

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA
ELABORACION DE COMPRIMIDOS DE
VITAMINA "C" Y POSIBLES SOLUCIONES
AL PROBLEMA



TESIS

PRESENTADA POR

ALICIA MARGOTH HENRIQUEZ DE AGUILAR

PREVIA A LA OPCION DEL TITULO DE



DOCTOR

EN

QUIMICA Y FARMACIA

JUNIO DE 1971

07 43
19
20

U N I V E R S I D A D D E E L S A L V A D O R

RECTOR

Dr. Rafael Menjívar.

SECRETARIO GENERAL

Dr. Miguel Angel Sáenz Varela.

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DECANO

Dr. Raúl Arévalo Alvarez.

SECRETARIO

Dra. Amelia R. de Cortés.

PRIMER EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO:

Dra. Elda Consuelo Calderón.

Dra. Rosa María P. de Rivas.

Dra. Guadalupe Ventura de Calles.

SEGUNDO EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO:

Dr. Jader Antonio Orellana U.

Dra. Betty Murcia Peralta.

Dr. Julio César Morán Ramírez.

JURADO CALIFICADOR DE TESIS:

Dr. Mauricio Lara Ortíz

Lic. José Jaime Lozano.

Dra. María Olimpia B. de Recinos.

A mis padres:

Rufino Henríquez
Alicia López de Henríquez.

A mi esposo:

Oscar Erwin.

A mi hijo:

Roger Erwin; a los que vendrán.

A mis hermanos:

Carlos Humberto,
José Napoleón,
Oscar Mauricio,
Rufino Ernesto y
Jorge Luis.

A mis familiares y amigos.

Al Dr. Mauricio Lara Ortíz, mis
agradecimientos por su colaboraci
ción prestada al presente trabajo
jo.

I N D I C E

	p.
I INTRODUCCION	1
II GENERALIDADES SOBRE PROBLEMAS QUE PRESENTA LA VITAMINA "C"	3
III GENERALIDADES SOBRE ELABORACION DE COMPRIMIDOS..	5
IV ELABORACION DE COMPRIMIDOS	15
V DETERMINACION DE PROBLEMAS QUE PRESENTA LA VITAMINA "C"	33
VI CORRECCION DE LA TECNOLOGIA	40
VII CONCLUSIONES	43
VIII BIBLIOGRAFIA	47

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

La vitamina "C", o ácido ascórbico, es entre otros, muy importante en el campo de la medicina para la prevención y curación de la enfermedad llamada escorbuto. Esta enfermedad se debe a la carencia de dicha vitamina y por eso se le denomina "Vitamina Antiescorbútica".

A medida que la ciencia ha avanzado, se han proporcionado más conocimientos acerca de la vitamina "C" y la enfermedad ha ido disminuyendo; y aunque tenemos fuentes de --aprovisionamiento en las frutas frescas, no llegan a completar las necesidades diarias de nuestro organismo, por lo que ha sido necesario que la vitamina "C", sea sintetizada anualmente para añadirla a los alimentos y a las diversas preparaciones farmacéuticas, que son las que nos dan las vaerdade--ras dosis para cada organismo.

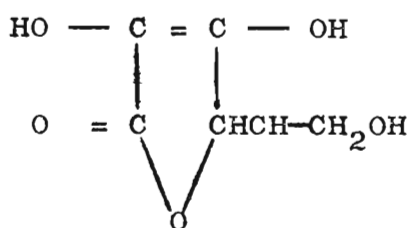
La vitamina "C" se encuentra en todas las células -vegetales vivas; se sintetiza durante la germinación de las-semillas y está relativamente concentrada en los órganos ve-getales de crecimiento rápido. Se encuentra así mismo, en -todos los tejidos animales, pero sólo los conejillos de in--dias, los primates y el hombre, son incapaces de llenar sus-necesidades orgánicas por síntesis y tienen que recurrir a -fuentes dietéticas. En el animal, el ácido ascórbico, no se almacena en grandes cantidades sino que está en concentra---ción relativamente baja, excepto en los órganos y glándulas-que tienen funciones endócrinas, como el hígado, cápsulas suprarrenales, timo e hipófisis. Parece que los altos niveles de vitamina "C" corresponden a los tejidos de gran actividad metabólica.

Las reacciones bioquímicas en que participa la vitamina "C", no han sido deducidas; sin embargo, se sabe que es esencial en la formación del colágeno intercelular. En los tejidos escorbúticos, la sustancia fundamental amorfa y los fibroblastos en el área de la célula, aparecen pocas horas después de la administración de ácido ascórbico. Esto indica las reacciones que la vitamina tiene en el sostenimiento de las estructuras dentarias; de la sustancia fundamental de los huesos y de las paredes de los capilares. En el escorbuto estos son los tejidos defectuosos.

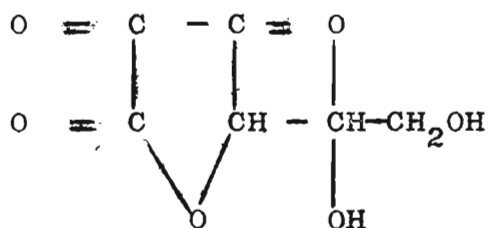
La presentación de la vitamina "C" en las diferentes formas farmacéuticas como inyectables, gotas, jarabes, tabletas, etc. nos da la solución para evitar los problemas anteriores; pero para la elaboración de estas formas, el farmacéutico tiene que vencer ciertos factores y son esos los que pretendo determinar con mi trabajo, que enfoca directamente la preparación de tabletas, las que, como las otras preparaciones, presenta dificultades de elaboración debido a que la vitamina "C", es una sustancia fácilmente oxidable, se ve afectada por muchos factores, no solo ambientales, como la luz, calor, humedad, etc. sino también de índole tecnológico.

GENERALIDADES SOBRE PROBLEMAS QUE PRESENTA
LA VITAMINA "C".

El ácido ascórbico, es un compuesto de seis átomos de carbono relacionado con el grupo de las hexosas. Es fácilmente soluble en agua y de sabor ácido. Cristaliza en cristales blancos inodoros que funden a 192°C. Las soluciones de ácido ascórbico son fuertemente reductoras y la vitamina se oxida fácilmente, en particular en presencia de cobre; por oxidación suave el ácido ascórbico forma ácido dehidroascórbico, el cual es fácilmente reducido al primero por medio del sulfuro de hidrógeno. Estas dos formas se encuentran en estado de equilibrio en el tejido animal, y esta propiedad de oxidación-reducción, es el fundamento más probable del papel de la vitamina en las reacciones bioquímicas. La relación estructural del ácido ascórbico y su forma dehidro- se ve en las siguientes fórmulas:



ácido ascórbico



dehidroascórbico

El ácido ascórbico, es un compuesto relativamente inestable y se destruye por oxidación al cocinar los alimentos, si no se toman precauciones para evitar la aereación. A causa también de su fácil solubilidad se pierden considerables cantidades de vitamina "C", si se tiran las aguas de cocción. En las frutas y verduras que se almacenan por algún tiempo puede haber también pérdida de vitamina "C", pér-

dida que se disminuye mucho con la refrigeración.

De ahí, la necesidad de que el ácido ascórbico, llegue a cada persona a través de una forma farmacéutica, en especial tabletas, por ser la forma que se conserva más estable. Deben evitarse mezclas incompatibles de la vitamina ensolución con sales minerales y álcalis.

Es difícil establecer las necesidades humanas diarias de vitamina "C" antes se consideraba de 30 mg., pero la Food and Nutrition Board recomienda 75 mg.

El principal problema que presenta la vitamina "C"como ya se ha dicho, es su facilidad de oxidación en presencia del aire; la reacción se acelera con álcalis y ciertos metales, particularmente el cobre, es por eso, que en la elaboración de las tabletas debe tenerse cuidado que el material a usarse, sea de acero inoxidable o plástico. La vitamina "C" es también afectada por la humedad, por la luz, etc. por lo que deben guardarse las tabletas en frascos de colorámbar.

GENERALIDADES SOBRE ELABORACION DE COMPRIMIDOS

Las tabletas son un buen medio para administrar agentes terapéuticos y la ventaja en estos preparados farmacéuticos son exactitud, economía, estabilidad, facilidad de llevarlas, ausencia de control, concentración, buen aspecto y facilidades para despacharlas o remitirlas.

