPO DE OBSERVACION
Ratones blancos, machos	26 ± 30 g	A	1 g/kg	1 ml	48 horas
		B	14.3g/kg	1 ml	48 horas
		C	35.7g/kg	1 ml	48 horas

Resultados por sección de 10 Animales de prueba cada una.

- A.- No se presentaron síntomas de intolerancia.
- B.- No se presentaron síntomas de intolerancia.
- C.- Se presentó malestar generalizado, debido a una distensión estomacal, el cual desaparece a las 48 horas de observación.

Conclusiones.

El producto Vanpress es atóxico.

Para la administración de mayores cantidades del producto se recomienda utilizar animales de prueba de mayor tamaño ( rata, cuyo, etc.).

## PARTE PRACTICA

### VII .- PRUEBAS DE COMPRESION DIRECTA DE ACIDO ASCORBICO (500 mg) CON VANPRESS

A) Para iniciar las pruebas de compresión directa con Vanpress se decidió utilizar un principio activo el cual fuera de uso diario como el ácido ascórbico. Este principio activo se encuentra ampliamente difundido en el campo farmacéutico, y se utiliza ya sea como monofármaco o como polifármaco. En la mayoría de los polifármacos - en los que participa en la formulación el ácido ascórbico se encuentra ocupando, en ésta, un gran porcentaje por lo que se decidió ---- hacer un monofármaco el cual contuviera una dosis alta del ácido ascórbico, además de que muchos laboratorios farmacéuticos así lo manufacturan.

La manufactura del ácido ascórbico en comprimidos (ya sea como mono o polifármaco) se efectúa generalmente por la Vía Humeda.

Como primera parte se decidió producir un comprimido de ácido ascórbico el cual contuviera 500 mg de éste, pero sin respetar las especificaciones del productor del Vanpress, el cual nos indica que se obtienen comprimidos satisfactorios utilizandolos cuando menos en proporciones de 1:1, además, de que un comprimido de 1 g por Vía --- Oral resulta ser demasiado molesto, por lo que se pensó utilizar menores proporciones del excipiente, y así analizar su comportamiento.

Al mismo tiempo se analiza el comportamiento del Vanpress con los lubricantes de contacto y de escurrimiento.

PARTE 1

MATERIAL

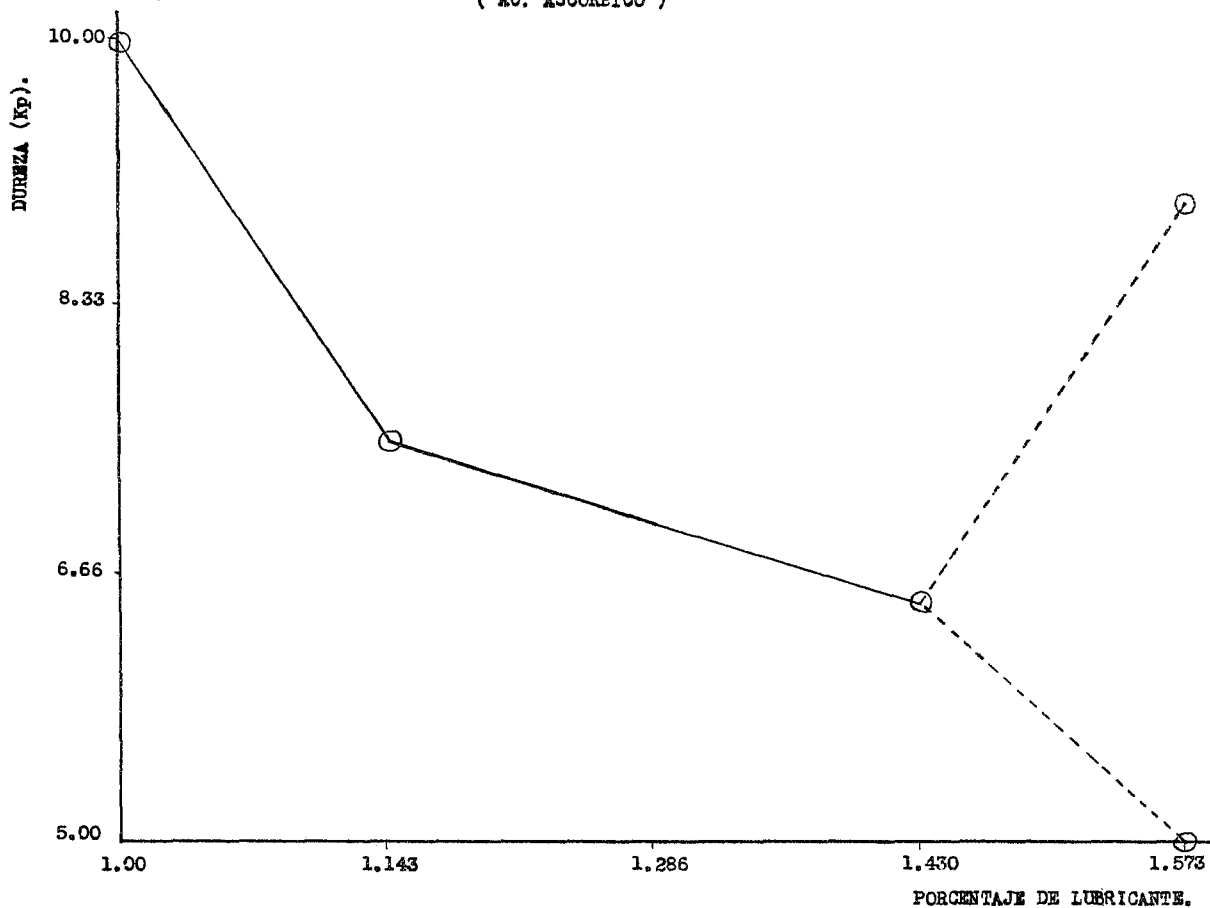
FORMULACION

	1	2	3	4	5
Acido Ascórbico 90%	556 mg	556 mg	556 mg	556 mg	556 mg
Vanpress	137	136	135	134	133
Estearato de Magnesio	7	8	9	10	11
Peso del comp. ( $\pm 2\%$ )	700 mg	700 mg	700 mg	700 mg	700 mg
Espesor (10 comps.)	41 mm	41 mm	40.5 mm	40 mm	40 mm
Dureza	10 Kp	7.5 Kp	7 Kp	6.5 Kp	5-9 Kp
Friabilidad	0.4%	se laminan	se laminan	se laminan	se laminan
Desintegración	5.1min	5.30min	6.4 min	7.1 min	5.0 min
Apariencia	B.I. - presenta en las caras laterales ligeras malformaciones,	B.I. -- mejor apariencia, pero se laminan	B.I. -- apariencia igual - que fórmula 2, pero se laminan igual.	B.I. -- buena - apariencia, pero se laminan do.	B.I. -- mala, - ya que se obtuvieron comprimidos - con dureza variada.
Observaciones	Le faltó a esta formulación un poco de lubricante de escurrimiento	Con ésta concentración de lubricante, ya se tuvieron problemas en laminación por lo que se debe de bajarla	Se aprecia que al aumentar concentración de lubricante, la dureza disminuye y la velocidad de desintegración aumenta	Exceso de lubricante.	Exceso de lubricante.

