

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



"NORMALIZACION DE TABLETAS DE PARACETAMOL, DIAZEPAM E  
IBUPROFENO POR COMPRESION DIRECTA. SU ESTABILIDAD QUIMICA  
Y CARACTERISTICAS FISICAS EN COMPARACION AL METODO DE  
GRANULACION HUMEDA."

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR:

ELBA DE JESUS ELIAS RODRIGUEZ  
LOURDES PETRONILA TORRES MADRID

PARA OPTAR AL TITULO DE:

LICENCIADA EN QUIMICA Y FARMACIA

MARZO DE 1989



T  
615.43  
E 42 n

Ej

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

LICENCIADO JOSE LUIS ARGUETA ANTILLON

SECRETARIO GENERAL

INGENIERO RENE MAURICIO MEJIA MENDEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

DOCTOR FRANCISCO CASTILLO

SECRETARIO

DOCTORA AMINTA ACEITUNO DE KAFIE

UES BIBLIOTECA CENTRAL  
  
INVENTARIO: 10107332

A S E S O R E S

LICENCIADA ANA ILMA MARTINEZ

LICENCIADA CONCEPCION MARINA VIDAURRE

JURADO EXAMINADOR

DOCTORA AURA ALIDA DE VALLADARES

LICENCIADA RHINA ALICIA RIVERA FUNES

LICENCIADA RHINA ANTONIETA TOLEDO

## A G R A D E C I M I E N T O S

- SINCERAMENTE AGRADECEMOS A LA LICENCIADA CONCEPCION MARIN. VIDAURRE Y LICENCIADA ANA ILMA MARTINEZ POR LA VALIOSA AYUDA QUE NOS BRINDARON EN LA ELECCION DE NUESTRO PUNTO DE TESIS, Y LA ORIENTACION Y COLABORACION EN EL DESARROLLO DEL TRABAJO.
  
- A NUESTRO JURADO CALIFICADOR POR EL DECIDIDO ESFUERZO REALIZADO Y DESINTEREZADA COLABORACION PARA LLEVAR A FELIZ TERMINO ESTE TRABAJO.
  
- A CORPORACION BONIMA, S. A. POR LA OPORTUNIDAD QUE NOS BRINDO DE REALIZAR NUESTRAS PRACTICAS.
  
- Y A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE DE UNA U OTRA FORMA NOS BRINDARON SU AYUDA OPORTUNA Y ESPONTANEA.

D E D I C A T O R I A

- A DIOS TODO PODEROSO POR SU INMENZA MISERICORDIA Y BONDAD.
  
- A LA MEMORIA DE MI MADRE : VICENTA MADRID.
  
- A MI PADRE : JOSE LUIS TORRES ZAMORA, CON AMOR Y AGRADECIMIENTO ETERNO.
  
- A MI ESPOSO : SALVADOR AGUILAR CASTILLO, CON AMOR POR EL APOYO QUE SIEMPRE ME BRINDO.
  
- A MIS HIJOS :  
EILEEN PAMELA Y  
ALEJANDRO JOSE  
POR CONSTITUIR MI PRINCIPAL MOTIVACION.
  
- A MIS HERMANOS Y HERMANA, CON CARIÑO ESPECIAL.
  
- A ANABELL, CON MUCHO CARIÑO.

- A MI COMPAÑERA DE TESIS Y A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE DE UNA U OTRA FORMA CONTRIBUYERON AL LOGRO DE MI META,-  
CON SINCERO AGRADECIMIENTO .

LOURDES.

D E D I C A T O R I A

- A DIOS TODOPODEROSO POR ILUMINAR MI MENTE Y DARME FORTALEZA  
HASTA LA FINALIZACION DE MI CARRERA.
  
- A MIS PADRES :  
  
CRUZ ELIAS Y  
  
ELVIRA ANGELA RODRIGUEZ DE ELIAS,  
  
CON CARIÑO Y RESPETO POR TODO SU APOYO .
  
- A MI ESPOSO :  
  
JOSE ANTONIO TORRES, CON AMOR Y ETERNO AGRADE-  
CIMIENTO POR TODA SU COMPRESION Y APOYO .
  
- A MIS PEQUEÑOS HIJOS:  
  
JOSE ALBERTO Y  
  
LAURA ESMERALDA  
  
CON AMOR ESPECIAL .
  
- A MIS HERMANOS, CON CARIÑO Y AMOR .
  
- A MI CUÑADA NOHEMY, CON MUCHO CARIÑO .
  
- A MIS FAMILIARES, COMPAÑEROS Y AMIGOS COMO UN RECUERDO .

ELBA.

## INDICE DE CONTENIDO

	<u>Pág. No.</u>
INDICE DE CONTENIDO.....	i
INDICE DE TABLAS.....	iv
INDICE DE GRAFICAS.....	vii
I- RESUMEN.....	1
II- INTRODUCCION.....	2
III-GENERALIDADES.....	4
1. Métodos de fabricación de tabletas	4
1.1 Granulación Seca.....	7
1.2 Granulación Humeda.....	8
1.3 Compresión Directa.....	11
2. Estabilidad de Productos Farmacéu- ticos.....	15
2.1 Estabilidad de Formas Farmacéuti-- cas Sólidas.....	19
2.2 Estabilidad en Tablas.....	21
2.3 Principios de Cinética Química....	24
IV- DESCRIPCION Y PROPIEDADES DE LAS MATE- RIAS PRIMAS.....	30
V- PARTE EXPERIMENTAL.....	48
1. Material, Equipo y Reactivos.....	48

2. Normalización y Estudio de Estabili-	
dad de cada una de las formulaciones	51
A-PARACETAMOL.....	51
a) Monografía.....	51
b) Farmacología.....	53
c) Desarrollo de la Formulación para	
Compresión Directa .....	54
d) Estudio de Estabilidad.....	67
d <sub>1</sub> ) Metodología	
d <sub>2</sub> ) Resultados	
d <sub>3</sub> ) Discusión	
B-DIAZEPAM.....	81
a) Monografía.....	81
b) Farmacología.....	83
c) Desarrollo de la Formulación para	
Compresión Directa.....	84
d) Estudio de Estabilidad.....	100
d <sub>1</sub> ) Metodología	
d <sub>2</sub> ) Resultados	
d <sub>3</sub> ) Discusión	
C-IBUPROFENO.....	110
a) Monografía.....	110
b) Farmacología.....	112
c) Desarrollo de la Formulación para	
Compresión Directa.....	113

d) Estudio de Estabilidad .....	125
d <sub>1</sub> ) Metodología	
d <sub>2</sub> ) Resultados	
d <sub>3</sub> ) Discusión	
VI- CONCLUSIONES.....	135
VII-BIBLIOGRAFIA.....	139
APENDICE I : Técnicas de Preparación de Reac <u>tivos</u> .	ix
APENDICE II: Técnicas Empleadas en las Deter <u>minaciones Físico-Químicas</u> .	xi

INDICE DE TABLAS

<u>TABLA</u>	<u>Pág.No.</u>
I- Ensayos de normalización para la fórmula de tabletas de Paracetamol 500 MG - por el método de compresión directa...	59
II- Resultados del estudio de estabilidad de tabletas de Paracetamol 500 MG por compresión directa a 32°C.....	73
III- Resultados del estudio de estabilidad de tabletas de Paracetamol 500 MG por granulación húmeda a 32°C.....	74
IV- Resultados del estudio de estabilidad de tabletas de Paracetamol 500 MG por compresión directa a 55°C.....	75
V- Resultados del estudio de estabilidad de tabletas de Paracetamol 500 MG por granulación húmeda a 55°C .....	76

VI-	Ensayos de normalización para la fórmula de tabletas de Diazepam 10 MG por el método de compresión directa.....	89
VII-	Resultados del estudio de estabilidad de tabletas de Diazepam 10 MG por compresión directa a 32°C .....	104
VIII-	Resultados del estudio de estabilidad de tabletas de Diazepam 10 MG por granulación húmeda a 32°C .....	105
IX-	Resultados del estudio de estabilidad de tabletas de Diazepam 10 MG por compresión directa a 55°C .....	106
X-	Resultados del estudio de estabilidad de tabletas de Diazepam 10 MG por granulación húmeda a 55°C.....	107
XI-	Ensayos de normalización para la fórmula de tabletas de Ibuprofeno 400 MG por el método de compresión directa .....	113

XII-	Resultados del estudio de estabilidad de tabletas de Ibuprofeno 400 MG por <u>compresión</u> directa a 32°C .....	127
XIII-	Resultados del estudio de estabilidad de tabletas de Ibuprofeno 400 MG por <u>granulación</u> húmeda a 32°C.....	128
XIV-	Resultados del estudio de estabilidad de tabletas de Ibuprofeno 400 MG por <u>compresión</u> directa a 55°C.....	129
XV-	Resultados del estudio de estabilidad de tabletas de Ibuprofeno 400 MG por <u>granulación</u> húmeda a 55°C.....	130

INDICE DE GRAFICOS

<u>GRAFICO</u>	<u>Pág. No.</u>
1- Gráfico de control en proceso de <u>varia</u> ción de peso. Compresión directa para- cetamol 500 MG tabletas .....	61
A <sub>1</sub> - Paracetamol 500 MG tabletas. <u>Concentra</u> ción vrs tiempo a 32°C.....	77
A <sub>2</sub> - Curva de ajuste por el método de los - mínimos cuadrados. Paracetamol 500 MG tabletas concentración vrs tiempo a 32°C	78
A <sub>3</sub> - Paracetamol 500 MG tabletas. <u>Concentra</u> - ción vrs tiempo a 55°C.....	79
A <sub>4</sub> - Curva de ajuste por el método de los - mínimos cuadrados. Paracetamol 500 MG - tabletas. Concentración vrs tiempo a 55°C	80
2- Gráfico de control en proceso de varia- ción de peso. Compresión directa. <u>Diaze</u> pam 10 MG tabletas.....	92

A <sub>5</sub>	Diazepam 10 MG tabletas. Concentración vrs tiempo a 32°C.....	108
A <sub>6</sub>	Diazepam 10 MG tabletas. Concentración vrs tiempo a 55°C.....	109
3-	Gráfico de control en proceso de variación de peso. Compresión directa. Ibuprofeno 400 MG .....	117
A <sub>7</sub>	Ibuprofeno 400 MG tabletas. Concentración vrs tiempo a 32°C.....	131
A <sub>8</sub>	Curva de ajuste por el método de los mínimos cuadrados. Ibuprofeno 400 MG tabletas. Concentración vrs tiempo a 32°C .....	132
A <sub>9</sub>	Ibuprofeno 400 MG tabletas. Concentración vrs tiempo a 55°C.....	133
A <sub>10</sub>	Curva de ajuste por el método de los mínimos cuadrados. Ibuprofeno 400 MG tabletas. Concentración vrs tiempo a 55°C .....	134

En el presente trabajo se realizó un estudio comparativo entre el proceso de compresión directa y el de granulación húmeda para la fabricación de tabletas. Para ello se tomaron en cuenta los siguientes aspectos:

- Eficiencia del proceso
- Costo de producción
- Características físicas de las tabletas
- Estabilidad físico-química del producto.

Se desarrollaron las formulaciones para compresión directa de cada principio activo y se diseñó un estudio de estabilidad acelerada colocando los productos a 55° y 32°C de temperatura y 49% de humedad relativa durante 3 meses. Las determinaciones químicas se hicieron espectrofotométricamente de acuerdo a ensayos oficiales.

Se concluyó que las tabletas obtenidas por el método de compresión directa son igualmente estables que las obtenidas por granulación húmeda.

II- I N T R O D U C C I O N

El objetivo de este trabajo es comparar la estabili-dad química y física de tres principios activos: Paracetamol, Diazepam e Ibuprofeno, en tabletas obtenidas por dos métodos: Comprensión directa y granulación húmeda.

Para cumplir dicho objetivo se elaboró inicialmente una fórmula para comprimir directamente cada uno de los principios activos. Durante el proceso de normalización se buscó que las tabletas cumplieran con los requisitos de calidad especificados para cada una, para lo cual las tabletas fueron evaluadas de acuerdo a las siguientes propiedades físicas: Peso, espesor, dureza, desintegración, friabilidad y disolución.

Una vez normalizada la formulación para compresión directa se tomaron muestras de cada producto y se sometieron a un estudio de estabilidad acelerada, por un período de 3 meses a una temperatura de 55°C. y otro de 4 meses a 32°C.; siendo la humedad relativa de 49 % en ambos casos.

En iguales condiciones se colocaron muestras de los mismos principios activos en tabletas fabricadas por -

Granulación Humeda. Periódicamente se evaluaron las - características físico-químicas de las tabletas en estu dio. Se tabularon los datos obtenidos y se graficaron los resultados de la valoración del principio activo sig uiendo una cinética de cero órden (C vrs t), presenta n do finalmente las conclusiones obtenidas.

El trabajo fué realizado en los Laboratorios de Coro poración Bonima, S. A.

## 1. METODO DE FABRICACION DE TABLETAS:

La mayoría de formas de dosificación de medicamentos son comercializadas como tabletas. Las tabletas ofrecen comodidad en cuanto a la administración, identificación y precisión en la dosificación al consumidor; y para el fabricante ofrecen costos relativamente bajos y una alta productividad.

Las tabletas pueden ser de diferentes formas, tamaños, colores, con cubierta o sin cubierta.

La mayor parte de los principios activos carecen de propiedades de cohesión y de flujo por lo que se hace necesaria la adición de sustancias que le confieran tales características.

Si el principio activo ocupa la mayor parte del peso de la tableta, la cantidad de excipiente deberá ser mínima.

A concentraciones bajas del componente activo, cantidades adecuadas de sustancias inertes deberán ser agregadas para hacer una tableta de tamaño y peso conveniente. La composición química de una mezcla para tabletas puede ser:

- Principio Activo
- Diluyentes ó Excipientes
- Absorbentes
- Aglutinantes
- Desintegrantes
- Lubricantes
- Correctivos

No todos estos componentes son necesarios para hacer las tabletas, por ejemplo, algunos de estos -- pueden cumplir con más de una función, tal es el caso del almidón que puede actuar como aglutinante, desintegrante y diluyente a la vez.

La selección del diluyente y otros excipientes dependerá de las propiedades físicas y químicas del principio activo, del proceso de compresión y de las propiedades finales de la tableta.

La compatibilidad física y química del principio activo con los excipientes propuestos se determina de estudios de preformulación bajo condiciones extremas de temperatura, humedad y luz.

Las formulaciones para la fabricación de tabletas-

deben cumplir con los siguientes requerimientos --  
básicos:

- Flujo adecuado de la mezcla en la tolva y uni--  
formidad de llenado de la matriz.
- Suficientes propiedades cohesivas para formar -  
una tableta firme y resistente bajo compresión.
- Propiedades lubricantes que eviten la adhesión-  
de la tableta a los punzones y a la matriz.
- Uniformidad de dosis del principio activo en caa  
da tableta.
- Satisfactoria liberación del principio activo -  
después de su administración, (buena biodisponii  
bilidad del principio activo).
- Capacidad de ser procesada en un equipo con al-  
ta velocidad de producción.

Existen tres procesos principales de fabricación  
de tabletas comprimidas:

- a) Granulación seca
- b) Granulación Húmeda
- c) Compresión Directa.

La elección del mejor proceso de tableteado estará  
basada en las propiedades del principio activo, su

concentración y los costos de operación. En general, en el desarrollo de una forma farmacéutica de tabletas, tanto la granulación por vía húmeda como la -- compresión directa, son incluidas en el estudio; -- sin embargo, la granulación húmeda puede ser obviada en los siguientes casos: cuando el principio activo es sensible a la humedad y al calor, cuando la remoción del solvente es difícil, ó si el costo del proceso no es satisfactorio. La compresión directa no es adecuada cuando el principio activo, va en altas concentraciones ó tiene escasas propiedades de flujo y cohesión.

#### 1.1 METODO DE GRANULACION SECA (PRE-COMPRESION).

Este consiste en hacer pasar el material en polvo a través de un granulador especial que consta de cuchillas de acero inoxidable que rozan -- entre si a gran presión y velocidad y producen unas láminas o partículas compactas e irregulares que luego se reducen a tamaño conveniente a través de un tamiz de acero inoxidable de de-- terminado diámetro. También se puede obtener -- el granulado comprimiendo el polvo directamente en las máquinas compresoras obteniéndose table-

tas imperfectas, las cuales son después trituradas en un granulador para obtener los gránulos. Estos gránulos son lubricados con un material - adecuado para evitar que se adhieran a los punzones y a las matrices en el momento de obtener los comprimidos finales. 1/

## 1.2 GRANULACION HUMEDA.

La granulación húmeda es el método convencional donde los polvos son convertidos a gránulos con un adecuado flujo y propiedades cohesivas para obtener una buena tableta. Como su nombre lo indica, un líquido, usualmente agua, es incorporado a los polvos para formar una masa húmeda, la cual es procesada a una forma granular y luego secada. En general, el flujo de las operaciones para el proceso de granulación húmeda es el siguiente:

- Tamizado de los polvos secos
- Mezclado en seco
- Humectación

---

1/ MANUAL DE PRACTICAS DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA I. Facultad de Química y Farmacia, - U.E.S., 1975.

- Granulación de la masa húmeda
- Secado del granulado
- Tamización de los gránulos secos
- Adición del lubricante y desintegrante
- Compresión.

Raramente los polvos adquieren suficientes propiedades cohesivas sólo con la adición de agua u otro líquido, como para formar gránulos con la dureza adecuada después del secado. Usualmente se requiere agregar un aglutinante para unir o reunir las particulares de los polvos. Los aglutinantes comunmente usados son polímeros naturales o gomas sintéticas solubles en agua. Con principios activos sensibles al agua se emplean líquidos anhidros en unión con solvente en el que el aglutinante sea soluble.

#### VENTAJAS DE LA GRANULACION HUMEDA.

- Las características físicas del principio activo y excipientes generalmente no son determinantes para el proceso.
- Una amplia variedad de material pulverulento puede ser procesado en esta forma.
- Polvos finos y voluminosos pueden hacerse

manejables.

- Puede obtenerse una buena incorporación del principio activo aún en bajas concentraciones.

#### DESVENTAJAS DE LA GRANULACION HUMEDA.

- Es un proceso largo con un gran número de etapas.
- Requiere largo tiempo de proceso, particularmente durante el secado.
- Alto costo de fabricación, mano de obra y capital de trabajo.
- Pérdida de algunos materiales durante el proceso.
- Grandes posibilidades de contaminación cruzada.
- Problemas asociados con drogas sensibles al calor y al agua.
- Problemas de manejo de material que forman masas pegajosas.
- Necesidad de un adecuado espacio físico por la diversidad de equipo.

### 1.3 COMPRESION DIRECTA

El tableteado por compresión directa requiere de un verdadero excipiente ligante, por ejemplo: emcompress, avicel, lactosa esprayada y otros. Estos deberán poseer buenas propiedades cohesivas en la forma seca y ser capaz de incorporar otros materiales para dar una compactación fuerte con una presión baja de la máquina. En este método la compresibilidad es un término algunas veces usado para describir la capacidad ligante de los excipientes en la compresión directa.

La relativa capacidad de un excipiente por sí mismo para formar una fuerte compactación en compresión directa, puede también ser una medida de su habilidad para "acarrear" otros materiales. A altas concentraciones del principio activo las propiedades de flujo y compresión influirán grandemente al escoger el excipiente. Aún bajas concentraciones de principio activo pueden afectar negativamente el poder de arrastre de algunos excipientes. Los lubricantes -- también pueden disminuir marcadamente las cualidades de compresión de muchos excipientes para

compresión directa.

Una vez que una formulación ha sido desarrollada es importante mantener bajo control las propiedades de la misma de tal forma que la uniformidad física y calidad de compresión del ligante pueda ser asegurada.

#### PRINCIPIOS ACTIVOS.

Las propiedades físicas del principio activo, - particularmente cuando éste se dosifica en altas concentraciones, son importantes en el tableteado por compresión directa. A concentraciones superiores del 50% del peso de la tableta, los principios activos finamente pulverizados o aquellos de tipo adhesivo, no son adecuados para aplicar este método ya que a menudo - dan problemas de flujo y falta de uniformidad - de llenado de la matriz. El principio activo - seleccionado deberá tener como cualidades propias una forma cristalina o de gránulo fino, y el excipiente escogido deberá ser un ligante - efectivo para que el tableteado por compresión directa, pueda ser hecho a una concentración de

principio activo tan alta como 80 - 85%. A niveles más altos de principio activo éste deberá poseer flujo y propiedades ligantes por si mismo para poder ser comprimido directamente. Las propiedades físicas de las partículas que constituyen el principio activo son menos críticas a concentraciones más bajas. Sin embargo el tamaño de la partícula debería ser preferiblemente mantenido dentro del mismo rango del tamaño de las partículas del excipiente ligante con el fin de homogenizar la mezcla de polvos y obtener uniformidad de contenido de principio activo en las tabletas.

#### VENTAJAS DE LA COMPRESION DIRECTA.

- Bajo costo de producción, ya que el proceso se realiza en un tiempo relativamente corto y con poca mano de obra.
- La compresión directa consta de 2 ó 3 etapas de proceso comparada a las muchas etapas de la granulación húmeda.
- Los materiales están en proceso por un corto período de tiempo, resultando en una menor oportunidad para contaminación y haciendo

más fácil la aplicación de las buenas prácticas de manufactura.

- La ventaja de la no granulación de las partículas primarias es de suma importancia ya que los componentes activos originales son comprimidos sin cambio físico o químico, dando como resultado una mayor estabilidad física y química.

#### DESVENTAJAS DE LA COMPRESION DIRECTA.

- Las limitaciones físicas del principio activo y la de los excipientes.
- Algunas veces es necesario suavizar la presión del tableteado compensandola con formulaciones más complicadas.
- Alto costo de las materias primas. 2/

## 2 ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS.

La estabilidad de un producto farmacéutico puede ser definida como la capacidad de una formulación en particular, en un contenedor específico, para mantener dentro de las especificaciones establecidas, sus propiedades físicas, químicas, terapéuticas y toxicológicas. También puede ser definida como el tiempo desde la fecha de fabricación hasta aquel tiempo en que su actividad química o biológica no sea menor que un nivel predeterminado de la potencia rotulada, y en el que sus características físicas no han cambiado apreciablemente. 3/

La seguridad de que el producto permanecerá convenientemente estable durante su vida de estantería deberá obtenerse de una acumulación de datos a cerca del mismo en el empaque en que va a ser comercializado. Estos datos deberán incluir parámetros que proporcionen un perfil que garantice que la identidad, efectividad, inocuidad, pureza y potencia del producto permanecerán constantes dentro de los lími

---

3/ REMINGTON'S, JOSEPH PRICE. FULLERTON COOK Y ERIC W. MARTIN. Farmacia Práctica de Remington. México UTEHA, 1953, Cap. 81, pág. 1419

tes establecidos para el mismo desde que es elaborado hasta que llega al consumidor.

La Farmacopea de los Estados Unidos en su XXI edición define cinco tipos de estabilidad:

- a) Estabilidad terapéutica
- b) Estabilidad toxicológica
- c) Estabilidad química
- d) Estabilidad física
- e) Estabilidad microbiológica

Generalmente la evaluación de la estabilidad de productos farmacéuticos, se realiza a través de estudios químicos y físicos. Estos estudios están interrelacionados, ya que factores físicos, tales como calor, luz y humedad pueden iniciar o acelerar reacciones químicas, mientras que cada vez que una medición es hecha sobre un componente químico las dimensiones físicas son incluidas en el estudio.