Las tabletas son formas farmacéuticas de sustancias medicinales sólidas, o de la sustancia medicinal con diluyentes adecuados, que se preparan por compresión o moldeo. Por lo regular son de forma discoidal, pero se hacen también de otras formas: ovalada, triangular, esférica, etc.

Para la elaboración de tabletas comprimidas se emplea uno de los siguientes procedimientos, o una combinación de ellos:

- a) Compresión directa.
- b) Granulación por el método de precompresión y
- c) granulación húmeda (el usado en este trabajo).

Para hacer buenas tabletas se necesita un material que tenga la debida forma física, que esté seco, que se esparza fácilmente, tenga suficiente adherencia y no se pegue a los punzones ni a los moldes.

PROCEDIMIENTO GENERAL.

Se mezclan los ingredientes que pueden estar en forma de polvo, de gránulos o de cristales. El polvo demasiado fino tiene el inconveniente de que no penetra de modo unifor-

me en el troquel, de lo cual resultan grandes variaciones en el peso y la densidad; además, el aire que queda retenido en las tabletas por el polvo fino, hace que se hiendan después de ser arrojadas por la máquina. Por otra parte, el polvo fino se sale alrededor de los punzones superior e inferior, lo cual hace necesario limpiar con frecuencia la máquina. Ciertas sustancias no forman buenas tabletas, cualquiera que sea la presión y por lo tanto, hay que mezclarlas con alguna sustancia adhesiva o aglutinante. A veces, para evitar que las tabletas se adhieran a los punzones y troqueles, se añade un lubricante. Cuando se desea que la tableta se disuelva rápidamente, se agrega un desintegrador o un agente humedecedor. Estas adiciones son indispensables para hacer buenas tabletas.

Una buena tableta sin cubierta, debe ser lo bastante firme para que cueste algún trabajo romperla con la uña del pulgar apretando contra los dedos medio y anular. Esta regla empírica ha sido sustituida en los laboratorios por un Probador de Dureza, que sujeta la tableta de canto con un resorte en espiral, de modo que, haciendo girar un tornillo, aplica presión creciente al resorte hasta que la tableta se rompe. Luego se ve en una tabla el valor relativo de la dureza.

La humedad es un factor que afecta en la elaboración de comprimidos; donde hay mucha humedad sin acondicionamiento de aire no es posible hacer regularmente cierto tipo de tabletas, como la vitamina "C", es preferible hacerlas en estaciones secas.

GRANULACION EN HUMEDO.

El primer paso para la fabricación de tabletas es la pulverización de los ingredientes, las sustancias pulverizadas se mezclan muy bien, teniendo cuidado de no usar ningún material de cobre en las operaciones porque alteran sustancias como el ácido ascórbico. Luego se pasan al mezclador mecánico en donde se le va añadiendo el aglutinante que sirve para que la mezcla conserve su forma granular y de cohesión a la tableta. Si se añade aglutinante en exceso o aglutinante muy fuerte, la tableta resulta dura y no se desintegra con facilidad. Para polvos livianos sin poder cohesivo, se necesitan aglutinantes potentes. Hay diversas clases de aglutinantes, algunos con mejores resultados, por ejemplo, la glucosa no seca muy bien, hay que usarla en concentración baja; la goma de acacia da buena cohesión, etc.

Los desintegradores son sustancias o mezclas de sustancias que se añade a la mezcla para que la tableta se deshaga en contacto con el agua o para acelerar su disolución después de ingerida. El más usual es el almidón en polvo, ya sea de maíz, yuca o patata, ya que éste, tiene la propiedad de afinidad por el agua y se hincha cuando se humedece, con lo cual la tableta se desmorona. Por lo general, el desintegrador se mezcla con los ingredientes activos y con la materia de relleno y a menudo se añade también una cantidad al lubricante. Por lo regular, hasta el 5 % de almidón pulverizado, pero si se desea la desintegración rápida, se puede aumentar la proporción hasta 10 % ó 15 %. El almidón si se añade en solución no tiene acción desintegrante.

El almidón es muy útil como desintegrador cuando el ingrediente activo es casi insoluble en agua. Las tabletas que tienen sustancias activas insolubles se desintegran más-

rápido que las que contienen sustancias activas solubles, por razón que los materiales insolubles o que se disuelven lentamente, como no tienen mucha afinidad por el agua, tienen poca presión de solución y si se les pone almidón de maíz, papa o yuca que al contacto con el agua la absorben con gran facilidad, se desintegra la tableta.

Las tabletas que contienen gran proporción de sustancias activas solubles, tienen mayor presión de solución -- contra el almidón, y esto hace que la desintegración sea lenta. Para contrarrestar esta dificultad se aumenta la proporción de almidón.

LUBRICANTES.

Después de hecha la tableta, es necesario que se -- desprenda bien y fácilmente de los punzones y de la matriz, y para ello, si la sustancia no tiene esta cualidad, se añade -- un lubricante a la mezcla granulada.

DILUENTES.

Sucede con frecuencia que la dosis de ingrediente -- activo que contiene una tableta es tan pequeña que no es posi-- ble hacer con ella una tableta en las máquinas de comprimir y es preciso mezclarla con alguna sustancia inerte que sirve pa-- ra dar tamaño y peso convenientes a las tabletas.

Otras veces, estos excipientes, además de actuar co-- mo diluentes, facilitan la disolución de la sustancia medica-- mentada, al reaccionar en medio acuoso formando generalmente-- agregados moleculares.

ABSORBENTES.

Se usan cuando se quieren retener sustancias líquidas o blandas como esencias, extractos fluidos o blandos, -- sustancias volátiles, etc.

En la práctica no suele ser necesario añadir tanta variedad de excipientes, ya que la mayoría de ellos, tienen la propiedad de actuar con dos o más cualidades así por ejemplo: la fécula actúa como diluyente, absorbente, disgregante y aglutinante; la sacarosa y glucosa como aglutinante y disgregante; el estrarato de Zn o Mg, como lubricante y aglutinante, y así otros más.

PROCESO DE GRANULACION.

Para la operación de granulación se usan tamices de abertura cuadrada (de malla simple). Antes se usaban muchos tamices de latón y bronce, pero debido a que hay muchas sustancias susceptibles al cambio de calor y deteriorarse en contacto con el cobre, como en este caso el ácido ascórbico, son necesarios los tamices de acero inoxidable. El tamaño de la malla es determinado por dos factores: 1) el número de hilos por pulgada en dirección horizontal y vertical; 2) el diámetro del hilos.

La tamización se hace con una caja que se tapa con el tamiz que se escogió. Si la cantidad de material es pequeña, se le hace pasar haciéndole presión con la mano, y si está seco, con una pieza de madera de tamaño y forma adecuados. Si fuera muy grande la cantidad de material, húmedo o seco, que se va a tamizar, se puede emplear el granulador oscilante portátil. Hay aparatos que sirven para granular y -

tamizar materiales secos y semihúmedos llamado Granulador y Tamizador gemelo giratorio.

SECAMIENTO.

El material húmedo que sale del granulador, se esparce en capa delgada sobre grandes hojas de papel Kraft o de mantequilla colocadas sobre vandejas de aluminio de poca profundidad y si los ingredientes no se descomponen ni volatilizan con el calor, se ponen en un secadero provisto de circulación de aire y termostato.

FUNCIONAMIENTO DE LA MAQUINA PARA HACER LAS TABLETAS.

Tienen una cabeza con cierto número de matrices y punzones que gira continuamente mientras el granulado contenido en la tolva va cayendo en las matrices a través de un bastidor de alimentación, la máquina es uniforme en el llenado de las matrices y salen tabletas de peso exacto. La compresión se efectúa al pasar los punzones superior e inferior entre dos rodillos. Este mecanismo comprime gradualmente por arriba y por abajo el material que se halla en la matriz y permite que se escape el aire retenido. Luego el punzón inferior levanta y expulsa la tableta. La suavidad del movimiento reduce la propensión de la tableta a hundirse paralelamente en sus dos caras (coronamiento). Se pueden hacer ajustes para el peso y la dureza de la tableta sin necesidad de herramientas y mientras está funcionando la máquina. Un escape automático y ajustable de presión excesiva, protege las piezas de la máquina contra daños accidentales. El ajuste de escape de presión, el ajuste de rodillo de baja presión y la palanca de embrague están al alcance del operario.