B.I. - Bordes Imperfectos

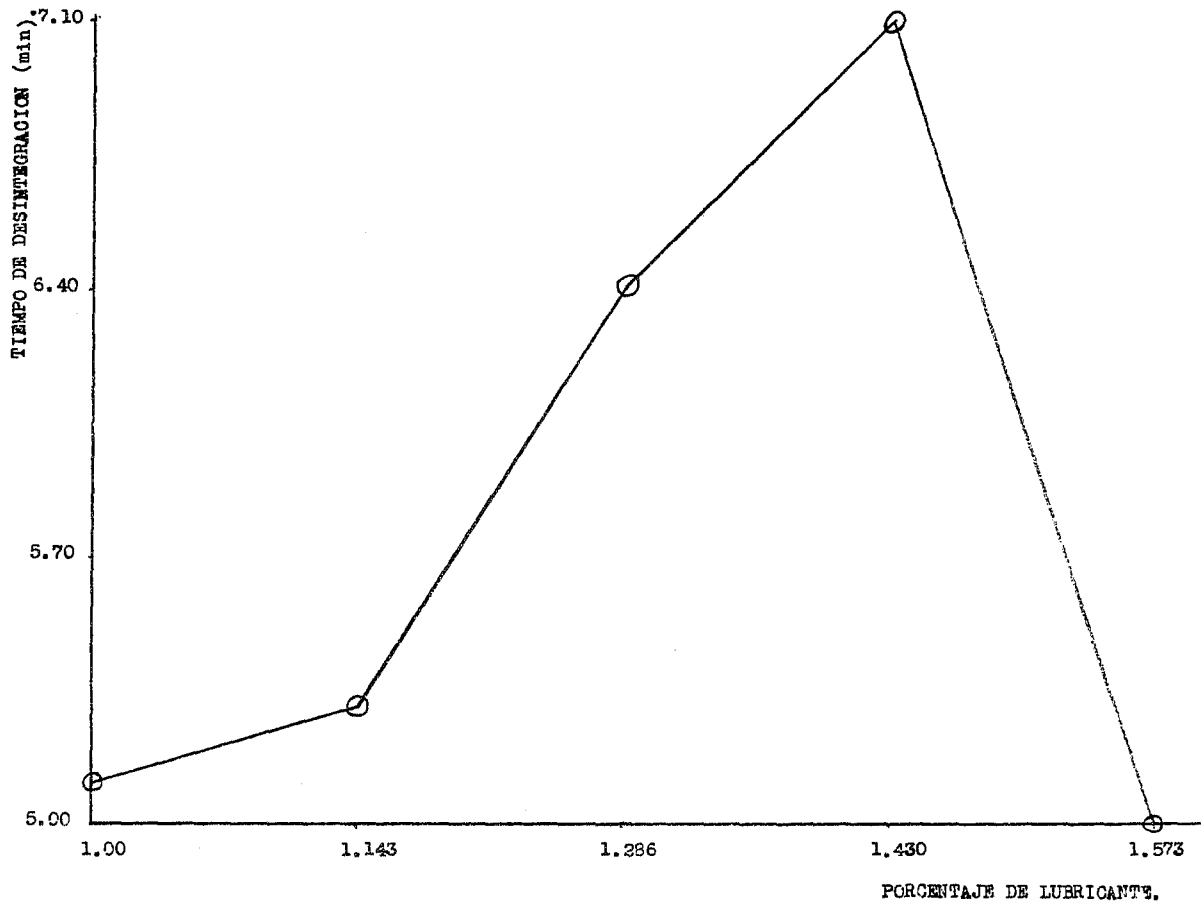


EFFECTO DE LA CONCENTRACION DEL LUBRICANTE EN LA DUREZA DEL COMPOSITIVO.  
( A.C. ASCOREICO )



EFFECTO DE LA CONCENTRACION DEL LUBRICANTE EN LA VELOCIDAD DE DESINTEGRACION.

( AC. ASCORBICO )



## PARTE 1

### ANÁLISIS DE RESULTADOS

Según se puede ver en la tabla anterior el mejor resultado fue el obtenido en la fórmula 1, en la cual se encuentra una mayor proporción de Vanpress y una menor proporción del lubricante de contacto (1%), además se obtiene una dureza adecuada y una velocidad de desintegración adecuada (la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos IV edición 1974 de como máximo 30 minutos).

En las demás formulaciones se puede observar claramente los efectos de la incrementación del lubricante como son: una disminución en la dureza del comprimido hasta llegar al punto en que (formulación 5) un exceso de lubricante ocasiona un mezclado irregular, por lo que se obtienen comprimidos de dureza variable. Con lo que respecta a la velocidad de desintegración se observa lo contrario al ir incrementando en la formulación la concentración del lubricante se observa un aumento en el tiempo de desintegración, hasta llegar al punto nuevamente (formulación 5) en que el exceso de lubricante hace que la velocidad de desintegración disminuya, debido a la débil unión entre las partículas ocasionada por el lubricante.

Como Parte 2 se decidió tratar de mejorar la formulación 1 de la Parte 1, se pensó en utilizar algún lubricante de escurrimiento (del tipo del almidón de maíz y del talco) con lo que seguramente al tener un mejor escurrimiento dentro de la tolva de alimentación, se corregirían los problemas de escoriaciones en las caras laterales.

Los problemas de los bordes imperfectos en el comprimido se debieron en todas las formulaciones a la máquina, ya que los punzones y matrices estaban ligeramente deteriorados.

PARTE 2

MATERIAL	FORMULACION							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Acido ascórbico 90% (mg)	556	556	556	556	556	556	556	556
Vanpress	126	126	125.5	125	124.5	124	123	132
Almidón	14	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Talco	-----	14	14	14	14	14	14	7
Estearato de Magnesio	4	4	4.5	5	5.5	6	7	5
Peso del Comprimido ( $\pm 2\%$ ) -mg-	700	700	700	700	700	700	700	700
Espesor (10 comprimidos). -mm-	40	38	41	39	38.5	38	40	39
Dureza (Kp)	7.5	9	6	9	8	7-9	6	6-12
Friabilidad (%)	0.8	0.41	Se laminan.	se laminan.	se laminan.	se laminan.	se laminan.	se laminan.
Desintegración (min).	6	5.4	5	5.3	5.6	6	6	4
Apariencia	B.I. mala en bordes	B.I.	B.I. buena apariencia.	B.I. tiene mejor apariencia.	B.I. presenta escoriaciones en las caras laterales.	B.I. pero tiende a desaparecer. Buena apariencia.	B.I. buena apariencia.	B.I. buena apariencia.
Observaciones	Requiere de mayor cantidad de lubricante	Mejor formulación que la Requiere un poco más de lubricante	Exceso de lubricante.	Bajar un poco la concentración de lubricante.	Presenta malformaciones en los bordes por lo que tiende a laminarse.	Exceso de lubricante, pero mejora la distribución de B.I.	Exceso de lubricante.	Faltó lubricante de escurreamiento.

B.I. - Bordes Imperfectos.

## PARTE 2

### ANALISIS DE RESULTADOS

De la tabla anterior se determina que la mejor formulación es la dos (2).

En la fórmula 1 se nota que el Almidón como lubricante de escurrimiento no funciona bien a esa concentración (2%), la cual no se quiso ya modificar debido a que se alteraría demasiado la concentración del excipiente de compresión directa, lo cual no es conveniente además esa formulación requería de mayor cantidad de lubricante de contacto, pero se afectaría seguramente la dureza al hacerlo.

La fórmula 2 proporcionó los mejores resultados, aunque requería un ligero incremento en lubricante de contacto, pero al hacerlo (fórmula 3) los comprimidos se afectan considerablemente ocasionando se laminación y un decremento en la dureza, el cual es difícil de explicar. En las demás formulaciones se observa nuevamente que al incrementar el lubricante de contacto la dureza se afecta inversamente y el tiempo de desintegración lo hace directamente.

En la formulación 8 se observa que al trabajar con una concentración de 1% de lubricante de escurrimiento (talco) se obtienen comprimidos con dureza variada, lo que indica que esta concentración no es la adecuada y debe de incrementarse.

A continuación, como Parte 3 se decidió observar el comportamiento del Vanpress utilizando una mezcla de lubricantes de contacto (Estearato de Magnesio - Acido Estéarico), y otras formulaciones utilizando también talco.