Sabemos que la estabilidad física de una formulación es muy importante por tres razones principales:

- a) Un producto farmacéutico debe poseer una apariencia adecuada. Cualquier cambio en ésta, tal como cambio del color puede causar desconfianza en el consumidor.
- b) Dado que algunos productos son dispensados en contenedores de dosis múltiple, la uniformidad de contenido del principio activo a través del tiempo deberá estar asegurada.
- c) La biodisponibilidad del principio activo deberá mantenerse constante a través de toda la vida de estantería del producto.

Las causas químicas de deterioro del principio activo han sido clasificadas como Incompatibilidades, oxidación, reducción, hidrólisis, racemización y otras.

A través de un estudio de estabilidad se evalúa la permanencia del principio activo dentro de la forma farmacéutica con el fin de aceptar o rechazar una formulación.

Existen tres formas principales de inestabilidad que se pueden presentar y que conducirían a una de

cisión de rechazo.

- Disminución en el contenido del principio activo - de la preparación respecto al límite especificado.
- El aparecimiento de sustancias tóxicas formadas como productos de degradación.
- Disminución de la biodisponibilidad como consecuencia de cambios sustancias en sus características - físicas o por la disminución de la concentración - del principio activo. 4/

---

4/ REMINGTONS JOSEPH PRICE, FULLERTON COOK Y ERIC W. MARTIN. Farmacia Práctica de Remingtons, México, Uthea, Cap. 81, Pág. 1419.

## 2.1 ESTABILIDAD EN FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS

Un principio activo en forma de dosificación sólida se descompone más lentamente (en la mayoría de los casos) que el mismo principio activo en suspensión o solución.

La razón para esto es que la vía de descomposición predominante es la hidrólisis; obviamente las formas farmacéuticas líquidas constituyen un sistema mucho más propicio para la hidrólisis debido a la presencia de agua. Además, las moléculas en los sólidos están fijamente acomodadas, mientras que en las formas líquidas están sujetas a movimientos al azar, de manera que las posibilidades de interacción son mayores en los líquidos que en los sólidos.

En cuanto a la oxidación, el oxígeno disuelto en los líquidos está ventajosamente disponible para la reacción, mientras que en la fase sólida la oxidación ocurre solamente en la superficie con el oxígeno gaseoso, ya que internamente las moléculas están un poco más protegidas.

Los ensayos hechos a principios activos en for

mas farmacéuticas sólidas son menos precisos que - en formas farmacéuticas líquidas, debido a la heterogeneidad de la forma de dosificación sólida. -- Existe también el problema de que la descomposición en las formas sólidas no es exactamente la misma - en cada forma unitaria. De manera que la cinética- de descomposición a menudo encontradas precisas en sistemas líquidos nunca se encontrarán así en el - caso de formas sólidas de dosificación.

Mientras los estudios de cinética en los líquidos- podrían a veces llevarse a cabo bajo órdenes de -- reacción diferente, una forma sólida de dosificación raramente es estudiada más allá de una vida media- pudiendo distinguirse solamente entre vías de des- composición de primero a cero orden. 5/

---

5/ JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES. Vol. 67, - 1978. p. 443 - 460.

## 2.2 ESTABILIDAD EN TABLETAS

Las tabletas son definidas como formas posológicas sólidas que contienen sustancias medicinales con o sin diluyentes adicionales. Pueden clasificarse de acuerdo al método de manufactura en tabletas moldeadas ó tabletas comprimidas (USP)

Para que una tableta se considere estable ésta debe mantener su tamaño, forma, peso y color original bajo condiciones normales de manejo y almacenamiento, a través de toda su vida de estantería, por lo tanto la disponibilidad in-vitro del principio activo no deberá cambiar -- apreciablemente con el tiempo.

Para predecir la estabilidad de las tabletas normalmente se toman como parámetros las siguientes determinaciones:

- Friabilidad: Las tabletas son sometidas a una rotación de 25 r.p.m. por cinco minutos con la finalidad de evaluar la firmeza del producto en condiciones normales de manejo.
  - Dureza: Es la resistencia a quebrarse o frac
-

turarse y puede ser medida con aparatos apropiados llamados durómetros.

- Disolución: Estos ensayos se realizan en jugo gástrico o jugo intestinal a 37° C, a menos que la monografía del producto indique otra cosa. Cuando no ocurren cambios significativos, una disolución no alterada perfila una fórmulación de tableta usualmente constante en cuanto a su biodisponibilidad.
- Desintegración: Estos ensayos pueden ser usados para detectar cambios periódicos en las características físicas de una tableta, pero estas pruebas deben ser correlacionadas con la disolución.
- Valoración Físico-Química.  
con este ensayo se determina la concentración de principio activo en la tableta. Aunque hay excepciones, el 90 % de la potencia rotulada es reconocida como el mínimo nivel de potencia aceptable en un estudio de estabilidad.

El método de análisis utilizado en el ensayo es muy importante, de aquí que debe reunir las siguientes características:

- Confiable: Que sea exacto y preciso (reproducible).

- Específico: Que diferencie entre el principio activo y los productos de degradación.
- Sensible: Que sea capaz de detectar cantidades mínimas de lo que se investiga.

En ciertos casos se puede sacrificar la especificidad pero nunca la precisión, y ésto puede darse cuando en la monografía se menciona otra prueba auxiliar para detectar las sustancias que se busca medir. 6/

Uno de los objetivos de realizar un estudio de estabilidad acelerada es determinar si los componentes usados en una formulación son los adecuados, antes de comercializarla.

---

6/ SBARTI DE NUDELMAN, NORMA E. Estabilidad de Medicamentos. Edit. El Ateneo Buenos Aires 1975.

### 2.3 PRINCIPIO DE CINETICA QUIMICA

Los estudios de estabilidad están encaminados-

a:

- Calcular la constante de descomposición
- Calcular la fecha de expiración de un medicamento.

Uno de los factores que inciden grandemente en la degradación de medicamentos es la temperatura.- Al colocar un producto a altas temperaturas se le está sometiendo a un envejecimiento acelerado pues to que las reacciones de descomposición se verán - favorecidas.

Se puede seguir diversos métodos para evaluar la - estabilidad acelerada, siendo los más usados: 7/

- Método de Arrhenius
- Método Empírico
- Método Gráfico

El método empírico es el más práctico y se basa en la cuantificación del principio activo cada cierto tiempo de acuerdo a la temperatura a que es sometido.

---

7/ LACHMAN, LEON AND LIEBERMAN, H. The Theory and Direct Of. Industrias Pharmacy. Leanfebiger - Philadelphia. 1970.

En el método gráfico se considera el orden de reacción. 8/. En una reacción de primer orden su velocidad es proporcional a la concentración de uno solo de los principios activos. Como la proporcionalidad es directa se puede expresar:

$$\frac{\Delta C}{\Delta t} = K \quad \text{donde} \quad \Delta C = \text{el cambio en la concentración}$$

$\Delta t$  = variación del tiempo

$K$  = constante de proporcionalidad

Como la concentración del principio activo disminuye con el tiempo el signo de  $\Delta C$  es negativo:

$$-\frac{\Delta C}{\Delta t} = K \iff \frac{\Delta C}{\Delta t} = -K$$

$$\Delta C = C_f - C_i \quad \text{donde:}$$

$$\Delta t = t_f - t_i \quad C_f = \text{concentración final}$$

$C_i$  = concentración inicial

$t_f$  = tiempo cuando se tiene  $C_f$ .

$t_i$  = tiempo a  $C_i$ .

---

8/ MARON SAMUEL H. Y CARLE F. PRUTTON. Fundamentos de Físico-química. 8a. Reimpresión. México, 1978.

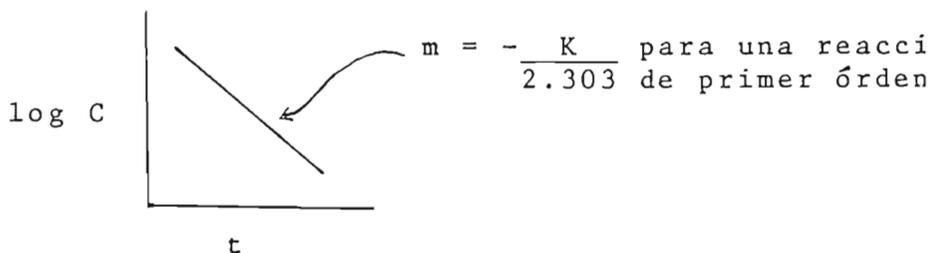
aplicando derivados:

$$\frac{dc}{dt} = -KC$$

Integrando:  $2.303 \log \frac{C}{C_i} = -Kt$

Por tanto:  $\log C_f = -\frac{K}{2.303}t + \log C_i$  (Ec.de linea

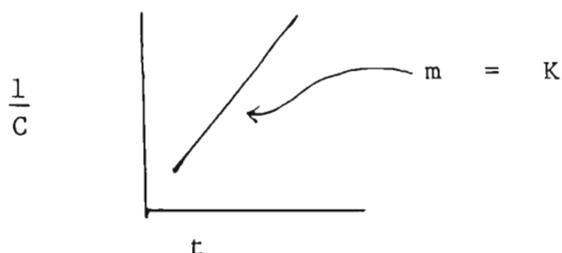
Si graficamos obtenemos una línea recta con pendiente negativa:



Para una reacción de segundo orden, o sea cuando la velocidad de reacción, depende de dos sustancias -- reaccionantes, la ecuación que se obtiene es:

$$\frac{1}{C} = \frac{1}{C_i} + Kt$$

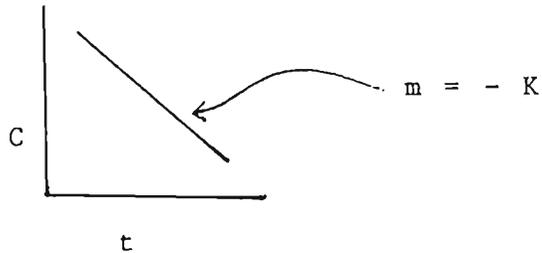
Graficando:



- Cuando la degradación es debida a otras razones-  
(Ej. contaminación) pero no a la concentración de  
los reactantes, la ecuación que la representa es:

$$C = C_i - Kt$$

Y la gráfica:



Cuando aparentemente la degradación se debe sólo a la concentración de uno de los reactantes porque - el otro está en tan alta concentración que no se - nota su disminución, ejemplo hidrólisis de un éster, la reacción es de pseudo primer orden y la ecuación que la representa es la misma que para una reacción de primer orden. En cada caso y cualquiera que sea el orden de reacción el valor de K es el que más nos interesa pues conociéndolo podremos determinar la fecha de expiración de un producto considerando que el primer período de vida útil es aquel en que el principio activo se mantiene dentro del 90 % de lo rotulado.

El tiempo necesario para que el principio activo se degrade hasta un 50 % de su concentración inicial, es el tiempo de vida media del producto y en una cinética de primer orden viene dado por la ecuación:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K} \quad (\text{despejando en la ecuación para una reacción de primer orden en que } C_i = 100 \% , C_f = 50 \%)$$

$$t_{90\%} = \frac{0.105}{K} \quad (C_i = 100 \% , C_f = 90 \%)$$

$t_{90\%}$  = período de vida útil del principio activo - en la formulación dada.

En la misma forma puede determinarse el tiempo de vida media y  $t_{90\%}$  en cualquier orden de reacción, despejando en su respectiva ecuación.

El valor de K depende de la temperatura y es característico para cada principio activo. Sus valores pueden calcularse experimentalmente mediante un estudio de cinética en que se logre degradar el principio activo hasta el 50 % ó más para poder definir

claramente el orden de reacción por el método gráfico. K puede obtenerse de la pendiente del gráfico obtenido

Es prácticamente imposible decidir el orden de reacción cuando ésta sólo ha avanzado 10 ó 20%, ya que cualquier representación gráfica (long c vrs t, c vrs t ó 1/c vrs t) correcta o no, daría aproximadamente una recta y la decisión con respecto al orden de reacción resulta entoces muy difícil. 9/

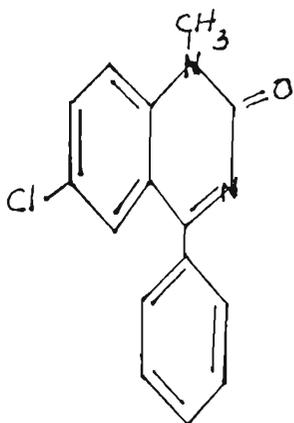
En los casos de duda que no puedan resolverse por otro procedimiento más adecuado, es conveniente considerar a la reacción como de orden cero, ya que los valores t 90%, que se obtengan serán en caso de error, incorrecto por defecto y se tiene así un mayor margen de seguridad para el valor extrapolado.

---

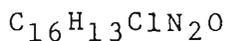
9/ SBARBATI DE NUDELMAN: NORMA. Estabilidad de Medicamentos. Edit. El Ateneo. Buenos Aires, - 1975. P. 13 -16

DIAZEPAM

7 - cloro - 1 - metil - 5 - fenil - 1,3 - hidro -  
2 H - 1,4 - benzodiazepin - 2 ona.



FORMULA:



P. M. = 284.74

Descripción: Polvo cristalino blanco o amarillo. -  
PF entre  $131^{\circ}$  C -  $135^{\circ}$  C. Solubilidad: 1 g en 333 -  
mL de alcohol, 2 mL de cloroformo y 39 mL de éter.  
pKa = 3.3 a  $20^{\circ}$  C.

El Diazepam es una de las más estables benzodiazepi-  
nas 1,4 disustituidas. Sufre hidrólisis en solucio-  
nes acuosas siendo la benzofenona el mayor producto de  
descomposición.

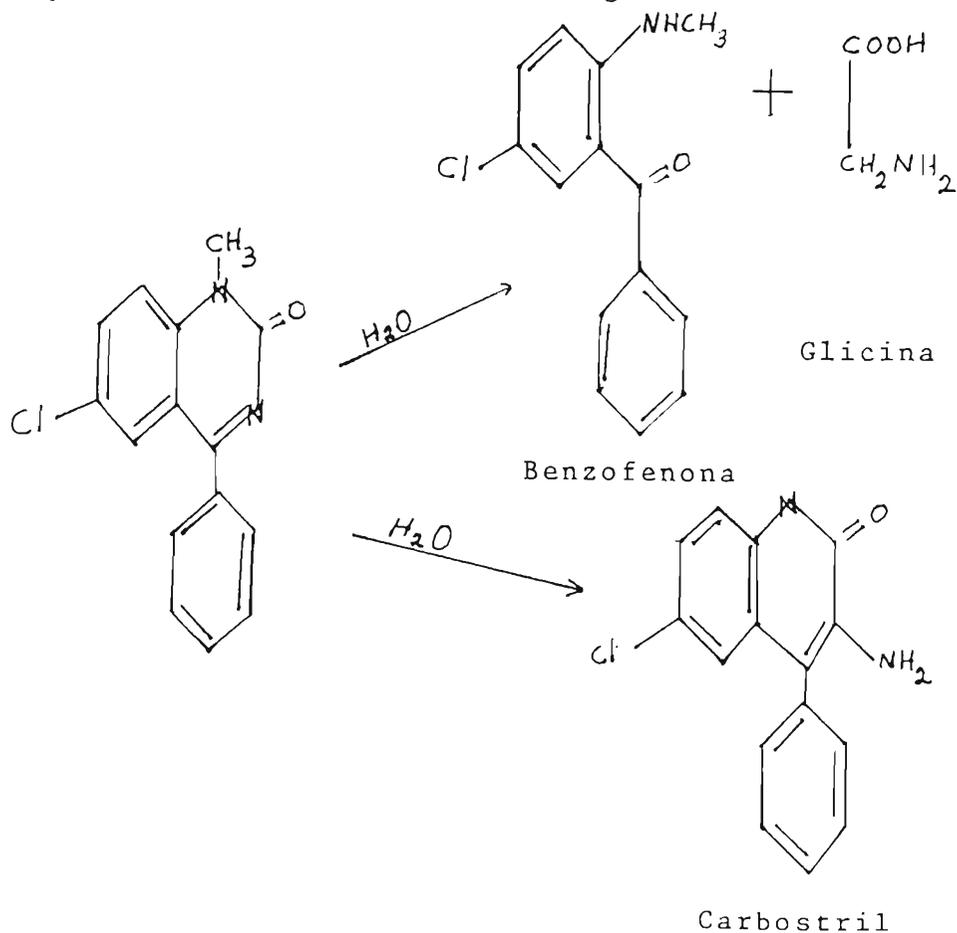
Su máxima estabilidad a la hidrólisis es a pH 5. -

IV- DESCRIPCION Y PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS

El Diazepam es una mezcla de solventes acuosos que consiste de propileno glicol, etanol, benzil, alcohol y agua exhibe gran solubilidad y estabilidad. Un bajo contenido de humedad en tabletas y supositorios de Diazepam, almacenadas por extensos períodos de tiempo, ofrece descomposición mínima.

#### FARMACOCINETICA.

La inestabilidad del diazepam se debe a su hidrólisis a la formación de 2 metilamino - 5 - clorobenzofenona y un derivado carbostiril según la reacción:



MONOGRAFIA DE DIAZEPAM MATERIA PRIMA SEGUN USP. XXI.

Diazepam contiene no menos que 98.5% y no más que - 101.0% de  $C_{16}H_{13}NO_2$ , calculado en base seca.

Empaque y almacenamiento: preservarlo en contenedores cerrados resistentes a la luz.

Identificación:

- a) Espectro de absorción IR
- b) Espectro de absorción UV.
- c) Cromatografía en capa fina.

Rango de fusión: Clase I <741> : de 131° a 135°C.  
Pérdida al secado: No más que 0.5% de su peso.

Metales Pesados: Método II <231> 0.002%.

Resíduo por ignición <281> : no más que 0.1%

Ensayo: Titulación Potenciométrica.

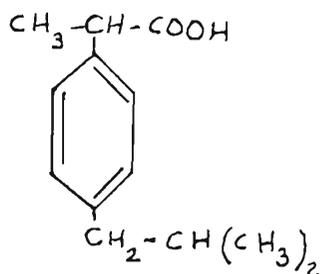
I B U P R O F E N O

Nombre químico:

2 - (4 - Isobutil Phenyl) ácido propiónico

P.M. = 206.3

Fórmula:  $C_{13} H_{18} O_2$



Descripción:

Polvo o cristales blancos, rango de fusión entre  $75^\circ C$ . a  $78^\circ C$ , prácticamente insoluble en agua; soluble lp en 1.5 de etanol, lp en 1 de cloroformo y lp en 2 de éter - Su  $PK_a = 4.4 - 5.2$ .

MONOGRAFIA DEL IBUPROFENO MATERIA PRIMA SEGUN USP XXI

El ibuprofén contiene no menos que 97.0% y no más - que 103.0% de  $C_{13} H_{18} O_2$  calculado en base anhidra.

Empaque y almacenamiento: Preservar en contenedores bien cerrados.

Identificación:

a) Espectro de absorción IR

b) Espectro de absorción U V

c) Cromatografía de gases.

Agua: Método I <921> : no más que 1.0%

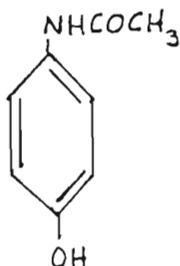
Residuo por ignición <281> : no más que 0.5%

Métales pesados, método II <321> : 0.002%

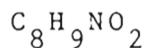
Ensayo: Cromatografía de gases.

PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)

Sin: Paracetamol, P - acetamidofenol, N-acetyl - -  
p- aminofenol; APAP.



FORMULA:



P.M. = 151.16

Descripción:

Cristales blancos sin olor o polvo cristalino con -  
un sabor amargo. PF 169°C - 172°C.

Solubilidad. 1 g se disuelve en cerca de 70 mL de

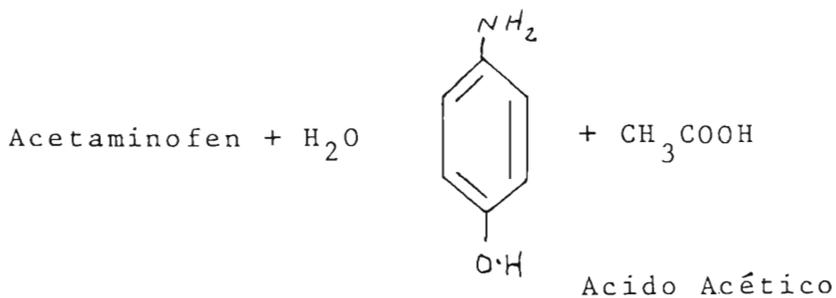
agua a 25°, 20 mL de agua hirviendo, 7 mL de alcohol, -  
 13 mL de acetona, 50 mL de cloroformo, 40 mL de glicerin  
 a y 9 mL de propilenglicol, insoluble en benceno y - -  
 éter y soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos. -  
 Una solución saturada tiene un pH de cerca de 6. PKa =  
 9.51.

#### Estabilidad:

El acetaminofén es muy estable en solución acuosa.  
 su perfil de rango de pH indica catálisis ácida y bási-  
 ca específica con la máxima estabilidad a pH de 5 a 7.

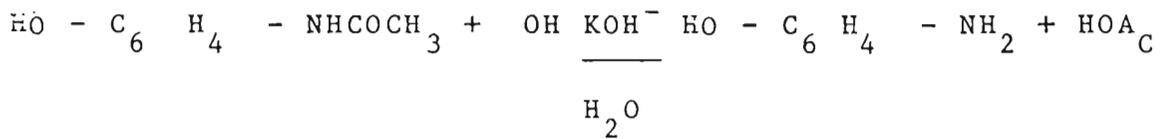
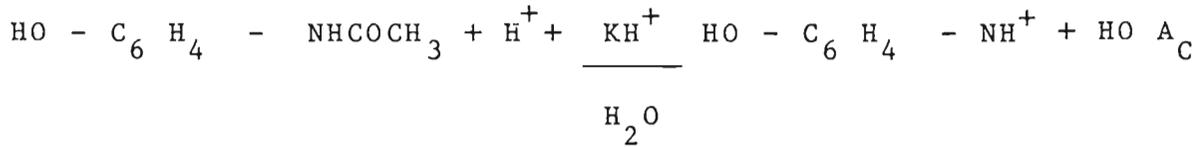
#### Cinética:

La mayor vía de degradación que contribuye a la - -  
 inestabilidad del acetaminofén es un hidrólisis para -  
 producir P-Aminofenos y ácido acético.