PUNZONES Y MATRICES.

Se pueden hacer tabletas de diversos tamaños y formas, pero el uso a que se destinan determinan el patrón general de estos caracteres, así las tabletas para uso de la Medicina Veterinaria son de tamaño mayor que las que se usan en la Medicina Humana. Las tabletas grandes y planas son generalmente para ser masticadas. Las redondas son más fáciles de tragar y su diámetro ha de ser pequeño para que pueda pasar por la faringe del paciente.

Hay que manejar con cuidado los punzones y matrices, tenerlos siempre bien pulidos sin la menor partícula de óxido, ni la más leve imperfección. Cuando se comprimen sustancias corrosivas, se emplean troqueles cromados. Hay que procurar que los punzones no caigan al suelo ni en ninguna superficie dura, de lo contrario se le estropean sus bordes finos. Cuando los punzones están colocados en la máquina no debe dejarse que los superiores se pongan en contacto con los inferiores, pues los choques alteran los bordes y ello es una de las causas de que se hiendan las tabletas.

Terminado el trabajo de una partida de tabletas, se limpia la máquina, se sacan los punzones y las matrices, se lavan con agua jabonosa templada y se secan muy bien con un lienzo limpio. Luego se aplica una capa de grasa o aceite a todas las partes de los punzones y matrices, para protegerlos de la atmósfera y se guardan en cajas o en tubos de papel.

AJUSTE DE LOS PUNZONES Y MATRIZ.

En la máquina de un sólo punzón, se fija primero el

punzón inferior en su caja, se coloca la matriz en la suya de la máquina apretando el tornillo fijador y se pone el punzón superior moviendo la máquina de manera que aquel entre en la matriz y se fija. Después de fijar la matriz y los punzones, se ajusta el inferior de modo que al llegar a su punto más alto enrose exactamente con el borde superior de la matriz. Si asomase la zapata que expulsa las tabletas y luego introduce el granulado tropezaría con él, lo estropearía y probablemente causaría el atascamiento de la máquina. Por otra parte si el punzón, al ascender y alcanzar su punto más alto para expulsar la tableta, quedase por debajo del borde de la matriz, el mecanismo que expulsa la tableta la cortaría por la mitad. Después se ajusta el punzón inferior de manera que en el hueco que forma en la matriz, la concavidad del punzón, al descender este a su punto más bajo, queda exactamente el peso del granulado de una tableta. El granulado deberá envasar exactamente con el borde de la matriz, igual que luego quedará cuando el mecanismo de alimentación pase sobre la matriz sin efectuarse el llenado con la máquina funcionando. Se procede luego a regular la presión, la cual se determina por la posición del punzón superior. Se llena la matriz con el granulado y, con la mano se mueve lentamente la máquina hasta que el punzón superior comprima la tableta. Si el punzón queda demasiado bajo se atasca la máquina y no se puede dar vuelta al volante; en cambio, si queda demasiado alto, la tableta sale blanda. Es preciso ajustar el punzón para que la tableta tenga suficiente consistencia sin extremada dureza, esto es, hasta que se pueda romper con la uña del pulgar, contra los dedos medio y anular, pero que no se rompa dejándola caer al suelo. Se coloca entonces el mecanismo de alimentación, se echa el granulado en la tolva y se pone en marcha la máquina. Al ser expulsadas las tabletas de la máquina, van acompañadas de cierta cantidad de polvo del granulado. Se han propuesto varios métodos para quitarles ese polvo, de los cuales

el más común es la tamización. Es útil aplicarles una corriente de aire con fuelle de mano, o por medio de un depósito de aire comprimido en el momento de tamizarlos. A veces, al salir de la máquina la tableta, se la hace pasar por un plano inclinado que consta parcialmente de tela clara de tamiz para recoger el polvo antes de que la tableta llegue al envase.

CORONAMIENTO Y RESQUEBRAJADURA DE TABLETAS.

Estos defectos de las tabletas son dos de las mayores dificultades con que se tropieza. Es muy difícil advertirlas durante el proceso de fabricación pero se notan fácilmente, agitando con fuerza unas cuantas tabletas entre las dos manos. Una tableta ligeramente desportillada no significa siempre, que esté resquebrajada o con corona. Hay muchos factores que hace que la tableta salga con defectos:

- 1) El exceso de polvo fino hace que se retenga aire en la mezcla, lo que ocasiona rajadura.
- 2) Los punzones que tienen marcas profundas. Los diseños de los punzones y las crestas para ranurar las tabletas pueden ser demasiado anchos y profundos. Las marcas delgadas son tan eficaces como las profundas.
- 3) Troqueles desgastados. Estos se deben reponer. Los troqueles cromados o que tienen incrustaciones de carburo de tungsteno duran más y surten mejor efecto que los de acero ordinario.
- 4) Presión excesiva. Reduciendo la presión de la máquina se puede reducir el defecto.
- 5) Punzones desgastados o defectuosos. Los punzones deben ser lisos y pulidos. Los que tienen

- mallas, con frecuencia ocasionan coronamiento.
- 6) La fórmula. Puede ser necesario modificarla ya que puede estar incorrecta la proporción de di-luente. Por ejemplo puede haber exceso de lactosa, almidón u otros materiales de relleno, lo --cual debe corregirse.
 - 7) Granulado húmedo y blando. Esta clase de granulado no corre fácilmente a los troqueles, de lo-que resulta falta de uniformidad en el peso y tabletas blandas y coronadas
 - 8) Punzones. La falta de uniformidad de los punzones es perjudicial a la máquina y no produce tabletas de peso exacto. Un punzón desalineado --puede hacer que en cada revolución salga una tableta con corona o requebrajadura.

La mayoría de las veces el remedio eficaz es humedecer la mezcla con agua, alcohol o con una mezcla de ambos, o bien, con solución de glucosa, etc., antes de la compresión, siempre que no hay ninguna incompatibilidad.

Hay otros factores que influyen en que la tableta -tenga una mala desintegración, debido a falta de cuidado en-la elaboración, que son:

- a) mucha presión
- b) adición de poco desintegrante y
- c) exceso de aglutinante.

ELABORACION DE COMPRIMIDOS

Para la elaboración de comprimidos de vitamina "C", se han hecho los siguientes pasos, utilizando las distintas féculas con un porcentaje de humedad normal.

I- Llevar a fina pulverización, especialmente la vitamina "C", y luego todos los ingredientes que entran en la composición de las diferentes fórmulas.

II- Pesado de las sustancias, que se hace utilizando papel de mantequilla, ya que en este no queda ningún residuo adherido al papel como en otra clase de papel más ordinario donde queda un mínimo porcentaje de polvillo microcristalino.

III- Una vez pesadas las sustancias, se agregan a la mezcladora de polvos, para lograr una buena homogenización de ellos; debe tomarse muy en cuenta que la mezcladora a utilizarse sea de acero inoxidable o de plástico, porque de lo contrario, la simple fricción en la mezcla de los polvos en las paredes del recipiente que no sea de material inoxidable, el ácido ascórbico, puede alterarse aún en seco, porque en este proceso de la mezcla de polvos, únicamente se pone el medicamento activo, la sustancia desintegrante y el diluyente. Una vez transcurrido un tiempo prudencial, durante el cual los polvos se esten mezclando que puede oscilar entre 10 y 20 minutos éstos son pasados a;

IV- La amaxaladora donde se agrega el aglutinante, este debe ser incorporado poco a poco, hasta llegar a obtener la consistencia indicada de la masa para granulación, en la que únicamente en la práctica se puede palpar esa consis-

tencia. La firmeza de esta masa en que se compacte de tal manera que una poca presión de los dedos sobre la masa deje marca de la huella dactilar, pero que se desmorone por su propio peso, al dejarla caer desde una altura de 40 cm., ya que si se agrega demasiado aglutinante se obtiene una masa para granulados demasiado húmeda de la que se obtienen formas vermiculares muy consistentes y uniformes que tienen el inconveniente de llevar mucho tiempo para su secado y no obtener el porcentaje de polvillo indicado para un buen granulado.