PARTE 3

MATERIAL	FORMULACION						
	1	2	3	4	5	6	7
Acido Ascórbico 90% (mg)	556	556	556	556	556	556	556
Vanpress	129	115	124	123	122	122	122
Talco	-----	14	14	14	14	11	7
Estearato de Magnesio	5	5	4	4	4	5.5	5
Acido Esteárico	10	10	2	3	4	5.5	10
Peso del Comprímido (±2%) -mg-	700	700	700	700	700	700	700
Espesor (10 comprimidos) -mm-	39	38	40	41	41	41	39.5
Dureza (Kp)	7-10	8	6.25	6	6	5.5	7-11
Friabilidad	se laminan	se laminan	se laminan	se laminan casi todas.	se laminan casi todas.	se laminan casi todas.	se laminan
Desintegración (min).	7	7.5	8	8.3	8	6	8
Apariencia	B.I. buena apariencia	B.I. buena apariencia	B.I. buena apariencia	B.I. buena apariencia.	B.I. buena apariencia.	B.I. buena apariencia.	B.I. buena apariencia
Observaciones	Dureza variable por exceso de lubricante	Exceso de lubricante	Se sienten demasiadas, exceso de lubricante	Exceso de lubricante.	Exceso de lubricante.	Demasiado flojo el comprimido.	No hubo dureza debido a falta de escurrecimiento, pero había exceso de lubricante

B.I. - Bordes Imperfectos

## PARTE 3

### ANÁLISIS DE RESULTADOS

De las formulaciones efectuadas en ésta Parte 3 podemos obtener los siguientes datos:

La utilización de mezclas de lubricantes de contacto ocasiona - que el producto tienda a aumentar la laminación.

Lo anterior se puede observar fácilmente si observamos las formulaciones 1 y 2:

La formulación 1 con mezcla de lubricantes de contacto produce comprimidos con una dureza variada, debido al exceso de lubricantes, en cambio la formulación 2 a pesar de tener la misma proporción de lubricantes de contacto y de contar además con el lubricante de escurrimiento produce mejores comprimidos.

En las demás formulaciones se observan los efectos causados nuevamente por incrementos en las concentraciones de lubricantes, aunque en lo que respecta con dureza no se notarán grandes cambios.

Como Parte 4 se decidió aumentar el peso de los comprimidos para observar de ésta forma los efectos de un aumento en la concentración del excipiente de compresión directa.

PARTE 4

MATERIAL

FORMULACION

	1	2	3	4	5
Acido Ascórbico 90%	556 mg	556 mg	556 mg	556 mg	556 mg
Vanpress	182	222.5	252.83	285.5	277.2
Talco	7.5	16	-----	-----	12
Estearato de Magnesio	4.5	5.5	8.17	8.5	4.8
Peso del Comp. ( $\pm 2\%$ )	750 mg	800 mg	817 mg	850 mg	850 mg
Espesor (10 comp.)	41 mm	44 mm	44 mm	45.1mm	45.1mm
Dureza	8 Kp	9 Kp	8 Kp	8.5 Kp	8.5 Kp
Friabilidad	1 %	2.5%	se lami--nan.	0.3%	tienden a lami--narse.
Desintegración	8.5min	7 min	8 min	7 min	7.2 min
Apariencia	B.I. buena apa---rien--cia.	B.I. buena apa---rien--cia.	B.I. buena apa---rien--cia.	B.I. buena apa---rien--cia.	B.I. - buena - apa----riencia
Observaciones	Se re-quería un po-co más de du-reza - 9-10Kp pero - se la-mina--ron al aumen-tarla.	Tienen dema--siada pér-di-da en la - prueba de - friabi-lidad.	Hizo - falta el lu-brican-te de escu--rri---miento	Buena formu-lación	Se puen-sa que aquí no ayudo - el lu--brican-te de - escu--rrimien-to.

B.I. - Bordes Imperfectos



## PARTE 4

### ANÁLISIS DE RESULTADOS

La Parte 4 nos arroja los siguientes resultados:

A un peso de 750 mg se obtienen muy buenos resultados, únicamente se requería aumentar ligeramente la dureza del comprimido y disminuir la pérdida de peso en la prueba de friabilidad; las proporciones de talco y estearato de magnesio (1% y 0.6% respectivamente) proporcionaron buen resultado.

En la formulación 2 al aumentar de peso se esperaban mejores resultados, pero las concentraciones de los lubricantes ocasionaron -- que hubiera una mayor pérdida en la prueba de friabilidad.

La formulación 3 contó únicamente con lubricante de contacto pero los resultados obtenidos no fueron satisfactorios, debido a que -- los comprimidos se laminaban.

La formulación 4 fue aumentada hasta un peso de 850 mg utilizando también lubricante de contacto, y los resultados obtenidos fueron bastante satisfactorios, ya que se logró incrementar la dureza de -- los comprimidos y además disminuir la pérdida por la prueba de friabilidad.

Posteriormente se decidió hacer una formulación al mismo peso -- pero que incluyera lubricante de escurrimiento obteniéndose buenos -- comprimidos también, pero los cuales tienen una ligera tendencia a -- laminarse.

La Parte 5 de éstas pruebas, consistió en comparar al Vanpress con otro tipo de excipiente para compresión directa.

PARTE 5

MATERIAL

FORMULACION

	1	2	3	4	5
Acido ascórbico 90%	556 mg	556 mg	556 mg	556 mg	556 mg
Avicel	51	51	57.8	102.5	-----
Lactosa Spray Dried	-----	-----	-----	44	126
Talco	-----	-----	-----	-----	14
Estearato de Magnesio	1	4.32	6.2	2.5	4
Acido esteárico	6	8.68	-----	5.0	-----
Peso del Comp. ( $\pm 2\%$ )	614 mg	620 mg	620 mg	710 mg	700 mg
Espesor (10 comp.)	38 mm	38 mm	38 mm	43 mm	40 mm
Dureza	6 Kp	7 Kp	6 Kp	8 Kp	6 Kp
Friabilidad	se lami-- nan.	0.72 %	se lami-- nan.	0.42 %	se lami-- nan to-- das.
Desintegración	4 min	3 min	3 min	2.5min	11.5min
Apariencia	B.I. pre-- sen-- tan es-- coria-- ciones en ca-- ras la tera-- les.	B.I. lige-- ras es-- coria-- ciones en ca-- ras la tera-- les.	B.I. pre-- sen-- ta me-- nos es-- coria-- ciones en ca-- ras la tera-- les.	B.I. pre-- sen-- ta es-- coria-- ciones en ca-- ras la tera-- les.	B.I. se ven poro-- sas.
Observaciones	Faltó lubri-- cante de con-- tacto de es-- curri-- miento	Faltó un po-- co más de lu-- brican-- te.	Faltó lubri-- cante.	Faltó lubri-- cante.	Exceso de lu-- brican-- te.

## PARTLE 5

### ANALISIS DE RESULTADOS

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Utilizandose excipientes para compresión directa como: Lactosa Spray dried y Avicel (celulosa microcristalina) y con diferentes concentraciones y mezclas de lubricantes de contacto y de escurrimiento se lograrón obtener dos formulaciones casi satisfactorias, ya que como se ve en las formulaciones 2 y 4 no hay laminación y se obtienen durezas apropiadas.

Un resultado de tomarse en cuenta es el que se muéstra en las formulaciones 1 y 2, en las cuales se observa como un incremento en los lubricantes de contacto, a falta de estos, logran formar una mejor formulación.

Se esperaba obtener un buen resultado en la formulación 3, utilizando como lubricante de contacto unicamente estearato de magnesio pero se vió que en éste caso funcionaba mejor la mezcla de lubricantes de contacto.

En la formulación 4 se pensó en lograr una buena formulación -- utilizando la mezcla de excipientes de compresión directa, con lo -- que se obtuvo en realidad un buen resultado.

En la formulación 5 se quizó unicamente observar los efectos -- que tendría la utilización de la Lactosa Spray dried unicamente, pero se notó que realmente no presenta buenos resultados utilizandose sola.