P-aminofenol

La hidrólisis es catalizada por ácidos y bases. -  
 Las reacciones más importantes están indicadas a conti-  
 nuación:



### ACETAMINOFEN DC 90

Es acetaminofén recubierto con los siguientes mate-  
 riales:

Almidón de maíz	:	6.67%
Almidón de glicolato sódico	:	1.8%
Oxido de silicio	:	0.72%
Acido esteárico	:	0.81%
Aerosil	:	0.1%

Especificaciones:

Contenido de Paracetamol	:	88 - 92%
Humedad relativa	:	40 - 60%

Pérdida al secado (105°C, 2 hs)	:	0.5 - 1.5%
Tamaño de partícula	:	180 microm. aprox. 20%
		300 microm. aprox. 30%
		630 microm. aprox. 55%
		1,000 microm. aprox. 95%
Volumen del polvo	:	1.8 - 2.2 mL/gm.
Volumen del polvo comprimido	:	1.4 - 1.9 mL/gm.
Angulo de flujo	:	Aprox. 68°
Disolución	:	Después de 15 min. - aprox. 95%
(U.S.P. XXI)	:	Después de 30 min. - aprox. 99%

### CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL)

Descripción: Es una alfa-celulosa purificada y parcialmente despolimerizada que deriva de las plantas fibrosas. Es un polvo inodoro, insípido, insoluble en agua, ácidos diluidos y en la mayoría de los solventes orgánicos; es prácticamente insoluble en una solución de hidróxido de sodio 1 en 20.

La celulosa microcristalina (MCC) es un producto formulado principalmente para la preparación farmacéutica de medicamentos sólidos. Su idoneidad para la fabricación de tabletas queda demostrada por el número de aplicaciones en las que se emplea: así tenemos que en la compresión directa se utiliza como aglutinante, desintegrante, para mejorar la fluidez y como diluyente. En la granulación húmeda produce un rápido efecto de mezclado y permite agregar rápidamente el fluido de granulación además de servir como aglutinante.

Siendo la celulosa microcristalina un componente orgánico no reactivo, su nivel de contaminantes orgánicos e inorgánicos es extremadamente bajo y cuando forma parte de una formulación cumple las siguientes funciones:

- a) Produce alto nivel de dureza, baja friabilidad y - excelente comprensibilidad.
- b) Promueve una rápida desintegración.
- c) Requiere menos lubricantes que otros aglutinantes - de uso común, por lo que se le considera un co-lu- bricante.

La cantidad de MCC que se debe de utilizar en la - fabricación de tabletas por compresión directa depende de las características de fluidez y compresión de los- componentes de la fórmula. Normalmente se usa alrededor de un 20% de avicel pero las proporciones pueden variar entre 10-50 %. Cuando se agrega a granulados obtenidos por vía húmeda se usa al 15 %.

El avicel puede utilizarse en todos los métodos de fabricación de tabletas, pero es más eficaz cuando se- emplea en la compresión directa. Dada su alta pureza - química y su bajo contenido de humedad, el uso de avi- cel puede resultar en una mayor estabilidad química y- física de las tabletas.

### EMCOMPRESS

Descripción: Es el dihidrato fosfato de calcio dibásico. Es un excipiente único para la producción de tabletas farmacéuticas por procesos secos y compresión directa. Las tabletas que son hechas con emcompress -- ofrecen alta calidad, uniformidad y ventajas económicas ya que se da un sustancial ahorro en tiempo y mano de obra.

Es un material blanco de flujo libre y estable al almacenamiento. En la gran mayoría de formulaciones de tabletas (y en particular aquellas que contienen menos del 50 % del componente activo), el emcompress es el único material de relleno requerido.

Es compatible con un gran porcentaje de componente activos. No presenta higroscopicidad evidente de manera que pueda aumentar la humedad del producto. La estabilidad del emcompress lo hace apropiado para la fabricación de tabletas que pueden estar sujetas a contaminación microbiana. Sus partículas son de un tamaño, forma y densidad tal que proporciona a este material las propiedades de flujo demandadas por los procesos de

compresión moderno, en lo que un grado máximo de fluidez es esencial para tener una compactación rápida y una uniformidad de peso adecuado.

La descripción del tamaño de las partículas está dentro del rango de una gran mayoría de principios activos, ello asegura una uniformidad en la mezcla tan buena como para minimizar la posibilidad de estratificación en el proceso de compresión.

#### EXPLOTAB

Descripción: Es oficial en el formulario XVI como almidón glicolato sódico. Es un carboximetil éter de poli alfa glucopiranososa, obtenido por el tratamiento adecuado de almidón de papa en la forma de sal sódica.

Cerca del 25 % de las unidades de glucosa son carboximetiladas. Es marcadamente efectivo para obtener desintegración rápida y gran disolución. Estudios realizados han demostrado la eficacia en la desintegración y disolución de las tabletas cuando éste se ha incluido en la formulación de las mismas y se han elaborado ya sea por método seco, compresión directa ó por granula-

ción húmeda. Los mecanismos por los que esta acción se realiza incluyen una rápida absorción de agua seguida de un enorme incremento en el volumen de los gránulos, esto da como resultado una desintegración rápida y uniforme.

#### Ventajas:

- Su color blanco
- Uniformidad del tamaño de las partículas
- Alta densidad de los polvos
- Se usa en baja proporción (experiencia de laboratorio sugieren que se obtienen resultados deseados - al usarlo a niveles abajo del 2.5 %)
- Su gran estabilidad en la vida de estantería
- Compatibilidad con un amplio espectro de formulaciones.

#### ESTERATO DE MAGNESIO

Sal Magnésica del Acido Octadecanoico.

Descripción: Es un compuesto de magnesio con una mezcla de ácidos orgánicos sólidos obtenidos de grasa, y mayormente consiste de proporciones variables de estearato - de magnesio y palmitato de magnesio.

Contiene el equivalente de 6.8 - 8.9 % de MgO ---  
(40.30).

Es un polvo fino blanco y voluminoso, teniendo un leve olor característico. Es untuoso, se adhiere fácilmente a la piel, y es libre de arenillas.

Solubilidad: Insoluble en agua, en alcohol, y en éter.

Usos: Esta sal es adecuada como lubricante, en la Industria Farmacéutica en la obtención de tabletas comprimidas.

#### POLIVINILPIRROLIDONA (PVP)

(Poly 1- (2-oxo-1pirrolidona) etileno; 1-vinil-2-pirrolidona poli, povidone).

Descripción: El PVP es un polímero sintético formado de cadenas de grupos de 1-vinil-2-pirrolidona, en la polimerización de éste resultan polímeros de varios pesos moleculares. Es producido comercialmente como una serie de productos teniendo pesos moleculares en el rango de 10000 a 700000. La viscosidad de la solución conteniendo 10% ó menos de PVP es esencialmente la misma como la del agua; soluciones más concentradas que 10%-

queda más viscosas, dependiendo de la concentración y el peso molecular del polímero usado.

Es un polvo blanco crema, sin olor. Es higroscópico.

Solubilidad: Es soluble en agua, alcohol, y cloroformo. Insoluble en éter.

Usos: El PVP es usado como agente dispersante para suspender en preparados farmacéuticos. Como agente de aglutinación en seco en procesos de fabricación de tabletas.

### TALCO

(Talcum; Talco Purificado, Yeso francés)

Talco es un silicato de magnesio hidratado, a la vez - contiene una pequeña proporción de silicato de aluminio.

Descripción: Es un polvo muy fino, blanco, ó polvo cristalino blanco grisáceo. Es untuoso al palparlo, se adhiere fácilmente a la piel y está libre de arenillas.

Usos: El talco purificado es usado para distribuir

y como medio filtrante en preparación de aguas medicadas, elixires, etc. El valor medicinal depende de la desecación y efecto lubricante, es usado como lubricante en la compresión de tabletas.

### ALMIDON

(Amylum, Almidón de grano de maíz)

Se extrae del trigo, del maíz, de las papas, del arroz.

Descripción: Masas blanquesinas irregulares, poco voluminosas que fácilmente se reducen a polvo finísimo impalpable, sin olor, suave sabor característico. Sus características microscópicas difieren según la especie.

Solubilidad: Insoluble en agua fría y en alcohol, con agua caliente (50p aproximadamente), hierve formando una masa gelatinosa llamada engrudo puede filtrarse. El líquido tiene reacción neutra.

Usos: El almidón es empleado en un gran número de preparados oficiales por sus propiedades absorbentes, material de relleno ó diluyente, y como desintegrador de tabletas.

Incompatibilidades: ácidos y álcalis.  
 El almidón cuando es humedecido con ácidos y calentado se convierte en dextrina.

### LACTOSA

Saccharun Lactis, Azúcar de leche, Lactobiosa, Lactina.

La lactosa es un azúcar obtenido de la leche. Es anhidra ( $C_{12}H_{22}O_{11} = 342.30$ ) ó contiene una molécula de hidratación ( $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O = 360.32$ )

Descripción: Masa cristalina blanca, dura ó polvo blanco. Es inodoro y tiene leve sabor dulce. Es estable al aire, pero fácilmente absorbe olores. La solución es neutra al papel litmus. La rotación específica de la lactosa está entre  $54.8^\circ$  y  $55.5^\circ$  cuando es determinada en una solución conteniendo 10 gm de lactosa previamente secada a peso constante a  $80^\circ C$ , y 0.2 mL de amoníaco TS en cada 100 mL de solución usando un tubo de 200 mm.

Solubilidad: 1 gm se disuelve en 5 mL de agua y 2.6 mL de agua hirviendo, muy lentamente soluble en alcohol, insoluble en cloroformo y éter.

Usos: La lactosa es un diluyente altamente empleado en medicina y farmacia. Es generalmente un componente- usado para la producción de penicilina. También como - excipiente, diurético y laxante suave, para administrar a los niños polvos insolubles.

## 1- MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS

### 1.1 EQUIPOS

- Báscula Toledo modelo 2071
- Balanza granataria Mettler P-10
- Balanza semianalítica electrónica Mettler PM 400
- Mezcladora de polvos en V Erweka
- Tableteadora de 27 punzones rotativa
- Estufa Precisión Thelco Modelo 4
- Agitador Lab-Line Multi - Magne stir No. 1278
- Unidad para ensayos de Disolución Modelo 72 RL
- Titulador Karl Fisher Mettler DL 18
- Espectrofotómetro UV-VISIBLE VARIAN 634
- PH-metro Orion Research Mod. 601 A digital
- Desintegrador Erweka - Apparatebon 6 m.b.h.
- Friabilizador Erweka, 6 m.b.h.
- Hot Plate Corning PC-35
- Hot Plate Nouva II
- Durómetro Pennwalt Stokes
- Micrómetro Mitutoyo No. 7304

### 1.2 MATERIAL

- Morteros
- Balones volumétricos de 50,100 y 2000 cc.

- Embudos corrientes
- Erlenmeyers de 250 cc
- Pipetas volumétricas de 1, 2 y 5 cc.
- Beakers de 25 y 250 cc.
- Probetas de 50 y 100 cc.
- Termómetros de 100°C
- Agitadores de vidrio
- Espátulas metálicas
- Papel Whatman # 31

### 1.3 REACTIVOS

- Paracetamol estándar de trabajo calidad U.S.P.
- P-A minofenol estándar de trabajo calidad U.S.P.
- Solución de Hidróxido de Sodio 0.1 N
- Solución de ácido clorhídrico 0.1 N
- Buffer Fosfato de Potasio pH 5.8
- Buffer Fosfato de Potasio pH 7.2
- Solución de Nitroferricianuro alcalino
- Metanol grado reactivo
- Agua destilada

### 1.4 MATERIAS PRIMAS

- Paracetamol DC 90
- Celulosa Microcristalina

2- NORMALIZACION Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE  
CADA UNA DE LAS FORMULACIONES

A- PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)

TABLETAS

a) MONOGRAFIA SEGUN USP XXI

Las tabletas de acetaminofén contienen no menos del 95.0% y no más del 105.0% de lo rotulado de  $C_8H_9NO_2$ .

Empaque y almacenamiento: Preservar en contenedores bien cerrados.

Referencia Estándar: Acetaminofén estándar de referencia USP-Secar sobre sílica gel por 18 - horas antes de usarlo.

Identificación: i) Método espectrofotométrico, comparando el espectro de absorción ultravioleta de una solución de la muestra con el st. de referencia; ii) Reacción de color con cloruro-férrico TS.

DISOLUCION: < 711 >

Medio: Buffer fosfato pH 5.8

Método: 2 (paletas)

Tiempo: 30 minutos

r.p.m.: 50

Tolerancia: Q = 80%

Uniformidad de dosis única: según USP XX: Variación de peso  $\pm$  5%.

Ensayo según BP 80: Pesar 20 tabletas y pulverizarlas. Pesar el equivalente a 15 mg de acetaminofén, colocarlos en balón volumétrico de 100 mL adicionar 10 mL de hidróxido de sodio 0.1 M. Diluir con agua a 50 mL. Agitar durante 15 minutos. Luego llevar a volumen, con -- agua, mezclar y filtrar. Tomar una alícuota de 2 mL colocarla en balón volumétrico de 50 mL y adicionar 10 mL de NaOH 0.1N. Aforar con agua y leer la absorbancia de esta solución y la de un estándar preparado en forma similar, a 257 nm.

Cálculos según fórmula de Ley de Beer:

$$CM = \frac{AM \times Cst}{Ast} \times FD.$$

Donde:

CM = Concentración de la muestra en el peso de muestra tomado.

AM = Absorbancia de la muestra

Ast= Absorbancia del estándar

Cst= Concentración del estándar

FD = Factor de dilución

b) FARMACOLOGIA.10/

Mecanismo de Acción Analgésico:

El mecanismo de acción analgésico no ha sido completamente determinado. El acetaminofén puede actuar predominantemente por inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) y en menor grado, a través de una acción periférica por bloqueo de la generación del impulso del dolor. La acción periférica puede también ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o a la inhibición de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor por estimulación mecánica o química.

Mecanismo de Acción Antipirético:

El acetaminofén probablemente produce antipiresis -

por acción sobre el centro regulador de la temperatura en el Sistema Nervioso Central, para producir vasodilatación periférica dando como resultado un incremento del flujo sanguíneo a través de la piel, sudoración y pérdida de calor. La acción central - probablemente, incluye inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

Su absorción oral es rápida y casi siempre total, pero puede disminuir si el acetaminofén es tomado después de una ingestión alta de carbohidratos.

Dosis usual por vía oral para adultos: 325 a 650 mg cada 4 horas.

c) DESARROLLO DE LA FORMULACION PARA COMPRESION DIRECTA.

Como se menciona en el Cap.I . (Generalidades), las propiedades físicas del principio activo (sistema cristalino, índice de elasticidad), particularmente en niveles de altas dosis son importantes en la C.D. La formulación deberá estar dirigida hacia una combinación de excipiente principio activo tan efectiva como para proporcionar:

i) Flujo adecuado

ii) Una fuerte compactación sin excesiva presión - de la máquina.

- iii) Uniformidad de llenado de la matriz
- iv) Buenas características físicas del producto

Cuando la cantidad de principio activo es alta, por ejemplo arriba del 50% del peso de la tableta, las sustancias finamente pulverizadas no son adecuadas para la Compresión Directa. 11/ Este es el caso - del paracetamol.

Afortunadamente, en la actualidad existe en el mercado una forma de paracetamol granular que ha sido desarrollado para la producción de tabletas por - Compresión Directa, el cual está formado de aproximadamente 90% de paracetamol con 10% de excipientes. La nueva forma física granular del paracetamol permite que éste pueda ser comprimido directamente sin la adición de más auxiliares de compresión obteniéndose tabletas relativamente pequeñas. Sin embargo, - si se requieren tabletas de tamaño más grande pueden obtenerse por adición de otros diluyentes.

En nuestro caso y dado que debía mantenerse un tamaño de tableta adecuado para un empaque pre-estable-

---

11/ : LACHMAN, LEON AND LIEBERMAN, H. "The Theory - and Direct of Industrias Pharmacy: Lea and Febiger, Philadelphia, 1970.

cido fué necesario agregar otras sustancias que a parte de servir de material de relleno dieran a las tabletas las características de calidad especificadas de acuerdo a las constantes:

Peso = 620 mg  $\pm$  5%

Espesor = 0.180"  $\pm$  10%

Friabilidad: No mayor del 1%

Tiempo de desintegración en agua: No más de 5 minutos.

Dureza: 7 - 9 Kgf.

Para ello se elige celulosa microcristalina (MCC)- por sus propiedades de aglutinante y colubricante; y polivinilpirrolidona (PVP) que es un auxiliar de aglutinación en seco el cual usado en pequeñas cantidades ayuda a mantener una baja friabilidad. 12/ Así, las materias primas utilizadas en la fabricación de las tabletas fueron:

- Paracetamol D C 90
- Celulosa Microcristalina

---

12/ SOSA HIDALGO, EDNA R. Evaluación del Sistema de Compresión Directa para Tabletadas, usando como aglutinantes polímeros naturales. Tesis. Fac. QQ y FF. UES. 1988

- Polivinilpirrolidona

Se prepararon tabletas con un peso promedio de 620 mg y una concentración de 500 mg de Paracetamol por tableta.

C.1) Metodología de Fabricación.

c.1.1) Técnicas de Pre-elaboración

- Control del equipo y área de trabajo
- Requisición de materias primas
- Comprobar todas las pesadas

c.1.2) Técnicas de elaboración

a) Mezclar las siguientes materias primas por 10 minutos

Paracetamol DC 90.

Celulosa microcristalina

Polivinilpirrolidona

b) Comprimir la mezcla anterior en una máquina tableteadora rotativa de 27 punzones, punzón 1/2 plano.

c.1.3) Técnicas de Control de calidad en proceso

- Análisis de mezcla
- Análisis de friabilidad y desintegración al estar cuadrada la máquina.

- Controlar variación de peso cada 15 mins. y anotar en hoja de control - en proceso.
- Análisis de friabilidad y desintegración cada 15 minutos.
- Análisis físico-químico del producto a granel.

c.1.4) Técnicas de envasado y Empaque.

Se dejó el producto a granel en espera de los resultados del estudio de estabilidad a que se sometería; sin embargo posteriormente las tabletas fueron envasadas en frascos de dosis múltiple tipo hospitalario y en dosis unitaria con empaque blíster.

c.2) Normalización.

Debido a la forma granular del principio activo y a las ventajosas propiedades de los excipientes escogidos, desde el principio de los ensayos se tuvo muy buena compresibilidad, dureza y excelente tiempo de desintegración. Sólo se tuvo ligeros problemas en obtener la -- friabilidad adecuada, por lo cual se hicieron varios ensayos cambiando únicamente la concenu

tración de las materias primas. Los resultados se muestran a continuación:

TABLA I

ENSAYOS DE NORMALIZACION PARA LA FORMULA DE PARACETAMOL 500MG POR EL METODO DE COMPRESION DIRECTA. (LOS DATOS ESTAN EXPRESADOS EN PORCENTAJES).

nsayo	paracetamol DC 90	celulosa microcris	Polivinil pirrolid.	R E S U L T A D O		
				Desinteg. (mins)	Dureza (Kgf)	Friabil (%)
1	92.0	7.5	0.5	1.5	8.0	2.0
2	92.0	7.0	1.0	1.5	8.0	1.5
3	92.0	6.5	1.5	2.0	8.0	1.0
4	91.0	7.5	1.5	2.0	8.0	0.4

En base a los resultados obtenidos, se concluye que la formulación que cumple satisfactoriamente las especificaciones establecidas para estas tabletas es la siguiente:

Paracetamol DC.90 ..... 91.0%

Celulosa microcristalina ..... 7.5%

Polivinilpirrolidona ..... 1.5%

c.3) Control del Producto Terminado.

Determinaciones realizadas (A).

- Descripción : Tabletas blancas ranuradas  
(observación visual)
- Apariencia : Superficie homogénea y brillante, bordes delineados-  
(observación visual).
- Espesor : Promedio en 10 determinaciones = 180"
- Dureza : Promedio en 10 determinaciones = 8.4 Kgf.
- Friabilidad : 0.32%
- Humedad : 2.5%
- Peso promedio: 621.3 mg.
- Variación de peso:  $\pm$  5%, según USP XX, -  
(ver gráfico No. 1)
- Disolución : 94.3% (Q, 80%, t = 30 mins.)
- Valoración Físico-Química: 98.9% (según BP 80
- P - aminofenol libre : 0.0003%

---

(A): Las técnicas utilizadas para realizar estad de terminaciones están descritas en el apéndice II.

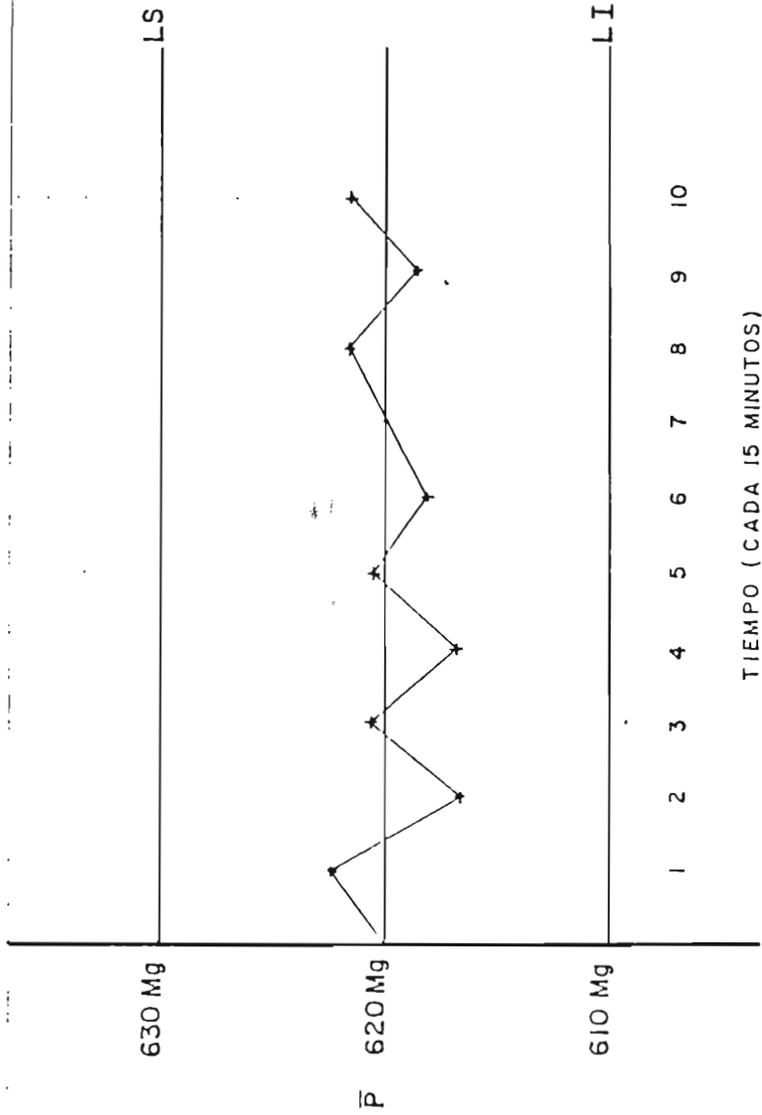


GRAFICO DE CONTROL EN PROCESO #1  
VARIACION DE PESO. COMPRESION DIRECTA  
PARACETAMOL 500mg TABLETAS

c.4 COSTO DE PRODUCCION

TABLETAS DE PARACETAMOL 500 MG

TABLA COMPARATIVA DE COSTOS A<sub>1</sub>

	COMPESION DIRECTA	GRANULACION HUMEDA
Lote Estándar	100,000 Tabs	100,000 Tabs
1- Tiempo estándar de fabricación	5 horas	14 horas
2- Horas-hombre	5 horas	14 horas
3- Costo Pcto/hora/millar	Ø85.85	Ø78.47
4- Costo estándar mano de obra por hora/millar	Ø 0.60	Ø 1.68
5- Costo estándar carga fabril/ hora/millar	Ø 2.75	Ø 7.70
Costo total de Pcto/hora por millar. Sumando (3), (4) y (5)	Ø89.20	Ø87.85

FORMULAS EMPLEADAS:

Costo del proceso/hora = costo mano de obra/hora + carga/fabril  
/hora.