V- Se procede a la granulación. Se saca toda la masa para granular de la amaxaladora y se agrega al granulador que también debe ser de material inoxidable porque si se hace con un disco de granulación de hierro corriente o aluminio, estos transmiten al granulado, que si es de hierro el granulador o disco utilizado, este da al granulado una coloración que va del crema al canela oscuro y si se utiliza material de aluminio se le transmite un tono característico del aluminio.

VI- Una vez obtenido el granulado se procede a lo siguiente que es el secado para lo cual se han hecho los siguientes pasos:

a) Para extender el granulado debe utilizarse papel mantequilla porque al emplear papel de empaque y caer sobre este el granulado húmedo, este papel produce cierta coloración amarillenta que es transmitida al granulado.

b) El granulado debe ser extendido en la bandeja, de tal manera que no sea deformado al tratar de uniformizar el granulado sobre la cubierta de la bandeja, porque al movi

lizar el granulado fuertemente se deforma y se obtiene demasiado polvillo.

c) La temperatura a que debe secarse el granulado depende de la estufa que se utilice, ya que en una estufa corriente donde el aire interno removido es producido por un ventilador, el granulado se seca rápidamente, aunque en las estufas modernas donde además de tener corrientes uniformes de aire caliente tienen succionador de humedad, tiende a secarse más rápido; hay otras que tienen papel indicador de humedad y es este el que indica cuando el granulado ya está seco.

VII- Tamización. Una vez obtenido el granulado seco, se procede a tamizarlo, para obtener la uniformidad del granulado y en este paso de la tamización se le va agregando el lubricante poco a poco para que quede bien mezclado.

VIII- Compresión. El proceso se inicia con el montaje de la máquina para proceder a la obtención del producto terminado, se colocan los punzones del tamaño adecuado al peso de la tableta, una vez colocados los punzones superiores e inferiores, sin llegar al aprete del tornillo que los sujeta, se procede en forma manual y con sumo cuidado de hacer coincidir los punzones superiores dentro de la matriz; una vez que estos se hallan aclopadado, se aprietan los tornillos-prisioneros que sujetan a ambos punzones, luego se repite la vuelta para tener seguridad que no existe ninguna fricción entre el punzón superior y la matriz, luego se regulan los punzones inferiores de tal manera que no sobresalten de la cubierta de la matriz. Una vez apretado ambos punzones, se lubrica con talco la plancha de recibimiento de la tolva, en forma manual, se hace un ensayo previo para saber si la tableta o comprimido obtenido necesita mayor o menor volumen -

de granulado. Una vez logrado el peso adecuado en la tableta, se le da la presión indicada, siempre que esta presión no sea excesiva para el logro de una buena desintegración. Una vez comprobada la obtención de una buena tableta se pone la tolva de alimentación, se carga con el granulado y se procede a la obtención de las tabletas en gran cantidad. Debe estar pendiente del control del peso de la tableta por tener la seguridad de que en todo el lote, no haya variación de peso.

PRUEBA DE VARIACION DE PESO DE TABLETAS.

Pésense 20 tabletas enteras sin revestimiento y saquese el promedio de peso. Pesada una por una, no ha de haber más de dos tabletas cuyo peso difiera del promedio de peso en un porcentaje mayor que el indicado en la siguiente tabla, y ninguna tableta tendrá una diferencia de peso más del doble de dicho porcentaje:

Promedio de peso	Porcentaje de diferencia
13 mg. o menos	15
14 a 130 mg.	10
131 a 324 mg	7.5
325 o más	5

PRUEBA DE DESINTEGRACION DE TABLETAS.

Esta prueba tiene por objeto saber que no se rebasen los límites sobre desintegración fijados en la monografía, excepto cuando las tabletas exceden de 15 mm. de diámetro o están preparadas para prepararse soluciones hipodérmicas.

cas, para usarse como pastillas o para masticarse, o están preparadas para liberar gradualmente el contenido de la droga en un tiempo o en dos o más períodos separados por un lapso o intervalo definido entre dos sucesivos períodos de liberación.

Para cumplir con los fines de esta prueba, la desintegración no implica la solución completa de la tableta, ni siquiera de su contenido activo. La desintegración completa se define, como el estado en que cualquier residuo de la tableta, exceptuando fragmentos insolubles de su cubierta que quede en el tamíz, sea una masa blanda sin un núcleo firme que pueda palpase.

El tiempo específico en la monografía, es un límite que marca el período, durante el cual se desintegran todas las tabletas, o se desintegra la proporción del número total de tabletas indicada en la sección correspondiente de desintegración. Si se observa el tiempo real de desintegración para cada tableta individualmente, el promedio de las observaciones, cae dentro del límite especificado en la monografía correspondiente a cada tableta.

Se usa el aparato siguiente: éste consta de un cestillo, un Vaso de un litro, un micromechero de gas u otro orificio adecuado para calentar, y un motor eléctrico provisto de engranaje reductor de velocidad y otros engranajes. Se puede usar un reóstato provisto de engranaje reductor de velocidad y otros engranajes. Se puede usar un reóstato para regular mejor el número de revoluciones por minuto.

Cestillo. Este consta de dos discos de plástico aproximadamente de 9 cm. de diámetro y 6 mm. de grueso, con seis agujeros periféricos de unos 24 mm. de diámetro que re-

ciben tubos de vidrio o plástico de diámetro exterior de unos 23.5 mm. El diámetro de los tubos interiormente es de 21.5 y la longitud de 7.75 cm. Los tubos están espaciados por las perforaciones del disco y se sujetan con una rejilla de 10 hilos por pulgada de alambre de acero inoxidable, fija por tornillos a la cara inferior del disco inferior. La posición de los tubos de vidrio o plástico y de la plancha superior, se fijan aún mas por medio de una plancha de acero inoxidable de unos 9 cm. de diámetro y 1 mm. de grueso y con seis perforaciones cada uno de 20 mm. de diámetro que coinciden con las del disco superior y la abertura superior de los tubos. La plancha de acero inoxidable está fija a un eje central de unos 8 cm. de largo cuyo extremo superior termina en un ojal por el que se puede insertar un cordel o alambre. Se ensambla el aparato y se fija con tres tornillos que pasan por los dos discos de plástico y la plancha de acero. Este diseño se puede variar con tal que se observen las especificaciones tocante a los tubos de vidrio y a la rejilla de acero.

PRUEBA.

Armese el aparato y regúlese la velocidad del motor y la longitud de la carrera, de suerte que el cestillo se mueva hacia arriba y abajo a razón de no menos de 28 ni más de 32 ciclos completos por minuto a una distancia de no menos de 5 ni más de 6 cm. Ajústese el nivel de agua en el vaso, de modo que en el punto más alto de la carrera hacia arriba la rejilla puede por lo menos 2.5 cm. por debajo de la superficie del agua y descienda a no menos de 2.5 cm. del fondo del vaso en la carrera hacia abajo. Caliéntese el agua a temperatura de no menos de 35 ni más de 39°C. y consérvese a esa temperatura durante toda la prueba.

De la muestra de tabletas sin revestimiento, escójanse seis al azar y póngase una en cada tubo. Póngase en movimiento el cestillo y obsérvese el estado de las tabletas al cabo del período prescrito; para ello se levanta el cestillo del agua y se observa si queda sobre la rejilla alguna porción de la tableta. Se considera que los comprimidos están totalmente desintegrados cuando casi no queda ningún residuo sobre la tela de alambre.

PRACTICA DE LABORATORIO.

En esta parte hay varias fórmulas de las que se hará un estudio de las sustancias empleadas en cada una de ellas, para lograr obtener una fórmula adecuada, de buena presentación y buscando el porcentaje indicado de los excipientes y así ver cual de todas será la que tenga mejor desintegración, mayor poder de absorción y que mantenga su presentación original (color).

Fórmula No. 1

Para 1000 tabletas

Acido ascórbico	250	gr.
Fécula de yuca	42.5	gr.
Talco	5	gr.
Estearato de magnesio	2.5	gr.
Mucilago de goma		c.s.

Este lote de tabletas, se ha elaborado con ácido ascórbico corriente, utilizando un desintegrante en porcentaje alto de fécula de yuca, en cuanto a la preparación del granulado, no prestó resistencia en su secado, dió un granu-

lado uniforme con su respectivo 10 % de polvillo y se obtuvo una tableta uniforme en su coloración. Esto último, que corresponde a la coloración, el responsable es mucilago de acacia, no permitiendo que la tableta presente en cualquiera de sus caras partes opacas, es decir, algunas regiones más oscuras que otras. En cuanto a su lubricación se ha utilizado talco en un 2 %, y estearato de magnesio al 1 %, por lo que resultó una tableta de un brillo normal.