PARTE 6

MATERIAL

FORMULACION

Vía Humeda

Compresión Directa

Acido Ascórbico 90%	556 mg	556 mg
Lactosa	163.7	-----
Almidón	109.0	-----
Vanpress	-----	285.5
Talco	12.8	-----
Estearato de Magnesio	8.5	8.5
Peso del Comprimido ( $\pm 2\%$ )	850 mg	850 mg
Espesor (10 comprimidos)	45 mm	45.1 mm
Dureza	9 Kp	8.5 Kp
Friabilidad	0.25%	0.3%
Desintegración	10.2 min	7 min
Apariencia	B.I. buena apariencia	B.I. buena apariencia
Observaciones	Presentan escoriacio nes en ca- ras latera les.	No presen- tan esco-- riaciones en caras - laterales.

B.I. - Bordes Imperfectos

## PARTE 6

### ANÁLISIS DE RESULTADOS

Por último se decidió comparar la mejor formulación obtenida -- por compresión directa con Vanpress con una formulación de ácido ascórbico manufacturado por Vía Humeda.

Según los resultados obtenidos observamos que:

Las diferencias en cuanto a resultados obtenidos son mínimas ob-  
teniendo mejores resultados en la vía húmeda en cuanto a dureza y  
friabilidad, debido a que el agua utilizada para efectuar la granula-  
ción ocasiona que las partículas presenten mayor adherencia entre si  
Con lo que respecta a desintegración, la compresión directa la efec-  
tua con mayor rapidez, debido a que por encontrarse sin agua la for-  
mulación y al entrar en contacto con ella tiende a disgregarse rapi-  
damente.

Posteriormente se decidió a realizar la prueba de disolución pa-  
ra así determinar cual la realizaba más rápidamente y en mayor por-  
centaje (mayor liberación del principio activo, para que éste se en-  
cuentre en posibilidades de absorberse).

Según se muestra en la gráfica de velocidad de disolución de --  
los comprimidos obtenidos por compresión directa y por la vía húmeda  
se determina fácilmente que el mejor resultado es el obtenido por la  
compresión directa, ya que logra obtener un 96.61% de disolución con-  
tra un 76.68% de la vía húmeda después de 2 horas, dejando residuos.

Mediante éste resultado obtenido se pueden observar las grandes  
diferencias existentes entre la compresión directa y la vía húmeda.

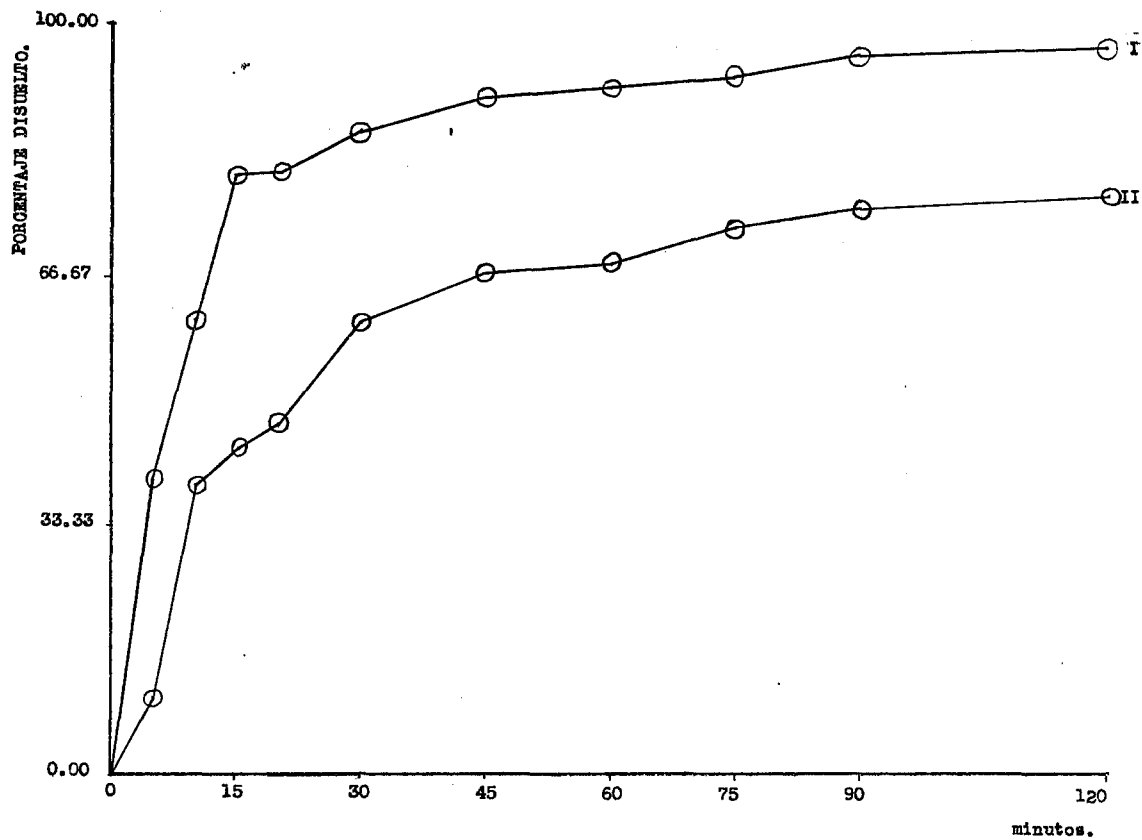
TABLA DE VELOCIDAD DE DISOLUCION

Tiempo (min)	Porciento de Principio Activo Liberado	
	Vía Humeda	Compresión Directa (Vanpress)
5	10.12	39.546
10	38.68	60.493
15	43.91	80.00
20	46.52	80.17
30	60.07	85.61
45	68.68	90.00
60	68.86	91.28
75	72.73	92.50
90	75.01	95.55
120	76.68	96.61

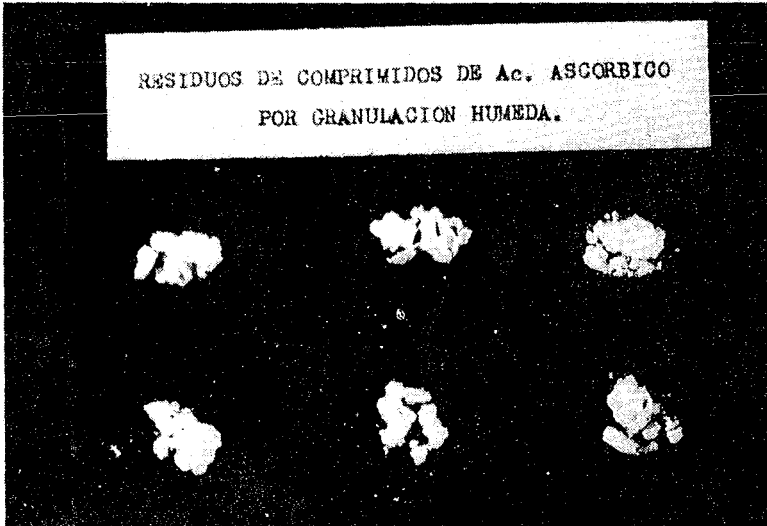
LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO EN FUNCION DEL TIEMPO.

I COMPRESION DIRECTA (VANPRESS).

II GRANULACION HUMEDA (ALMIDON).



RESIDUOS DE COMPRIMIDOS DE Ac. ASCORBICO  
POR GRANULACION HUMEDA.





## METODO DE ELABORACION Y ENSAYOS EFECTUADOS

Para efectuar la compresión del ácido ascórbico se utilizó una máquina comprimidora Colton 216 de 16 punzones y troqueles, utilizando punzones bicóncavos de 12,5 mm de diámetro, en  $400\text{Kg}/\text{cm}^2$  de presión.

Durante la compresión se tuvo el cuidado de rechazar los primeros comprimidos producidos, así como los finales, para así evitar -- que se obtuvieran comprimidos con pesos desproporcionados.

El espesor en el cual se sacaron cada uno de los comprimidos -- fue aquel en el que los comprimidos mostraron mejor apariencia, mejor dureza y menor friabilidad, (espesor óptimo).