Costo del producto/millar/hora = costo del proceso/hora + costo  
materia prima/millar.

Costo estándar mano de obra/hora.	= costo mano de obra/hora x horas hombre.
Costo estándar carga fabril/hora	= carga fabril/hora x tiempo-estándar de fabricación.
Mano de obra/hora	= ¢12.00
Carga fabril/hora	= ¢55.00

TABLA A<sub>2</sub>COSTO DE MATERIAS PRIMAS POR KG:

COMPRESION DIRECTA		GRANULACION HUMEDA	
Paracetamol DC 90	¢30.00	Paracetamol	¢20.00
Celulosa Microcristalina	¢28.75	Estearato de Magnesio	¢10.00
Polivinilpirrolidona	¢63.75	Lactosa	¢ 5.70
		Talco	¢ 4.00
		Polivinilpirrolidona	¢63.75
		Metabisulfito de Sodio	¢90.00

CALCULOS.

Costo de la materia prima para 100 Kg de mezcla:

COMPRESION DIRECTA:

		costo/Kg	
Paracetamol DC 90	91.0 Kg	x ¢ 30.00	= ¢2,730.00
Celulosa Microcristalina	7.5 Kg	x ¢ 28.75	= ¢ 215.62
Polivinilpirrolidona	1.5 Kg	x ¢ 63.75	= <u>¢ 95.62</u>
			¢3,041.24

Peso de 1 Tableta = 0.620 g.

No. de Tabletas :

$$\begin{array}{r}
 0.620 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 1 \text{ tableta} \\
 100,000 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad X \\
 X = 161,290 \text{ Tabs.}
 \end{array}$$

Costo de la materia prima por millar

$$\begin{array}{r}
 161,290 \text{ Tabs.} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 3041.24 \\
 1000 \quad \text{Tabs.} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad X \\
 X = \text{¢}18.85/\text{Millar} \\
 \text{=====}
 \end{array}$$

Costo del proceso/hora : ¢12.00 + ¢55.00  
= ¢67.00

Costo del Pcto/hora/millar = ¢67.00 + ¢18.85  
= ¢85.85  
=====

GRANULACION HUMEDA:

			costo/Kg	
Paracetamol .....	75.64Kg	x	¢20.00	= ¢1512.80
Estearato de Magnesio...	0.5 Kg	x	¢10.00	= 5.00
Almidón de Maíz .....	3.72Kg	x	¢11.35	= 42.22
Lactosa .....	8.7 Kg	x	¢ 5.70	= 19.59
Talco .....	1.51Kg	x	¢ 4.00	= 6.04
Polivinilpirrolidona....	2.27Kg	x	¢63.75	= 144.71
Tetabisulfito de Sodio..	0.007Kg	x	¢90.00	= <u>0.63</u>
				¢1,730.90

Peso de 1 Tableta = 0.663 g.

No. de Tabletas:

$$\begin{array}{r}
 0.663 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 1 \text{ Tableta} \\
 100,000 \text{ g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad X. \\
 X = 150,829 \text{ Tabs.}
 \end{array}$$

Costo de materia prima por millar:

$$\begin{array}{r}
 150,829 \text{ Tabs} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad \text{¢1,730.90} \\
 1000 \quad \text{Tabs} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad X \\
 X = \text{¢ } 11.47 \\
 \text{=====}
 \end{array}$$

Costo del proceso/hora : ¢ 12.00 + ¢ 55.00  
= ¢ 67.00

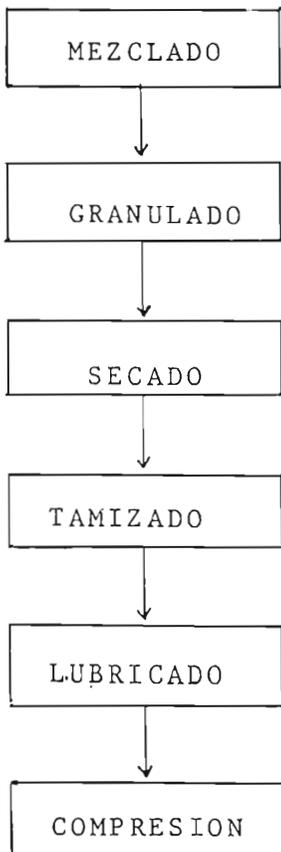
$$\begin{aligned}
 \text{Costo del Pcto/hora/millar} &= \text{¢ } 67.00 + \text{¢ } 11.47 \\
 &= \text{¢ } 78.47 \\
 & \quad \text{=====}
 \end{aligned}$$

DIAGRAMA 1

PROCESO ESQUEMATIZADO DE FABRICACION DE TABLETAS DE PA  
RACETAMOL 500 mg/TABLETA.-

PROCESO GRANULACION HUMEDA

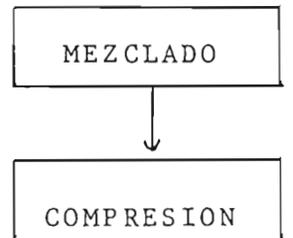
Lote : 100,000 Tabletas



t = 14 horas

PROCESO COMPRESION DIRECTA

Lote: 100,000 Tabletas



t = 5 ho

## D) ESTUDIO DE ESTABILIDAD

### d.1) Metodología

Se toma una muestra de las tabletas obtenidas por compresión directa y otra de las fabricadas por granulación húmeda. Se sometieron ambas a un estudio de estabilidad acelerada a las temperaturas de 55° y 32° C., y una humedad relativa del 49%. A los 0, 15, 22, 30, 45, 60, 75 y 90 días se realizaron mediciones de dureza, friabilidad, disolución, producto de degradación, valoración físico-química y control visual de la apariencia.

Las técnicas empleadas para llevar a cabo tales mediciones fueron las mismas descritas en el apéndice 2. La concentración de paracetamol se determinó siguiendo la misma técnica pero cambiando el medio:

- 1- Midiendo la absorbancia a 244 nm de la muestra diluida a 6 Ug/mL en NaOH 0.1 N-agua.
- 2- Midiendo la absorbancia a 242 nm de la muestra diluída a 6 Ug/mL en buffer fosfato pH 5.8

Este cambio de medio se hizo con la finalidad de corroborar los resultados obtenidos:

d.2) Resultados

Los resultados obtenidos vienen expresados en las tablas II, III, IV, V y en los gráficos - (A<sub>1</sub>), (A<sub>2</sub>), (A<sub>3</sub>) y (A<sub>4</sub>)

d.3) Discusión

Analizando los costos de producción (Tabla A<sub>1</sub>) se puede apreciar que las tablas obtenidas por el método de compresión directa resultan ser ligeramente más caras, en cuanto a las materias primas se refiere, que las obtenidas por el proceso de granulación húmeda. Sin embargo, observando que se da una considerable disminución en el costo estándar de mano de obra y la carga fabril, las obtenidas por compresión directa resultan finalmente ser más baratas - además de poseer mejores propiedades físicas, excelente apariencia, bajo tiempo de desintegración y baja friabilidad, lo cual viene a ser una gran ventaja sobre la granulación húmeda.

Por otra parte, es de esperar que a medida que el proceso de compresión directa se vaya imple-mentando en la industria farmacéutica los costos de las materias primas tenderán a disminuir. Además, si se fabrican lotes más grandes de ta-bletas, serán mayores los requerimientos de ma-teria prima y los proveedores generalmente hacen mejor precio por Kilogramo cuando se com--pran cantidades de las sustancias; por consi--guiente se tendrán productos más baratos.

En cuanto al estudio de estabilidad de acuerdo a los resultados, se puede apreciar que tanto a 32°C, como a 55°C no se ha producido una alteración significativa de las tabletas a lo --largo del período estudiado, en lo que a las -concentraciones del principio activo se refie--re, ya que no siguen una progresión descendente a lo largo del tiempo.

Esto se aprecia mejor a través de los respec--tivos gráficos, concentración vrs, tiempo cu-ando se han ajustado los datos obtenidos por el método de mínimos cuadrados en los que el dia-

grama resulta ser el de una línea recta casi horizontal; es decir, la variación de la concentración con respecto al tiempo es mínima - tomando en cuenta las condiciones en que se encontraban los productos. De acuerdo a lo anterior podemos inferir que las variaciones en concentración más bien se deben a errores técnicos que a cambios en la actividad del principio activo. Estos se encuentran siempre dentro del margen admitido para esta concentración con la técnica espectrofotométrica. 4/

Lo mismo puede decirse de las concentraciones obtenidas del producto de degradación, el p-aminofenol, el cual en todo caso se encuentra dentro de los límites establecidos (ver tablas de resultados)

No se puede afirmar lo mismo de sus características físicas ya que tanto en la granulación húmeda como en la compresión directa a la tem

---

4/ BERMEJO, F. TRATADO DE QUIMICA ANALITICA - CUANTITATIVA. 2a.Ed. Santiago Campostela, - 1963, 1196 p.

peratura de 55° la dureza ha aumentado y la friabilidad ha disminuído; ésto se puede atribuir al hecho de que debido a la alta temperatura las tabletas perdieron humedad, compactándose aún más. Esto queda demostrado comparando los valores de humedad obtenidos al inicio y al final del estudio.

Sin embargo, la disolución no sufrió pérdida alguna pués los resultados siempre caen dentro de los límites establecidos.

A 32°C, las tabletas no sufrieron variación en ninguna de sus características físico-químicas.

A manera de corrovorar la estabilidad del paracetamol, se sometieron muestras de tabletas por compresión directa y granulación húmeda a una estructura de 80°C por 8 días y no hubo apreciable en el principio activo, en ninguna de las 2 muestras.

También se les hizo análisis a tabletas obtenidas por granulación húmeda con un tiempo de

TABLA II

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TABLETAS DE PARACETAMOL 500 MG OBTENIDAS POR COMPRESION DIRECTA

T <sup>o</sup> = 32 <sup>o</sup> C TIEMPO	APARIENCIA ( ACEPTABLE )	COLOR (BLANCO)	VARIACION DE PESO ( ± 5% )	DISOLUCION: (NO MENOS DEL 80% SE DISUELVE EN 30 MINIS)	VALORACION FISICO-QUI- MICA DEL P.A. 95.0-105.0%	P - AMILIO- FEOL. (NO MAS DEL 0.005%)	DUREZA (7-9) K.F g	FRIABILIDAD (NO MAYOR DEL 1.0%)
0	Aceptable	Blanco	Conforme	94.3	98.9	0.0003	8.4	0.32
30 días	Aceptable (cci)	Blanco	Conforme	-	103.3	0.0003	8.4	0.32
60 días	Aceptable (cci)	Blanco	Conforme	86.5	96.8	0.0004	9.0	0.38
90 días	Aceptable (cci)	Blanco	Conforme	-	99.4	0.0002	8.7	0.40
120 días	Aceptable (cci)	Blanco	Conforme	101.2	101.3	0.0003	8.5	0.39

CCI = CONSERVA CARACTERISTICAS INICIALES

TABLA III

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TABLETAS DE PARACETAMOL DE 500 MG OBTENIDAS POR GRANULACION HUMEDA

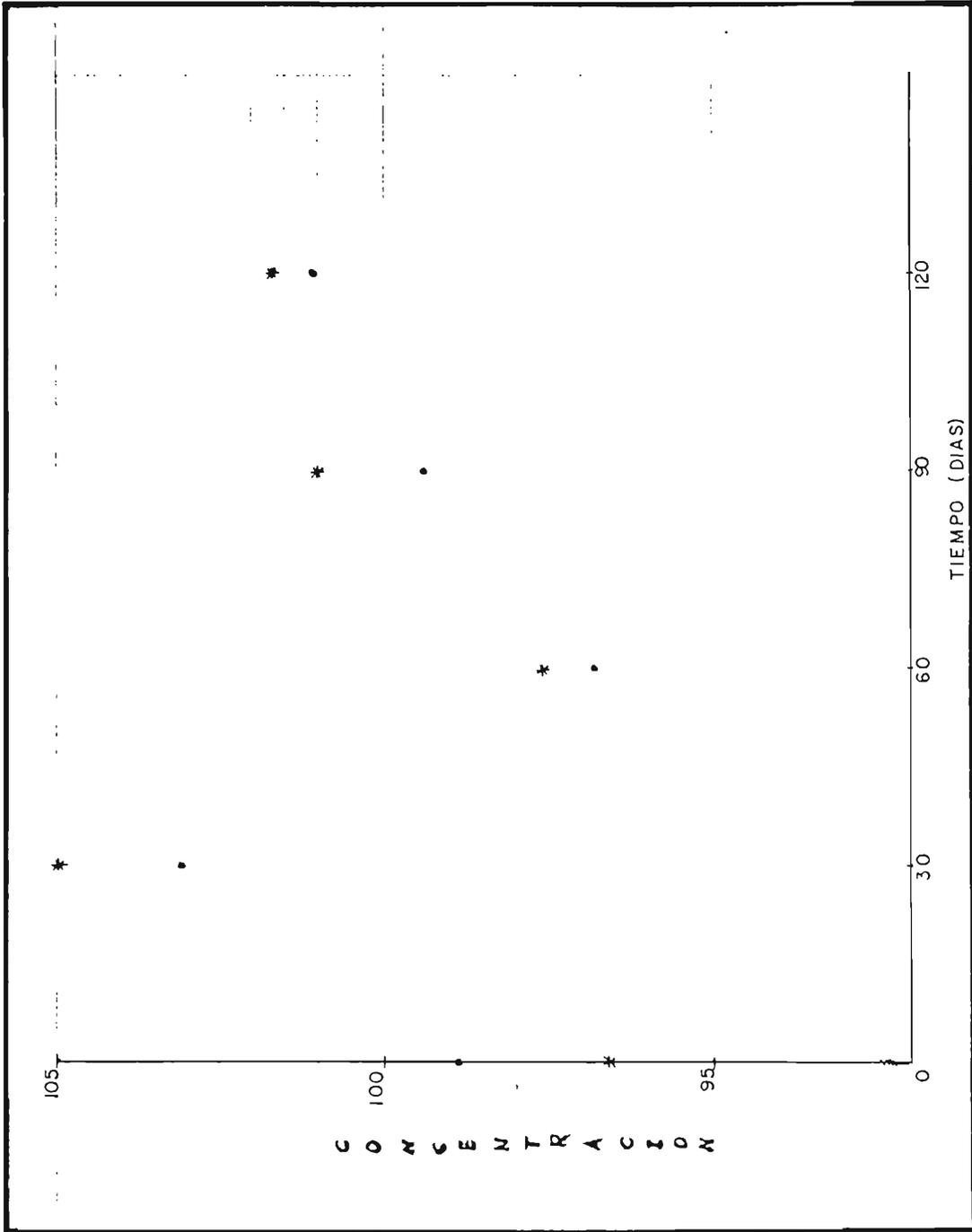
T <sup>0</sup> = 32°C TIEMPO	APARIENCIA ( ACEPTABLE )	COLOR (BLANCO)	VARIACION DE PESO (+ 5%)	DISOLUCION: (NO MEJOS DEL 80% SE DISUELVE EN 30 MINS)	VALORACION FISICO-QUI- MICA DEL P.A. 95.0-105.0%	P - AMINO- FENOL (NO MAS DEL 0.005%)	DUREZA (7-9) K.F g	FRIABILIDAD (NO MAYOR DEL 1.5%)
0	Tab. poco brillantes, superficie ho- mogénea, bordes poco delineados, ranu- ra transversal en un lado.	Blanco	Conforme	94.8	96.6	0.0004	7.7	0.98
30 días	"	Blanco	Conforme	-	105.7	0.0004	7.7	0.98
60 días	"	Blanco	Conforme	86.3	97.6	0.0005	7.7	0.99
90 días	"	Blanco	Conforme	-	101.0	0.0003	7.9	0.97
120 días	"	Blanco	Conforme	100.8	101.7	0.0004	7.8	0.98
*4 1/2 años	Tab. sin brillo, superficie homogénea, bordes muy irregulares y frágiles, - ranura transversal en un lado.	Blanco	Conforme	-	95.9	0.0005	-	-
*4 años 90 días	"	Blanco	Conforme	-	95.3	0.0004	-	-

\* DOS LOTES DIFERENTES QUE SE MANTIENEN EN CUARENTENA

T <sup>o</sup> = 55° C TIEMPO	APARIENCIA (ACEPTABLE)	COLOR (BLANCO)	VARIACION DE PESO (+ 5%)	DISOLUCION (NO FUELOS DEL 80% SE DISUELVE EN 30 MINS)	VALORACION FISICO-QUI- MICA DEL P.A. 95.0-105.0%	P - AMINO FENOL (NO MAS DEL 0.005%)	DUREZA (7-9) K.F g	FRIABILIDAD (NO MAYOR DE 1.0%)
0	Tab. Brillantes, superficie homogénea, bordes delineados, ranura transversal en uno de sus lados.	Blanco	Conforme	94.3	98.9	0.0003	8.4	0.32
15 días	Tab. poco brillantes, superficie homogénea, bordes delineados, ranura transversal en uno de sus lados	Blanco	Conforme	94.8	96.4	0.0004	-	-
22 días	Tab. sin brillo, superficie homogénea, bordes delineados, ranura transversal en uno de sus lados.	Blanco	Conforme	-	104.4	0.0005	13.5	0.05
30 días	"	Blanco	Conforme	94.2	99.1	0.0006	-	-
37 días	"	Levemente amarillentos	Conforme	-	91.9	0.0007	12.4	0.07
45 días	"	Levemente amarillentos	Conforme	103.3	95.5	0.0008	-	-
50 días	"	Levemente amarillentos	Conforme	88.6	93.3	0.0009	12.7	0.03
75 días	"	Levemente amarillentos	Conforme	95.3	102.7	0.0009	-	-
90 días	"	Levemente amarillentos	Conforme	91.3	99.3	0.001	12.7	0.0
3 días	Tab. poco brillantes, superficie homogénea, bordes delineados, ranura transversal en un lado	Levemente amarillentos	Conforme	-	98.3	0.0004	-	-

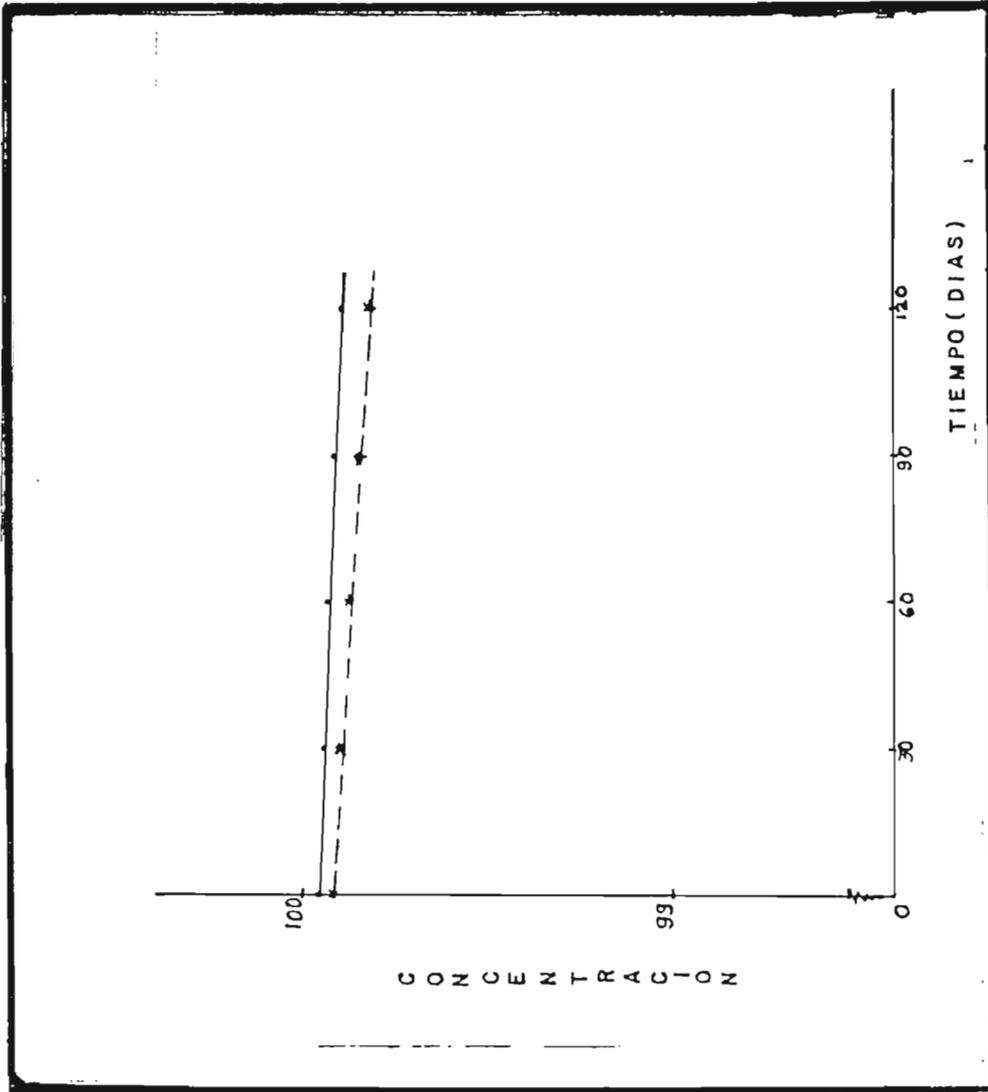
\* T<sup>o</sup> a 80° C HUMEDAD: INICIAL 2.56%  
FINAL 1.56%

T <sub>0</sub> = 55°C TIEMPO	APARIENCIA ( ACEPTABLE )	COLOR (BLANCO)	VARIACION DE PESO (± 5%)	DISOLUCION (NO MEJOS DEL 80% SE DISUELVE EN 30 MINS)	VALORACION FISICA-QUI- MICA DEL P.A. 95.0-105.0%	P - AMINO FENOL (NO MAS DEL 0.005%)	DUREZA (6-8) K.F g.	FRIABILIDAD (NO MAYOR DE 1.0%)
0	Tab. poco brillante, superficie homogénea, no muy lisa, bordes poco delimitados ranura transversal en un lado.	Blanco	Conforme	94.8	98.1	0.0004	7.7	0.98
15 días	"	Blanco	Conforme	99.4	97.0	0.0006	-	-
22 días	Tab. in brillo, superficie homogénea, bordes irregulares, suelta polvillo, ranura transversal en un lado.	Blanco	Conforme	-	100.2	0.0006	12.5	0.40
30 días	"	Blanco	Conforme	95.6	98.3	0.0007	-	-
37 días	"	Blanco	Conforme	-	92.4	0.0007	9.3	0.40
45 días	"	Blanco	Conforme	99.0	97.1	0.0008	-	-
50 días	"	Blanco	Conforme	85.4	100.9	0.0009	10.9	0.30
75 días	"	Blanco	Conforme	96.4	100.8	0.00	-	-
90 días	"	Blanco	Conforme	89.3	93.7	0.002	11.4	0.40
118 días	Tab. sin brillo superficie homogénea, bordes irregulares, suelta polvillo, ranura transversal en un lado.	Blanco	Conforme	-	99.1	0.0007	-	-