En cuanto a su dureza la tableta presenta una buena firmeza que se le ha adecuado para evitar que la tableta se desmorone presentando una desintegración de 00:10:00. La apariencia en estas tabletas indica que tienen una desinte~~gración~~gración mayor, pero pudo haberse obtenido una tableta con menor tiempo de desintegración, pero se le dió mayor presión para comprobar de esta manera el poder de desintegración de la fécula de yuca; estas tabletas constan de 400 mg. de vitamina "C".

En cuanto a la pigmentación que podrían tener estas tabletas, conforme al tiempo transcurre será progresivo, debido a no haber utilizado un ácido ascórbico recubierto y también por no utilizar en su elaboración algún antioxidante, y a pesar de que la fécula de yuca colabora en mejor parte que los otros desintegrantes para evitar la coloración progresiva de la vitamina "C".

Por otra parte, si se hubiera hecho una mezcla de sintegrante el tiempo de desintegración hubiera disminuido, así por ejemplo: si se hubiera agregado un porcentaje de dextrina a la fórmula. El lubricante empleado ha sido el talco y estearato de magnesio obteniéndose de esta manera una tableta bien presentada.

Fórmula No. 2

Para 1000 tabletas

Acido ascórbico	250 gr.
Fécula de papa	25 gr.
Talco	20 gr.
Lactosa	15 gr.
Estearato de zinc	10 gr.
Mucilago de acacia	c.c.

Este lote de tabletas se ha preparado con ácido ascórbico corriente, utilizando como sustancia desintegrante - fécula de papa y como sustancia diluyente, lactosa. El resultado del granulado fue de una buena apariencia; cuando se -- llevó a la estufa, se secó con la debida normalidad sin pres-- tar resistencia para uniformizarse al ser pasado por el ta-- míz indicado; luego de seguir los pasos de lubricación y com-- presión, las primeras muestras obtenidas con una presión co-- rriente y peso adecuado, se les hizo el ensayo de desintegra-- ción antes de proseguir con la elaboración de las demás ta-- bletas, y el tiempo de desintegración fue de 00:20:00 tiempo que no es aceptado para este tipo de tabletas. Luego se hi-- zo una corrección disminuyéndoles la presión con lo cual se-- obtuvo una desintegración más rápida de 00:07:00 con la ven-- taja que se ganó en el tiempo de desintegración; pero por -- otro lado, con la desventaja de que la tableta por no tener-- la presión adecuada, resulta con poca fragilidad.

Este lote se descarta porque el aglutinante emplea-- do no tiene la suficiente avidez de absorción de agua para -- poder obtener una desintegración adecuada. La manifestación obtenida en la práctica deja muy claro que la fécula de papa actuando por sí sola como desintegrante es rechazada y aún -- si este desintegrante diera buenos resultados también se re--

chazaría, porque los lotes preparados con fécula de papa dan mayor facilidad a que la tabletas de vitamina "C" se pigmente más rápidamente; aún los lotes que llevan mezclas de este desintegrante y fécula de yuca o maíz, se ve que influyen en la coloración, ya que transmite a las fases de la tableta partes oscuras que son el inicio de una coloración progresiva pero en menor escala que cuando se emplea sola la fécula de papa.

El tiempo de coloración que resalta en las tabletas aún utilizando ácido ascórbico de buena marca (MERCK), se deja observar después de haber terminado la tableta y embasándola en frascos oscuros que inicia su coloración después de 72 horas. Es aquí donde se ve claramente la diferencia entre partes blancas y partes color canela que va progresando hasta llegar al amarillo después de 30 días de embasado y conforme avanza el tiempo, la coloración se hace más oscura.

Todo este proceso ha ocurrido aún empleando todos los medios posibles para evitar la coloración de las tabletas. Por ejemplo, la utilización de material inoxidable y el menor tiempo posible de exposición a la luz.

Una vez la tableta terminada se embasó inmediatamente, unas muestras en frascos oscuros y otras en frascos transparentes; las primeras retardaron su coloración debido a que el frasco no permitió el paso de la luz que en compañía del aire provoca la coloración de las tabletas; las embasadas en frascos claros aceleraron su pigmentación; a las 20 horas se dejó notar una pequeña opalescencia en las caras de las tabletas que es sinónimo de la coloración inicial.

Fórmula No. 3

Para 1000 tabletas

Acido ascórbico	250	gr.
Dextrina blanca	25	gr.
Lactosa	15	gr.
Talco	20	gr.
Estearato de zinc	10	gr.
Mucilago de acacia	c.s.	

En esta preparación el granulado quedó de un aspecto aparentemente bien no prestó mucha resistencia al granularse, y tuvo también el porcentaje de polvillo para una buena tableta después de su tamización. En cuanto a su firmeza se presentó en una forma normal, lo mismo que el aspecto de la tableta, en sus caras hay uniformidad de color sin mostrar opalescencia, pero la dificultad manifiesta en estas tabletas es la poca absorción de agua para su desintegración.

La causa de que estas tabletas prestan resistencia a desintegrarse está en que no tiene un adecuado desintegrante porque la goma de algodón que se le ha puesto como desintegrante (dextrina), no es excelente como tal, luego que lleva una sustancia diluyente como es la lactosa que mezclado con la dextrina se compacta más.

En cuanto al aglutinante, utilizado es el mucilago de acacia que da buen resultado para la obtención del granulado. Pero en cuanto a la generalidad de la tableta, lo que corresponde a buena presentación y a uniformidad de color es excelente con la dificultad de tener un tiempo de desintegración de 00:17:00 que se considera muy alto.

Este lote de tabletas se desecha por las siguientes causas:

- a) Por su tiempo de desintegración, que no es recomendado.
- b) Por su tiempo de absorción muy lento; y
- c) porque podría darse el caso en el estómago de -- que si se tomaran dos tabletas de una sola vez -- éstas podrían unirse, y si la dosis fuera de 6 a 8 tabletas podría dar una transformación si esta se compactara, en cuanto se refiere a la absorción de medicamentos.

Tamización. En este paso hubo dificultad para uniformizar el granulado, debido a la dureza de este, y al tratar de forzarlo por el tamíz parte del granulado saltaba fuera de éste; esta dureza es causada por la goma de algodón que una vez humedecida y evaporada su agua en forma de granulado, presta resistencia para uniformizarlo, a causa de no utilizar los desintegrantes recomendados, por lo que este ensayo se -- descarta también por no tener una cantidad adecuada de desintegrante.

Fórmula No. 4

Para 1000 tabletas

Acido ascórbico	250.	gr.
Fécula de papa	24.5	gr.
Dextrina	18	gr.
Lactosa	15	gr.
Talco	10.	gr.
Estearato de zinc	2.5	gr.
Mucilago de acacia	c.s.	

Este lote de tabletas ha sido elaborado con ácido - ascórbico corriente, el desintegrante usado en su mayoría es fécula de papa, usando como diluentes lactosa y dextrina; el porcentaje de esta última, da al granulado una firmeza que - cualquier persona podría creer que es un granulado extremada - mente duro, aún usando mucilado de acacia hasta la obtención de una masa adecuada para su granulación; este granulado fue pasado por un disco # 22, la evaporación en la estufa fue de 40 minutos a una temperatura de 45 C.

Luego de pasar el granulado por el tamiz # 12 quedó uniforme con su respectivo porcentaje de polvillo, el produc - to terminado tiene buen brillo, sus superficies bien termina - das, su firmeza obtenida es excelente; a pesar de tener una - dureza excesiva aparente, debido a su compactación en sus fa - ses se ha obtenido una desintegración de 00:06:00 que se con - sidera dentro de los límites normales. La única causa que - afectará estas tabletas será la transformación de color a -- largo tiempo por no haber agregado su respectivo antioxidan - te.

Fórmula No. 5

Para 1000 tabletas

Acido ascórbico recubierto	250.	gr.
Fécula de yuca	42.5	gr.
Lactosa	15	gr.
Talco	10.	gr.
Estearato de zinc	2.5	gr.
Mucilago de acacia	c.s.	