Los ensayos efectuados fueron:

### 1. Peso

El peso de los comprimidos se efectuó mediante una balanza eléctrica monoplátallo Mettler H 7.

### 2. Dureza

Este ensayo se realizó con el aparato Erweka, tipo TBT, -- que presenta una escala graduada de 0 a 15 Kp, con divisiones de --- 0,25 Kp, no siendo posible determinar fracciones inferiores.

### 3. Espesor

El espesor se determinó con una reglilla adaptada para comprimidos.

### 4. Friabilidad

Se determinó con un friabilador Roche.

### 5. Desintegración

La prueba de desintegración se realizó con el desintegrador marca Robertshaw.

## 6. Uniformidad del Contenido

Pasa la prueba.

## 7. Contenido de Principio Activo

Se siguió la técnica descrita por la F.N.E.U.M. IV edición 1974, la cual dice:

Pesar cuando menos 20 tabletas de ácido ascórbico y pulverizarla, pesar el equivalente a cerca de 50 mg de ácido ascórbico, - con suficiente S.R. de ácido acético metafosfórico, para hacer una - pasta. Se pasa a un matraz volumétrico de 100 ml con ayuda de 25 ml de S.R. de ácido acético-metafosfórico, se agrega agua hasta el afo- ro y se mezcla. En un matraz cónico de 50 ml se deposita, medido -- con pipeta, un volumen de la solución equivalente a cerca de 2 mg de ácido ascórbico; se agrega 5 ml de S.R. de ácido acético-metafosfóri- co y se titula con solución tipo de diclorofenol-indofenol hasta que aparece coloración rosa, que debe persistir por lo menos durante 5 - segundos. Se efectua una prueba en blanco usando una mezcla de ---- 5.5 ml de S.R. de ácido acético-metafosfórico y 15 ml de agua, para hacer las correcciones necesarias.

## 8. Disolución

Se utilizó un aparato de control de disolución marca Han-- son Research Corporation, modelo 72 RL-115.

Como líquido de disolución se utilizarón 900 ml de agua destila- da, libre de CO<sub>2</sub>, manteniéndola todo el ensayo a  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . El com- primido una vez <sup>2</sup>introducido en el cesto de disolución fue sometido a un régimen de giro de 50 rpm.

A intervalos de tiempo previamente fijados se mide 1 ml de mues- tra, el cual es inmediatamente reemplazado por un volumen igual de -

agua destilada libre de  $\text{CO}_2$  a  $37^\circ\text{C}$ . La duración del ensayo fue de - 120 minutos.

La concentración de ácido ascórbico se determina midiendo la -- absorción a 265 nm frente a una muestra de agua destilada utilizada como blanco.

Se preparó una curva estandar de 0.5 a 25 microgramos en la --- cual se interpolaron los valores de las absorbancias problema en los diferentes tiempos obteniéndose así una concentración la cual requereía únicamente multiplicarse por el factor de Dilución.

#### 9. Lectura de Absorbancias

Se determinaron en un espectrofotómetro Varian Techtron.

### CONCLUSIONES PARTE ACIDO ASCORBICO

a. La compresión directa presenta múltiples ventajas a com paración de la vía húmeda, ya que logra disminuir el tiempo de desin tegración y aumentar la disolución del comprimido.

b. La concentración adecuada de Vanpress para compresión - directa es de 1:1, con respecto al principio activo, pero se obtie-- buenos comprimidos también haciendo pruebas, como en mi caso, se ob tuvieron muy buenos comprimidos usando un 33.6% de Vanpress en la -- formulación.

c. El Vanpress funciona muy bien con el lubricante de con tacto Estereato de Magnesio, pero con mezcla de éste y ácido esteárico ya no se obtienen buenos resultados. La concentración a la cual el lubricante de contacto trabaja mejor es al 1%.

d. El Vanpress funciona también muy bien con lubricante de escurrimiento (con talco más que con almidón de maíz) a una concentración de 2% de talco, y 0.6% de Estearato de Magnesio.

VIII.- COMPARACION ENTRE EXCIPIENTES PARA COMPRESION DIRECTA  
UTILIZANDO COMO PRINCIPIO ACTIVO ACIDO ACETIL SALICILICO

En esta sección VIII se decidió utilizar otro principio activo de elevado consumo. El ácido Acetil Salicílico también es manufacturado por la mayoría de los Laboratorios Farmacéuticos por Vía Húmeda con lo que éste ácido se hidroliza perdiendo por lo tanto actividad y a consecuencia no se podrán alcanzar niveles terapéuticos satisfactorios.

Después de haber observado las ventajas de la compresión directa sobre la vía húmeda en la parte 6 inciso VII, se decidió hacer -- en éste inciso VIII, una comparación entre los excipientes más comúnmente utilizados para la compresión directa, analizando sus resultados.

Los excipientes de compresión directa seleccionados fueron la Lactosa Spray dried y la Celulosa Microcristalina o Avicel, los cuales se comparan contra el Vanpress.

MATERIAL Y METODOS

En ésta Parte , se utilizó ácido acetil salicílico como principio activo, a una dosis de 100 mg por comprimido, que equivalen a un 40% en relación a la fórmula porcentual total de los componentes.

En la Tabla que a continuación se muestra, se presentan las fórmulas ensayadas.

Todos los comprimidos se obtuvieron en forma directa en una máquina comprimidora Stokes modelo F monopunzón, y se utilizaron punzones bicóncavos de 10 mm. La fuerza de compresión fué de 300 Kg/ cm<sup>2</sup>.

## MATERIAL

## FORMULACION

1

2

3

Acido Acetil Salicilico	100 mg	100 mg	100 mg
Vanpress	148.25	-----	-----
Lactosa Spray Dried	-----	148.25	-----
Avicel	-----	-----	148.25
Estereato de Magnesio	1.75	1.75	1.75
Peso del Comprimido ( $\pm 2\%$ )	250 mg	250 mg	250 mg
Espesor (10 comprimidos)	26 mm	26.9 mm	28 mm
Friabilidad	0.03%	0.01%	0.03%
Dureza	6.25 Kp	7.0 Kp	6.75 Kp
Desintegración	30 segundos	9.15 minutos	45 segundos
Apariencia	Muy Buena	Muy Buena	Excelente
Observaciones	Comprimidos ligeramente menos blancos que formulación 2.	Se obtienen comprimidos muy blancos.	Comprimidos ligeramente menos blancos, que -- fórmula 2.

Todos los comprimidos se sacaron en un espesor óptimo, el cual proporcionaba el mejor comprimido.

Los ensayos efectuados fueron:

1. Peso

Se determinó individualmente el peso para cada comprimido mediante una balanza eléctrica monoplatisillo Mettler modelo H 7.

2. Dureza

Se realizó con el aparato Erweka tipo TBT, que presenta -- una escala graduada de 0 a 15 Kp, con divisiones de 0.25 Kp, no siendo posible determinar fracciones inferiores.

3. Espesor

Se determinó con una reglilla adaptada para comprimidos.

4. Friabilidad

Se determinó con un friabilador Roche.

5. Desintegración

Se realizó con un aparato Robertshaw, el cual cumple con las especificaciones de la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos IV edición 1974.

6. Disolución

Se determinó utilizando el aparato de control de disolución marca Hanson Research Corporation modelo 72 R L - 115, el cual cumple con las especificaciones de la F.N.E.U.M. IV edición 1974. Este aparato de disolución consta de seis vasos en los cuales se ponen una muestra por vaso, pudiendose así determinar seis muestras a la vez, con lo que se obtienen resultados de Disolución más cercanos a la realidad.

Como líquido de disolución se utilizó HCl 0.1 N (pH= 1.1-1.3) manteniendo todo el ensayo a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Al comprimido una vez introducido en el vaso, el cual contenía 900 ml de líquido de disolución fue sometido a un régimen de giro de 100 rpm.