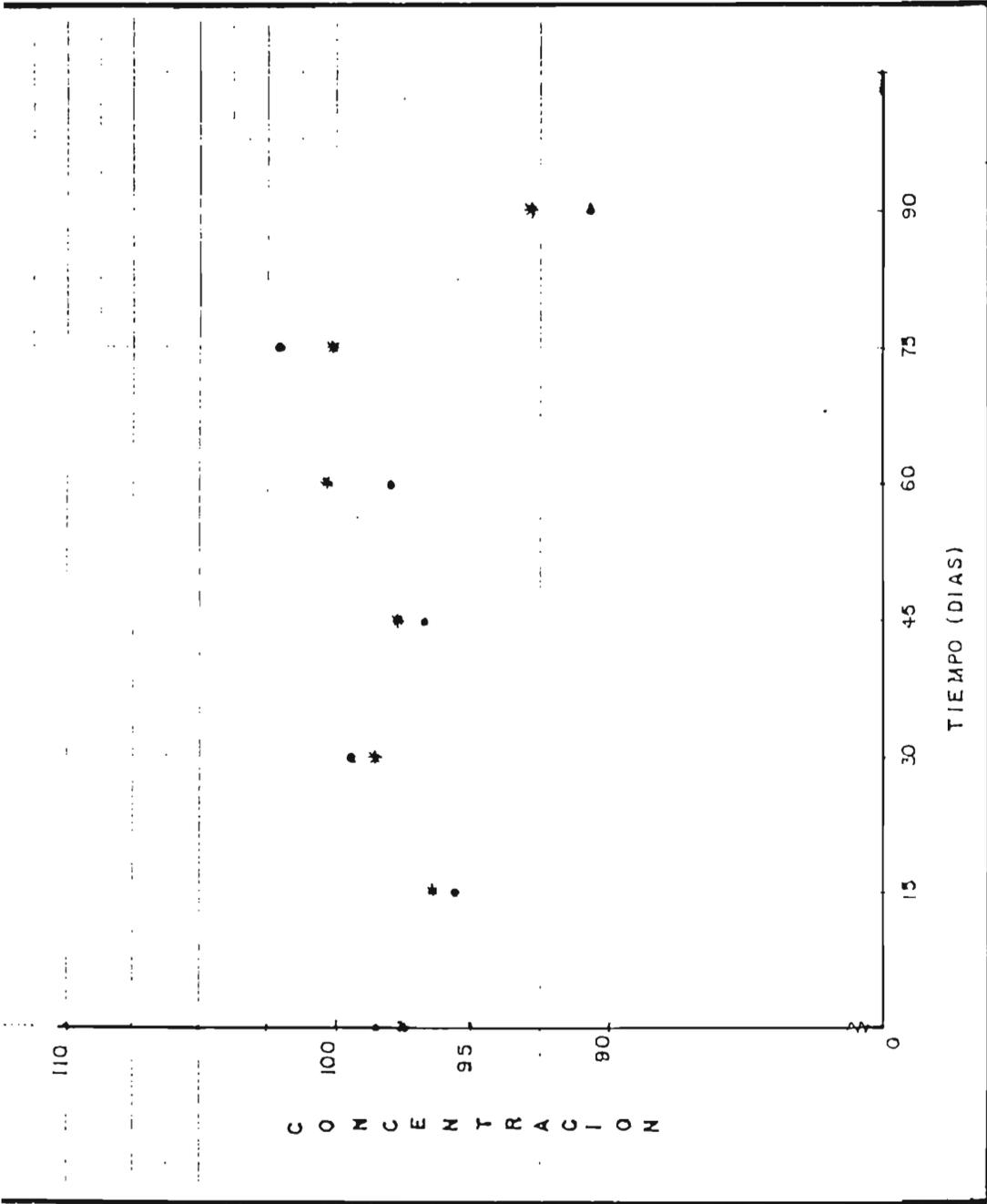
● COMPRESSION DIRECTA  
\* GRANULACION HUMEDA

GRAFICA A<sub>1</sub>  
PARACETAMOL 500 Mg TABLETAS  
C VRS. T



—•— COMPRESION DIRECTA  
- - - \* GRANULACION HUMEDA

GRAFICO A<sub>2</sub>  
CURVA DE AJUSTE POR EL METODO DE  
LOS MINIMOS CUADRADOS.  
PARACETAMOL 500MG TABLETAS  
C. VRS T



• COMPRISION DIRECTA  
\* GRANULACION HUMEDA

GRAFICO A<sub>3</sub>  
PARACETAMOL 500MG TABLETAS  
C VRS. T

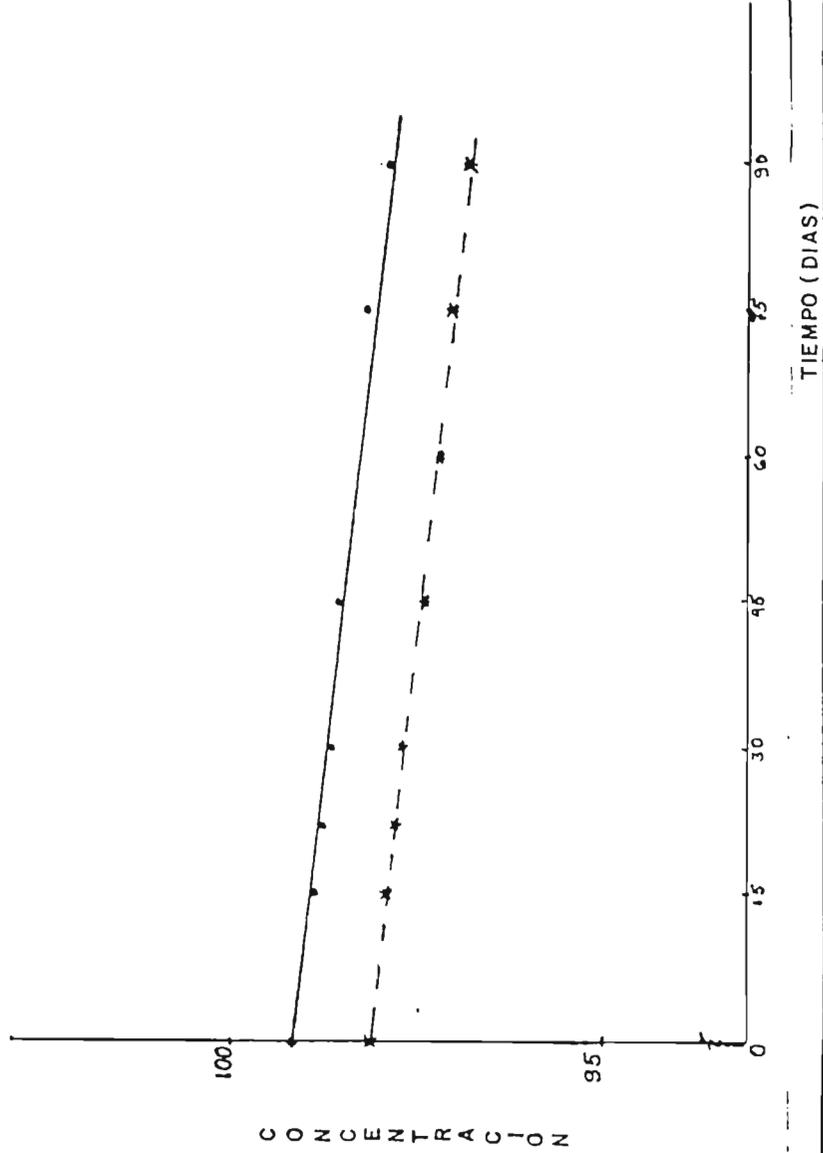


GRAFICO A<sub>4</sub>  
CUVA DE AJUSTE POR EL METODO DE  
LOS MINIMOS CUADRADOS.

B- DIAZEPAM TABLETASa) Monografía (Según USP XXI)

Las tabletas de Diazepam contienen no menos que 90.0% y no más que 110,0% de la cantidad rotulada de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$ .

Empaque y almacenamiento: Preservarlo en contenedores bien cerrados resistentes a la luz.

Estándar de referencia: Diazepam estándar de referencia USP. Secarlo en vacío sobre pentóxido fosforoso a 60°C a peso constante antes de usarlo.

Identificación:

Cromatografía en capa fina.

Disolución: <711> USP XXI.

Medio : Acido clorhídrico 0.1 N, 900 mL.

Aparato 1 : Canasta

Tiempo : 30 minutos.

Tolerancia: Q = 85%

Uniformidad de dosis unida: <905> USP XXI

Ensayo : Técnica validada de acuerdo al mé-

Pesar y pulverizar 20 tabletas de diazepam. Pesar exactamente una cantidad del polvo equivalente a 10 Mg de diazepam y colocarlo en balón volumétrico de 100 mL agregar cerca de 50 mL de ácido clorhídrico 0.1 N y agitar durante 1-hora. Aforar con HCl 0.1 N, filtrar y transferir 3.0 mL del filtrado a un frasco volumétrico de 50 mL, aforar con HCl 0.1 N. Preparar una solución de diazepam estándar de trabajo que tenga aproximadamente una concentración de 6 ug/mL con HCl 0.1N. Determinar la absorbancia de ambas soluciones, muestra y estándar, a 240 nm.

Cálculos:

$$CM = \frac{Am \cdot Cst}{Ast} \cdot FD.$$

Donde: CM = Cantidad de diazepam en el peso de muestra tomado.

Am = Absorbancia de la muestra

Ast = Absorbancia del estándar

FD = Factor de dilución

b) FARMACOLOGIA.14 /

El diazepam es un sedante e hipnótico indicado para el tratamiento de los estados de ansiedad, insomnio, para inducir a la sedación conciente, producir hipnosis y como anticonvulsivante.

Mecanismo de Acción: En general las benzodiazepinas actúan como depresores del sistema nervioso central (SNC) produciendo sedación, hipnosis o coma, dependiendo de la dosis.

Aunque el mecanismo de acción todavía no está bien dilucidado, se cree que las benzodiazepinas aumentan o facilitan la acción neurotransmisora inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico (GABA) el cual interviene en la inhibición pre-y post-sináptica en todas las regiones del SNC.

Absorción Oral: Las benzodiazepinas son bien absorbidas a través del tracto gastrointestinal usualmente en 1 ó 2 horas después de su administración. Dosis Oral usual: Para adultos 2-10 mg 2

a 4 veces al día.

c) Desarrollo de la Formulación para Compresión - Directa.

La obtención de tabletas de óptima calidad usando varios auxiliares de compresión es una tarea que necesita de la realización de experimentos detallados para cada componente activo. Así tenemos que para tabletas que contienen bajas dosis de éste las características de la mezcla adquieren gran importancia debido al hecho de que cantidades pequeñas del principio activo son más difíciles de distribuir uniformemente en ella. Sin embargo, el que un principio activo forme sólo un 10-20% de la tableta presenta la ventaja de contar con una mayor cantidad de excipiente de donde puede ser elegido el que mejores características de uniformidad y flujo de a la mezcla

Para el caso, se desea fabricar tabletas de diazepam con una concentración de 10 mg/tableta -- por lo que se realizaron diferentes ensayos -- hasta obtener la mezcla adecuada para obtener-

la mezcla adecuada para obtener tabletas con--  
las siguientes características físicas:

Peso : 275 mg  $\pm$  10%

Espesor : 0.135"  $\pm$  10%

Diámetro : 0.310"  $\pm$  10%

Friabilidad : No mayor del 1%

Tiempo de desintegración en agua: No más de 5  
minutos.

Dureza : 2-3 Kgf.

### c.1) Metodología de Fabricación

#### c.1.1) Técnicas de Pre-elaboración

Son las mismas descritas en el apartado correspondiente al paracetamol.

#### c.1.2) Técnicas de elaboración

a) -Mezclar las siguientes materias primas por 10 minutos

-Diazepam

-Fosfato cálcico dibásico dihidratado (Emcompress)

-Glicolato de almidón sódico --  
(Explotado)

-Talco

-Almidón

-Lactosa

-Color azul #1, FDC

- b) -Comprimir la mezcla anterior en una máquina tableteadora BB-2 punzón 5/16" plano biselado.

c.1.3) Técnicas de Control de Calidad en Proceso.

- Análisis de mezcla
- Controlar el espesor de la tableta al cuadrar la máquina
- Controlar variación de peso cada 15 minutos y anotar en hoja de control en proceso.
- Análisis físico de friabilidad y desintegración cada 15 minutos.
- Análisis físico-químico del producto a granel.

c.1.4) Técnicas de Envasado y Empaque

Se usa la técnica de empaque foil.

c.2) Normalización

Se hicieron 3 ensayos debido a que no se lograba obtener una tableta con el peso deseado y el espesor adecuado como para no quebrarse du-

rante su manejo. En la tabla de resultados No. VI que se presenta a continuación se observa - que se emplearon:

- El Emcompress (vehículo ligante)
- El explotab (desintegrante)
- El talco (lubricante); los cuales constituyeron el excipiente inicial. En este primer ensayo se obtuvo una tableta que tenía el peso correcto, pero era tan delgada que se quebraba fácilmente por lo que se decidió bajar el porcentaje de emcompress, por ser un polvo - muy pesado y agregar otro diluyente de menor peso y que proporcionara más volúmen; así fué como se agregó almidón y posteriormente la - lactosa. En el ensayo 4 se logró el espesor- adecuado pero la friabilidad era muy alta y- el tiempo de desintegración era menor de 15- segundos; se supuso que ésto se debía al alto contenido de almidón y explotab, de modo que se bajó el porcentaje de éstos y se agregó - más lactosa a manera de bajar aún más el contenido de emcompress el cual es un producto- de costo elevado.

Así en el ensayo 5 se logró obtener una table  
ta con peso, friabilidad y tiempo de desinte-  
gración satisfactorio.

TABLA VI

ENSAYOS DE NORMALIZACION PARA LA FORMULA  
DE DIAZEPAM 10 MG POR EL METODO DE COMPRESION DIRECTA. (LOS DATOS ESTAN EXPRESADOS EN PORCENTAJES)

NO	DIAZEPAM	EMCOMPRESS	EXPLOTAB	TALCO	ALMIDON	LACTOSA	COLOR	RESULTADO
	5.0	80.0	2.85	12.13	0.00	0.0	0,0200	Poco espesor buen flujo.
	5.0	70.0	2.50	10.00	12.50	0.0	0,0130	Poco espesor buen flujo.
	5.0	40.0	2.20	10.60	22.20	20.0	0,0120	Poco espesor buen flujo.
	5.0	30.2	3.80	8.20	32.80	20.0	0,0097	Espesor - bueno alta fragilidad y alta de integración, buen flujo.
	5.0	21.3	2.50	8.00	23.20	40.0	0,0135	Buen flujo y satisfactorio en peso, fragilidad y desintegración.

En base a los resultados obtenidos, se concluye que la formulación que cumple con las especificaciones establecidos en la siguiente:

Diazepam .....	5.0%
Emcompress.....	21.3%
Explotab .....	2.5%
Talco .....	8.0%
Almidón .....	23.2%
Lactosa .....	40.0%
Color azul.....	0.0135%

c.3) Control del Producto Terminado

- (A)
- Determinaciones realizadas .
- Descripción : Tabletetas celeste claro, planas
  - Apariencia : Superficie homogénea y brillante; bordes bien delineados.
  - Espesor : Promedio en 10 determinaciones = 0.136".

---

(A): Técnicas Empleadas están descritas en el Apéndice II

- Diámetro : Promedio en 10 determinaciones  
= 0.312".
- Friabilidad : 0.89%
- Tiempo desintegración en : 1 minuto agua
- Dureza : 2.5 Kgf
- Humedad : 0.15%
- Peso Promedio: 276.1 Mg.
- Variación de peso:  $\pm$  10%, según USP XX, (ver  
gráfico No. 2)
- Disolución : 99.2% (Q = 85% t = 30 minutos)
- Uniformidad de dosis única : Conforme según  
. USP XXI
- Valoración físico-química : 99.0%

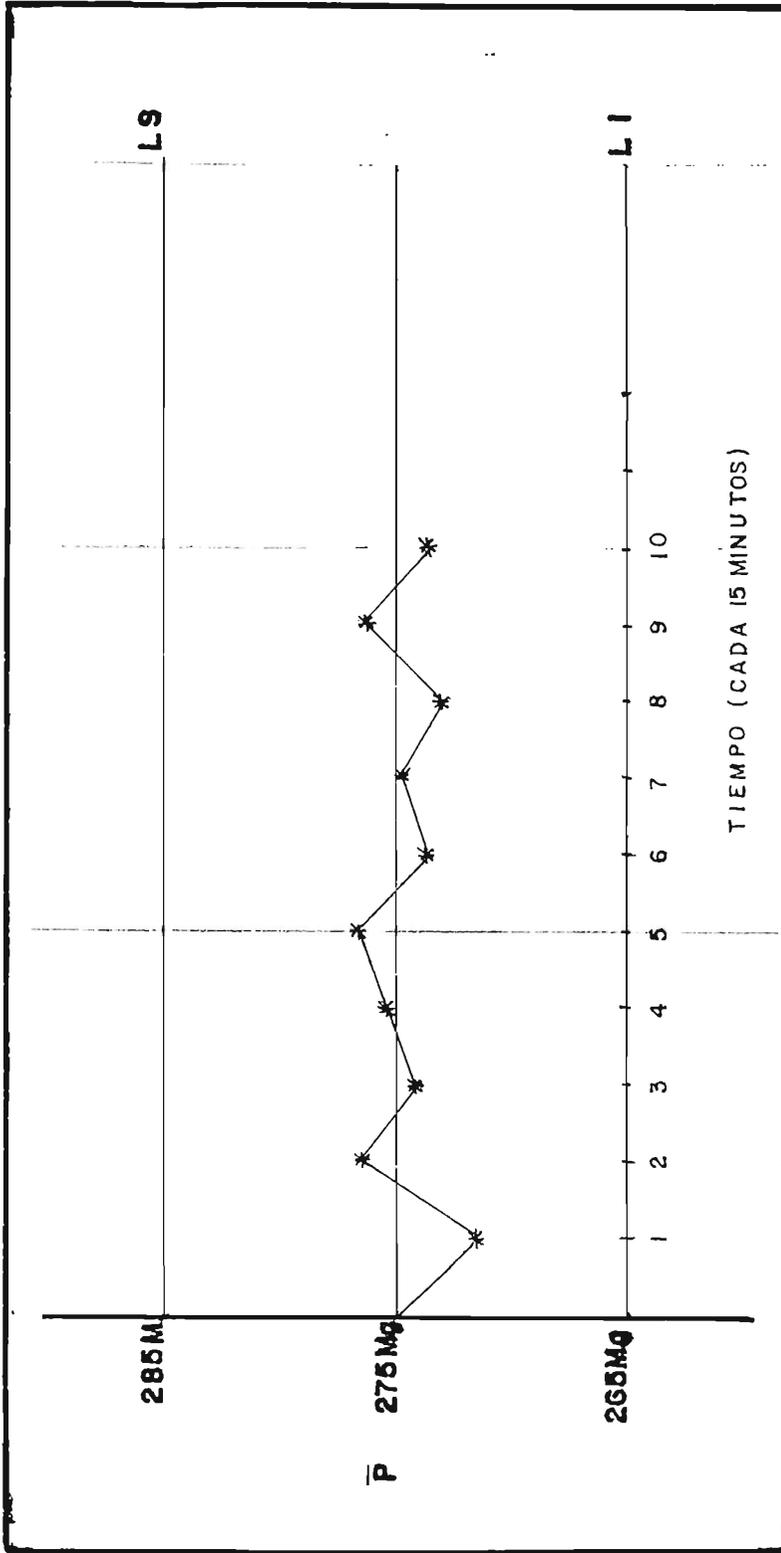


GRAFICO DE CONTROL EN PROCESO # 2  
VARIACION DE PESO COMPRESION DI-  
RECTA.

DIAGRAMA DE TARIFFAS

C. 2 COSTO DE PRODUCCIONTABLETAS DE DIAZEPAM 10 MGTABLA COMPARATIVA DE COSTOS B<sub>1</sub>

	COMPESION DIRECTA	GRANULACION HUMEDA
Lote Estándar	100,000 Tabs	100,000 Tal
1- Tiempo estándar de fabricación	2 horas	6 horas
2- Horas-hombre	2 horas	6 horas
3- Costo Pcto/hora/millar	¢74.56	¢71.26
4- Costo estándar mano de obra por hora/millar	¢ 0.24	¢ 0.72
5- Costo estándar carga fabril/ hora/millar	¢ 1.10	¢ 3.30
Costo total de Pcto/hora por millar. Sumando (3) (4) y (5)	¢75.90	¢75.28

TABLA B<sub>2</sub>COSTO DE LAS MATERIAS PRIMAS POR KG:

COMPRESION DIRECTA		GRANULACION HUMEDA	
DIAZEPAM	¢ 324.68	DIAZEPAM	¢ 324.68
EMCOMPRESS	¢ 30.90	ALMIDON DE MAIZ	¢ 3.72
EXPLOTAB	¢ 48.20	GELATINA	¢ 49.88
TALCO	¢ 4.00	LACTOSA	¢ 5.70
ALMIDON	¢ 3.72	ESTERATO DE MAGNESIO	¢ 10.00
LACTOSA	¢ 5.70	TALCO	¢ 4.00
COLOR AZUL # 1	¢ 134.00	COLOR	¢ 70.00

CALCULOS

Costo de la materia prima para 100 Kg de mezcla:

COMPRESION DIRECTA:

		Costo/Kg		
Diazepam	5.0Kg	x ¢324.68	= ¢	1623.4
Explotab	2.5Kg	x ¢ 48.20	= ¢	120.5
Emcompress	21.3Kg	x ¢ 30.90	= ¢	658.17

Talco	8.0	Kg x ¢	4.00 =	¢ 32.00
Almidón	23.2	Kg x ¢	3.72 =	¢ 86.30
Lactosa	40.0	Kg x ¢	5.70 =	¢228.00
Color azul				
# 1	0.0135	Kg x ¢	134.00 =	$\frac{1.81}{\text{¢2,750.18}}$

Peso de 1 Tableta : 0.275 g.