En este ensayo se ha utilizado ácido ascórbico recu

bierto y fécula de yuca, en esta forma, utilizando este desintegrante tendería a cambiar de color rápidamente, pero como se ha usado ácido ascórbico recubierto, la tableta no cambia de color de la misma manera que en el ensayo # 6. De esta manera se logra la preparación de una tableta de buena -- presentación y que no cambia de color pero su costo es muy -- elevado; en cambio las tabletas que se obtienen de la fórmula # 6 son de igual resultado y a un costo relativamente bajo.

La sustancia aglutinante en estas tabletas, ha sido el mucilago de acacia, que da mejores resultados que el -- agua de goma y el porcentaje de desintegrante, es suficiente para obtener una buena absorción de agua dando un tiempo de desintegración de 00:03:00. Además se ha utilizado 15 % de lactosa que actúa como diluyente para dar cuerpo a la tableta; también actúan 10 gr. de lubricante, cantidad que en otras -- fórmulas va en mayor porcentaje, como es la # 3, que esto podría dar repelencia al agua de absorción y 2.5 de estearato de zinc que le da un brillo natural a la tableta.

En otro ensayo # 5-A, donde se utilizó agua de goma, la tableta tuvo una desintegración más rápida, prueba de esto es, que si se utiliza mucilago, hay más lentitud en la desintegración y por supuesto en el poder de absorción. Utilizando agua de goma, se obtiene el mismo poder de granulación que utilizando mucilago, con la ventaja del primero, -- que da las formas vermiculares apropiadas utilizando un tamiz # 14. Otra de las ventajas es que el granulado seca rápidamente por lo que no está expuesto mucho tiempo a la luz, el tiempo de desintegración en esta otra prueba fue de ---- 00:01:40.

Fórmula No. 6

Para 1000 tabletas

Acido ascórbico	250.	gr.
Fécula de yuca	42.5	gr.
Lactosa	15	gr.
Talco	10	gr.
Estearato de zinc	2.5	gr.
Hiposulfito de sodio	1	gr.
H ₂ O de acacia		c.s.

En este ensayo donde se ha utilizado ácido ascórbico corriente y fécula de yuca en una cantidad considerable - que permite una pigmentación rápida de vitamina "C", se ha utilizado según el porcentaje de la fórmula el cual impide que la tableta, estando expuesta a ser cambiada de color debido a sus medios, como es la exposición a los rayos de luz no presenta cambio de color debido al antioxidante usado.

Este antioxidante, no altera la potencia de las tabletas de vitamina "C", de tal manera que este lote de tabletas utilizando la fécula de yuca como uno de los mejores desintegrantes está considerado como uno de los mejores lotes de tabletas ya que tiene una buena presentación por mostrar en sus caras uniformidad de color y tener una buena desintegración de 00:02:00.

Esta fórmula es muy importante ya que con la adición del antioxidante se logra vencer que la tableta de vitamina "C" cambie de color.

Fórmula No. 7

Para 1000 tabletas

Acido ascórbico	250	gr.
Fécula de papa	29	gr.
Almidón de maíz	15	gr.
Lactosa	15	gr.
Talco	8	gr.
Estearato de zinc	2.5	gr.
Bisulfito de sodio	1	
Metilcélulosa	1	%

En esta preparación, se ha utilizado fécula de papa y almidón de maíz en un porcentaje tal que impide que la tableta de ácido ascórbico cambie de color, de esta manera se ha conseguido una tableta de color uniforme debido a la mezcla de almidón de maíz y fécula de papa, donde esta última tiene la propiedad de incorporar el ácido ascórbico en la lactosa y en el almidón de maíz. De esta fórmula se obtiene una tableta en la que es muy difícil observar partículas de ácido ascórbico pigmentadas; en cuanto a la terminación de la tableta es sin brillo exagerado ya que su lubricante no excede del 3 %, fórmula que se ha equilibrado para que sea de fácil desintegración sin darle una presión excesiva resultando una tableta muy bien presentada donde el ácido ascórbico finamente pulverizado se ha incorporado a los desintegrantes y diluentes sin dar ninguna pigmentación a la tableta.

En esta tableta contribuye en dos aspectos que no permiten su cambio de color:

- a) La mezcla de almidón de maíz y fécula de papa; y
- b) el antioxidante.

Para humedecer este granulado se utilizó solución de metilcelulosa al 1 % dando un resultado de granulado bastante frágil, de fácil desintegración y contribuyendo a obtener en su compresión una tableta uniforme en su color. El tiempo de desintegración fue de 00:02:00.

Fórmula No. 8

Para 1000 tabletas

Acido ascórbico	250	gr.
Fécula de yuca	42.5	gr.
Lactosa	15	gr.
Talco	10	gr.
Estearato de zinc	2.5	gr.
Bisulfito de sodio	1	gr.
Solución de glucosa al 45 %	c.s.	

En este ensayo que la fórmula es análoga a la # 6, donde únicamente varía el aglutinante, se observa que la solución de glucosa da una masa de granulado que no presta mucha dureza como cuando se preparan con soluciones aglutinantes de glucosa al 50 %. De este modo se ha obtenido un granulado que puede llamarse excelente porque se ha buscado la mejor manera y no caer en lo corriente. El margen en que se citan los aglutinantes de glucosa es del 25 al 50 %; agregando la solución al 45 % se obtiene un cálculo total de aglutinante agregado de 22.5 gr.

Haciendo otros ensayos a un porcentaje máximo se obtuvo un granulado con demasiada dureza debido al exceso de glucosa que al evaporarse el agua de la solución da un granulado demasiado refinado y que presenta los inconvenientes de:

- a) Tarda su secamiento en la estufa.
- b) Da un granulado que presta dificultades de tamización que por ser duro salta del tamíz.
- c) No da el porcentaje de polvillo para poder obtener una tableta de peso uniforme.
- d) La tableta presenta sus caras con mucha firmeza pero no con uniformidad que debería tener si el granulado no fuera resistente, es decir, que la tableta se presenta con unas regiones más opacas que otras en cualquiera de sus caras.
- e) Estas tabletas tienen mayor tiempo de desintegración por el exceso de aglutinante el cual fue de 00:10:00.

Así como este ensayo se hicieron 4 más.

- 1- Utilizando 45 gr. de glucosa y cantidad suficiente de agua para obtener una masa adecuada para su granulación pero esta presentó demasiada firmeza en su granulado.
- 2- Utilizando 35 gr. de glucosa y cantidad suficiente de agua y siempre se obtuvo el granulado demasiado duro.
- 3- Utilizando 30 gr. de glucosa y cantidad suficiente de agua el granulado no prestaba demasiada dureza pero no daba el 10 % de polvillo que debe tener un granulado para la obtención de una buena tableta.
- 4- Utilizando 22.5 gr. de glucosa que resultó adecuado para esta fórmula.

DETERMINACION DE PROBLEMAS QUE PRESENTA
LA VITAMINA "C".

1- PROBLEMA DE MATERIA PRIMA.

- a) Aglutinantes.
- b) Desintegrantes.

2- MAQUINARIA.

- a) Mezcladora.
- b) Amasaladora.
- c) Granuladora.

3- ENVASADO Y EMPACADO.

PROBLEMA DE MATERIA PRIMA.

El ácido ascórbico es una sustancia fácilmente oxidable por lo cual presenta muchos problemas; se destruye rápidamente en soluciones acuosas, por el oxígeno del aire y - la luz o fracción ultravioleta; lo mismo sucede con iones de metales pesados, así como en presencia de álcalis.

Para reducir esta sensibilidad de la vitamina "C"- a influencias externas, y descartar así en lo posible la acción de factores que disminuyen su estabilidad, puede recurrirse de una envoltura protectora. El compuesto utilizado para hacer la película envolvente es fisiológicamente inerte. En el conducto gastroentérico, el ácido ascórbico queda li-

bre en su integridad de la capa defensiva, sin el menor detrimento del efecto vitamínico propio.

El ácido ascórbico recubierto, se presta especialmente para elaborar preparaciones farmacéuticas secas como tabletas y otros.

El ácido ascórbico debe preservarse de la luz y la humedad en sitio fresco y bien tapado, ya sea en forma corriente de ascórbico o en las diferentes preparaciones farmacéuticas.

AGLUTINANTES.