La concentración de Ac. Acetil Salicílico se determinó midiendo la absorción a 228 nm de una solución que contenía 2 ml de HCl 0.1 N y ac. Acetil salicílico disuelto al tiempo respectivo, aforándose posteriormente a 25 ml con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0.1 N.

Se preparó una curva estandar de 0.5 a 25 microgramos/ml en la que se interpolaron los valores de las absorbancias problema en los diferentes tiempos, obteniéndose así una concentración, la cual solamente requería multiplicarse por el factor de dilución.

Como blanco de referencia se utilizó  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0.1 N.

#### 7.- Absorción

Se utilizó un espectrofotómetro marca Varian Techtron.



TABLA DE VELOCIDAD DE DISOLUCION

Porciento de Principio Activo Liberado

Tiempo (min)	Vanpress	Lactosa S.D.	Avicel
5	62.57	0.511	14.83
10	83.61	2.477	24.48
15	88.88	2.628	34.13
20	90.15	4.520	42.36
30	95.64	8.715	56.25
45	96.31	13.967	73.22
60	97.38	18.240	84.21
75	98.38	23.382	90.76
90	98.39	27.503	93.63
120	98.87	38.844	99.26

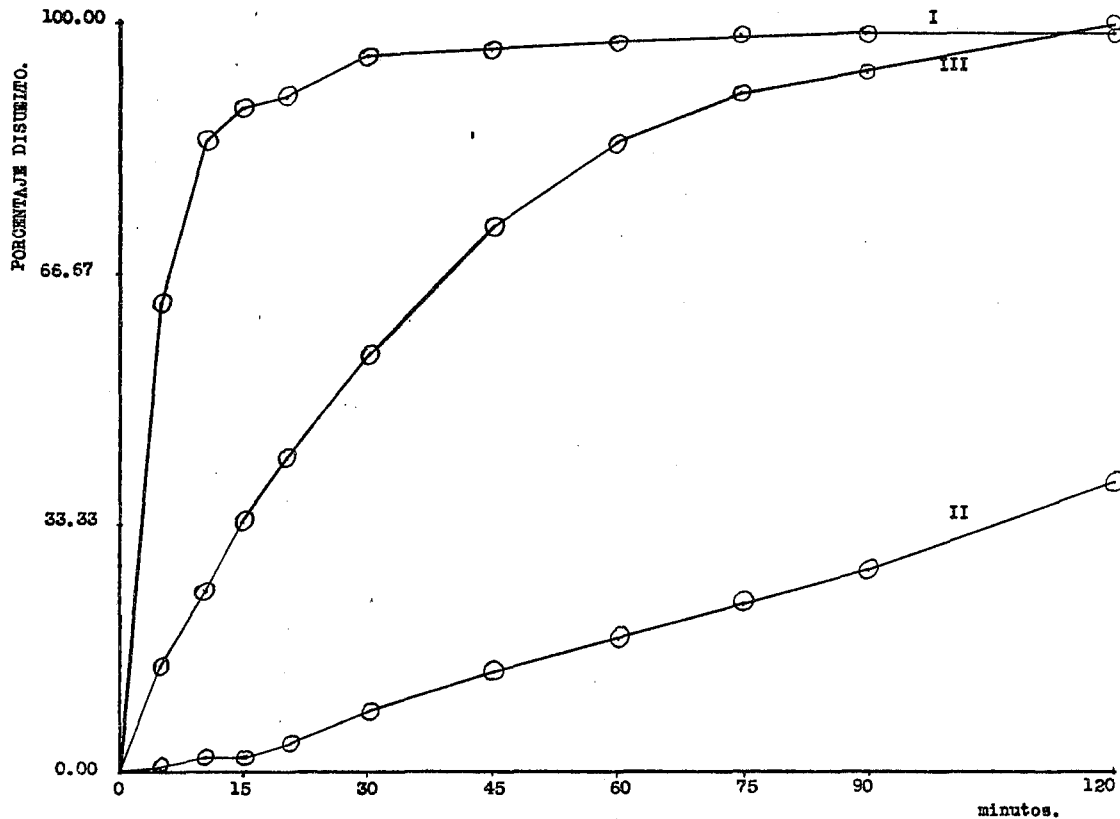
LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO EN FUNCION DEL TIEMPO.

COMPRESION DIRECTA.

I VANPRESS.

II LACTOSA SPRAY dried.

III AVICEL.



## RESULTADOS

De los comprimidos obtenidos en las tres diferentes formulaciones observamos lo siguiente:

La formulación 2 a base de Lactosa Spray dried presenta un porcentaje menor de pérdida debido al roce (friabilidad), la formulación 1 y 3 presentan el mismo porcentaje, el cual se considera como aceptable.

Respecto a la dureza, la diferencia de ésta entre la más débil y la más fuerte fue de 0.75 Kp, siendo de la formulación más fuerte a la menos; Avicel, Lactosa Spray dried y Vanpress. La dureza obtenida para cada una de las formulaciones se considera aceptable tomando en cuenta el tamaño del comprimido.

Para la prueba de desintegración en comprimidos de aspirina la F.M.E.U.M. IV edición 1974 da un tiempo de desintegración de 5 minutos, los resultados observados fueron los siguientes:

La formulación con Vanpress logra un tiempo de desintegración de 30 segundos (0.5 minutos), la formulación con Avicel 45 segundos (0.75 minutos), mientras que la formulación en base de Lactosa Spray dried no pasa ésta prueba, debido a que su tiempo de desintegración fue de 9.15 minutos.

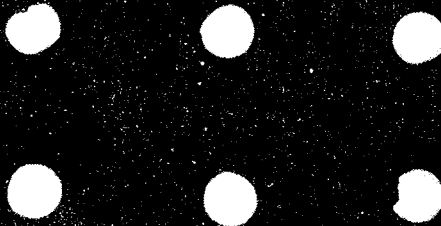
Con lo que respecta a la prueba más importante, la Disolución se observa que los resultados obtenidos eran casi los esperados, debido a los obtenidos en la prueba de Desintegración.

El mejor resultado obtenido en ésta prueba fue el de la formulación con Vanpress, ya que según se observa en la gráfica de porcenta

je de principio activo disuelto contra tiempo a los 30 minutos se encuentra un 95.64% disuelto en el medio, mientras que la formulación con Avicel a ese tiempo unicamente se ha disuelto un 50.25%. De la formulación con Lactosa spray dried solamente se había disuelto a los 30 minutos un 8.71%, lo que significa que este excipiente no resulta aceptable para la compresión directa ( al menos en estas pruebas ), ya que seguramente se forman uniones interpartícula con lo que la liberación del principio activo se dificulta.

La prueba de disolución se continuó durante 120 minutos, y los resultados observados a ese tiempo fuerón que la formulación con Vanpress había liberado un 93.87% al final de la prueba, la formulación con Avicel un 99.26% y la formulación con Lactosa spray dried unicamente un 38.34%, por lo que al observarse las canastillas de acero inoxidable se encontrarón residuos, los cuales se anexan en la siguiente fotografia.

ESTUDIOS DE COMPACTADOS DE ASPIRINA  
POR COMPRESION DIRECTA  
CON LACTOSA SPRAY dried.



IX.- COMPRIMIDOS DE METIMAZOLA  
UTILIZANDO VANPRESS POR COMPRESION DIRECTA

Se escogió a la Metimazola como principio activo en los comprimidos con Vanpress como excipiente, ya que se quería determinar el comportamiento de éste último, debido a que su concentración en el comprimido sería altísima (alrededor de 1600 %) en comparación con la cantidad de Metimazola por comprimido.

La metimazola es conocida también con los nombres de: Metimazol; 1-Metilimidazol-2-tiol; 1-Metil-2-Mercaptoimidazol; Mercazol; Metazol; Tacapzol; Ticapzol; Favistan; Danantizol; Frentirox; Basolan; Tapazol.

La acción farmacológica de la Metimazola es de inhibición de las hormonas tiroideas, lo que hace útil el tratamiento del hipertiroidismo. La Metimazola no inactiva las hormonas ya formadas almacenadas en el coloide tiroideo o circulando en el plasma, ni interfiere con la eficacia de hormonas tiroideas administradas por vía oral o parenteral.