No. de Tabletas :

0.275 g	_____	1 Tableta
100,000 g	_____	X
	X =	363,636 Tabletas

Costo de la materia prima por millar:

363,636 Tabs \_\_\_\_\_ ¢ 2,750.18

1000 Tabs \_\_\_\_\_ X

X = ¢7.56/millar  
=====

Costo del proceso/hora = ¢12.00 + ¢55.00

= ¢67.00

Costo del producto/hora/millar = ¢67.00 + ¢ 7.56

= ¢74.56  
=====

#### GRANULACION HUMEDA

		Costo/Kg		
Diazepam	5.0	Kg x ¢	324.68 =	¢1623.40

Almidón de Maíz	39.4	Kg x ¢	3.72 =	¢ 146.57
-----------------	------	--------	--------	----------

Gelatina	1.1	Kg x ¢ 49.88	=	¢ 54.87
Lactosa	48.5	Kg x ¢ 5.70	=	¢ 276.45
Estearato de Magnesio	1.0	Kg x ¢ 10.00	=	¢ 10.00
Talco	5.0	Kg x ¢ 4.00	=	¢ 20.00
Color	0.017	Kg x ¢ 70.00	=	<u>¢ 1.19</u>
				¢2,132.48

Peso de 1 Tableta = 0.200 g

No. de Tabletas :

$$\begin{array}{r}
 0.220 \quad \text{g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad \text{l Tableta} \\
 100,000 \quad \text{g} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad \text{X} \\
 \text{X} = 500,000 \text{ Tabs.}
 \end{array}$$

Costo de la materia prima por millar.

$$\begin{array}{r}
 500,000 \text{ Tabs} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad \text{¢2,132.48} \\
 1000 \quad \text{Tabs} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad \text{X} \\
 \text{X} = \text{¢ 4.26} \\
 \text{=====}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{r}
 \text{Costo del proceso/hora} = \text{¢ 12.00} + \text{¢ 55.00} \\
 = \text{¢ 67.00}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{r}
 \text{Costo del producto/hora/millar} = \text{¢67.00} + \text{¢4.26} \\
 = \text{¢71.26} \\
 \text{=====}
 \end{array}$$



Granulación Humeda :

$$\begin{aligned} \text{Costo estándar carga fabril/hora} &= \text{¢ } 55.00 \times 6 \\ &= \text{¢ } 330.00 \end{aligned}$$

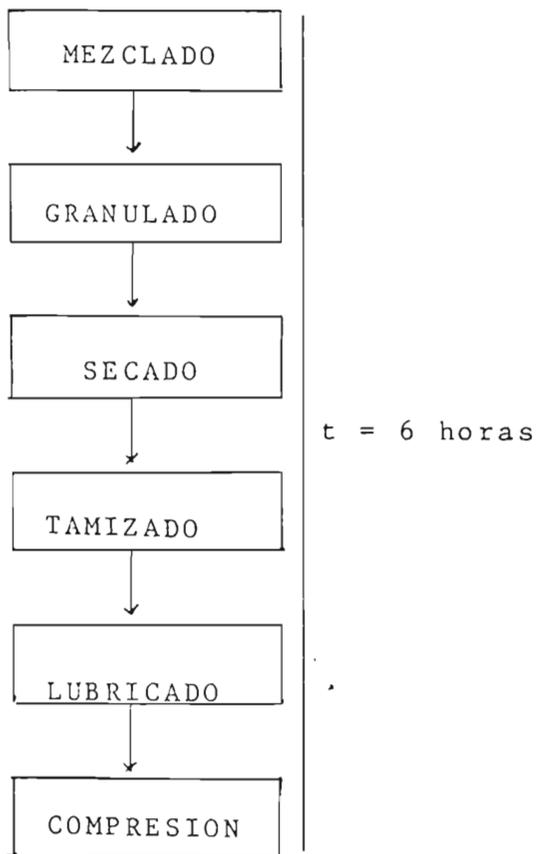
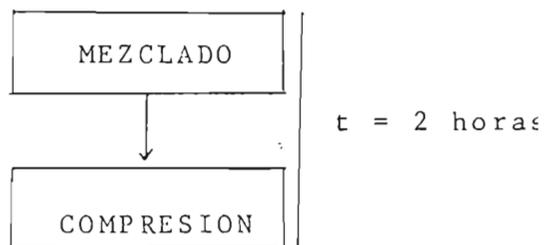
Costo estándar carga fabril/hora/millar :

Granulación Humeda :

$$\begin{aligned} \text{¢ } 330.00 &\text{ _____ } 100,000 \text{ Tabs.} \\ \text{X } &\text{ _____ } 1000 \text{ Tabs.} \\ \text{X} &= \text{¢ } 3.30 \\ &\text{=====} \end{aligned}$$

Compresión Directa :

$$\begin{aligned} \text{¢ } 110.00 &\text{ _____ } 100,000 \text{ Tabs.} \\ \text{X } &\text{ _____ } 1000 \text{ Tabs.} \\ \text{X} &= \text{¢ } 1.10 \\ &\text{=====} \end{aligned}$$

DIAGRAMA 2PROCESO ESQUEMATIZADO DE FABRICACION DE DIAZEPAM 10 Mg/TABLETAPROCESO GRANULACION HUMEDALote : 100,000 TabletasPROCESO COMPRESION DIRECTALote : 100,000 Tabletas

d) ESTUDIO DE ESTABILIDAD

d.1) Metodología.

Es la misma descrita en el correspondiente apartado del paracetamol.

La concentración de diazepam se determinó según el ensayo descrito en la monografía presentada anteriormente.

Se colocó una muestra de los productos - por compresión directa y por granulación húmeda a 90°C durante 8 días para corroborar resultados.

d.2) Resultados.

Los resultados obtenidos están expresados en las tablas VII, VIII, IX y X y en los gráficos (A5) y (A6)

d.3) Discusión.

Puede observarse en los datos y en los respectivos gráficos, que la concentración del diazepam a 55°C fué disminuyendo con el tiempo en ambos métodos pero en ningún momento se salió de los límites establecidos; a 32°C, la concentración del principio

activo se mantiene casi constante.

En cuanto a la disolución, en ambos procesos se observan valores bastantes altos, creemos que probablemente esos valores se deben a que algún (os) excipiente (s) interfiere (n) en el análisis y aumentan la absorbancia, pero ésto no afecta la bio--disponibilidad del principio activo, que es lo que tratamos de asegurar con el ensayo de disolución. Las características físicas no han variado considerablemente, --excepto en el caso del diazepam compresión directa colocado a 55° donde el color se volvió verde (inicialmente era celeste).-- Esto sólo denota una inestabilidad del color empleado en la fabricación por compresión directa, a la alta temperatura. El -color empleado en la granulación húmeda -era de otra clase y evidentemente más estable ya que no varió en ningún caso.

En cuanto a la dureza y friabilidad vemos que se mantienen casi constantes en ambos métodos a lo largo del período de estudio.

Por todo lo anterior podemos inferir que las tabletas de diazepam obtenidas por compresión directa, son tan estables como las obtenidas por granulación húmeda, pues al igual que éstas conservan sus características físicas iniciales excepto el color a 55°C por lo que en este caso lo mejor será cambiar el material colorante en la formulación para compresión directa, ya que, aún cuando difícilmente las tabletas en estantería alcancen una temperatura tan alta como 55°C, es mejor prevenir cualquier probabilidad de que así suceda, ya que la inestabilidad del color es debido únicamente a la alta temperatura.

En lo que concierne al costo de producción puede verse en la tabla B<sub>1</sub>, que la diferencia entre la compresión directa y la granulación húmeda en cuanto a costo total del producto por millar es mínimo; y considerando lo ya expuesto al respecto en el estudio del paracetamol en cuanto-

TABLA VII

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TABLETAS DE DIAZEPAM 10 MG OBTENIDAS POR COMPRESION DIRECTA

TIEMPO (DIAS) / T <sup>a</sup> =	APARIENCIA ( ACEPTABLE )	COLOR (celeste claro)	VARIACION DE PESO ( ± 10%)	DISOLUC. (NO MENOS DEL 85% SE DISUELVE EN 30 MINUTOS)	VALORAC. FISICO- QUIMICA DEL P.A. (90.0%- 110.0%)	DUREZA (2-3) Kg <sup>f</sup>	FRIABILI- DAD. (NO MAYOR DEL 1.0 %)
0	Aceptable ( cci )	celeste claro	conforme	99.2	99.2	2.5	0.89
30	Aceptable ( cci )	celeste claro	conforme	104.5	98.9	2.2	0.90
60	Aceptable ( cci )	celeste claro	conforme	107.1	99.1	2.1	0.92
90	Aceptable ( cci )	celeste claro	conforme	105.4	98.8	2.1	0.85
120	Aceptable ( cci )	celeste claro	conforme	103.1	98.2	2.0	0.90

CCI = Conserva Características Iniciales

TABLA VIII

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TABLETAS DE DIAZEPAM 10 MG OBTENIDAS POR GRANULACION HUMEDA

T <sup>a</sup> =32°C TIEMPO (DIAS)	APARIENCIA ( ACEPTABLE )	COLOR celeste claro	VARIACION DE PESO ( ± 10%)	DISOLUC. (NO MENOS DEL 85% SE DISUELVE EN 30 MINUTOS)	VALORAC. FISICO- QUIMICA DEL P.A. ( 90.0%- 110.0% )	DUREZA (2-3) Kgf	FRIABILI- DAD. (NO MAYOR DEL 1.0 %)
0	Aceptable ( cci )	celeste claro	conforme	96.7	98.9	2.2	0.25
30	Aceptable ( cci )	celeste claro	conforme	97.8	98.7	2.0	0.25
60	Aceptable ( cci )	celeste claro	conforme	104.6	99.1	2.2	0.30
90	Aceptable ( cci )	celeste claro	conforme	103.4	98.6	2.0	0.27
120	Aceptable ( cci )	celeste claro	conforme	102.3	99.3	2.0	0.30

CCI = Conserva Características Iniciales

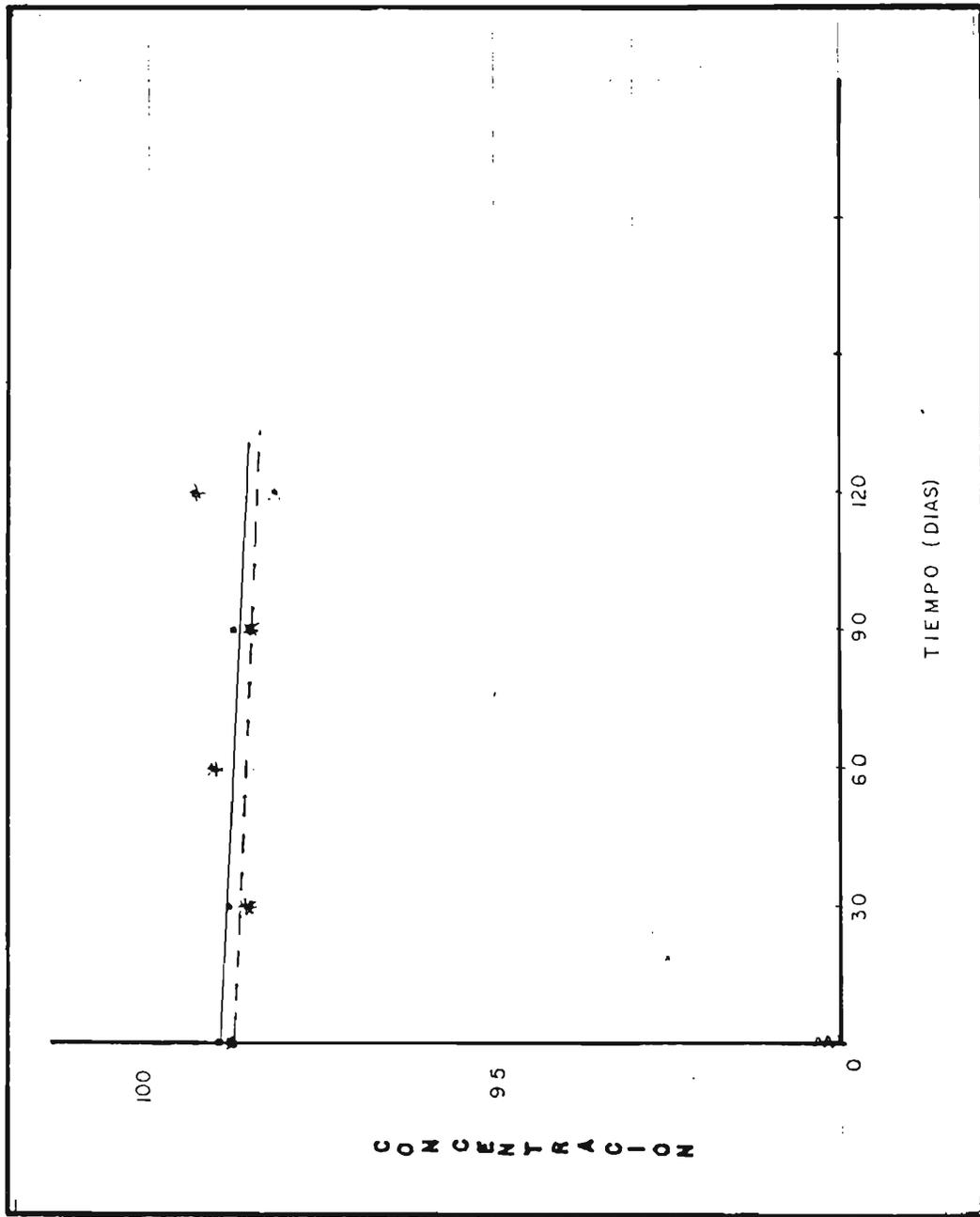
RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TABLETAS DE DIAZEPAM 10 MG OBTENIDAS POR COMPRESION DIRECTA

T <sup>o</sup> = 55°C TIEMPO	APARIENCIA (ACEPTABLE)	COLOR (celeste claro)	VARIACION DE PESO (+ 10%)	DISOLUCION (NO MENOS DEL 85% SE DISUELVE EN 30 MINS)	VALORACION FISICO-QUI- MICA DE P.A. 90.0% - 110.0%	DUREZA (2-3) K.F. g	FRIABILIDAD (NO MAYOR DEL 1.0%)
0	Aceptable (CCI)	celeste claro	conforme	99.2	99.2	2.5	0.89
15 días	solamente han perdido el brillo, las demás (CI) se mantienen	verde acua	conforme	103.8	97.3	2.5	0.90
22 días	"	verde acua	conforme	-	-	-	-
30 días	"	verde acua	conforme	103.8	96.7	2.0	0.83
45 días	"	verde acua	conforme	-	94.2	2.0	0.82
60 días	"	verde acua	conforme	-	90.9	2.4	0.89
75 días	"	verde acua	conforme	106.5	90.7	2.0	0.83
90 días	"	verde acua	conforme	-	90.1	2.1	0.85
* 8 a 80° C días	"	verde acua	conforme	-	93.3	-	-

CCI - Conserva las características Iniciales

T° = 55°C TIEMPO	APARIENCIA (ACEPTABLE)	COLOR (celeste claro)	VARIACION DE PESO (+ 10%)	DISOLUCION (NO MENOS DEL 85% SE DISUELVE EN 30 MINS)	VALORACION FISICO-QUI- MICA DE P.A. 90.0%-110.0%	DUREZA (2-3) K.F. g	FRIABILIDAD (NO MAYOR DEL 1.0%)
0	Aceptable (CCI)	celeste claro	conforme	96.7	98.9	2.2	0.25
15 días	solamente han perdido el bri- llo, las demás (CI) se man- tienen	celeste claro	conforme	103.9	94.7	2.5	0.28
22 días	"	celeste claro	conforme	-	-	-	-
30 días	"	celeste claro	conforme	103.9	93.2	2.5	0.20
45 días	"	celeste claro	conforme	-	91.4	2.5	0.28
60 días	"	celeste claro	conforme	-	90.6	2.35	0.29
75 días	"	celeste claro	conforme	101.9	90.1	2.5	0.25
90 días	"	celeste claro	conforme	-	90.4	2.0	0.37
*8 días a 80°C	"	celeste claro	conforme conforme	-	92.4	- -	- -

CCI = Conserva las características Iniciales

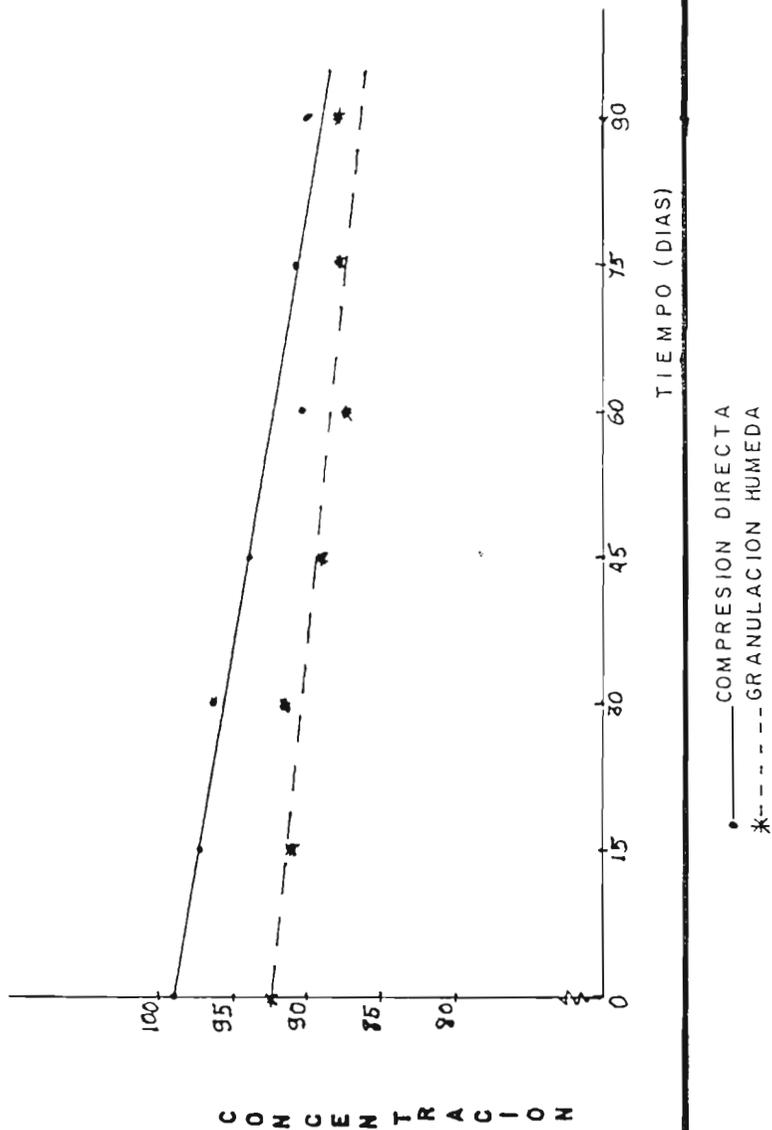


\* --- COMPRESION DIRECTA  
• — GRANULACION HUMEDA

GRAFICO A<sub>5</sub>

DIAZEPAM 10 MG TABLETAS

5 mg

GRAFICO A<sub>6</sub>

DIAZEPAM 10 Mg TABLETAS

C) IBUPROFENOa) MONOGRAFIA. (USP XXI)

Las tabletas de ibuprofeno contiene no menos -  
que 90.0% y no más que 110.0% de la cantidad -  
rotulada.

Empaque y Almacenamiento: preservar en contenere  
dores bien cerrados.

Referencia Estándar: Ibuprofeno USP referencia-  
estándar - no secar.

Identificación: A - Espectro de absorción infrare  
rojo.

B - Cromatografía de gases.

DISOLUCION: <711>

Medio : buffer fosfato pH 7.2

Aparato 1 : 150 rpm.

Tiempo : 30 minutos

Tolerancia: No menos que 50% (Q = 50%)

Variación de peso : Cumple requerimientos según  
USP XX.

Agua : Método I 921 , no más de 5.0%

Ensayo : (Técnica validada de acuerdo a -  
ensayo de disolución USP XXI)

Pesar y pulverizar 10 tabletas de ibuprofeno.-  
 Pesar exactamente una cantidad del polvo equivalente a cerca de 25.0 mg de ibuprofeno.  
 Colocar en un balón volúmetrico de 100 mL, agregar 50 mL de buffer fosfato pH 7.2 y agitar por 45 minutos. Llevar a volumen con el buffer y filtrar.

Tomar una alícuota del filtrado de 2.0 mL y llevar a 50 mL con buffer fosfato pH 7.2  
 Preparar una solución estándar de ibuprofeno RS que tenga una concentración final de 10 ug/mL.  
 Determinar la absorbancia de ambas soluciones a 222 nm, en un espectrofotómetro adecuado.

Cálculos:

$$C_M = \frac{A_m}{A_{st}} \times 25$$

Donde :

$$C_M = \text{mg de ibuprofeno en el peso muestra tomado.}$$

$A_m$  y  $A_{st}$  = Absorbancia de la muestra y del estándar respectivamente.

b) FARMACOLOGIA<sup>(1)</sup>.

## Mecanismo de Acción:

Inhibe la actividad de la enzima ciclooxigenasa, dando como resultado una disminución de los precursores de las prostaglandinas y tromboxanos del ácido araquidónico. Es analgésico por acción periférica y antipirético por acción sobre el centro regulador de la temperatura en el hipotálamo. Su absorción es intestinal aunque los alimentos pueden interferir en ella; la mayor parte se elimina por vía renal.

Indicaciones: Para el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, inflamaciones musculares y el aumento de la temperatura.

Dosis oral usual para adultos: 300 a 800 mg 3- ó 4 veces al día.

---

(1) USP DI 1988 Pág. 350 y sig. Vol. IA.

c) DESARROLLO DE LA FORMULACION PARA COMPRESIONDIRECTATABLA X

ENSAYOS DE NORMALIZACION PARA LA FORMULA DE IBUPROFENO  
400 MG POR EL METODO DE COMPRESION DIRECTA ( LOS DATOS  
ESTAN EXPRESADOS EN PORCENTAJES ).

ensa- yo	Ibupro- feno.	Emcom- press.	Talco	Est. de Magnesio	Explotab	R E S U L T A D O		
						Espesor	Friabil.	Desin
1	45.9	47.6	3.5	0.2	2.8	bajo	alta	-
2	45.9	48.6	2.5	0.2	2.8	bajo	alta	-
3	45.9	49.5	1.6	0.2	2.8	satis- facto- rio.	buena	satis facto rio.

Como puede observarse en la tabla anterior para normalizar esta fórmula se hicieron 3 ensayos-variando la concentración de los componentes del excipiente hasta obtener una tableta con las ca-  
racterísticas adecuadas de espesor, friabilidad y desintegración.

- En este caso las constantes a evaluar son:

Diámetro : 0.317"  
Friabilidad : Menor del 1%  
Tiempo de desintegración en agua: No mayor de 10 -  
minutos.  
Dureza : 7 - 9 Kgf

De acuerdo a la tabla XI, se concluye que la formulación que cumple con las especificaciones establecidas es la siguiente:

Ibuprofeno : 45.9%  
Emcompress : 49.5%  
Talco : 1.6%  
Estearato de Magnesio: 0.2%  
Explotab : 2.8%

c.1) Metodología de Fabricación.

c.1.1) Técnicas de pre-elaboración

Las mismas que para diazepam y paracetamol.

c.1.2) Técnicas de elaboración

- a) - Mezclar las siguientes materias primas por 10 minutos  
- Ibuprofeno

- Emcompress
- Talco
- Estearato de magnesio
- Explotab

b) - Comprimir la mezcla anterior en una máquina tableteadora rotativa punzón tipo cápsula.

c.1.4) Técnicas de Envasado y Empaque.

Se usa la técnica de empaque blíster para dosis unitaria y frasco de dosis múltiple tipo hospitalario.

c.2) Control de Producto Terminado:

Determinaciones realizadas:

- Descripción: Tabletas blancas tipo cápsula ranura transversal.