Los aglutinantes empleados en estos lotes de tabletas, han sido la acacia, la glucosa y la metilcelulosa. Esta última presenta menos posibilidad de que proliferen en el granulado hongos o bacterias si es que por un descuido hubiera quedado humedad en el granulado.

El aglutinante de glucosa produce un granulado de fácil deformación, este debe tratarse con mucho cuidado porque no presta resistencia cuando es pasado por el tamíz, y si éste se maltrata mucho, da un exceso de polvillo el cual afecta en la elaboración de las tabletas.

La obtención de granulados preparados con acacia, cuando es usada en forma de mucílago, a pesar de tener una coloración un poco oscura, se diluye tanto en la masa para granulado que no traduce ninguna manifestación de color; en cambio se obtiene un buen granulado con una buena firmeza y con facilidad de secado al ser puesto en la estufa; aún en las fórmulas donde se ha utilizado agua de goma ha dado bue

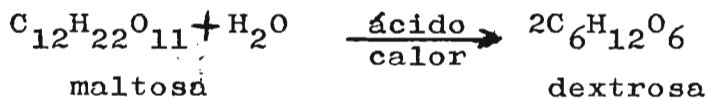
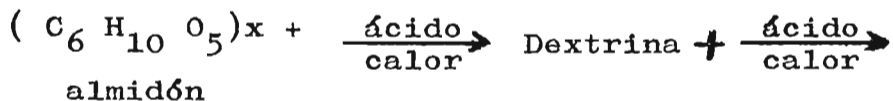
nos resultados y ésto es debido al arabano y galactano que contiene la acacia. En cuanto se refiere a la firmeza de -- granulado en las fórmulas donde se ha utilizado agua de goma, se ha obtenido un tiempo de desintegración de 00:02:00 y en los lotes preparados con mucílago se ha obtenido mayor tiempo de desintegración, por lo que se deduce que, con agua de goma, no solo se obtiene menor tiempo de desintegración, sino también, menor tiempo de absorción.

DESINTEGRANTES.

Los desintegrantes deben ser compatibles con la sustancia medicinal y demás excipientes y con el suficiente poder de adhesión, sin llegar a impedir su posterior disgregación. Además debe adecuarse la coloración del desintegrante que para estas preparaciones deben ser desintegrantes blancos como fécula de almidón, de papa y dioscorea. Esta última es una de las más blancas, y se desechan las féculas de yampa y bahú que presentan una coloración idéntica al Veegum, por lo que no se deben utilizar para la preparación de tabletas de vitamina "C", ya que transmiten una coloración hueso canelo. Entre los desintegrantes modernos puede usarse la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa; y entre los almidones se utilizan, en este caso, el de maíz y la goma de almidón, que para que de buenos resultados, debe de ir mezclado con otro desintegrante. Hay otro gran número de desintegrantes que se pueden utilizar en tabletas oscuras debido a que en esas tabletas no se necesita un desintegrante -- blanco y en esos casos puede utilizarse el Veegum y la fécula de yampa y bahú donde éstos casos la sustancia desinte-- grante ejerce un buen papel y no se hace caso a su coloración.

El almidón se encuentra muy extendido en el reino-vegetal. Constituye alrededor del 75 % del maíz; del 20 % de las patatas; del 65 % del trigo y del 75 % del arroz. -- Los almidones de distintos orígenes vegetales, difieren en sus propiedades físicas, pero todos ellos dan glucosa en su hidrólisis total.

Es un polisacárico que pertenece al grupo de las -glucosanas, es decir que por hidrólisis dan únicamente glu- cosa, como producto final.



MAQUINARIA.

En la elaboración de las tabletas se utiliza un ma- terial de acero inoxidable, ya que el de hierro corriente o de hierro colado está propenso a oxidación que si no se tie- ne el debido cuidado en la limpieza de estos paratos, los - lotes de las tabletas se tendrían que descartar por salir - con una mancha de óxido originado al usar material inadecua- do. En la elaboración de tabletas de ácido ascórbico no -- puede utilizarse cualquier material de que estén construi-- dos los aparatos porque si no son de material inoxidable -- ocasionan muchos problemas.

a) MEZCLADORA.

La mezcladora utilizada es de material plástico en donde se añaden los ingredientes activos con su desintegrante y diluyente en forma seca.

b) AMAXALADORA.

Esta máquina está fabricada con acero inoxidable y únicamente tiene en sus ejes de rotación unos retenedores de hule que no permiten el paso de la sustancia lubricante al medicamento a amalaxar. El único inconveniente que puede -- ocurrir en un cambio de coloración en la masa, podrá ser en el deterioro de los retenedores de hule, ya que estos pueden transmitir partículas de hule que ennegrecerían a la tableta.

c) GRANULADORA.

También ésta debe estar constituida de material -- inoxidable y pasarse lo más rápido posible para obtener las formas vermiculares porque la fricción de la masa en el disco, si no es material inoxidable, el granulado sale manchado, adquiriendo una coloración canelo-achiote.

d) ESTUFA.

El granulado debe ser recogido en bandejas que de-- ben tener papel mantequilla, ya que al utilizar otra clase -- de papel podría amarillar el mismo. La temperatura que debe permanecer en la estufa debe ser entre 40 y 50 grados Centígrados con corriente de aire caliente removible, y para te--

ner mayor seguridad de que el granulado ya no tiene humedad-- se utiliza papel indicador de humedad. Una vez el granulado seco se pasa a lo siguiente:

e) TAMIZACION.

En la tamización que es el proceso final de la uniformización del granulado y donde debe de incluirse la lubricación, el problema que afectaría sería la utilización de tamices de acero corriente o de algún otro material que afectaría la uniformización del granulado contra la malla. Otro -- problema que puede existir en este paso sería la de uniformización del granulado con mucha resistencia. Esto podría interromper en dos causas:

- I.- En hacer difícil la tamización debido a que el granulado puede saltar en el tamíz y desperdi-- ciarse.
- II.- No se obtendría un granulado con el porcentaje indicado de polvillo (10 %), por lo que se debe tomar muy en cuenta que el granulado haya -- sido bien elaborado desde el momento de agre-- gar el aglutinante; de que no tenga exceso de-- humedad, para que las formas vermiculares no -- se compacten y poder obtener un granulado que-- no se resista a pasar por el tamíz.

ENVASADO Y EMPACADO.

Una vez obtenido el producto terminado tienen que -

recogerse en envase oscuro y poner, adherido al tapón, o en cualquier otra forma una sustancia que absorva la humedad, - esto tiene que hacerse cuando la tableta desnuda, se envase en frasco pequeño o envase hospitalario. En estos casos -- siempre hay que dejar la muestras correspondientes para su - debido control de coloración y pureza; también se pueden -- guardar en empaque metálico que es donde menos probabilidad tiene una tableta de poder cambiar de color y nunca dar le envoltura a la tableta con papel transparente ya que de esa manera no conserva su color original pues las tabletas reaccionan con los fotones que atraviesan las paredes del - envase ya sea de vidrio, celofán o plástico.

En cuanto a su apariencia, estos empaques claros dan mayor atracción pero aceleran la reacción de coloración en las tabletas, por lo que no debe encelofanarse ninguna - tableta de ácido ascórbico.

CORRECCION A LA TECNOLOGIA

Anteriormente se elaboraron las tabletas de vitamina "C" por doble compresión, o sea por compresión en seco para evitar que el ácido ascórbico no estuviera en contacto con el agua y así evitar la aceleración en el cambio de color de las tabletas. Así ocurrió también con otras sustancias como la tiamina, aspirina y barbital sódico que al prepararse por vía húmeda presentaban alteraciones. Luego hubo correcciones para preparar granulados en húmedo cuando se trabajan con tiamina y aspirina; pero existe el problema que al agregarle el aglutinante por esta vía las tabletas de ácido ascórbico aceleran su acción oxidante y por lo tanto se modifican. Por este caso se desechó el proceso de granulación en húmedo y se han venido trabajando por doble compresión para obtener las tabletas de ácido ascórbico que aunque el proceso es más largo se ha conservado por más tiempo sin cambiar de color; pero todo este trabajo que se creía necesario para la obtención de este tipo de tabletas se descarta al agregar a estas fórmulas sustancias antioxidantes y de esta manera se pueden hacer los granulados por vía húmeda sin que exista transformación de principio activo ni alteración de color en la tableta.