La Metimazola se administra por vía oral. Suele darse en tres dosis iguales a intervalos de 8 horas.

La dosis inicial es de 15 mg/día para casos leves, de 30-40 mg/día para casos de intensidad media y de 60 mg/día para enfermos con hipertiroidismo grave.

## MATERIAL Y METODOS

En ésta última parte se utilizó Metimazola como principio activo, a una dosis de 5 mg por comprimido, que equivale a un 6.67% en relación a la fórmula porcentual total de los componentes.

La fórmula 1 realizada con Vanpress por Compresión Directa se compara con una formulación ya ensayada por Vía Humeda, con lo que así se podrán conocer las alternativas que arroja cada formulación.

Los comprimidos de las dos formulaciones fueron obtenidos por compresión en una máquina rotativa Stokes FJS B82, con 33 punzones y troqueles, se utilizaron punzones bicóncavos de 6 mm.

Los excipientes de cada fórmula se pesaron en cantidad suficiente para así obtener suficientes comprimidos con un peso de 75 mg cada uno.

Durante la compresión se tuvo el cuidado de rechazar las unidades que salían de las especificaciones normadas.

La Tabla que a continuación se anexa muestra las dos diferentes formulaciones con sus respectivos excipientes y sus análisis físicos realizados.

## MATERIAL

## FORMULACION

	1	2
Metimazola	5 mg	5 mg
Vanpress	63.25	-----
Almidón	-----	9.4
Lactosa	-----	60.0
Talco	-----	0.05
Estearato de Magnesio	6.75	0.55
Peso del Comprimido ( $\pm 2\%$ )	75 mg	75 mg
Espesor (10 comprimidos)	22 mm	24 mm
Friabilidad	0.02%	0.018%
Dureza	7 Kp	7 Kp
Desintegración	2 minutos	4.5 minutos
Apariencia	Ligeramen te menos blancas - que formu lación 2, Excelente	Excelente
Observaciones	Ninguna	Ninguna



## ENSAYOS

Los ensayos efectuados fuerón:

### 1. Peso

Se deteminó individualmente el peso para cada comprimido - mediante una balanza eléctrica Mettler H 7 de 0 a 160 gramos.

### 2. Dureza.

Se realizó éste ensayo con el aparato Erweka tipo TBT, que presenta una escala graduada de 0 a 15 Kp, con divisiones de 0.25 Kp no siendo posible determinar fracciones inferiores.

### 3. Contenido de Principio Activo

Se siguió la técnica descrita por la F.N.E.U.M. IV edición 1974. Se pesan y se pulverizan cuando menos 20 comprimidos de Metimazola. En un matraz volumétrico de 100 ml se depositan una porción pesada de polvo, equivalente a cerca de 120 mg de Metimazola. Se -- agregan aproximadamente 80 ml de agua, el matraz se tapa y se agita manual o mecanicamente durante 30 minutos. Se diluye con agua hasta el aforo y se mezcla. Se filtra y se pasan 50 ml del filtrado a un matraz cónico de 125 ml. Por medio de una bureta se adicionan ----- 3.5 ml de solución 0.1 de NaOH, se mezcla y se agregan, agitando, -- aproximadamente 7 ml de solución 0.1 N de nitrato de plata. Se agre ga 1 ml de S.I. de azul de Bromotimol y se continúa la valoración -- con solución 0.1 N de NaOH hasta la aparición de color verde azuloso permanente. Cada ml de solución 0.1 N de NaOH equivale a 11.42 mg - de C H N S.

4 6 2

#### 4. Espesor

Se determinó con una reglilla adaptada para medir espesor en comprimidos.

#### 5. Friabilidad

Se determinó en un friabilador Roche.

#### 6. Desintegración

Se realizó con el desintegrador marca Robertshaw, el cual cumple con los requisitos de la F.N.E.U.M. IV edición, 1974.

#### 7. Disolución

Se realizó en un aparato de disolución marca Hanson Research Corporation modelo 72 HL-115, el cual cumple con las especificaciones de la F.N.E.U.M. IV edición 1974.

Como líquido de disolución se utilizó agua destilada libre de  $\text{CO}_2$ , manteniendo todo el ensayo a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Los comprimidos una vez introducidos en el medio, el cual contenía 900 ml del medio de disolución, se sometieron a un régimen de giro de 50 rpm.

La concentración de Metimazola se determinó midiendo la absorción a 252 nm. y se uso como blanco agua destilada libre de  $\text{CO}_2$ .

#### 8. Absorción

Se determinó en un espectrofotómetro marca Varian Techtron

TABLA DE VELOCIDAD DE DISOLUCION

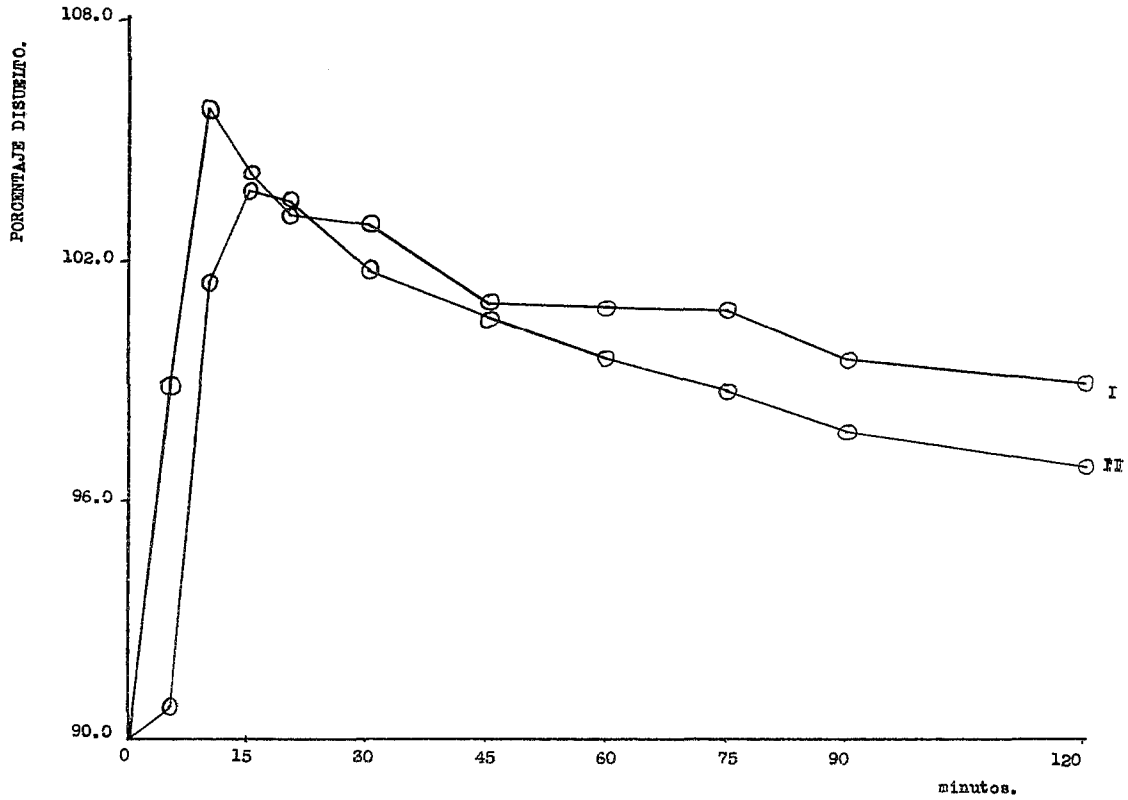
Porciento de Principio Activo Liberado

Tiempo (min)	Vía Humeda	Compresión Directa (Vanpress)
5	90.82	98.78
10	101.44	105.70
15	103.69	104.10
20	103.40	103.13
30	101.69	102.85
45	100.57	100.88
60	99.56	100.80
75	98.72	100.74
90	97.70	99.51
120	96.80	98.92

LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO EN FUNCION DEL TIEMPO.