- Apariencia: Superficie homogénea y brillante, bordes bien delineados.

Espesor: Promedio en 10 determinaciones = 0.296"

Diámetro: Promedio en 10 determinaciones = 0.315"

- Friabilidad = 0.4%

- Tiempo de desintegración en agua: 1 minuto.

- Dureza : 8.4 Kgf
- Humedad : 2.3%
- Peso promedio : 872.7
- Variación de peso :  $\pm$  5%, según USP XX, (ver gráfico No. 3)
- Disolución : 89.9% (Q=50% = 30 mi nutos)
- Valoración Físico-Química: 100.4%

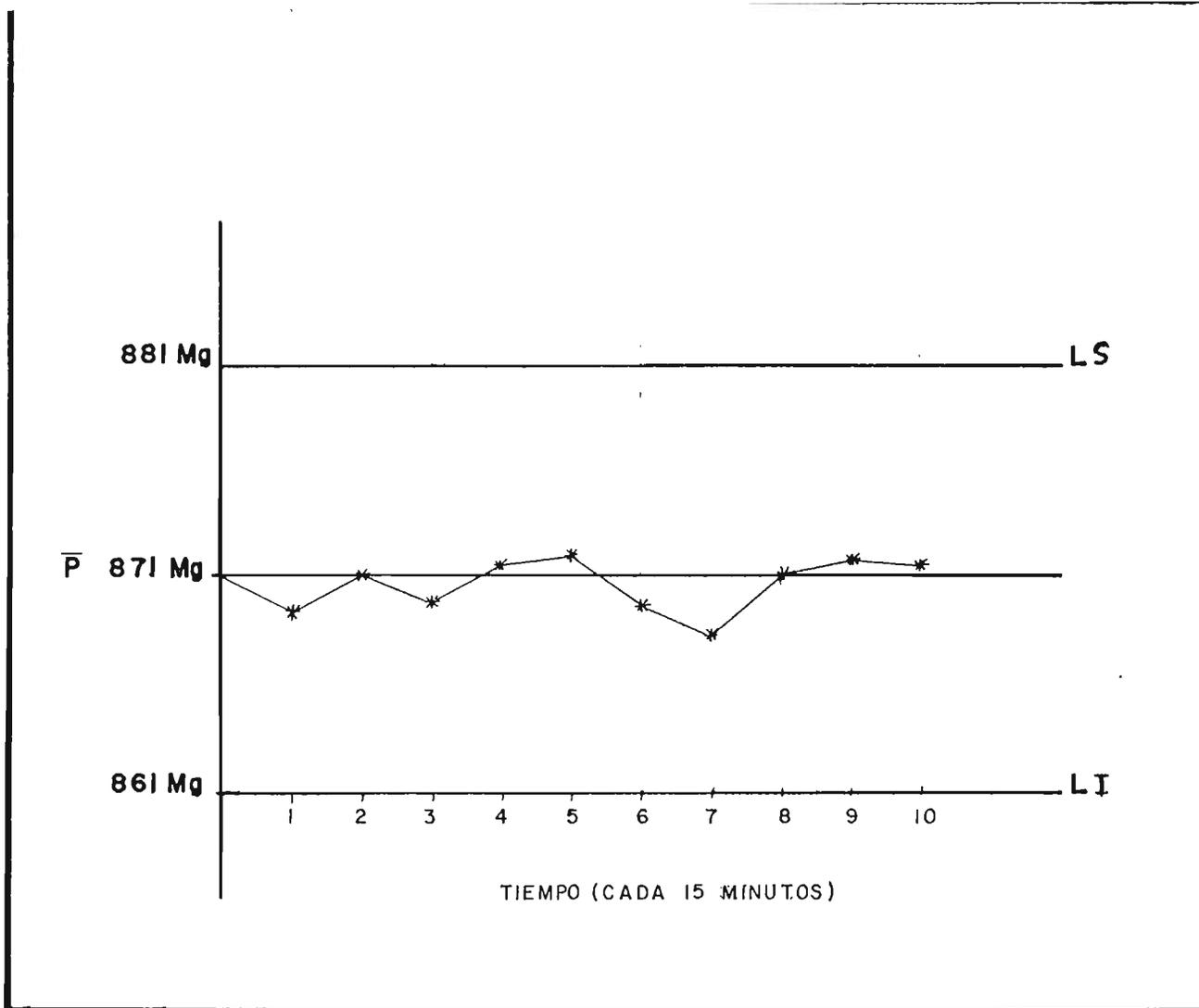


GRAFICO DE CONTROL EN PROCESO #3  
 VARIACION DE PESO. COMPRESION  
 DIRECTA.

c.3 COSTO DE PRODUCCION

TABLETAS DE IBUPROFENO 400 Mg

TABLA COMPARATIVA DE COSTOS C<sub>1</sub>

	COMPRESION DIRECTA	GRANULACION HUMEDA
Lote Estándar	100,000 Tbs	100,000 Tabs
1- Tiempo estándar de fabricación	6 horas	17 horas
2- Horas-hombre	6 horas	17 horas
3- Costo Pcto/hora/millar	∅131.97	∅124.08
4- Costo estándar mano obra/hora /millar	∅0.72	∅2.04
5- Costo estándar carga fabril por hora/millar	∅3.30	∅9.35
Costo total Pcto./hora/millar Sumando (3),(4) y (5)	135.99	135.47

TABLA C<sub>2</sub>COSTO DE LAS MATERIAS PRIMAS POR KG

COMPRESION DIRECTA		GRANULACION HUMEDA	
Ibuprofeno	¢127.00	Ibuprofeno	¢127.00
Emcompress	30.90	Almidón de Maíz	3.72
Talco	4.00	Lactosa	5.70
Estearato de Magnesio	10.00	Estearato de Magene_ sio.	10.00
Explotab	48.20	Talco	4.00
		Polivinilpirrolidona	63.75

CALCULOS.

Costo de la materia prima para 100 Kg de mezcla:

COMPRESION DIRECTA:

		Costo/Kg	
Ibuprofeno	45.9Kg x	¢127.00	= ¢5,829.30
Emcompress	47.8Kg x	¢ 30.90	= ¢1,477.02
Talco	2.9Kg x	¢ 4.00	= ¢ 11.60
Estearato de Magnesio	0.6Kg x	¢ 10.00	= ¢ 6.00
Explotab	2.8Kg x	¢ 48.20	= ¢ 134.96
			¢7,458.88

Peso de 1 Tableta : 0.871 g

No. de Tabletetas:

$$\begin{array}{rcl}
 0.871 \text{ g} & \underline{\hspace{1cm}} & 1 \text{ Tab.} \\
 100,000 \text{ g} & \underline{\hspace{1cm}} & X \\
 X & = & 114,810 \text{ Tabs.}
 \end{array}$$

Costo de la materia prima por millar.

$$\begin{array}{rcl}
 114,810 \text{ Tab.} & \underline{\hspace{1cm}} & \text{¢}7,458.88 \\
 1000 \text{ Tab.} & \underline{\hspace{1cm}} & X \\
 X & = & \text{¢} 64.97/\text{millar} \\
 & & \text{=====}
 \end{array}$$

Costo del proceso/hora = ¢12.00 + ¢55.00

Costo del proceso/hora = ¢67.00

Costo del producto/hora/millar = ¢67.00 + ¢64.97

Costo del producto/hora/millar = ¢131.97  
=====

GRANULACION HUMEDA:

	Costo/Kg
Ibuprofeno.....	46.00 Kg x ¢127.00 = ¢5,842.00
Almidón de Maíz.....	33.75 Kg x ¢ 3.72 = ¢ 125.55
Lactosa .....	11.31 Kg x ¢ 5.70 = ¢ 64.47
Estearato de Magnesio...	0.45 Kg x ¢ 10.00 = ¢ 4.50

Talco .....4.34 Kg x ¢ 4.00 = ¢ 17.36  
 Polivilnilpirrolidona...5.65 Kg x ¢63.75 = ¢360.19  
¢6,414.07

Peso de 1 Tableta = 0.890 g

No. de Tabletetas :

0.890 g \_\_\_\_\_ 1 Tab.  
 100,000 g \_\_\_\_\_ X  
 X = 112,359 Tbs.

Costo de la materia prima por millar:

112,359 Tabs. \_\_\_\_\_ ¢ 6,414.07  
 1000 Tabs. \_\_\_\_\_ X  
 X = ¢57.08  
=====

Costo del proceso/hora = ¢ 12.00 + ¢ 55.00  
 = ¢ 67.00

Costo del Pcto/hora/millar= ¢ 67.00 + ¢ 57.08  
 = ¢124.08  
=====

## Compresión Directa:

$$\begin{aligned} \text{Costo estándar mano de obra/hora} &= \text{¢}12.00 \times 6 \\ &= \text{¢}72.00 \end{aligned}$$

## Granulación Humeda:

$$\begin{aligned} \text{Costo estándar mano de obra/hora} &= \text{¢} 12.00 \times 17 \\ &= \text{¢}204.00 \end{aligned}$$

## Costo estándar mano de obra/hora/millar:

## Compresión Directa:

$$\begin{array}{r} 100,000 \text{ Tabs} \quad \underline{\hspace{1cm}} \quad \text{¢}72.00 \\ 1000 \text{ Tabs} \quad \underline{\hspace{1cm}} \quad X \\ X = \text{¢}0.72 \\ \text{=====} \end{array}$$

## Granulación Humeda:

$$\begin{array}{r} 100,000 \text{ Tabs} \quad \underline{\hspace{1cm}} \quad \text{¢}204.00 \\ 1000 \text{ Tabs} \quad \underline{\hspace{1cm}} \quad X \\ X = \text{¢}2.04 \\ \text{=====} \end{array}$$

## Costo Estándar carga fabril/hora

## Compresión Directa :

$$\text{¢} 55.00 \times 6 = \text{¢} 330.00$$

Granulación Humeda:

$$\text{¢ } 55.00 \times 17 = \text{¢ } 935.00$$

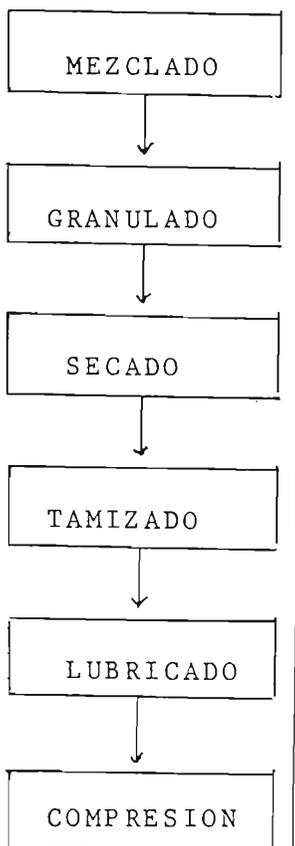
Costo Estándar carga fabril/hora/millar:

Compresión Directa:

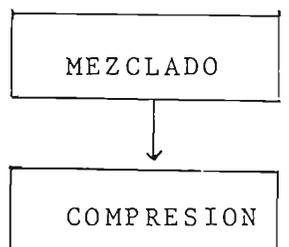
$$\begin{array}{r} 100,000 \text{ Tabs } \underline{\hspace{1cm}} \text{ ¢ } 330.00 \\ 1000 \text{ Tabs } \underline{\hspace{1cm}} \text{ X} \\ \text{X} = \text{¢ } 3.30 \\ \text{=====} \end{array}$$

Granulación Humeda:

$$\begin{array}{r} 100,000 \text{ Tabs } \underline{\hspace{1cm}} \text{ ¢ } 935.00 \\ 1000 \text{ Tabs } \underline{\hspace{1cm}} \text{ X} \\ \text{X} = \text{¢ } 9.35 \\ \text{=====} \end{array}$$

DIAGRAMA 3PROCESO ESQUEMATIZADO DE FABRICACION DE IBUPROFENO400 MG/TABLETAPROCESO GRANULACION HUMEDALote : 100,000 Tabletas

t = 17 horas

PROCESO COMPRESION DIRECTALote : 100,000 Tabletas

t = 6 hora

d) ESTUDIO DE ESTABILIDAD

d.1) MEDODOLOGIA

Es la misma descrita para el diazepam y para cetamol. La concentración de ibuprofeno se determinó según ensayo descrito en la monografía de este producto, presentada anteriormente.

d.2) RESULTADOS

Los resultados obtenidos vienen expresados en la tablas XII, XIII, XIV, XV, y en los gráficos  $A_7$  ,  $A_8$  ,  $A_9$  ,  $A_{10}$ .

d.3) DISCUSION

Se observa en las tablas respectivas, que en la compresión directa y granulación húmeda, se mantiene el contenido de principio activo dentro de las especificaciones durante el tiempo que estuvieron en estudio. Esto se observa mejor en los gráficos cuando ya han sido ajustados por los mínimos cuadrados. No sucede igual con la apariencia cuando las tabletas están a  $55^{\circ}\text{C}$ , ya que hubo cambios debido al bajo punto de fusión del ibuprofeno que al estar por largo tiempo a esta temperatura tiende a fundirse, produciendo seguramente cambios en los excipientes lo que viene

a causar daño en la apariencia.

En cuanto a los costos se aplica el mismo análisis que para el diazepam y paracetamol, resultanso ser la compresión directa más económica que la granulación húmeda en lo que se refiere a costos estándares de mano de obra y carga fabril obteniéndose mínimas diferencias en los costos totales de ambos productos (tabla C<sub>1</sub>).

TABLA XII

RESULTADO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TABLETAS DE IBUPROFENO 400 MG OBTENIDAS POR COMPRESION

T <sup>a</sup> = 32°C TIEMPO (DIAS)		DIRECTA						
		APARIENCIA ( ACEPTABLE )	COLOR ( Blanco )	VARIACION DE PESO ( ± 5% )	DISOLUC. (NO MENOS DEL 50% SE DISUELVE EN 30 MINUTOS)	VALORAC. FISICO- QUIMICA DEL P.A. (90.0%- 110.0%)	DUREZA ( 7-9 ) Kgf	FRIABILI- DAD. (NO MAYOR DEL 1.0 %)
0	0	Aceptable ( cci )	Blanco	Conforme	89.9	100.4	8.4	0.4
30	30	Aceptable ( cci )	Blanco	conforme	-	98.7	7.7	0.4
60	60	Aceptable ( cci )	Blanco	conforme	86.3	99.2	8.1	0.3
90	90	Aceptable ( cci )	Blanco	conforme	-	92.8	7.8	0.5
120	120	Aceptable ( cci )	Blanco	conforme	102.0	100.4	7.7	0.4

CCI = Conserva Características Iniciales

## RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TABLETAS DE IBUPROFENO OBTENIDAS POR GRANULACION HUMEDA

$T^a = 32^{\circ}C$ TIEMPO (DIAS)	APARIENCIA ( ACEPTABLE )	COLOR (Blanco )	VARIACION DE PESO ( $\pm 5\%$ )	DISOLUC. (NO MENOS DEL 50%SE DISUELVE EN 30 MINUTOS)	VALORAC. FISICO- QUIMICA DEL P.A. (90.0% - 110.0% )	DUREZA ( 7-9 ) Kgff	FRIABILI- DAD. (NO MAYOR DEL 1.0 %)
0	Aceptable ( cci )	Blanco	conforme	99.9	99.0	7.0	0.02
30	Aceptable ( cci )	Blanco	conforme	-	96.8	7.4	0.02
60	Aceptable ( cci )	Blanco	conforme	85.4	97.1	8.1	0.01
90	Aceptable ( cci )	Blanco	conforme	-	92.7	7.6	0.01
120	Aceptable ( cci )	Blanco	conforme	98.2	100.3	8.0	0.01

CCI = Conserva Características Iniciales

## COMPRESION DIRECTA

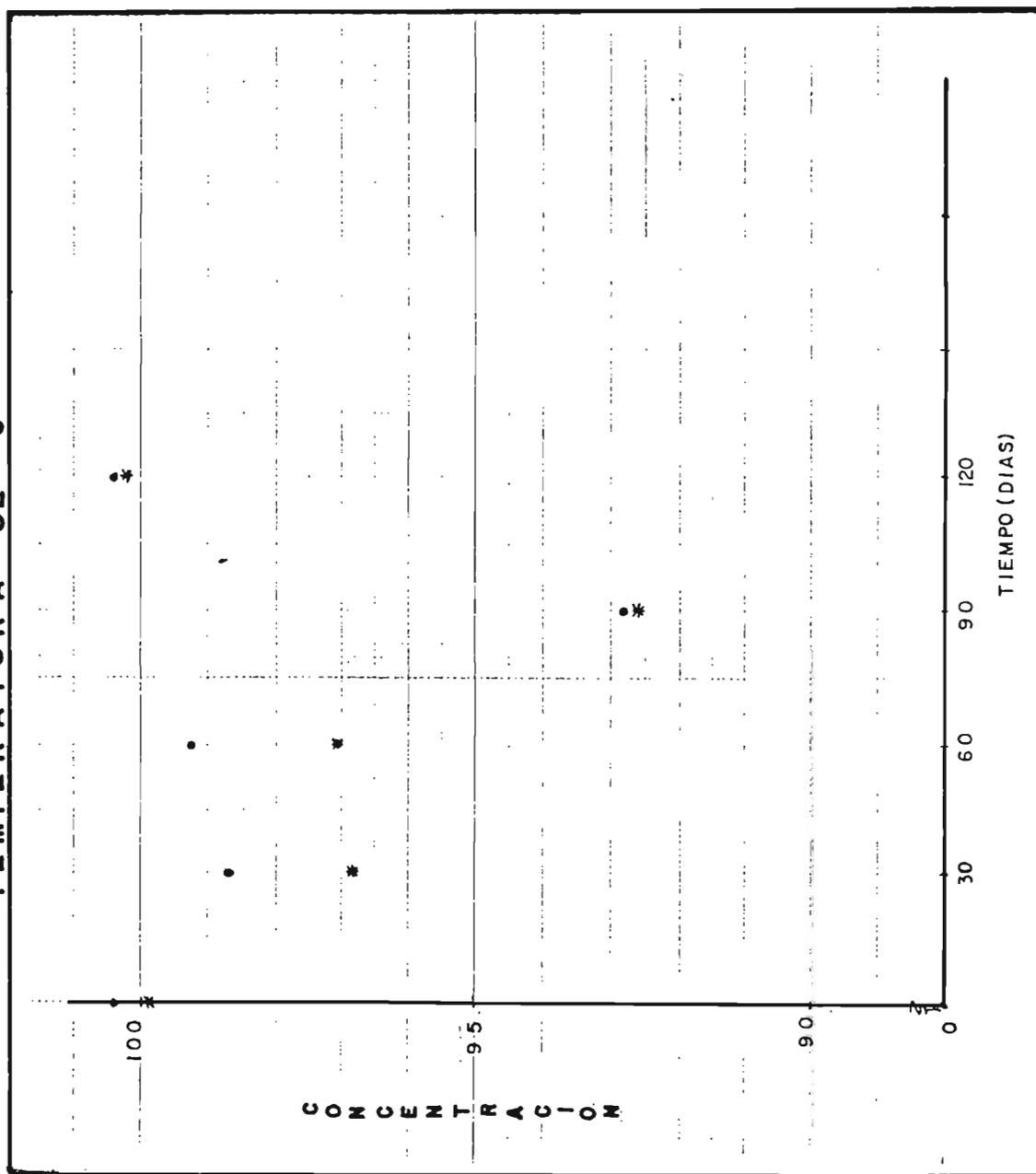
$T^0 = 55^{\circ}\text{C}$ TIEMPO	APARIENCIA ( ACCEPTABLE )	COLOR (Blanco)	VARIACION DE PESO ( $\pm$ 5%)	DISOLUCION (NO MENOS DEL 50% SE DISUELVE 30 MINS )	VALORACION FISICO-QUI- MICA (90.0%- 110.0% )	DUREZA (7-9) K.F g	FRIABILIDAD (NO MAYOR DEL 1.0%)
0	áceptable ( CCI )	Blanco	Conforme	97.0	100.4	8.4	0.4
15 días	solamente han perdido el brillo, las demás (CI) se mantienen.	Blanco	Conforme	96.0	94.9	9.5	0.2
22 días	"	Blanco	conforme	-	94.0	8.3	0.2
30 días	además de la perdida del brillo, tienen apariencia húmeda, las otras (CI) se mantienen.	Blanco	conforme	90.0	97.8	8.7	0.2
45 días	además de la perdida del brillo, tienen apariencia húmeda y avejen- tada, las otras (CI) se mantienen	levemente amarillentas	conforme	75.5	91.3	8.9	0.3
60 días	"	levemente amarillentas	conforme	64.3	99.3	9.0	0.3
75 días	"	levemente amarillentas	conforme	76.6	104.8	9.6	0.4
90 días	"	levemente amarillentas	conforme	85.5	90.3	10.0	0.5
* 8 a 80°C días	sin brillo, apariencia húmeda, á- vejentadas y pegadas unas con o- tras, difícil tomarlas por unidad	levemente amarillentas		-	-	-	-

CCI = Conserva Características Iniciales

RESULTADOS OBTENIDOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TABLETAS DE IBUPROFENO DE 400 MG OBTENIDAS POR GRANULACION HUMEDA