También el estudio de los excipientes empleados contribuyen mucho a que la tableta acelere su coloración, como es el caso de usar integrantes de fécula de patata que facilita el amarillamiento de las tabletas a pesar de que éste actúa como uno de los buenos desintegrantes y que colabora a permanecer por mucho tiempo la estabilidad de muchos compuestos; más en la elaboración de las tabletas de ácido ascórbico se desecha por la causa anterior.

En otros ensayos donde se ha agregado fécula de yuca, el cambio de color no es marcado; la tableta tiene mayor tiempo de estabilidad. Si se refuerza esta estabilidad con un antioxidante como el bisulfite de sodio o hiposulfito de sodio, la tableta permanece por mucho más tiempo en su coloración natural y por supuesto sigueiendo los pasos mencionados anteriormente, acerca de el envasado y el empecado.

ANTIOXIDANTES.

Son sustancias oxidables que introducidas en un medio en que tiene lugar un proceso oxidativo, desvían su curso y neutralizan sus efectos.

La participación de los antioxidantes es activa; su eficacia está ilimitada por el tiempo e intimamente ligadas con el conjunto de medidas de prevención que se tomen.

Existe una óptima proporción para cada antioxidante por encima de la cual los resultados que se obtienen son inferiores e incluso contra-productentes. Los antioxidantes actúan en muchos casos inhibiendo los efectos debidos a la irradiación, los pigmentos e incluso influyen sobre ciertas actividades fermentativas.

PROPIEDADES PRINCIPALES

- 1) Efectiva y prolongada capacidad antioxidativa;
- 2) Solubilidad o fácil dispersibilidad en las concentraciones utilizadas;
- 3) Atoxicidad por su mínima concentración y modo de empleo;

- 4) No modifica los caracteres del preparado (color, olor, sabor).
- 5) Costo reducido.

Es evidente que la adición de un antioxidante como el bisulfito de sodio U.S.P. en algunas de las fórmulas preparadas Nos. 6, 7 y 8 ha dado muy buenos resultados. Son ta ble tas que no se han pigmentado y permanecen inalteradas desde el momento de su elaboración.

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

Las conclusiones de este trabajo se agrupan así:

- 1- Desintegrantes empleados.
- 2- Uso de aglutinantes.
- 3- Uso de antioxidantes.

1- DESINTEGRANTES EMPLEADOS.

El provecho obtenido con estos, es referido al estudio comparativo hecho de los distintos desintegrantes, encontrando como eficaz la mezcla de éstos; siendo la mejor la -- mezcla de almidón de maíz y fécula de papa. El promedio de desintegración de varios lotes fue de 00:02:00. El estudio hecho de la mezcla de éstos desintegrantes dió un resultado en el cual la tableta se disgrega en partículas pequeñas capaces de atravesar una malla metálica de 10 hilos por pulgadas; lógico es en este caso que si la desintegración promedio fue de 00:02:00 comparada con otro lote que tuvo un tiempo de desintegración de 00:20:00, vale observar el tiempo de desintegración que es más rápido contra la velocidad de disolución que es lo más importante para que el medicamento que contiene una tableta sea absorbido rápidamente por el organismo.

Según el estudio hecho en este lote de tabletas se ha logrado obtener un tiempo mínimo de desintegración y a su vez la velocidad de disolución. En este lote de producto finalizado en que se usó fécula de papa, se logró obtener al -- mínimo el tiempo de desintegración aún teniendo en contra la

amenaza que produce la fécula de papa en el amarillamiento de las tabletas. Para eso se hizo uso del artificio de utilizar un antioxidante dando mejor resultado el bisulfito sólido U.S.P. que no tiene ningún poder acumulativo y se elimina fácilmente por la orina.

En lo que corresponde a desintegrantes que por su constitución química tienen coloración, no los ensayamos porque hubieramos obtenido tropiezos con las pigmentaciones de las tabletas y lo que hemos perseguido es el de obtener tabletas blancas.

Otro record de desintegración obtuvimos con la solución de glucosa al 45 % y la de metilcelulosa al 01 % que son comparables con el agua de goma que dá granulados de buena forma y de una dureza regular.

2- USO DE AGLUTINANTES.

El empleo de los aglutinantes en la elaboración de las tabletas es muy importante. De ellos dependen varias propiedades físicas correspondientes a las tabletas, ya que hay clases de aglutinantes que refinan en demasía la formación vermicular y por consecuencia esto redundaría en perjuicio de un granulado normal que se caracteriza por su porcentaje adecuado de polvillo, el cual no se obtendría si se utilizara un aglutinante fuerte.

En el presente trabajo se hizo un estudio de aglutinantes fuertes (concentración) contra porcentaje de desintegración y encontramos la mejor solución en la mezcla de desintegrantes de fécula de papa y almidón de maíz y en otra

fórmula utilizando fécula de yuca y disminuyendo el aglutinante. Para este último caso, en lugar de mucílago usamos agua de goma que tiene la propiedad de formar un granulado que da una desintegración más rápida de las tabletas y también se disuelven con mayor velocidad.

El ensayo de estos aglutinantes da resultados para la obtención de una buena friabilidad y **haciendo** las pruebas de rotación de un lote de tabletas en un bombo de grageas -- con un tiempo de duración de cuatro horas el deterioro sufrido fue únicamente de un 5 %. Sufrieron bruñimiento en sus dos fases planas y en lo correspondiente al grosor. Este deterioro es explicable ya que un número tan reducido en un tiempo largo de rotación sufriera tal deformación que consideramos que es debido a la falta de presión que dichas tabletas no alcanzaron a obtener su volumen indicado por haber sido las últimas en comprimirse.

3- USO DE ANTIOXIDANTES.

Esta sustancia en solución no manifiesta ninguna alteración de color y es agregada en el momento y en el mismo vehículo en que se disuelve el aglutinante. Se hace de esta manera para tener seguridad de que a toda la masa de medicamento se le incorpore de una manera homogénea parte del antioxidante, ya que no tiene la misma capacidad de disolución, si éste se agregara finamente pulverizado en forma seca; es por eso que lo indicado es disolverlo en una parte -- del solvente que se utiliza para el aglutinante.

Del trabajo efectuado de todas las prácticas y según los diferentes tiempos de desintegración obtenidos en -- los lotes de tabletas, se concluye finalmente que la fórmula

a emplearse debe ser la No. 6 como sigue:

Para 1000 tabletas	
Acido ascórbico	250. gr.
Fécula de yuca	42.5 gr.
Lactosa	15 gr.
Talco	10. gr.
Estearato de zinc	2.5 gr.
Hiposulfito de sodio	1 gr.
Agua de acacia	c.s.

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

1. LACHMAN, L. y SUYDAM, W. L. Jr., "METHOD FOR PREPARING - TABLETS GRANULATIONS", U. S. (1960).
2. MARTIN, Cook, LEAULLEN, Osol., Tice, Van Meter, "FARMA-- CIA PRACTICA DE REMIGTON", Hispanoamericana, Barcelona. Segunda Edición.
3. MARTIN, Eric W., HUSA'S "FARMACEUTICAL DISPENSING", Sixth Edition Mack, (1966), Chapter 6.
4. MERCK, Darmstadt E., "VITAMINA C", Folletos.
5. "PHARMACOPEA AMERICANA", University Society, New York. - Tomos XV y XVI.
6. POZO, A. del, "ENCICLOPEDIA FARMACEUTICA", Científico-Me dica, Barcelona, España. Tomo de Farmacotec- nia.
7. SINOTTS, Paul, "TABLETING CONTROLS", Drug and Cosmetic - Industry Magazine, Sept., (1969), Col. 105 - No. 3.
8. SOLER y BATTLE, Enrique, Dr., "MEDICAMENTA", Labor S. A. Tomo II p. 486.
9. "TABLET MANUFACTURE", Journal of the American Pharmaceu- tical Association, Dec., (1969).

10. WINHELM, Fetts, "MAQUINAS ROTATIVAS DE GRAN RENDIMIEN--
TO", Litho U. S. A., Ultima Edición.
11. WRAY, Paul E., "INSTRUMENTOS ROTARIOS DE MAQUINAS TABLETEADORAS" Drug and Cosmetic Industry Magazine, Sept., (1969), Col. 105 No. 3.