I METIMAZOLA (VANPRESS).

II METIMAZOLA (GRANULACION -  
HUMEDA).



## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Las dos formulaciones efectuadas, proporcionarán resultados muy positivos, en los cuales notamos según los resultados observados en la Parte analítica física los siguientes:

Friabilidad mínima para las dos pruebas

Dureza muy buena con respecto al tamaño del comprimido

Desintegración con mayor rapidez para la formulación con el Vanpress, aunque los resultados obtenidos para la Vía Humeda son también muy buenos.

Apariencia excelente para las dos formulaciones

En cuanto a la prueba de disolución realizada se observan los siguientes resultados:

La formulación de compresión directa realizada con Vanpress libera mayor concentración de principio activo, lo que seguramente indica que el proceso de compresión directa evita posibles decompósitos del principio activo, lo que no puede evitar la vía húmeda ya que al humectar al material para efectuar la granulación ocasiona seguramente pérdidas por descomposición del principio activo. El resultado de ésta prueba de disolución nos muestra como el Vanpress al encontrarse en una elevada proporción en la formulación libera completamente al principio activo, no ocurriendo esto cuando se utilizan proporciones mínimas de éste, como ocurrió en la Parte 1 de ésta Tesis.

## X.- CONCLUSIONES

Se revisó la capacidad de compresibilidad del excipiente de Compresión Directa, Vanpress, cuya monografía es propuesta para la Farmacopéa Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, y se encontró que este producto tiene un comportamiento adecuado como excipiente, con el que se obtuvieron comprimidos de calidad constante y biodisponibles ("in vitro"), los cuales mejoran a los obtenidos por los métodos de Granulación.

El comportamiento de este excipiente con los lubricantes arrojó los siguientes resultados:

1.- El Vanpress en presencia de lubricante de contacto (Estearato de Magnesio) proporciona comprimidos de elevada dureza y baja friabilidad, no observándose esto cuando se utiliza Acido Estéarico.

Utilizandose mezclas binarias de Lubricantes, se observan los siguientes resultados:

Lubricante de Contacto - Lubricante de Escurrimiento (Estearato de Magnesio - Talco) Se obtuvieron comprimidos con buena dureza y baja friabilidad. Estearato de Magnesio - Almidón de maíz Se obtuvieron comprimidos demasiado flojos.

Lubricante de Contacto - Lubricante de Escurrimiento (Estearato de Magnesio - Acido Estéarico) Se obtuvieron comprimidos demasiado flojos con tendencia a la laminación.

2.- Se determina la concentración mínima a utilizar de excipiente de Compresión Directa, Vanpress, con la que se asegura la ob--

tención de comprimidos aceptables.

3.- La comparación entre excipientes de Compresión Directa fue favorable para el Vanpress, debido a que los resultados obtenidos en disolución, indican que mientras que el Vanpress a los 30 minutos libera un 95% de principio activo, el Avicel libera un 56% y la Lactosa Seca Atomizada unicamente un 8%.

4.- El comportamiento del Vanpress en comprimidos con dosis bajas de principio activo, por ejemplo 5 mg, es bastante satisfactorio debido a su autocompresibilidad.

5.- Comparando formulaciones de Compresión Directa con Vanpress, una de Acido Ascórbico y otra de Metimazola, contra formulaciones de los mismos principios activos manufacturados por Granulación Húmeda y utilizando la Prueba de Disolución como base, se observó que las formulaciones efectuadas por Compresión Directa, logran mejores resultados que los logrados por la Vía Húmeda, la cual en el caso de los comprimidos de Acido Ascórbico después de someterlos a prueba -- durante 120 minutos en medio acuoso dejaron residuos de materiales en la malla de acero inoxidable que las contenía.

Se considera necesario remarcar la importancia que tiene la Compresión Directa, como método de manufactura de comprimidos, ya que mediante éste se logran obtener:

- a. Productos con mayor calidad y estabilidad.
- b. Productos con elevada liberación de principio activo.

En cuanto al aspecto económico, la Compresión Directa proporciona grandes ahorros en:

a. Maquinaria

Suprime el uso de hornos de secado.

b. Servicios

Evita el consumo de calefacción para el secado y baja el -- consumo de energía eléctrica.

c. Horas Hombre

No se requiere de efectuar la granulación, la cual generalmente se efectúa manual, se evita la preparación de carros para secado y se evita que el Químico analice varios excipientes.

d. tiempo

El tiempo significa dinero en una Empresa.





## BIBLIOGRAFIA

1.- Cámara Nacional de la Industria de Laboratorios Químico Farmacéuticos. Symposium sobre la biodisponibilidad de los medicamentos. 1976.

2.- Carstensen. J.T. The teory of Pharmaceutical Systems. Volume I & II. Academic Press. New York and London. 1973.

3.- Carstensen. J.T., Lai. T., Prasad. V. USP Dissolution Test I Adequacy of mixing. Journal of Pharmaceutical Sciences. 66, 4, 607. 1977.

4.- Carstensen. J.T., Wright. J.L., Blessel. K., Sheridan. J. USP Dissolution Test II. Sigmoid Dissolution profiles from Directly - Compressed Tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences. 67, 1, 48. 1978.

5.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 26 a. Edición.

6.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. IV edición. 1974.

7.- Fishburn. E. an Introduction to Pharmaceutical Formulation. Pergamon Press.

8.- Galimberti. G. Algunas observaciones sobre tecnología Farmacéutica. Revista de la Sociedad Química de México. 17, 193. 1973.

9.- Hess. H. Under the Microscope. Pharmaceutical Technology --- International. Octubre de 1978.

10.- Higuchi. T., Arnold. R., Tacker. J., Busse. W. The Physics - of tablet compression I. Journal of the American Pharmaceutical Association. 38, 210. 1949.

11.- Higuchi. T., Strickland. W., Busse. W. The Physics of tablet compression. Mechanism of action and evaluation of tablet lubricants. Journal of American Pharmaceutical Association. 49, 35. 1960.

12.- Holk. H., Miya. T. Laboratory guide in Pharmacology. Burgess Publishing Co. 1960.

13.- Husa. W. The quality of compressed tablets, particularly as to solubility and ease of desintegration. Journal of the American --- Pharmaceutical Association. XVII, 38. 1928.

14.- Lachman. L., Lieberman. H., Kaning. J. The teory and practice of Industrial Pharmacy. 2 a. Edición. Henry Kimpton Publishers. London. 1976.

15.- Litter. M. Farmacología Experimental y Clínica. Quinta Edición. Editorial el Ateneo. 1977.

16.- Martin. A., Swarbrich. J., Cammarata. A. Physical Pharmacy. 2 a. Edición. Henry Kimpton Publishers. London.

17.- Martin. E., Chase. G., Deno. R., etc. Remington's Pharmaceutical Sciences. 13 a. Edición. Mack Publishing Co. 1965.

18.- Martinez Valls. L., Idoate. A., Vega. F., Grijalba. A. Comprimidos de Medazepam. Velocidad de Disolución. *IL Farmaco*. Edizione Practica. Año XXXIV No 10. Octubre de 1979.

19.- Parrott. E. Pharmaceutical Technology. Burgess Publishing -- Company. 1971.

20.- Pharmacopée Francaise. Octava Edición. 1968.

21.- Sandell. E. Galenical Pharmacy. A.B Thule. Stockholm. 1968.

22.- Shafer. E., Wollish. E., Engel. C. The Roche Friabilator. Journal of the American Pharmaceutical Association. 45, 114. 1956.

- 23.- Shah, G., Miodozeniec, A. Mechanism of surface lubrication.  
Journal of Pharmaceutical Sciences. 66, 10, 1377. 1977.
- 24.- The Merck Index. Octava Edición. 1963.
- 25.- The United States Pharmacopeia. XIX Edición.