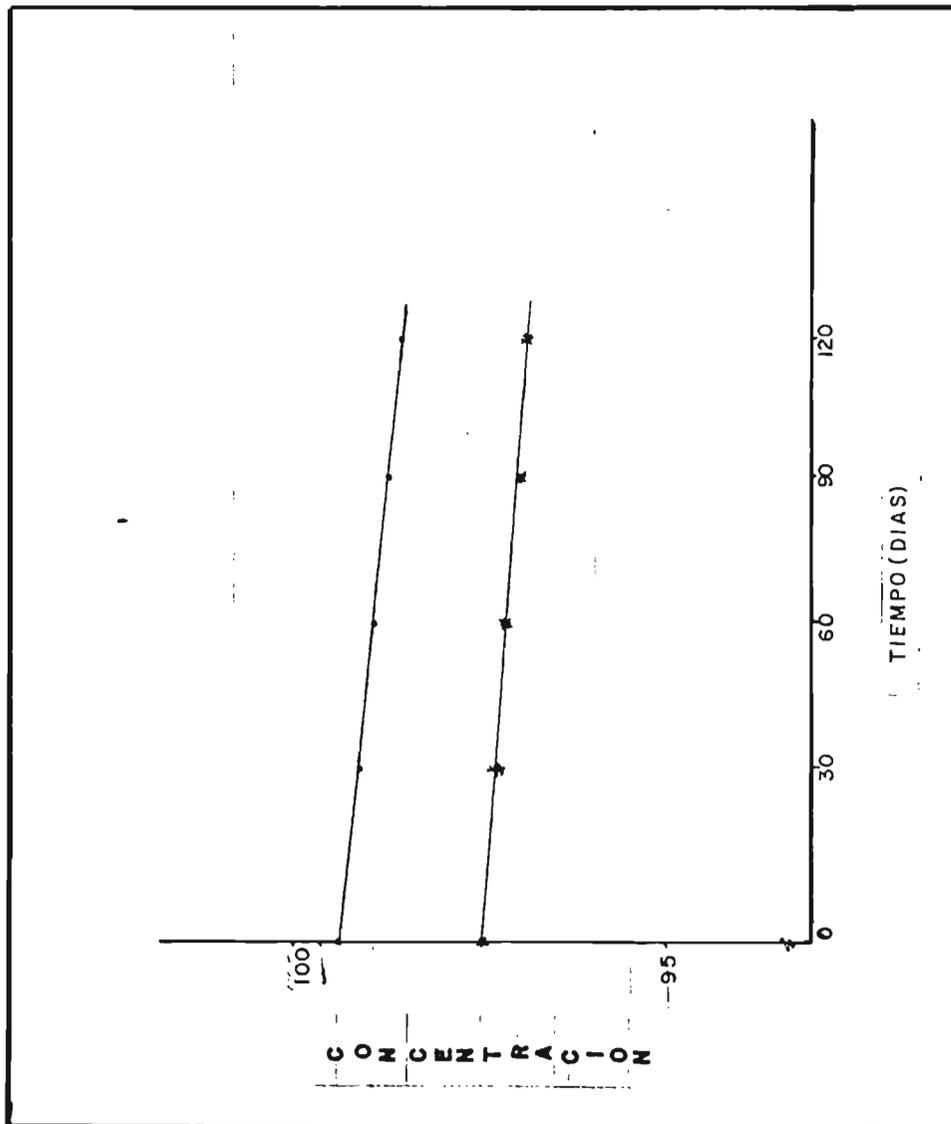
T° = 55° C TIEMPO	APARIENCIA (ACEPTABLE )	COLOR (BLANCO)	VARIACION DE PESO (+ 5% ) -	DISOLUCION (NO MENOS DEL 50% SE DISUELVE EN 30 MINS)	VALORACION FISICO-QUI- MICA (90.0%- 110.0% )	DUREZA (7-9) K.F g	FRIABILIDAD (NO MAYOR DEL 1.0%)
0	aceptable (CCI)	Blanco	conforme	99.4	99.0	7.0	0.020
15 días	solamente han perdido el brillo, las demás ( CI ) se mantienen	Blanco	conforme	99.1	96.4	9.5	0.010
22 días	"	Blanco	conforme	-	96.7	8.3	0.020
30 días	además de la perdida del brillo tienen apariencia húmeda, las otras (CI) se mantienen	Blanco	conforme	86.8	96.9	9.0	0.015
45 días	además de la perdida del brillo tienen apariencia húmeda y avejen- tada, las otras (CI) se mantienen	levemente grisáceas	conforme	78.9	93.2	9.8	0.018
60 días	"	levemente grisáceas	conforme	81.2	94.2	10.5	0.020
75 días	"	levemente grisáceas	conforme	84.6	92.5	10.9	0.010
90 días	"	levemente grisáceas	Conforme	87.7	91.7	11.2	0.020
* 8 días a 80°C	sin brillo, apariencia húmeda, ave- jentada y pegadas unas con otras difícil tomarlas por unidad	levemente grisáceas	-	-	-	-	-

CCI = Conserva características Iniciales



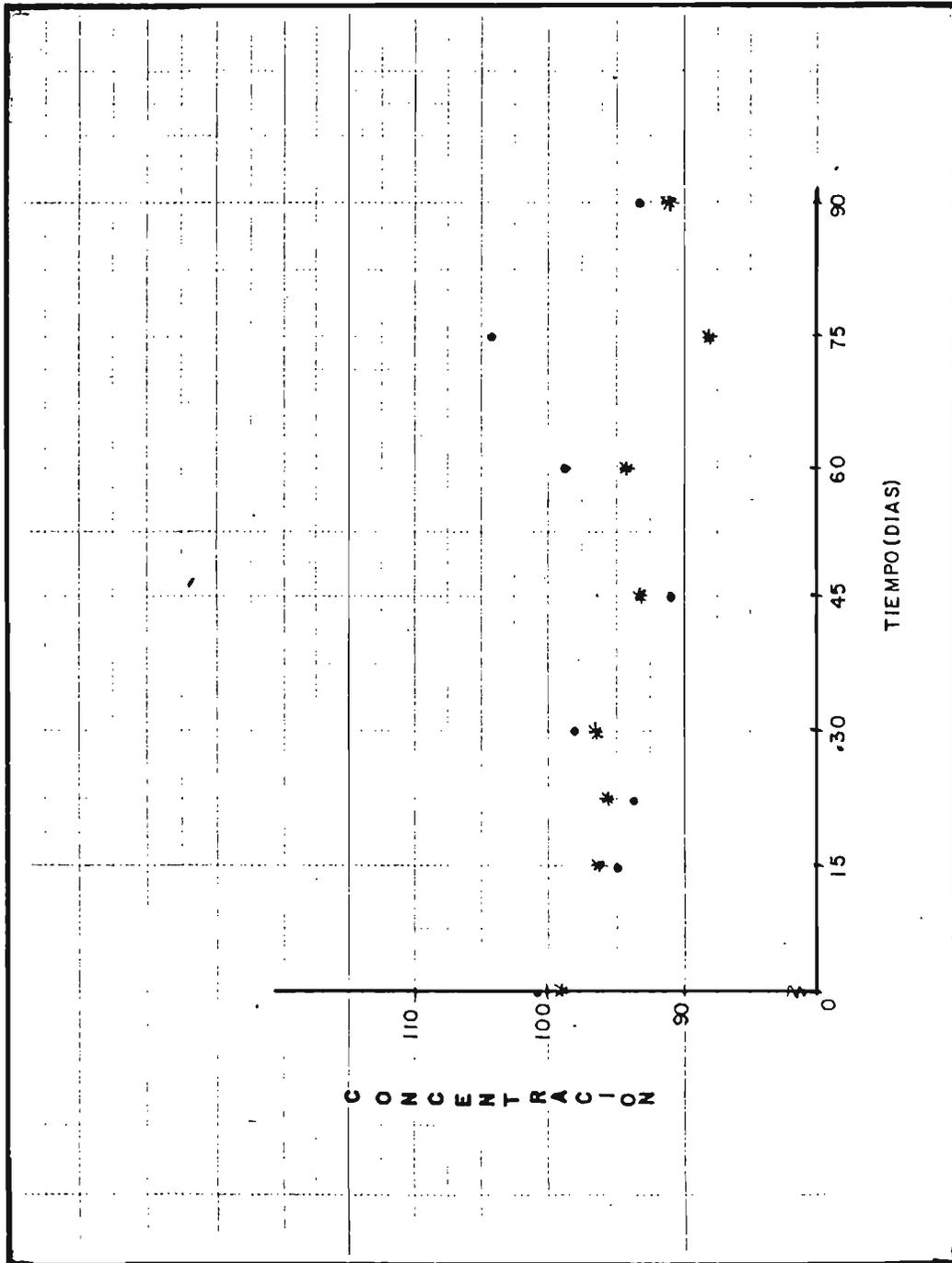
• COMPRESION DIRECTA  
\* GRANULACION HUMEDA

GRAFICA A<sub>7</sub>  
IBUPROFENO 400 Mg TABLETAS



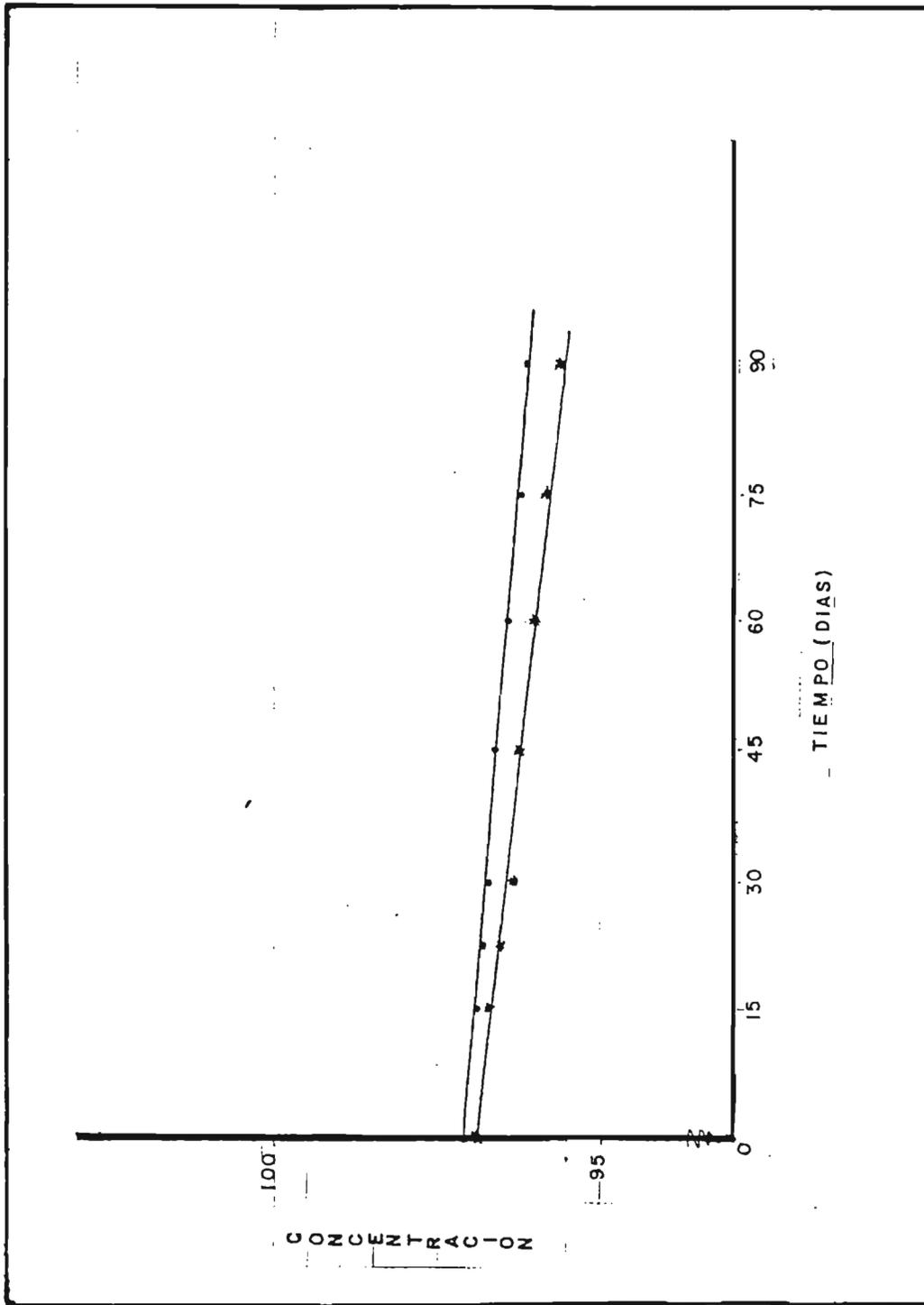
• ——— COMPRESION DIRECTA  
\* - - - - GRANULACION HUMEDA

**GRAFICA A<sub>8</sub>**  
**IBUPROFENO 400 Mg TABLETAS. CUR**  
**VA DE AJUSTE POR EL METODO DE LOS**  
**MINIMOS CUADRADOS**



• COMPRESION DIRECTA  
\* GRANULACION HUMEDA

GRAFICA A<sub>9</sub>  
IBUPROFENO 400 Mg TABLETAS



● COMPRESION DIRECTA  
× GRANULACION HUMEDA

GRAFICA A<sub>10</sub>  
IBUPROFENO 400 Mg TABLETAS  
CURVA DE AJUSTE POR EL METODO  
DE LOS MINIMOS CUADRADOS

VI-

C O N C L U S I O N E S

Los resultados obtenidos a lo largo del trabajo permiten concluir lo siguiente:

- 1- El método de compresión directa puede ser aplicado para la obtención de tabletas de paracetamol, diazepam e ibuprofeno siempre que se haga uso de las materias primas adecuadas que proporcionen a la --mezcla las propiedades necesarias para que fluya - libremente a través de la tolva y el poder aglutinante necesario como para obtener una buena compactación sin necesidad de una excesiva fuerza mecánica.
- 2- El método de compresión directa para la fabricación de tabletas es más eficiente y económico que el método de granulación húmeda por las razones siguientes:
  - Utiliza menos equipo
  - Menos tiempo de proceso
  - Costo estándar mano de obra menor
  - Costo estándar carga fabril menor
  - Mayor productividad.
- 3- Las características físicas que presentan las ta--bletas obtenidas por el método de compresión directa

especialmente su apariencia y tiempo de desintegración, resultan mejores en comparación a las de las tabletas obtenidas por el proceso de granulación - húmeda.

- 4- Durante el desarrollo de una nueva formulación (normalización) es muy importante la selección de las materias primas a utilizar.

En el caso específico de una normalización de tabletas pudo comprobarse que la selección de los excipientes y la cantidad a utilizar de ellos, son decisivos para conseguir una forma farmacéutica con las características físico-químicas adecuadas que permitan una buena biodisponibilidad del principio activo.

- 5- Los estudios de estabilidad juegan un papel importante cuando se decide cambiar el método de fabricación de una tableta del proceso por granulación-húmeda al método de compresión directa, ya que tales estudios permitirán evaluar la incidencia de los factores tecnológicos sobre las características físico-químicas de la tableta, a fin de asegurar que el cambio de método no afectará negativamente-

En este sentido se puede afirmar que las tabletas de paracetamol, diazepam e ibuprofeno obtenidas por el método de compresión directa, son tan estables en sus propiedades físico-químicas como las obtenidas por el proceso de granulación húmeda, cuando son sometidas a las mismas condiciones de temperatura y humedad; dado que:

- El % de disolución no sufrió pérdida en ninguno de los 3 productos.
  - El contenido de principio activo se mantiene siempre entre los límites establecidos y el porcentaje obtenido es similar para la compresión directa y la granulación húmeda.
  - Las propiedades físicas de dureza y friabilidad se modificaron en igual forma tanto en las tabletas fabricadas por compresión directa como en las obtenidas por granulación húmeda.
- 6- El estudio de la influencia que el envejecimiento pueda tener sobre los parámetros físico-químicos y biofarmacéuticos de las tabletas obtenidas por compresión directa, resulta ser muy importante considerando el hecho de que cada vez es más frecuente la utilización de este método para la fabricación-

VII-

B I B L I O G R A F I A

- BANEGAS DE SALAZAR, LUCIA ELIZABETH DRA. Influencia de ciertas variables en la formulación y el proceso de fabricación de una tableta comprimida sobre sus propiedades físicas. Tesis Fac. de Química, -- UNAM. México, 1972.
  
- BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA Y EXENCIONES PRO-- PUESTA PARA CIERTOS PRODUCTOS OTC. Traducción no - oficial del GMP, preparada por Industrial Pharmacy Educational Services, Inc. 1978.
  
- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS XXI, Editorial -- Easton, Mark Publishing Company. 1985.
  
- HELMAN, JOSE. Farmacotécnica Teórica y Práctica. Tomo VI. Compañía Edit. Continental. S.A. México, 1982.
  
- JENS T. CARSTENSEN. Pharmacéuticas Of Solid And So lid Dosage Forms. Ed. John Willey And Sons. 1977.- P. 183 - 198.
  
- JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES. Vol. 67 # 4. - 1978. P. 443 - 460.

- LACHMAN, H. A., LIEBERMAN, S. L. KANING. The Theory And Practice Of. Industries Pharmacy.
  
- LEON SALEH, MIRIAM ADELA. Instructivo para la elaboración de un Trabajo de normalización para formas Farmacéuticas. Tesis. Fac. Química y Farmacia U.E.S. 1980.
  
- MARTIN E. W. AND COOK, E.F. Remington's Pharmacéutical Sciences 15a. Ed. Easton Mack Publishing Company 1970.
  
- NUDELMAN, NORMA SBARBATI DE,. Estabilidad de Medicamentos, Edit. El Ateneo. Buenos Aires. 1975.
  
- SOSA HIDALGO, EDNA RUTH, LIC. Evaluación del Sistema de Comp. Directa para tabletas, usando como a glutinantes Polímeros Naturales. Tesis Fac. Química y Farmacia U.E.S. El Salvador. 1978.
  
- SOSA H. KENNY LUZ DE MARIA, DRA. Estudio Camparativo de Aglutinantes referidos a la dureza, Friabilidad y tiempo de desintegración en la Fabricación de tabletas. Tesis Facultad de Química y Farmacia.

A P E N D I C E ITECNICAS DE PREPARACION DE REACTIVOS.-

Acido Clorhídrico 0.1 N

Para 1 litro

Medir volumétricamente 8.3 mL de ácido clorhídrico con centrado, colocarlo en balón de 1000 mL y aforar con - agua.

Buffer pH 5.8

Para 2 litros

Pesar 13.61 g de fosfato de potasio monobásico, colocar lo en balón volmétrico de 2000 mL, disolverlo con agua, luego adicionar 36 mL de hidróxido de sodio 0.2 M, lle var a volúmen con agua y mezclar. Tomarle el pH a la - solución.

Buffer pH 7.2

Para 2 litros

Pesar 13.61 g de fosfato de potasio monbásico, colocar lo en balón volumétrico de 2000 mL, disolverlo con agua, luego adicionar 347 mL de hidróxido de sodio 0.2M, lle var a volúmen con agua y mezclar. Tomarle el pH a la-

Hidróxido de Sodio 0.2 M.

Para 1 litro

Pesar 8.0 g de hidróxido de sodio en perlas colocarlo en balón volumétrico de 1000 mL disolverlo y llevar a volúmen con agua.

Solución de Nitroferricianuro Alcalino

Para 0.1 litro

Pesar 1 g de nitroferricianuro de sodio y 1 g de carbonato de sodio anhidro y disolverlos en agua, mezclar y completar los 100 mL con agua. Almacenar en frasco color ámbar.

Hidróxido de Sodio 0.1 N.

Para 1 litro

Pesar 4 g de hidróxido de sodio en perla, colocarlo en balón volumétrico de 1000 mL disolverlo y llevar a volúmen con agua.

A P E N D I C E IITECNICAS EMPLEADAS EN LAS DETERMINACIONES FISICO-QUIMICA

- 1) Determinación del tiempo de desintegración en tabletas: Se ha empleado el método descrito en la USP XX:

Medio : Agua  
Temperatura :  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .  
No. Muestra : 6 Tabletas

- 2) Determinación de la dureza: La dureza de las tabletas fue determinada con el probador de dureza Penwalt Stokes.

Los valores reportados son el promedio de 10 tabletas, y están dados en Kgf.

- 3) Determinación de la friabilidad: Se empleó un friabilizador Erweka que gira a 25 rpm.

Se reporta como el porciento en pérdida de peso -- inicial, y es obtenido por la siguiente fórmula:

$$\% \text{ en pérdida de peso} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

7) Variación de Peso: Según lo establecido por la --  
USP XX.

8) Valoración Físico-Química

- Acetaminofén mp. (según USP XXI):

Disolver cerca de 12 mg de Paracetamol m.p., -  
exactamente pasados en 1 mL de metanol en balón  
volumétrico de 100 mL. Llevar a volúmen con --  
agua y mezclar. Transferir 5.0 mL de esta solu-  
ción a un balón volumétrico de 50 mL. Llevar a  
volúmen con agua y mezclar.

Determinar la absorbancia de esta solución y -  
la de una solución estándar de Paracetamol en-  
el mismo medio y que tenga una concentración -  
cerca de 12 ug/mL, en celda de 1 cm. a 244 nm;  
usando agua como blanco. Calcular la cantidad-  
de paracetamol en la muestra tomada por la fórmu-  
la:

$$10 C ( Au/As )$$

Donde C = Concentración de paracetamol están-  
dar en ug/mL.

En donde :  $P_i$  = Peso inicial de 20 tabletas  
 $P_f$  = Peso final de las tabletas  
 (después de la prueba)  
 $t$  = 5 minutos

- 4) **Disolución:** Los estudios de disolución se realizaron con un aparato Dissolutest Modelo 72 RL. Según especificaciones de la USP XXI, para cada -- producto:

Así	:	<u>ACETAMINOFEN</u>	<u>DIAZEPAM</u>	<u>IBUPROFENO</u>
Medio	:	Buffer fosfato pH 5.8	HCl 0.1 N	Buffer -- fosfato - pH 7.2
Tiempo	:	30 minutos	30 minutos	30 minutos
r.p.m.	:	50	100	150
Método	:	2 (paletas)	1 (canasta)	1 (canasta)
Tolerancia:		Q = 80%	Q = 85%	Q = 50%

- 5) **Determinación de Humedad:** Se usó el aparato Karl - Fischer y los resultados se reportan en porcentaje.
- 6) **Espesor :** Se determinó utilizando un micrómetro mitutoyo No 7304 y los resultados se expresan en milésimas de pulgada.

Au y As = Absorbancia de la muestra y del es  
tándar respectivamente.

P-Aminofenol (Producto de degradación).

(según USP XXI)

Transferir 2.5 g de muestra a un frasco volúme-  
trico de 50 mL. Disolver con 37.5 mL de una --  
mezcla de iguales volúmenes de agua y metanol.  
Agitar por 30 minutos y filtrar.

Transferir el filtrado a un balón volumétrico-  
de 50 mL. Adicionar 2.5 mL de una solución de  
nitroferricianuro alcalino y llevar a volúmen-  
con una mezcla de iguales volúmenes de agua y  
metanol. Mezclar y dejar reposar protegido de-  
la luz durante 30 minutos. Determinar la absor-  
bancia de esta solución y la de una solución -  
estandar recientemente preparada en forma simi-  
lar, a una concentración de 2.5 ug/mL de p-ami-  
nofenol RS; en celdas de 1 cm a 710 nm. Usar -  
como blanco 5 mL de nitroferricianuro alcalino  
diluído a 100 mL con una mezcla de iguales vo-  
lúmenes de metanol-agua. La absorbancia de la-  
solución de ensayo no debe exceder a la absor-

bancia del estándar correspondiente en no más de 0.005%.

- Diazepam m.p. (Técnica validada de acuerdo al ensayo de disolución USP XXI)

Pesar exactamente 10 mg de diazepam m.p. y colocarlo en un balón volumétrico de 100 mL, agregar cerca de 50 mL de HCl 0.1 N y agitar durante 15 minutos.

Aforar con HCl 0.1 N. Tomar una alícuota de 3.0 mL y colocarlo en balón volumétrico de 50 mL, aforar con HCl 0.1 N. Preparar en forma similar una solución de diazepam estándar de referencia y determinar las absorbancias de ambas soluciones a 240 nm.

CALCULOS.

$$C_M = \frac{A_M}{A_{st}} \times 10$$

Donde:

$C_M$  : mg de diazepam en el peso muestra tomado

$A_M$  : Absorbancia del estándar.

- Ibuprofeno m.p. : (Técnica validada de acuerdo  
al ensayo de disolución USP XX:

Pesar exactamente 25.0 mg de ibuprofeno mp colo  
carlo en un balón volumétrico de 100 mL, agregar  
50 mL de buffer fosfato pH 7.2. Tomar una alícuo  
ta de 2.0 mL y llevar a 50 mL con buffer fosfato  
pH 7.2.

Preparar en forma similar una solución de ibupro  
feno estándar de referencia RS. Leer a 222 nm.

Cálculos:

$$C_M = \frac{A_M}{A_{st}} \times 25$$

Donde :  $C_M$  = mg de ibuprofeno en la muestr  
tomada.

$A_M$  = Absorbancia de la muestra

$A_{st}$  = Absorbancia del estándar